

Posudok oponenta habilitačnej práce MUDr. Jany Radošinskej, PhD.

„Úloha matrixových metaloproteináz a deformability erythrocytov
v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení.“

Formálna stránka:

Predložená habilitačná práca je zostavená ako súbor publikovaných prác. Po úvode do problematiky (ktorý tvorí 22 strán, vrátane literárneho prehľadu) sú jednotlivé publikácie (spolu 5 impaktovaných *in extenso* publikácií, ktoré sa týkali problematiky práce) doplnené výstižným komentárom, ktorý obsahuje najdôležitejšie výsledky a limitácie publikovaných štúdií. Dr. Radošinská je v týchto prácach prvým alebo posledným autorom (3-krát) alebo spoluautorom (2-krát). Súčasťou práce je aj ďalších 5 *in extenso* publikácií uchádzačky, zameraných na ďalšie aspekty komunikácie buniek v srdci prostredníctvom konexínov. Práce uvedené v habilitačnej práci majú IF v rozsahu 1,64 - 4,49.

Na začiatku autorka objasňuje mechanizmy pôsobenia vybraných matrixových metaloproteináz (MMP) a deformability erythrocytov v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení, pričom uvádza nielen ich prínos, ale aj nejednoznačné skúsenosti s využitím týchto markerov.

Zoznam literatúry za úvodom obsahuje 128 citácií a ďalšie literárne zdroje sú uvedené v jednotlivých publikáciách.

Obsahová stránka:

Prínos predkladanej problematiky je aktuálny, a to vzhľadom na nedostatočne objasnenú úlohu MMP pri kardiovaskulárnych ochoreniach, ktorej sa venuje pozornosť už od 90tych rokov. V súčasnosti je známych približne 30 MMP. Viacero štúdií uverejnených v renomovaných časopisoch v ostatných rokoch preukázalo, že aktivita niektorých z nich koinciduje s degradáciou proteínov extracelulárneho matrixu. V súčasnosti je zrejmé, že ich aktivita má úlohu nielen v regulácii a plasticite matrixu (ako vyplýva z ich názvu), ale sú dôležité aj v ďalších procesoch, napríklad v regulácii špecifických imunitných dejov (alteráciou aktivity leukocytov). Niektoré MMP a ich inhibítory sú sekretované viacerými bunkami, napríklad endotelovými, bunkami hladkej svaloviny ciev, fibroblastami, trombocytmi. Situáciu s pochopením aktivácie týchto enzýmov a ich inhibítorov v patogenéze mnohých chorobných stavov u ľudí však komplikuje množstvo stimulátorov (rastových faktorov, cytokínov, bioaktívnych molekúl, matricelulárnych faktorov, hormónov) a tiež inhibítorov, ktoré ich aktivitu menia.

Z predložených publikácií z pohľadu klinickej patofyziológie za zmienku stojí, že Dr. Radošinská (ako senior- posledný autor) spolu so svojimi spolupracovníkmi z LFUK, z Ústavu pre výskum srdca SAV a z Center of Health, Koufalia, Thessaloniki v Grécku získala cenné výsledky pri stanovovaní aktivít cirkulujúcich MMP-2 a MMP-9 a ich proenzýmov u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním vo vzťahu k pohlaviu, hypertenzii a liečbe. Táto štúdia okrem iných výsledkov preukázala aj zníženú aktivitu MMP-2 u žien v porovnaní s mužmi ako aj u hypertenzných pacientov v porovnaní so zdravými účastníkmi štúdie. MMP-2 sa ako spoluautor venovala aj v animálnom experimente

zameranom na molekulárne zmeny na srdci spôsobené opakovaným stresom, pričom spolu so spolupracovníkmi z viacerých ústavov SAV demonštrovala, že tento typ stresu nevedol k zmeneným hladinám MMP-2 a k zmenám ultraštruktúry srdca.

Považujem za potrebné vyzdvihnúť aj skutočnosť, že podľa aktuálnych údajov z Pubmedu je Dr. Radošinská k dnešnému dňu prvou autorkou aj ďalších 2 karentovaných publikácií, ktoré sa venujú téme habilitačnej práce (Panminerva Medica a Nutrition Research).

Ďalšie štúdie uchádzačky sa týkali deformability erytrocytov v kontexte s kardiovaskulárnymi ochoreniami, keďže je známe, že deformabilita vedie k zmenám v reológii krvi. Z tejto oblasti si dovoľím vyzdvihnúť animálnu štúdiu na excelentnej metodologickej úrovni, v ktorej sa Dr. Radošinská ako spoluautorka venovala pôsobeniu flavonoidu epikatechínu na zmeny krvného tlaku, pričom sledovala aj zmeny deformability erytrocytov. Autori v tomto experimente primárnej hypertenzie preukázali zlepšenie tohto parametra po podaní epikatechínu.

V ďalšej experimentálnej práci dospeli Dr. Radošinská a spol. k zisteniu, že karotenoidy, ktorých zdrojom bol špecifický kmeň kvasiniek, zmiernili poškodenie erytrocytov indukované podaním lipopolysacharidov a mali priaznivý efekt na deformabilitu erytrocytov, produkciu NO v erytrocytoch a intracelulárnu homeostázu sodíka.

Pripomienky oponenta:

Okrem absencie klasifikácie MMP a v úvodnej časti aj údajov týkajúcich sa miesta sekrécie MMP a účinkov zmenenej aktivity MMP na ďalšie kardiovaskulárne ochorenia (napr. venózu dilatáciu, dilatácia aorty, aortálnu stenózu), žiadne závažné pripomienky nemám.

Otázky oponenta:

Aká je podľa Vás budúcnosť využitia modulátorov endogénnych tkanivových inhibítorov a exogénnych syntetických inhibítorov MMP v kontexte s aterosklerózou?

Aké sú v súčasnosti možnosti využitia analýz génov, kódujúcich MMP, pri detekcii aktivity MMP?

Záver:

Záverom je možné uviesť, že MUDr. Jana Radošinská je osobnosťou so širokým vedeckým a odborným záberom. Štýl jej vedeckej práce v experimentálnej aj klinickej medicíne a schopnosť tímovej spolupráce s expertmi zo Slovenskej akadémie vied SR aj klinických pracovísk prispeli k rozvoju poznania v uvedenej problematike a dávajú predpoklad k ďalšiemu úspešnému pôsobeniu v odbore.

Na základe dôsledného preštudovania práce MUDr. Jany Radošinskej, PhD. na tému „Úloha matrixových metaloproteináz a deformability erytrocytov v patogeneze kardiovaskulárnych ochorení“, konštatujem, že kvalita predloženej práce spĺňa požiadavky štandardne kladené na habilitačné práce v študijnom odbore normálna a patologická fyziológia.

V Bratislave 23. 5. 2017

Prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc.

Ústav patologickej fyziológie LFUK Bratislava