

# SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA

Lekárska fakulta – Ústav genetiky a molekulyvej medicíny Viliama Izakoviča  
Klinika lekárskej genetiky SZU a UNB, Limbova ul. č. 5, 833 05 Bratislava 37,  
prednosta: Doc. MUDr. RNDr. Juraj Šimko, PhD

## Oponentský posudok práce k habilitačnej práci RNDr. Barbory Vlkovej, PhD

**Názov:** Extracelulárna DNA.

**Odbor habilitačného konania:** molekulárna biológia

Keď som dostal k oponentúre predkladanú habilitačnú prácu, potešil som sa (čo je u mňa naozaj výnimka). Niektoré práce autorov kolektívu, ktorého členom je aj Dr. Vlková poznám, ale nedostatok času mi bráni systematicky vyhľadávať a študovať všetky ich práce dotýkajúcej sa tejto problematiky. Prácu som si preto pozorne a s radosťou prečítal.

Predkladaná habilitačná práca sa venuje hitu súčasného molekulárneho biologického výskumu - extracelulárnej DNA / ďalej aj Ec DNA /.

Práca je predkladaná v našich končinách nie celkom obvyklou formou. Namiesto klasického členenia a objasňovania jedného výskumného problému je to súbor 11. prác publikovaných v zahraničných indexovaných časopisoch v posledných desiatich rokoch. V šiestich z týchto prác je RNDr. Vlková prvým autorom v troch posledných autorom a v dvoch je členom autorského kolektívu. Práce nie sú usporiadané chronologicky podľa roku vydania, ale výberom autorky asi skôr tak, ako ona vnímala ich závažnosť. Úvodná práca je prehľadom literatúry, týkajúcej sa významu DNA pre prenatálnu diagnostiku, nasleduje skupina prác, dotýkajúcich sa vzťahov medzi výskytom extracelulárnej DNA a preeklampsiou, dve práce zaoberajúce sa deoxyribonukleázovou aktivitou a jej protektívnym účinkom pri preeklampsii a sepse, ďalej práca opisujúca komplikácie prenatálnej diagnostiky pri syndróme „miznúceho dvojčaťa“ a práca zaoberajúca sa vzťahom extracelulárnej DNA u gravidných pacientok k cholestáze. Posledné dve práce vyslovujú zaujímavé hypotézy, pozerajúce sa novým pohľadom na teórie vzťahu medzi výskytom Ec DNA a preeklampsiou a využitím slín ako nového zdroja Ec DNA..

Publikácie sú uvedené prehľadným úvodom, jednotlivé práce sú komentované niekoľkoriadkovým výstižným zhrnutím. Záver práce je krátky a netradičný. Pojednáva o našej veľkej „nevedomosti“ týkajúcej sa pôvodu, významu a využitia extracelulárnej DNA, napriek intenzívnemu a rozsiahlemu výskumu.

Publikácie sú písané zrozumiteľným a profesionálnym štýlom / ostatne o ich kvalite svedčí aj ich prijatie do zahraničných časopisov/. Úvod, záver aj vložené komentáre sú napísané nielen faktograficky na úrovni, ale ma veľmi príjemne prekvapili aj svojou „čítavosťou“ a sviežim štýlom, ktoré zapríčinili, že počas celého recenzovania práce som sa ako hodnotiteľ nenudil / čo o mnohých iných prácach nemožno povedať/.

Dr. Vlková si mohla dovoliť predložiť takúto netradičnú habilitáciu / u nás skôr prezentovanú pri inauguračných konaniach / jedoducho preto, lebo je už dnes autorkou a spoluautorkou nepriehliadnuteľného súboru publikovaných kvalitných výskumných a teoretických vedeckých prác, čo je na Slovensku dnes skôr raritou. Je príkladom toho, ako sa dá vytvoriť publikácia akceptovaná i v zahraničí aj za podmienok, kde žiaľ finančných prostriedkov na výskum je permanentný nedostatok. Kvalitý prehľadový článok, zaujímavá, dobre formulovaná „novátorská“ hypotéza sú často zahraničnými recenzentmi akceptované skôr, ako rozsiahly súbor finančne náročných experimentov zhrnutých v rozsiahlom článku bez nápadu a pointy.

Nebudem hodnotiť jednotlivé publikácie, to už urobili recenzenti časopisov, v ktorých boli uverejnené.

Dovolím si obrátiť sa na autorku s niekoľko málo nejasnosťami a otázkami, na ktoré som narazil v sprievodných komentároch a tiež s otázkou, ktorá mňa, ako gynekológa eminentne zaujíma.

1. V úvode na str. 7/ druhý odsek uvádzate, že dnes sa až „trestuhodne“ nevyužívajú sliny ako diagnostický materiál. Zároveň ale na str. 92 spomínate, že sa vám nepodarilo využiť sliny na stanovenie fetálnej DNA, pravdepodobne pre jej rozsiahlu fragmentáciu . Táto Vaša práca ale pochádza z r. 2010. Nastal medzitým pokrok vo využití slín ako zdroja pre extrakciu fetálnej DNA?

2. Str. 6 /prvá odsek - .... falošne pozitívne výstupy z testovania aneuploidíí môžu byť v skutočnosti spôsobené prítomnosťou cirkulujúcej tumorovej Ec DNA. Na tieto tzv. incidentalómy *ktoré ale môžu byť vysoko maligné*, si treba zvyknúť všade tam, kde sa darí prenatalnej diagnostike.....

Nepochopil som celkom, v akom zmysle slova ste tu použili význam maligné ?

3. Veľká časť Vašich prác sa zaoberá vzťahom Ec DNA a preeklamsie. Opakovane uvádzate, že v publikovaných štúdiách je veľká heterogenita tak v použití metodík pre stanovenie EcDNA u gravidných, v dobe odberu vzoriek, aj v údajoch, ktoré autori v svojich štúdiách zverejňujú – napríklad v údajoch o obezite. O uvedenej problematike máte určite podrobný prehľad. Ako praktizujúceho gynekológa, ktorý sa s preeklamsiami často stretáva, by ma zaujímalo, či už sa črtá „svetlo na konci tunela“ - inak, či sa formuje nejaký zatiaľ

aspoň nezáväzný postup, ktorý by umožňoval využitie Ec DNA v praxi - na vytipovanie rizikových pacientok, ohrozených preeklampsiou.

Dovoľte mi tiež aj dve malé kritické pripomienky, ku ktorým ma oprávňuje môj vek.

1. Pri písaní práce na ďalší stupeň vedeckej hodnosti / k čomu, som presvedčený, dôjde v krátkom čase / sa prosím, pani doktorka, snažte predkladané práce zväčšiť aspoň na veľkosť písma 11. Čítanie práce / veľkosť písma 6 / s dvoma okuliarmi a lupou slúžilo síce na obveselenie celej mojej domácnosti, ale vždy po dvoch - troch stranách som musel prácu odložiť a počkať, kým si oči oddýchnu, aby som mohol v čítaní pokračovať. Čítanie práce sa tým extrémne predlžovalo a stávalo sa naozaj veľmi náročným.

2. K práci prosím prikladajte zoznam skratiek. Nie všetky sú vysvetlené v publikáciách a používate nevysvetlené skratky aj v úvode, teda ešte pred samotnými publikáciami. Veľá autorov, / aj ja / ktorí sa zaoberajú nejakou problematikou dlhšiu dobu, nadobudnú časom pocit, že aj všetci navôkol musia predsa ovládať význam skratiek, ktoré sú autorom úplne jasné. Nie je to tak a čitatelia, ktorí nie sú do problematiky tak zasvätení, ako autori, si musia niektoré skratky pracne a opakovane vyhľadávať. Za všetky uvediem skratku NET / v práci označuje neutrophil extracellular traps /, ktorá je ale v klinike a literatúre oveľa viac známa ako synonymum pre neurendocrinne tumor/ .

### **Záverečné hodnotenie.**

*Uvedené pripomienky ani najmenej neznižujú úroveň predkladanej práce, ktorá po odbornej aj formálnej stránke spĺňa všetky kritériá, aby mohla slúžiť k začatiu habilitačného konania u RNDr. Barbory Vlkovej, PhD*

V Bratislave 5. februára 2021

Juraj Šimko