

doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

Klinika kardiológie a angiológie NÚSCH, a.s., Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava

---

Vážený pán

prof. MUDr. Juraj Šteňo, DrSc.

dekan LF UK

Špitálska 24

813 72 Bratislava

## **OPONENTSKÝ POSUDOK**

**Habilitačnej práce MUDr. Jozefa Bartúnka, PhD.**

**Cardiac Regenerative Interventions in Clinical Translation**

MUDr. Jozef Bartúnek, PhD., predložil 120 stranovú habilitačnú prácu spracovanú v anglickom jazyku, v ktorej sa zaoberá jednou z kľúčových tém jeho odbornej kariéry – témou regeneračnej medicíny v kardiológii. Na ploche 5-tich kapitol rozpracúva koncept bunkovej liečby, popisuje súčasný stav a najnovšie trendy v tejto progresívnej oblasti kardiológie.

V prvej kapitole sa venuje prirodzeným regeneračným procesom myokardu, úlohe kmeňových buniek v týchto mechanizmoch, jednotlivým možným cieľom terapeutického zásahu pri liečebných snahách o reverziu maladaptačných remodelačných zmien v zlyhávajúcom srdcovom svale. Približuje spôsoby aplikácie bunkového materiálu, ako aj jednotlivé bunkové typy s regeneračným potenciálom, so špeciálnym dôrazom na indukované pluripotentné kmeňové bunky. Prehľadne informuje o výsledkoch kľúčových klinických štúdií, ktoré posúvali vývoj v tejto oblasti a ktorých výsledky poukazujú na bezpečnosť použitia bunkovej liečby, avšak ktorých výsledky týkajúce sa účinnosti nie sú uniformné. Tento fakt vyplýva z heterogenity samotných štúdií ako aj postupov v nich používaných. Práve na vylepšenie reprodukovateľnosti regeneračných intervencií na zlyhávajúcom myokarde je zameraná predkladaná habilitačná práca podobne ako vyše desaťročie trvajúca intenzívna odborná aktivita MUDr. Bartúnka v tejto oblasti. Vlastnými originálnymi prácami publikovanými v najprestížnejších odborných časopisoch podáva informácie o optimalizácii postupov v regeneračnej liečbe myokardiálneho postihnutia identifikáciou najvhodnejších bunkových typov, kardiálnou modifikáciou kmeňových buniek, selekciou vhodných pacientov, stanovením optimálneho časovania intervencie, ako aj spôsobu bunkového podania. Práce z oblasti aplikovaného a klinického výskumu autor logicky člení do viacerých podkapitol. Sú výsledkom klinicko-výskumnej bázy, ktorú Dr. Bartúnek zorganizoval v kardiocentre v belgickom Aalste, ako aj následnej spolupráce s viacerými svetovými pracoviskami, vrátane napr. Mayo Clinic, „Mekky“ svetovej kardiológie. V súlade s celosvetovým vývojom boli úvodné práce zamerané na analýzu mononukleárných buniek kostnej

drene a ich použitia pri intraarteriálnej aplikácii u pacientov v akútnej fáze infarktu myokardu, teda na tzv. prvú generáciu regeneračných buniek. V ďalšej etape sa aktivity jeho pracovného tímu zamerali na technologický vývoj – vývoj špeciálneho katétra umožňujúceho zvýšenú retenciu bunkového materiálu pri endomyokardiálnej aplikácii. Ďalším kľúčovým krokom bolo zameranie na druhogeneračné bunkové materiály – modifikované mezenchýmové bunky kostnej drene pomocou kardiogénnych kardiospecifických rasových faktorov – tzv. kardiopoetické mezenchýmové bunky, a to predovšetkým u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním na podklade ischemickej kardiomyopatie. Pomocou kokteilu rastových faktorov vytvorený špecifický bunkový koncentrát bol skúmaný v prvej etape v predklinickom výskume, následne v multicentrickej randomizovanej klinickej štúdii C-CURE s použitím preprogramovaných mezenchýmových kmeňových buniek (MSC) smerom ku kardiogénnej línii u pacientov so srdcovým zlyhávaním ischemickej etiológie. Intramyokardiálna aplikácia týchto kardiopoetických kmeňových buniek viedla k sľubnému zlepšeniu sledovaných objektívnych parametrov a stretáva sa s vysokou pozornosťou odborníkov, napokon ako aj drvivá väčšina vysoko citovaných prác MUDr. Bartúnka. Na túto prácu nadväzuje z dnešného pohľadu kľúčová štúdia fázy 3, kde pred tým testované autológne kardiopoetické MSC budú porovnávané s tzv. falošnou (sham) procedúrou v štúdii CHART-1 u pacientov so SZ ischemickej etiológie.

Z uvedeného je zrejmé, že habilitačná práca, ako aj samotná odborná anamnéza Dr. Bartúnka nám ponúka nie len pohľad na svetové trendy v oblasti kardioregeneračnej medicíny, ale aj úspešný príbeh slovenského lekára, ktorý sa v plnom rozsahu klinickej, ako aj vedeckej činnosti presadil v zahraničí v celosvetovom meradle, a to v odbore, v ktorom je konkurencia maximálna. Osobný príspevok Dr. Bartúnka k napredovaniu poznania v problematike bunkovej regeneračnej medicíny myokardu je v setovej odbornej verejnosti veľmi vysoko hodnotený a Dr. Bartúnek jednoznačne patrí v tejto oblasti medzi svetových „opinion leadrov“. Na základe podrobného preštudovania predloženej habilitačnej práce, ktorú bolo pre mňa ctou hodnotiť a ktorá bola pre mňa veľmi inšpiratívna, môžem konštatovať, že spĺňa všetky požiadavky habilitačnej práce a odporúčam jej schválenie v rámci habilitačného postupu.

#### Na autora mám nasledujúce otázky:

1. Čo považuje autor za najobjektívnejší, resp. najzmysluplnejší primárny cieľový parameter klinických štúdií zameraných na účinnosť bunkovej liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním?
2. Jednou z kľúčových otázok regeneračnej medicíny je postavenie autológnej verzus alogénnej bunkovej liečby. Je aj v kardiovaskulárnej medicíne realistické dosahovať klinicky relevantné výsledky pomocou darcovských, teda mezenchýmových buniek, a teda bez použitia endotelových progenitorových buniek? Alebo je realistické ich kombinované podávanie?
3. Liečba srdcového zlyhania je mimoriadne dynamicky sa rozvíjajúca oblasť kardiológie. Ktorým smerom sa v súčasnosti ubera výskum a vývoj v tejto oblasti, aj mimo regeneračnej liečby?

  
doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

V Bratislave 26.04.2016