

Oponentský posudok na habilitačnú prácu:

„Aktuálne pohľady na patogenézu sclerosis multiplex“

Autor habilitačnej práce: **MUDr. Žofia Rádiková, PhD.**

Odbor habilitačného konania: normálna a patologická fyziológia

Oponent: Prof. MUDr. Daniela Ostatníková, PhD.

Predložená habilitačná práca má dve časti. Text habilitačnej práce má 77 strán vrátane ôsmich obrázkov a dvoch tabuliek. Okrem abstraktu a obsahu je pripojený zoznamu skratiek obrázkov a tabuliek a zoznamu použitej literatúry, kde je citovaných 189 publikácií vrátane vlastných, oceňujem, že väčšina prác je z obdobia ostatných 5 rokov. K textu je priložených 7 vedeckých publikácií habilitantky, v dvoch z nich je MUDr. Rádiková prvou autorkou, v jednej poslednou autorkou.

Habilitačná práca pani doktorky Rádikovej vychádza z vedeckovýskumnej činnosti pracoviska Laboratória klinického a translačného výskumu, Ústavu klinického a translačného výskumu Biomedicínskeho centra SAV, v.v.i. v spolupráci s I. neurologickou klinikou LFUK a UNB v Bratislave.

Základným východiskovým cieľom výskumnej práce, ktorá je podkladom habilitačného spisu je priniesť nové poznatky v patogenéze sclerosis multiplex (SM).

Komplex procesov, ktoré sa odohrávajú v mozgu od počiatkových štádií skúmaného ochorenia ešte stále nie je celkom objasnený. Práca sa preto zameriava na pacientov s novodiagnostikovanou SM a na odhalenie a odlíšenie procesov, ktoré sú primárne, od tých, ktoré sú následné, prípadne sprievodné. Komplex vzájomne súvisiacich patomechanizmov SM, autorka osobitne rozoberá v troch častiach a k nim prislúchajúcich publikáciách.

V prvej časti sa zaoberá lipoproteínovým profilom a jeho vzťahu k ateroskleróze, inzulínovej citlivosti a chronickému zápalu. Predpokladá sa, že lipidové mediátory sú účastné v autoimúnnom ataku na neuróny. Preto je snaha identifikovať protilátkové vlastnosti lipidov v jednotlivých štádiách choroby.

V druhej časti rozoberá účasť autonómnej dysfunkcie u pacientov vo včasnom štádiu SM a diskutuje tímové výsledky.

V poslednej časti textu habilitačnej práce sa zaoberá oxidačným stresom, jeho vplyvom na nervový systém a antioxidačnou liečbou. Naznačuje tiež asociáciu oxidačného stresu k subklinickej ateroskleróze a asociáciu s vyšším rizikom vaskulárnych komplikácií u pacientov so SM.

Zo záverov vyplýva, že zvýšené riziko aterosklerózy je prítomné v podobe diskrétnych zmien v lipoproteínovom profile už vo včasných fázach ochorenia.

Dysfunkcia ANS nie je podľa zistení tímu, v ktorom pracovala Dr. Rádiková, primárnym patogénom SM ani nehrá významnú úlohu pri rozvoji dyslipidémie ani pri rozvoji porúch glukózovej homeostázy, ale je spojená s aktiváciou imunitného systému v zápalovej fáze ochorenia. Okrem metabolických zmien je podľa prezentovaných výsledkov u pacientov v subakútnom resp. vo včasnom reparačnom štádiu SM možné pozorovať metabolické zmeny aj v oblastiach mozgu so zdanlivo normálne vyzerajúcou bielou hmotou bez viditeľných lézií.

Parametre oxidačného stresu sú prítomné už vo včasnom štádiu ochorenia a predchádzajú endotelovú dysfunkciu a následné artériosklerotické zmeny.

Poznámky:

Text habilitačnej práce, ktorý predchádza priložené publikácie, je pomerne ťažko čitateľný a neprehľadne zostavený. Chýba mu štruktúra, ktorá by čitateľovi pomohla zorientovať sa v slede a logickej nadväznosti jednotlivých výskumných štúdií. V súvislom texte sa prelínajú informácie z literatúry s vlastnými výsledkami, absentuje konkrétne prepojenie jednotlivých kapitol a podkapitol k priloženým publikovaným výsledkom. V závere textu práce sa MUDr. Rádiková v piatich bodoch vyjadruje len veľmi stručne k analyzovaným dátam bez logickej nadväznosti jednotlivých zistení k cieľu habilitačnej práce.

Autorka vo svojej práci použila niekoľko nespisovných výrazov ako cholínergný namiesto cholínergický, pacientiek namiesto pacientok. Použitie slovného spojenia jednotný konsenzus je zbytočné, stačí konsenzus. Tieto a ďalšie drobné chyby samozrejme neznižujú kvalitu práce, len sa im treba v takýchto zásadných prácach vyvarovať.

Otázky:

1. Lipidmi aktivované transkripčné faktory – pečňové X receptory (LXRs) sú dôležitými integrátormi lipidového metabolizmu a imunita. Zdajú sa byť v súčasnosti veľmi sledovaným cieľom v patogenéze sclerosis multiplex. Mohli by ste rozviesť terapeutický potenciál modulovania aktivity týchto receptorov existujúcimi farmakologickými látkami a načrtnúť oblasti budúceho výskumu v tomto smere?
2. Aká je úloha mikroglie v patogenéze sclerosis multiplex ?
3. Mohli by ste sa bližšie vyjadriť k pohlavným rozdielom pri vplyve sledovaných parametrov (zápalu a oxidačného stresu) na zvýšené riziko aterosklerózu podmienených komplikácií pri sclerosis multiplex ?

Záver:

Problematika patogenézy sclerosis multiplex je dodnes nejasná a nepochybne zahŕňa viacero vzájomne prepojených a dosiaľ neobjasnených patogenetických mechanizmov. Preto predloženú dizertačnú prácu Dr. Rádikovej hodnotím z hľadiska aktuálnosti témy, ako aj z hľadiska zvolených metód získania a spracovania výsledkov pozitívne. Habilitačná práca MUDr. Rádikovej a dosiahnuté výsledky preukazujú, že lipidomický profil má potenciál ako diagnostický nástroj pri sclerosis multiplex. Prezentované zistenia sú prínosné v personalizovanom prístupe k diagnostike aj liečbe pacientov so sclerosis multiplex. Práca predstavuje hodnotné dielo z hľadiska translácie získaných výsledkov do klinickej praxe. Spĺňa nároky kladené na tento druh práce, preto ju odporúčam prijať k obhajobe a jej autorku MUDr. Žofii Rádikovej, PhD., udeliť vedecko-pedagogický titul docent.

Prof. MUDr. Daniela Ostatníková, PhD.
Fyziologický ústav LFUK, Bratislava

Bratislava, 23.marca 2023