

OPONENTSKÝ POSUDOK NA HABILITAČNÚ PRÁCU

MUDr. Martiny Čižmárikovej, PhD.

„Význam P-glykoproteínu a jeho génových variantov v predikcii liečebnej odpovede na vybrané liečivá“

Výskum MUDr. Martiny Čižmárikovej, PhD. je dlhodobo zameraný na identifikáciu a hodnotenie príslušných farmakogenetických biomarkerov vo vzťahu k liečbe niektorých komplexných multifaktoriálne podmienených ochorení. Predložená habilitačná práca dr. Čižmárikovej je koncipovaná ako súbor 6 vybraných in extenso publikovaných prác autorky s veľmi detailným, odborne fundovaným a zrozumiteľne podaným literárnym prehľadom, vychádzajúcim z dokonalej analýzy súčasného stavu riešenej problematiky. Autorka podáva súhrnný prehľad poznatkov o funkcii P-glykoproteínu a význame jeho genetickej variability (jednonukleotidových variantov (SNV) génu *ABCB1*, ktorý kóduje P-glykoproteín) vo farmakoterapii. Priložené publikované práce sa zaoberali hodnotením variantov génu *ABCB1* vo vzťahu k rôznym parametrom liečebnej účinnosti alebo znášanlivosti na antineoplastiká v liečbe karcinómu prsníka, glukokortikoidy v liečbe idiopatického nefrotického syndrómu a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu v liečbe depresívnej poruchy. Dosiahnuté výsledky a predložená práca môžu prispieť k rozvoju poznatkov a ich aplikácii v klinickej praxi v rámci patogenézy ochorení, biologickej dostupnosti liečív, farmakologických interakcií, či vývoji nových liečív schopných zvrátiť liekovú rezistenciu. Vysokú aktuálnosť riešenej problematiky podčiarkuje i fakt, že uvedené poznatky získané pri štúdiu genetickej podmienených interindividuálnych rozdielov v liečbe ochorení môžu významnou mierou napomôcť k zvýšeniu účinnosti a zníženiu nežiadúcich účinkov farmakoterapie.

Autorka splnila všetky ciele, ktoré si stanovila v svojej habilitačnej práci. Prehľad publikácií a ostatných aktivít autorky v rámci habilitačného spisu je odrazom jej systematickej vedeckej práce, dlhodobého a cieľavedomého prístupu.

Habilitačná práca dr. Čižmárikovej, i napriek tomu, že sa jedná o odbornú problematiku, sa veľmi dobre číta – text je napísaný prehľadne, zrozumiteľne a jasne, neustále je zachovaná logická následnosť a kontinuita obsahu. Celkovo didaktické spracovanie habilitačnej práce potvrdzuje autorkine vysoké pedagogické schopnosti.

Po formálnej stránke je práca napísaná na vysokej úrovni bez obsahových a len s minimom formálnych chýb.

K práci mám nasledujúce pripomienky a otázky:

Interpretácia výsledkov štúdií analyzujúcich genetickú variabilitu človeka vo vzťahu k patogeneze či samotnej liečbe komplexných multifaktoriálnych ochorení je veľmi náročná a problematická. Samotná autorka mnohokrát v literárnom prehľade konštatuje že, „závery jednotlivých štúdií boli rôznorodé, protichodné, nejednoznačné, rozporuplné“... Príčin je viacero a autorka ich v závere aj sumarizuje: rozdielne metodologické postupy, nedostatočná veľkosť a heterogenita hodnotených súborov, interetnické rozdiely, epigenetické rozdiely atď. Veľkým problémom je však i rozdielny prístup pri štatistickom vyhodnocovaní a interpretácii dosiahnutých výsledkov. Pri testovaní viacerých hypotéz v rámci toho istého súboru sa zvyšuje pravdepodobnosť, že zistené rozdiely sú výsledkom náhody. V štúdiách uvádzaných v predkladanej habilitačnej práci častokrát dochádza k hodnoteniu toho istého parametra v rámci viacerých podskupín. To môže viesť k problému mnohonásobného testovania kedy významne rastie pravdepodobnosť získania falošne pozitívneho výsledku. Preto je potrebné pri mnohonásobnom štatistickom testovaní uvažovať o príslušných korekciách (*correction for multiple testing*).

Pri niektorých štúdiách sa uvádza, že síce nebola preukázaná žiadna významná asociácia, ale bolo zistené vyššie či nižšie riziko vzniku príslušných nežiadúcich účinkov. Ak však dané riziko nebolo významné môže byť s vysokou pravdepodobnosťou len dielom náhody. Napr. na str. 63 (štúdiá Faraji a kol., 2016) je uvedené „žiadna významná asociácia, ale alela C vyššie riziko 3. – 4. st. febrilnej neutropénie“ v rámci génového variantu rs10276036. Daná štúdiá uvádza pre danú alelu „tendenciu k zvýšenej asociácii...“ ($p = 0.315$, $OR = 1.500$, $95\% CI = 0.679-3.312$) a pre alelu T „tendenciu k protektívnemu účinku...“ ($p = 0.130$, $OR = 0.515$, $95\% CI = 0.217-1.223$). Pri daných hladinách významnosti (p) a intervaloch spoľahlivosti (CI) však uvedené výsledky sú s veľkou pravdepodobnosťou skutočne len náhodné a nemožno ich interpretovať ako vyššie, či nižšie riziko.

Autorka opakovane konštatuje, že je nemožné určiť jednoznačný význam hodnotených génových variantov pre klinické využitie a preto sú nevyhnutné väčšie, prospektívne a homogénne štúdie. Aké sú, napriek uvedenému všeobecnému zisteniu, možné príčiny toho, že sú neustále produkované menšie štúdie, ktoré nenapĺňajú dané podmienky? Aj 40% (26/65) zo súčasných štúdií uvedených v prehľadoch habilitačnej práce (Tab. 9-16) patrí taktiež medzi menšie štúdie, kde celkový počet hodnotených pacientov neprekračuje 100.

Mohla by sa autorka vyjadriť k uvedenej problematike? Nemôžu byť práve zahltenosť „malými“ štúdiami a spomínané nesprávne štatistické hodnotenie jednými z hlavných problémov, ktoré spôsobujú ťažkosti pri celkovom vyhodnocovaní a hľadaní relevantných záverov?

Génové varianty rs1045642 a rs1128503 nevedú k zmene aminokyseliny vo výslednom proteíne a v prípade rs1128503, ako uvádza autorka, nedochádza ani k zmene expresie *ABCBI* génu, ani ovplyvnení stability mRNA. Ako by preto autorka vysvetlila možný vplyv týchto génových variantov na sledované parametre v rámci lečebnej odpovede?

Záver: Predložená habilitačná práca spĺňa požiadavky kladené na tento druh kvalifikačnej práce. Habilitačná práca a publikačná činnosť autorky dokazujú vysokú úroveň vedeckého výskumu. Didaktické spracovanie habilitačnej práce dokumentuje jej pedagogické schopnosti. Preto odporúčam, aby predložená habilitačná práca bola uznaná k obhajobe ako podklad pre úspešné habilitačné konanie v študijnom odbore
7.3.2 Farmakológia.

Košice, 28.11.2018

Prof. RNDr. Ján Šalagovič, PhD.
Ústav lekárskej biológie UPJŠ LF v Košiciach