



## OPONENTSKÝ POSUDOK

habilitačnej práce **Ing. Márie Chomovej, PhD.** s názvom:  
**„Mitochondriálna dysfunkcia v etiopatogenéze ischemickej mozgovej príhody a diabetickej encefalopatie“**

---

Na základe vymenovania oponentkou habilitačnej práce Ing. Márie Chomovej, PhD., odbornej asistentky z Ústavu lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LF UK v Bratislave v odbore habilitačného konania lekárska, klinická a farmaceutická biochémia s názvom „Mitochondriálna dysfunkcia v etiopatogenéze ischemickej mozgovej príhody a diabetickej encefalopatie“, pripisom pani prof. MUDr. Andrey Čalkovskej, DrSc., dekanke Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave (60/Fr/2020 C VI/1) zo dňa 19. októbra 2020 som vypracovala predkladaný oponentský posudok v zmysle Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z. z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor.

Ing. Mária Chomová, PhD., vypracovala habilitačnú prácu na tému „Mitochondriálna dysfunkcia v etiopatogenéze ischemickej mozgovej príhody a diabetickej encefalopatie“, ako súčasť habilitačného konania v odbore lekárska, klinická a farmaceutická biochémia. Prácu predložila ako súbor publikovaných vedeckých prác doplnený komentárom v zmysle §1 ods. 3, písm. c) Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z. z.

### Aktuálnosť zvolenej témy habilitačnej práce

Tému habilitačnej práce hodnotím ako vysoko aktuálnu, nakoľko vychádzajúc zo súčasných prognóz nárastu výskytu neurologických ochorení v budúcnosti, je výskum, zameraný na poznanie patogenézy, možností diagnostiky a terapie, viac ako potrebný. Celosvetovo vyšší podiel na úmrtiach z neurologických ochorení predstavujú hemoragické a ischemické mozgové príhody, teda cerebrálne ochorenia v porovnaní s neurodegeneratívnymi ochoreniami ako sú demencie vrátane Alzheimerovej choroby. Nepriaznivý trend incidencie mozgovej príhody u pacientov s *diabetes mellitus* 2. typu podporuje stúpajúca prevalencia obezity a metabolického syndrómu. Autorka práce študovala funkciu mitochondrií v bunkách mozgového kortexu a hipokampu v podmienkach ischemicko-reperfúznej mozgovej príhody a diabetickej encefalopatie hodnotením bioenergetického metabolizmu, funkcie dýchacieho reťazca, prítomnosti oxidačného stresu a aktivácie apoptózy.

### Zvolené metódy spracovania habilitačnej práce

Metódy použité pri experimentálnej časti práce boli vhodne zvolené a umožnili prácu na hľadavčích animálnych modeloch globálnej ischemie a reperfúzie ako aj farmakologicky

---

**KOSTECKÁ Zuzana, doc. MVDr., PhD. (vedúca)**

☎ +421 915 984 621      ✉ zuzana.kostecka@uvlf.sk  
Ignáčová Viera, Ing. (sekretariát)  
☎ +421 915 984 612      ✉ viera.ignaczova@uvlf.sk  
<http://www.uvlf.sk>

IBAN: SK42 8180 0000 0070 0007 2225  
SWIFT: SPSRSKBA  
IČO: 00397474  
IČ DPH: SK2020486699



indukovaného *diabetes mellitus*. Na dosiahnutie cieľov autorka práce použila širokú škálu analytických metód počnúc subcelulárnou izoláciou mitochondrií, stanovením markerov funkcie dýchacieho reťazca, oxidačného stresu, enzýmových aktivít, končiac elektroforetickými, chromatografickými metódami vrátane Western blottingu. Získané výsledky vyhodnotila vhodne zvolenými štatistickými analýzami.

#### Splnenie sledovaných cieľov

Všetky vytýčené ciele habilitačnej práce v štyroch oblastiach: funkcia dýchacieho reťazca (1); úloha antioxidantného systému (2); aktivácia apoptózy mitochondriálne závislou cestou (3) a klinické humánne štúdie (4) v dvoch cerebrovaskulárnych patológiách (akútnej – ischemicko-reperfúznej príhody a chronickej – diabetickej encefalopatie) boli splnené.

#### Dosiahnuté výsledky habilitačnej práce

Autorka habilitačnej práce dosiahla mnohé originálne výsledky v štúdiu ovplyvnenia funkcie mitochondrií cerebrovaskulárnymi patológiami:

1. Ischemická fáza mozgovej príhody spôsobila inhibíciu komplexu I dýchacieho reťazca v kortexe a hipokampe, pričom reoxygénácia reaktivovala komplex I dýchacieho reťazca. Komplex IV dýchacieho reťazca reagoval na ischemiu inhibíciou len v hipokampe, k jeho reaktivácii došlo až v neskorších reperfúzných intervaloch, čo naznačuje, že komplex IV vykazuje vyššiu citlivosť na akútny metabolický útok.
2. *Diabetes mellitus* inhiboval komplex I dýchacieho reťazca v kortexe podobne ako mozgová príhoda. Na druhej strane spôsobil hyperaktiváciu komplexu IV dýchacieho reťazca, čo môže predstavovať kompenzačný mechanizmus transportu elektrónov cez inhibovaný komplex I respiračného reťazca.
3. *Diabetes mellitus* indukoval aj zmeny v zastúpení mastných kyselín v molekule kardiolipínu, špecifického fosfolipidu vnútornej mitochondriálnej membrány – podiel nenasýtených mastných kyselín z radu n-3 (C20:5, C22:6) a z radu n-6 (C18:2, C20:4) klesal a podiel nasýtených mastných kyselín stúpal, čo spôsobilo nielen štruktúrne, ale aj funkčné zmeny vnútornej membrány mitochondrií.
4. Klinická štúdia akútnej mozgovej ischemickej príhody u pacientov potvrdila spustenie oxidačného stresu, čo bolo dokázané najvýraznejšími zmenami v hodnotách markerov oxidačného stresu počas prvých 7 dní. Po odznení akútnej fázy sa vychýlené hodnoty markerov normalizovali s výnimkou aktivity katalázy a superoxidodismutázy, ktoré boli signifikantne zvýšené aj po troch mesiacoch od mozgovej príhody.
5. Oxidačný stres bol spúšťačom apoptózy v hipokampe prostredníctvom p53 transkripčne nezávislej mitochondriálnej cesty už po 3 hodinách reperfúzie. Neuróny hipokampu boli schopné aktivovať ochranné adaptačné mechanizmy blokovaním translokácie p53 do mitochondrie.



### Prínos habilitačnej práce pre ďalší rozvoj vedného odboru

Prínos pre ďalší rozvoj vedy a prax spočíva v získaní nových poznatkov, ktoré sú originálne a cenné pre rozvoj základného výskumu vo vednom odbore a využiteľné aj v praxi. Ide hlavne o využitie animálnych modelov pri štúdiu mechanizmu poškodenia mozgových štruktúr pri neurovaskulárnych a neurodegeneratívnych ochoreniach na subcelulárnej a molekulovej úrovni. Výsledky práce sú aplikovateľné hlavne v oblasti štúdia možností diagnostiky a monitorovania vývoja a progresie neurodegeneratívnych ochorení zapríčinených neurovaskulárnymi patológiami, ako aj v oblasti vývoja nových terapeutických prístupov.

### Formálna stránka habilitačnej práce

Habilitačná práca je spracovaná na 183 stranách textu, vhodne doplneného ôsmimi obrázkami. Je súborom deviatich publikovaných prác autorky v anglickom jazyku v rokoch 2009 – 2017, pričom tri z nich majú charakter prehľadného článku a zvyšných šesť predstavuje pôvodné vedecké publikácie v renomovaných vedeckých časopisoch. Tieto boli podrobené náročným recenzným konaniam redakciami príslušných vedeckých časopisov, z čoho vyplýva, že moja úloha oponentky je uľahčená. Sústredila som sa na posúdenie habilitačného spisu po formálnej a syntetickej stránke jeho obsahu.

Okrem úvodu práca je členená do desiatich kapitol – charakteristika cerebrovaskulárnych ochorení (1); etiopatogenéza mitochondriálnej dysfunkcie v CNS (2); cerebrovaskulárne ochorenia a oxidačný stres (3); horméza versus apoptóza (4); ciele habilitačnej práce (5); použité metódy práce (6); závery (7); súčasné a budúce perspektívy vednej disciplíny (8); referencie (9) a zoznam vlastných prác, ktoré sú predmetom spojovacieho textu (10) v počte deviatich príloh. Podkladom pre vypracovanie komentára k súboru publikovaných prác bolo 197 literárnych zdrojov, pričom 70% z nich bolo publikovaných v rokoch 2011 – 2020, čo dokazuje vysokú aktuálnosť autorkou spracovávanej literatúry.

Text práce je písaný po odbornej stránke logicky, nadväzujúco, s výborným citom pre syntézu výsledkov a vyslovenie všeobecných záverov. Práca je napísaná v zásade jazykovo a štylisticky na vysokej úrovni, miestami pod vplyvom odbornej terminológie, prípadne slovosledu anglického jazyka. Ide o nepresnú terminológiu, napr. reaktívne kyslíkové radikály, pričom do skupiny ROS (reactive oxygen species) patria aj molekuly (peroxid vodíka), teda vhodnejší preklad je reaktívne formy kyslíka, alebo ťažkopádna formulácia, napr. diabetická encefalopatia, v báze ktorej je tiež prítomný metabolický komponent.

Po formálnej stránke spis je spracovaný precízne, pôsobí úhladným dojmom. Aj napriek tomu sa však do textu dostali drobné nepresnosti a preklepy, ktoré som si dovoľila vyznačiť ceruzou priamo do tlačenej formy práce. Ich výskyt bol sporadický a neovplyvnil kvalitu práce tak po obsahovej ako aj formálnej stránke. Ide o nedostatky ako je napríklad neuvedenie všetkých použitých skratiek do ich zoznamu (HPA, IGF, FGF, BDNF, NGF, NT-3, BBB), nesprávne používanie interpunkčných znamienok (čiarok, dĺžňov), nesprávne skloňovanie a podobne.



Pripomienky, otázky a poznámky k habilitačnej práci

K habilitačnej práci nemám zásadné pripomienky, na autorku mám nasledujúcu otázku:

1. Je všeobecne známe, že glutamátcysteínligáza (EC 6.3.2.2) katalyzuje prvú reakciu syntézy glutatiónu, pričom využíva dva substráty L-glutamát a L-cysteín za spotreby ATP. Na str. 29 na obr. 6 však uvádzate ako substrát L-glutamín. Ako si vysvetľujete tento fakt? Jedná sa o nejaké špecifikum reakcie syntézy glutatiónu v bunkách centrálného nervového systému?

Záver

Posudzovanou habilitačnou prácou Ing. Mária Chomová, PhD., dokumentuje vysokú úroveň svojej vedecko-výskumnej erudície, schopnosť dobrej voľby aktuálnych problémov pre ich riešenie a záruku rozvoja daného vedného odboru. Predložená habilitačná práca spĺňa podmienky kladené na tento druh vedeckých prác, a preto odporúčam príslušnej habilitačnej komisii ju prijať ako podkladový materiál pre habilitačné konanie a po jej úspešnom obhájení a splnení požadovaných kritérií udeliť Ing. Márii Chomovej, PhD., v zmysle Vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 Z. z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor vedecko-pedagogický titul **docentka** v odbore **lekárska, klinická a farmaceutická biochémia**.

V Košiciach 11. novembra 2020

doc. MVDr. Zuzana Kostecká, PhD.