



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**

Ústav fyziológie

Malá Hora 4C, 036 01 MARTIN



Oponentský posudok na habilitačnú prácu MUDr. RNDr. Romana Gardlíka, PhD.

vedeckovýskumného pracovníka v Ústave molekulárnej biomedicíny LF UK v Bratislave

Téma: „Molekulárne a mikrobiálne aspekty zápalových črevných chorôb“

Predložená habilitačná práca ponúka ucelený a komplexný prierez štúdií týkajúcich sa molekulárnych a mikrobiálnych aspektov zápalových črevných chorôb. Práca je písaná vo forme prehľadne a jasne koncipovaného komentovaného súboru vedeckých prác uverejnených v renomovaných zahraničných karentovaných a impaktovaných časopisoch, v ktorých je MUDr. RNDr. Roman Gardlík, PhD. prvým autorom alebo spoluautorom. Všetky práce prešli náročným recenzným konaním, čo jednoznačne poukazuje na vysokú vedeckú odbornosť a medzinárodnú akceptáciu riešenej problematiky. Súhrn publikačnej činnosti a ohlasov uvádza 97 záznamov (28 vedeckých prác v zahraničných karentovaných časopisoch), 627 citácií (613 citácií v zahraničných publikáciách registrované v citačných indexoch), HI 13 – dané ukazovatele indikujú nadpriemernú publikačnú činnosť a citačný ohlas, čo je odrazom nielen vysokej vedeckej odbornosti, ale aj aktuálnosti problematiky s možnou budúcou klinickou implikáciou zistených originálnych poznatkov týkajúcich sa patogenézy a terapeutického ovplyvnenia zápalových črevných chorôb. Habilitačná práca zároveň ponúka nové pohľady a originálne hypotézy nepreskúmaných oblastí, ako aj smery budúceho výskumu, ktoré sú publikované v karentovaných a impaktovaných časopisoch (Medical Hypotheses).

Prínos najdôležitejších výsledkov systematickej a precíznej vedeckej práce možno hodnotiť z dvoch aspektov – z pohľadu poznania nových patomechanizmov zápalových črevných ochorení a z pohľadu budúcnosti ich terapeutického ovplyvnenia. Výsledky jednotlivých experimentov sú originálne, v mnohých aspektoch po prvýkrát publikované. Medzi najvýznamnejšie výsledky považujem overenie účinnosti baktériami sprostredkovanej génovej

terapie zápalových črevných ochorení so zameraním na moduláciu zápalu, oxidačného statusu a angiogenézy, s poukázaním možnosti použitia bakteriálnych vektorov na inhibíciu angiogenézy ako terapeutického prístupu zápalových črevných ochorení. Z terapeutického aspektu sú cenné poznatky o účinkoch rekombinantných probiotík s produkciou protizápalového faktora IL-10.

MUDr. RNDr. Roman Gardlík, PhD. s autorským kolektívom ako prví na svete testovali reprogramovanie buniek *in vivo* pomocou bakteriálnych vektorov, kde vyslovili predpoklad o účinnosti danej formy terapeutického prístupu ako základ hypotézy o *in vivo* reprogramovaní ako novej terapie. Autori tiež po prvýkrát opísali priaznivý efekt bakteriálneho vektora SL7207 na priebeh chemicky indukovanej kolitídy v experimentálnom modeli.

Ďalšia časť habilitačnej práce sa týka objasnenia pohlavných rozdielov pri zápalových črevných ochoreniach, kde bol dokázaný čiastočný protektívny účinok estradiolu na črevnú sliznicu a imunitný systém v experimentálnych modeloch, čo naznačuje možnosť terapeutického smeru suplementácie pohlavnými hormónmi. Predložená práca ďalej predkladá výsledky experimentov týkajúcich sa pohlavne špecifického účinku prírodného polyfenolu – resveratrolu, kde kľúčovým mechanizmom sa zdá byť aktivácia estrogénového receptora. Všetky tieto poznatky môžu významnou mierou prispieť k personalizovanej terapii zápalových črevných ochorení.

Predložená práca ponúka ďalšie originálne a po prvýkrát publikované výsledky týkajúce sa:

- úlohy extracelulárnej DNA v patogenéze zápalových črevných ochorení a samotného čreva ako zdroja cirkulujúcej extracelulárnej DNA, s kritickým náhľadom k otvoreným možnostiam terapeutického potenciálu ecDNA a DNázy, a to aj z pohľadu limitácií doterajších poznatkov;
- oxidačného statusu v jednotlivých častiach tráviaceho traktu v experimentálnych modeloch, ktorý vykazoval rozličné hodnoty markerov oxidačného stresu v súvislosti so zložením mikrobioty v danej časti traktu;
- originálnej hypotézy o reverznom transfere fenotypu pri zápalových črevných ochoreniach založenej na fenoméne, pri ktorom transplantácia fekálnej mikrobioty z jedinca so zvýšenou senzitivitou na vznik kolitídy do zdravého jedinca vedie k zvýšeniu rezistencie voči vzniku kolitídy u daného príjemcu. Daný fenomén je diskutovaný z viacerých hľadísk vrátane imunomodulačného efektu. Výsledky môžu tak byť zásadné pre objasnenie mechanizmov transplantácie fekálnej mikrobioty ako potenciálnej možnosti prevencie zápalových črevných ochorení.

Na základe predloženej práce konštatujem, že habilitačná práca jednoznačne preukázala systematickú vedeckú prácu s precíznym a zároveň kritickým pohľadom na závažnú problematiku zápalových črevných ochorení v kontexte experimentálneho výskumu a jeho limitácií. Habilitačná práca je písaná jasným a zrozumiteľným štýlom s prehľadnou formuláciou hypotéz a záverov, čo poukazuje aj na pedagogický talent MUDr. RNDr. Romana Gardlíka, PhD. Konštatujem aj dobré parametre v oblasti kontroly originality práce podľa priloženého protokolu.

Otázka:

Z hľadiska zápalových ochorení sa v súčasnosti upriamuje pozornosť aj na interakciu a vzťahy medzi autonómnym nervovým systémom, črevnou mikrobiotou, imunitným systémom (napr. práca Benarroch, 2019). Aký je názor na danú problematiku? Mohlo by byť ovplyvnenie autonómneho imunomodulačného mechanizmu významné z hľadiska možnej terapie zápalových črevných ochorení?

Záver:

Predložená habilitačná práca jednoznačne spĺňa požiadavky kladené v zmysle príslušných predpisov na habilitačnú prácu. Odporúčam Vedeckej rade Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave udeliť MUDr. RNDr. Romanovi Gardlíkovi, PhD. titul „docent“ v odbore normálna a patologická fyziológia.

V Martine 27. 1. 2020

prof. MUDr. Ingrid Tonhajzerová, PhD.