



ÚSTAV BIOLOGICKÝCH A EKOLOGICKÝCH VIED

prof. RNDr. Peter FEDOROČKO, CSc.

Moyzesova 11, 041 54 Košice

IČO: 00397768

tel.: +421 (055) 234 11 83

e-mail: peter.fedorocko@upjs.sk

www: <https://www.upjs.sk/PF/zamestnanec/peter.fedorocko/>, <http://www.science.upjs.sk>

Oponentský posudok na habilitačnú prácu Mgr. Michala Pastoreka, PhD. „Neutrophil extracellular traps in health and disease“.

Tvorba neutrofilových extracelulárnych pascí, tzv. NETov, sieťových štruktúr pozostávajúcich z chromatínu a antimikrobiálnych proteínov zohráva kľúčovú úlohu v obrane pri invázii patogénov, avšak ich nekontrolovaná tvorba alebo ich nedostatočné odstránenie sú naopak asociované so vznikom autoimunitných ochorení, krvných zrazenín a s poškodením tkaniva. Hoci mnohé deje so vznikom, účinkom a mechanizmom pôsobenia NETov sú známe, zostáva ešte mnoho neobjasnených dejov tvorby NETov pri konkrétnych ochoreniach a pri vývoji cielených terapií, ktoré by mohli využívať ich potenciál a minimalizovať škodlivé účinky. Uvedená problematika je predmetom habilitačnej práce „Neutrophil extracellular traps in health and disease“, ktorá i napriek tomu, že nie je rozsiahla, podáva dostatočne komplexný a reprezentatívny prehľad o uvedenej problematike.

Z názvu habilitačnej práce, jej obsahu ale aj z doterajšieho vedeckého zamerania autora a z jeho publikačných výstupov vyplýva teoretická i praktická aktuálnosť skúmanej problematiky, ktorú riešil v rámci viacerých vedeckých projektov saturovaných domácimi ale aj zahraničnými grantovými agentúrami. Predložená habilitačná práca predstavuje významný príspevok poskytujúci originálne prístupy využiteľné jednak v bádateľskom výskume, jednak v klinickej praxi pri zvyšovaní efektívnosti terapeutických postupov v liečbe viacerých typov ochorení. Pri riešení tejto náročnej problematiky sa autorovi habilitačnej práce podarilo elegantným spôsobom sklbiť poznatky, ktoré nachádzajú uplatnenie v širšom kontexte vedy a poskytujú podklady pre praktickú realizáciu východísk umožňujúcich zavádzanie netradičných prístupov v záujme zdravia človeka, ale i vďaka informovanosti autora o nových trendoch vo výskume, aj do pedagogického procesu.

Habilitačná práca je spísaná na 109 stranách vrátane použitej literatúry a príloh, ktoré predstavujú vlastné publikované práce habilitanta. Je koncipovaná ako súbor 4 publikovaných experimentálnych výsledkov v roku 2023 a jedného „mini review“ publikovaného v roku 2022 v impaktovaných periodikách, pričom každá príloha je doplnená krátkym, ale odborne fundovaným a zrozumiteľne podaným literárnym úvodom/prehľadom a stručným komentárom k výsledkom každej jednotlivkej práce. Publikované výsledky sú atraktívne nielen z hľadiska základného výskumu, ale takisto z hľadiska klinicky orientovaného výskumu. Vzhľadom k tomu, že všetky prílohy tvoriace podstatu habilitačnej práce už boli publikované a teda prešli náročným recenzným konaním, je namieste konštatovať ich vysokú odbornú

úroveň. Z uvedených dôvodov nie je možné pochybovať o kvalite vedeckej práce, ktorú habilitant vo svojej doterajšej kariére odvodil.

Z prehľadu publikovaných prác je zrejmé, že autor sa prezentovanou problematikou zaoberá intenzívne v širokom zábere problematiky, čo mu umožňuje formulovať niektoré zovšeobecnenia na základe viacerých uhlov pohľadov. Taktiež to poukazuje na jeho systematickú vedeckú prácu a oprávnenú aspiráciu ďalej odovzdávať svoje vedomosti ako vysokoškolský učiteľ. Som presvedčený, že kvalita publikácií, ale aj ich celkový počet a rozsah spĺňajú požiadavky na habilitačnú prácu.

K celej habilitačnej práci mám len jedinú výhradu. Formálne usporiadanie alebo členenie habilitačnej práce nie je zvolené šťastne. Pokiaľ má habilitant dostatok pôvodných vedeckých prác (čo v tomto konkrétnom prípade je zrejmé), je dobré habilitačnú prácu rozdeliť tradične na jasný teoretický (literárny) úvod a potom na jasne oddelenú časť s komentovanými výsledkami a diskusiou sumárne pre všetky práce obsiahnuté v habilitačnej práci, v ktorej každú priloženú publikáciu habilitant okomentuje v zmysle toho, čo bolo v práci uskutočnené, aký je jej prínos a následne ju diskutuje vo svetle iných, predtým publikovaných prác. Zvolený spôsob členenia habilitačnej práce, síce veľmi podobný, ale opakujúci sa zvlášť pre každú prílohu osobitne, nepovažujem za šťastný a vhodný, pretože veľmi sťažuje orientáciu v habilitačnej práci, neumožňuje ju vnímať v celku a v súvislostiach alebo „sledovať dejovú líniu“ výsledkov práce habilitanta.

K práci mám nasledujúce otázky:

1. Uvádzate, že primárnou úlohou NETov je patogény zachytiť a ideálne zničiť, no antimikrobiálna funkcia samotných NETov nie je podľa všetkých autorov jednoznačná. Každopádne, antimikrobiálne účinky sú spájané hlavne s niektorými proteínmi obsiahnutými v NEToch. Mohli by ste však, prosím, zhrnúť a popísať úlohu samotnej DNA v tomto kontexte?
2. Pre tvorbu NETov sú nevyhnutné niektoré cyklín-dependentné kinázy (predovšetkým CDK6 a tiež CDK4), ktoré sú známe hlavne ako regulátory bunkového cyklu. Mohli by ste priblížiť ako konkrétne tieto kinázy podmieňujú tvorbu NETov?
3. V prehľadovom článku uvádzate, že NETy sú spájané s prokoagulačnými vlastnosťami a so vznikom trombózy pri závažnom priebehu ochorenia Covid-19. Bolo preukázané, či sa NETy môžu podieľať aj na raritnom, no svojho času toľko diskutovanom probléme – trombózy u ľudí, ktorí boli očkovaní adenovírusovými vakcínami voči tomuto ochoreniu?
4. V jednej z Vašich prác (Pastorek et al., 2023, <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad101>) popisujete zaujímavý efekt, kde ste v plazme tehotných žien zaznamenali zvýšenú aktivitu DNázy. Na druhej strane ste nepozorovali zníženú koncentráciu ecDNA (hoci iná Vaša práca, ako uvádzate v diskusii článku, potvrdila negatívnu koreláciu medzi aktivitou DNázy v plazme a hladinou ecDNA u tehotných žien v poslednom trimestri tehotenstva) a v plazme tehotných žien takisto nebola zaznamenaná štatisticky významná zmena v hladine markerov NETov. Ako si vysvetľujete túto diskrepanciu? V uvádzanom článku ste tiež pozorovali zaujímavý efekt, kedy plazma detí významne zvýšila produkciu NETov u neutrofilov izolovaných zo zdravých dospelých jedincov, no iba v prípade stimulácie mitochondriami, pričom plazma pacientov s reumatoidnou artritídou stimulovala iba spontánnu produkciu NETov zdravými neutrofilmi, no tento efekt nebol pozorovaný v prípade pridania mitochondrií. Ako si vysvetľujete tento zaujímavý efekt?

Záver:

Predložená habilitačná práca, jej vedecký prínos a publikačná aktivita Mgr. Michala Pastoreka, PhD. potvrdzujú, že dokonale ovláda metódy vedeckej práce a je uznávanou osobnosťou vo vedeckej komunite s náležitou pedagogickou činnosťou. Výsledky, ktoré v habilitačnej práci habilitant prezentuje, sú využiteľné v teórii aj praxi. Konštatujem, že predložená habilitačná práca, publikačná aktivita, citačný ohlas a pedagogická činnosť sú dôkazom toho, že menovaný jednoznačne spĺňa všetky požiadavky kladené na tento druh kvalifikačnej práce v zmysle § 1 vyhlášky MŠVVaŠ SR č. 246/2019 o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor a jednoznačne dokazuje cieľavedomú schopnosť vedeckej práce RNDr. Michala Pastoreka, PhD. Preto **odporúčam, aby habilitačná práca „Neutrophil extracellular traps in health and disease“ bola uznaná ako podklad pre úspešné habilitačné konanie v odbore habilitačného konania a inauguračného konania „Molekulárna biológia“.**

V Košiciach 8. 2. 2024

prof. RNDr. Peter Fedoročko, CSc.