



ÚSTAV FARMAKOLÓGIE

Centrum excelentnosti – CEX SEPO

prednosta: prof. MVDr. Ján Mojžiš, DrSc.

ÚF LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 66 Košice

tel.+421 (055) 2343485, IČO: 00397768

e-mail: jan.mojzis@upjs.sk, <http://www.upjs.sk/lekarska-fakulta/>

OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu PharmDr. Mareka Mát'úša, PhD.

„Fosforylácia proteínov ako regulačný mechanizmus v patoetiológii srdcového zlyhávania.“

Posudok podáva:

Prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.

Ústav farmakológie UPJŠ LF

Trieda SNP 1

040 11 Košice

Kardiovaskulárne ochorenia stále ostávajú najčastejšími príčinami úmrtí v ekonomicky rozvinutých krajinách. Príčiny a následné spôsoby prevencie a terapie zlyhávajúceho srdca sú v súčasnosti naďalej nedostatočne známe, čo podčiarkuje potreby neustáleho bádania v tejto oblasti. Vzhľadom na to je zvolená téma viac ako aktuálna.

Podkladom habilitačnej práce je rozsiahly experimentálny materiál, čo dokazuje vedecké schopnosti habilitanta. Teoretické pozadie, ako aj diskutované dosiahnuté výsledky a závery svedčia o jeho pedagogických schopnostiach vysvetliť zvolenú tému a vyvodíť z nej logické závery.

Predložená habilitačná práca má 147 strán. Celý spis je koncipovaný do kapitol, vrátane časti s citovanou literatúrou. Skladá sa z niekoľkých základných častí. Vo vlastnom texte, ktorý je komplexne venovaný problematike, je najdôležitejšou teoretická časť, ktorá je rozdelená do 5 kapitol a viacerých podkapitol. Tieto podkapitoly sa podrobne zaoberajú mechanizmami transkripčných pochodov z pohľadov všeobecnej regulácie aj regulácie v kardiomyocytoch. Hlavný dôraz je kladený na cAMP-závislé procesy cez CREB, CREM a riadenie fosforylácie

a defosforylácie proteínov jednotlivých štruktúr na subcelulárnej úrovni. V spise sú uvádzané dva ciele práce. Tie sú dobre definované s jasne nasmerovaným záujmom o experimentálne overenie vplyvu špecifických a navzájom kooperujúcich molekulových mechanizmov a signálnych dráh v procese zlyhávania srdca. Jedná sa konkrétne o 1) vplyv inhibície PP1 na rozvoj srdcového zlyhania a 2) význam transkripčných faktorov CREB a CREM etiopatogenéze srdcového zlyhania.

V teoretickej časti práce je použitých niekoľko grafov a tabuliek, ktoré sa spolu s obrázkami nachádzajú následne hlavne v publikovaných článkoch a vhodne dopĺňajú text. Kapitola „Metódy a výsledky“ je vložená ako súbor 7 prác publikovaných v rokoch 2002 – 2009 *in extenso* v odborných periodikách. Zaradené práce sa zaoberajú už tradične popisom metódik, výsledkov a z nich vyplývajúcich záverov. Nakoľko tieto práce boli publikované v renomovaných časopisoch a prešli takto prísny recenzným konaním, je na mieste len konštatovať ich primeranú odbornú, metodickú a výsledkovú úroveň. Dosiahnutie vytýčených cieľov je samozrejme jasne dokumentované v záveroch každého publikovaného článku. Problematika je do podrobností rozobratá v diskusii, ktorá nasleduje za vloženým súborom prác. V závere nakoniec autor stručne zhrnul výsledky celého svojho experimentálneho snaženia v spolupráci s ďalšími kolegami.

K habilitačnej práci mám nasledovné pripomienky:

- Po formálnej stránke je práca napísaná veľmi dôsledne až na menšie prehrešky vo forme preklepov (napr. na str. 22 – expresiia, 36 – protínom, , 39 – koncentrácii namiesto koncentrácie, 120 – rychlosti, 122 - ...naznačujú. Že..., 128 – následny) a možno niektorých ďalších, ktoré som si nevšimol.
- **Patoetiológia vs etiopatogenéza** - napriek skutočnosti, že sa významovo jedná v podstate o totožný termín, v slovenskom lekárskom nazvosloví sa s najväčšou pravdepodobnosťou častejšie používa slovná forma **etiopatogenéza**.

Z informácií v habilitačnej práci vyplývajú aj moje nasledujúce otázky:

- Selektívna inhibícia PP1 exprimovaným I-2¹⁴⁰ normalizuje zvýšenú fosfatázovú aktivitu, obnovuje utlmenú srdcovú funkciu, znižuje rozvoj myokardiálnej hypertrofie a mortalitu. Tieto pozitívne účinky na činnosť srdca nie sú dôsledkom zvýšenej stimulácie jeho funkcií, ale inhibíciou defosforylácie kľúčových proteínov a tým predĺžením ich aktivácie a účinku. Existuje teda predpoklad, že srdce nepracuje len lepšie, ale aj ekonomickejšie a šetrnejšie. Odrazí sa to aj napr. v spotrebe kyslíka, makroergických fosfátov, prípadne v zmenách niektorých iných ukazovateľov konzumácie energie kardiomyocytmi? Má tento proces nejaké spoločné črty so zvýšením inotropie pri súčasnom šetrení energie po srdcových glykozidoch (digoxín)?
- Na druhej strane je, podľa Vašej hypotézy, fosforylácia (a tým inaktivácia) I-2 v patologicky stimulovanom myokarde potrebná na prevenciu hemodynamického zlyhania, pretože dlhodobá, neregulovateľná inhibícia PP1 má negatívny efekt podobný chronickej stimulácii β -receptorov. To by znamenalo aj neekonomickú prácu srdca so zvýšenými nárokmi na spotrebu kyslíka a energie. Kde by mohla byť situovaná hranica medzi pozitívnym (benefičným) a negatívnym (vyčerpávajúcim) účinkom inhibítorov fosfatáz (v tomto prípade PP1) pri ich terapeutickom použití ochrany zlyhávajúceho myokardu? (Čiastočne vysvetľované na nasledujúcej strane – s. 124).
- Zmenenú expresiu proteínov kontraktilného aparátu kardiomyocytov a energiu produkujúcich mitochondriálnych enzýmov spomínate aj v dôsledku inaktivácie CREM. Táto inaktivácia sa zdá byť v intracelulárnom prostredí myokardu priaznivá. Aký je teoretický odhad jej dopadu na expresiu mitochondriálnych ATP-syntáz, dehydrogenáz a pod., v súvislosti s tvorbou energetických zásob myokardu?
- Prekvapujúcim zistením je, že z množstva citovanej literatúry sa v habilitačnej práci nenachádza ani jedna citácia z posledných rokov (za 5 rokov - roky 2015 až 2019, autor uvádza 3 citácie z r. 2015 a 3 z r. 2017, pričom z rokov 2016, 2018 a 2019 nie je citovaná

žiadna práca). U človeka, ktorý sa hlbšie nezaobrá danou problematikou by to mohlo vyvolať dojem, že sa celkom stratil záujem o danú oblasť výskumu v celosvetovom meradle. Je to naozaj tak?

Záver:

Po dôkladnom rozbere a posúdení predloženej habilitačnej práce môžem prehlásiť, že PharmDr. Marek Máťuš, PhD. jednoznačne preukázal vedecko-pedagogické schopnosti, ktoré ho oprávňujú k získaniu vedecko-pedagogického titulu docent. Predložený habilitačný spis spĺňa všetky podmienky pre prijatie na obhajobu, a preto odporúčam, aby bol po úspešnej habilitačnej prednáške a obhájení téz habilitačného spisu udelený PharmDr. Marekovi Máťušovi, PhD. vedecko-pedagogický titul docent v študijnom odbore 7.3.2 farmakológia.

V Košiciach, 23. 1. 2020

Prof. MUDr. Ladislav Mirossay, DrSc.