



OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu PharmDr. Andrey Gažovej, PhD.

na tému: „*Nové ciele účinku a mechanizmy pôsobenia liečiv
kardiovaskulárneho výskumu*“

Predložená habilitačná práca je koncipovaná ako súbor experimentálnych a klinických prác s literárnym prehľadom vychádzajúcim z analýzy súčasného stavu relevantnej problematiky, ktorý je ešte previazaný s komentárom ku každej publikovanej práci. Je zameraná na patologicky pozmenený kardiovaskulárny a renálny systém a na aplikáciu liečiv so známymi mechanizmami účinku, pri ktorých sa overujú poznané terapeutické možnosti a vytvára sa priestor pre uplatňovanie nových pleiotropných mechanizmov, ktoré sa snažia molekulárne a signálne charakterizovať. Tematicky nadväzuje na problematiku riešenú na pracoviskách Lekárskej a Farmaceutickej fakulty UK v Bratislave. Téma dizertačnej práce je vysoko aktuálna nielen z výskumného, ale aj z medicínskeho hľadiska. Klinická prax jednoznačne potvrdzuje potrebu identifikovania pleiotropných, nadstavbových účinkov liečiv okrem známych a identifikovaných priamych mechanizmov účinku.

Habilitačná práca obsahuje 140 strán textu, vrátane zoznamu 37 zdrojov použitej odbornej literatúry. Obsahuje aj citácie úplných prác autorky, ktoré tvoria obsahový základ tohto habilitačného spisu. Po formálnej stránke je práca prehľadná a má peknú úpravu.

V úvode Dr. Gažová charakterizovala súčasné postavenie farmakologických vied v medicínskom výskume; uvažuje o konkrétnych možnostiach, akými by farmaceutické vedy mohli efektívne prispieť k inovácii cielenej farmakoterapie. Keďže habilitačná práca nie je súborom tematicky homogénnych publikácií, získané výsledky sú sústredené do 3 častí.

V prvej časti sa autorka venuje hľadaniu nových potenciálnych pleiotropných účinkov liečiv. Z nich si zasluhuje pozornosť uviesť účinok lacidipínu, blokátora vápnikového kanálu, po aplikácii ktorého zistili protektívny efekt na vznik a rozvoj atrosklerózy; lacidipín súčasne zlepšil funkciu obličiek. Enalapril, inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu, spôsobil redukciu hmotnosti ľavej komory nielen u hypertenzných, ale aj u normotenzných potkanov. Redukcia hmotnosti ľavej komory bola spojená so zníženou expresiou fetálneho génu a nesúvisela so zvýšenou expresiou eNOS a zníženou expresiou rastových faktorov kardiomyocytov.

Druhá časť je zameraná na hľadanie nových možných terapeutických cieľov pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení. K nim patrí aj sledovanie hladín malých nekódujúcich úsekov RNA – mikroRNA, a analýza viacerých signálnych dráh. MikroRNA priamo alebo nepriamo zasahujú do všetkých funkcií a regulačných mechanizmov ľudského organizmu. Výsledky výskumu Dr. Gažovej poukazujú na nezávislú reguláciu mikroRNA v cirkulácii srdca

a kostrových svalov. Zistila, že expresia mikroRNA je ovplyvniteľná napr. fyzickou námahou u onkologických pacientov. Okrem toho, popri štúdiu génovej expresie v zlyhávajúcom srdci sa zistilo, že β -aktín nie je ideálny ako referenčný gén pre charakterizáciu génovej expresie v humánných tkanivách kvôli ich vysoko variabilným úrovniám expresie. Za vhodnejšie referenčné gény autorka vybrala RPL13A ako referenčný gén pre štúdie v epikardiálnom adipóznom tkanive a v ľavej komore myokardu a B2M pre štúdie expresie v epikardiálnom tukovom tkanive.

Tretia časť je určená pohľadu do budúcnosti, kde uvažuje o hľadaní nových biomarkerov pre farmakoterapeutickú stratifikáciu v klinickej praxi. Okrem cielenej terapie, technického rozvoja, regeneratívnej medicíny, autorka považuje za dôležité hľadať a zohľadňovať možnosť nových identifikátorov ochorenia, teda hľadanie nových biomarkerov ako oznamovateľov stavu choroby a stratifikácie pacientov s predikciou úspešnosti farmakoterapie.

Habilitačnú prácu hodnotím pozitívne. Práca prináša aj celý rad nových podnetných poznatkov pre ďalší smer výskumu v oblasti patofyziológie a farmakoterapie kardiovaskulárneho systému. K jej obsahovej stránke nemám pripomienky, pretože vedecké práce, ktoré tvoria základ tejto habilitačnej práce už boli publikované *in extenso* vo vedeckých periodikách, a teda prešli náročným recenzným konaním.

Dr. Gažová patrí k pracovníckam s úspešnou pedagogickou a vedecko-výskumnou prácou. Participovala na prednáškach všeobecného a zubného lekárstva. Pod jej vedením úspešne obhájilo svoje diplomové práce 39 študentov. Počas zahraničného pobytu v USA participovala tiež na vedení postdoktorandského štúdia. Je autorkou učebnice pre lekárske a farmaceutické fakulty „Princípy receptúrnej propedeutiky“. Dr. Gažová je osobnosťou so širokým vedeckým a odborným záberom. Vyniká schopnosťou nadväzovať tímové vedecké spolupráce s expertmi z rôznych laboratórií a vedeckých inštitúcií. Osobitne vysoko hodnotím jej úspešnú snahu o prepojenie základného výskumu na animálnych modeloch na klinické štúdie. Podieľala sa na vytvorení intenzívnej spolupráce s bratislavskými klinikami na NÚSCH a V. internou klinikou, Farmaceutickou fakultou UK a Fakultou telesnej výchovy a športu UK. V spolupráci s pracovníkmi týchto inštitúcií vznikli početné publikácie zamerané na dynamické biomarkery signalizácie ochorení, na detekciu zmien v hladinách mikroRNA, analýzu signálnych dráh a iné.

Získané výsledky prispievajú k rozvoju poznania v oblasti farmakológie kardiovaskulárneho a renálneho výskumu, ako aj k prevencii patologických zmien v týchto systémoch. Prednášková činnosť na fakulte, participácia na postgraduálnej výchove farmaceutov a lekárov, početné odborné a vedecké publikácie, pomerne široký tematický výskumný záber spolupráce s klinickými pracoviskami, ako aj osobné skúsenosti s manažovaním predaja liekov v lekárni dokazujú, že PharmDr. Andrea Gažová, PhD. patrí k významným vedeckým osobnostiam. Súhlasím aj s jej osobným vyjadrením pocitu, ktorý uviedla v predhovore tejto habilitačnej práce, že tieto doterajšie aktivity významne prispeli aj k jej dozretiu ako vedecko-pedagogického pracovníka s hlbokým záujmom o vedeckú a pedagogickú činnosť.

Záver:

Konštatujem, že predložená habilitačná práca „Nové ciele účinku a mechanizmy pôsobenia liečiv kardiovaskulárneho výskumu“ spĺňa štandardné požiadavky kladené na habilitačnú prácu v odbore klinická farmakológia. Prináša mnoho nových prioritných vedeckých poznatkov, ktoré prehlbujú našu úroveň poznania a evokujú nové terapeutické prístupy v klinickej praxi, ako aj ďalší rozvoj výskumu kardiovaskulárneho systému. Preto odporúčam prijať túto prácu v predloženej podobe k obhajobe a po jej úspešnom završení odporúčam PharmDr. A. Gažovej, PhD. udeliť vedecko-pedagogický titul docent.

Bratislava, 13. júla 2020

Doc. MUDr. Jozef Török, CSc.