



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO v BRATISLAVE
JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA v MARTINE**

Ústav farmakológie

Malá Hora 11161/4B, 03601, Martin
Slovenská republika



Oponentský posudok na habilitačnú prácu

MUDr. Martina ČIŽMÁRIKOVÁ, PhD.

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

Hoci bol P - glykoproteín objavený v súvislosti so mechanizmami rezistencie niektorých nádorových buniek, v súčasnosti sa všeobecne akceptuje jeho oveľa širšia úloha, ktorá výrazne ovplyvňuje benefit a riziká farmakoterapie takmer všetkých ochorení. Geneticky podmienené interindividuálne rozdiely v hladinách a funkcii tejto efluxnej pumpy sú vysoko aktuálnou vedeckou témou, prvýkrát bolo na možnú súvislosť genetiky a farmakokinetiky liečiv upozornené na začiatku nového tisícročia. Vo svetle najnovších poznatkov sa ukazuje, že tzv. jednonukleotidové varianty (SNV) génu pre P – glykoproteín by mohli hrať výraznú úlohu v súvislosti s účinnosťou alebo znášanlivosťou farmakoterapie poznanie ich významu by mohlo slúžiť ako podklad pre liečbu „šitú na mieru“ pre konkrétneho pacienta.

Predložené habilitačná práca „**Význam P-glykoproteínu a jeho génových variantov v predikcii liečebnej odpovede na vybrané liečivá**“ je koncipovaná ako literárny prehľad vychádzajúci z analýzy súčasného stavu relevantnej problematiky efektívne doplnený s komentárom vlastných výsledkov, ktoré vychádzajú z viacerých menších retro- a prospektívnych klinických štúdií.

V centre pozornosti predkladanej habilitačnej práce MUDr. Marty ČIŽMÁRIKOVEJ, PhD., je štúdium farmakogenetiky P – glykoproteínu, konkrétne jeho najčastejšie sa vyskytujúcich exónových SNV, v súvislosti s terapeutickou odpoveďou pacientok s karcinómom prsníka na antineoplastické liečivá, detí s idiopatickým nefrotickým syndrómom na prednizón a odpoveďou na liečbu antidepresívami typu SSRI u pacientov s klinicky manifestnou depresiou.

E-mail: sutovska@jfmed.uniba.sk

Telefón: (+421)-43-2633 632



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO v BRATISLAVE
JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA v MARTINE**



Ústav farmakológie

Malá Hora 11161/4B, 03601, Martin
Slovenská republika

Z názvu habilitačnej práce, jej obsahu ale aj z doterajšieho vedeckého zamerania autorky a z jej publikačných výstupov vyplýva teoretická i praktická aktuálnosť skúmanej problematiky, ktorú riešila v rámci viacerých projektov podporených domácimi grantovými agentúrami MZ a MŠ SR.

Predložená habilitačná práca predstavuje významný príspevok poskytujúci originálne zistenia, ktoré sú atraktívne najmä z hľadiska klinicky orientovaného výskumu. Pri riešení tejto náročnej problematiky sa autorke habilitačnej práce podarilo elegantným spôsobom skĺbiť poznatky, ktoré nachádzajú uplatnenie v širšom kontexte vedy a poskytujú podklady nielen pre praktickú realizáciu východísk umožňujúcich zavádzanie prístupov personalizovanej liečby, ale vďaka informovanosti autorky aj do pedagogického procesu.

Z prehľadu jej publikačnej aktivity je zrejmé, že v období rokov 2011-2018 publikovala každoročne impaktovanú pôvodnú vedeckú prácu, čo svedčí o stabilnej a systematickej práci. Vzhľadom k tomu, že vedecké práce, ktoré sú súčasťou 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 Dr. Čižmáriková vo svojej doterajšej kariére odviedla.

Z prezentovaných výsledkov je možné za významné považovať zistenie, že:

- a) častejšie dosiahnutie kompletnej a parciálnej odpovede na neoadjuvantnú liečbu na báze antracyklínov bolo pozorované u pacientok s genotypom 3435CC. Uvedený genotyp sa zároveň spájal s nižším rizikom vzniku karcinómu prsníka a dlhším časom do progresie ochorenia (v porovnaní s 3435TT);
- b) častejšia odpoveď na liečbu prednizónom bola u pediatrických pacientov s INS pri genotype 3435CT;
- c) terapeutická odpoveď na liečbu paroxetínom u pacientov s depresiou sa spájala s SNV rs2032582:2677G>T;
- d) terpénové a polysacharidové komponenty huby reishi (*Ganoderma lucidum*) mali schopnosť zvrátiť MDR.

E-mail: sutovska@jfmed.uniba.sk

Telefón: (+421)-43-2633 632



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO v BRATISLAVE
JESSEIOVA LEKÁRSKA FAKULTA v MARTINE**



Ústav farmakológie

Malá Hora 11161/4B, 03601, Martin
Slovenská republika

Je zrejmé, že autorka sa prezentovanou problematikou zaoberá dlhodobo, čo jej umožňuje formulovať niektoré zovšeobecnenia na základe viacerých uhlov pohľadov. Odráža sa tak jej cieľavedomý vývoj, rovnako ako aj riešenej problematiky v priebehu niekoľkých rokov. Taktiež to poukazuje na jej systematickú vedeckú prácu a oprávnenú ašpiráciu ďalej odovzdávať svoje vedomosti ako vysokoškolský učiteľ. Kvalita publikácií, ich počet a rozsah spĺňajú požiadavky na habilitačnú prácu.

Záverom si dovoľujem konštatovať, že predložená habilitačná práca, publikačná aktivita, vystúpenia na konferenciách, citačný ohlas a pedagogická činnosť sú dôkazom toho, že MUDr. Martina Čižmáriková, PhD., spĺňa všetky požiadavky kladené na tento druh kvalifikačného postupu a práce v zmysle platnej legislatívy, t.j. § 1, ods. 3-10 vyhlášky MŠ SR č. 6/2005 Z.z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov alebo umelecko-pedagogických titulov docent a profesor a dokazuje jej cieľavedomú schopnosť vedeckej práce. Preto odporúčam, aby habilitačná práca „Význam P-glykoproteínu a jeho génových variantov v predikcii liečebnej odpovede na vybrané liečivá“ bola uznaná ako podklad pre habilitačné konanie v odbore 7.3.2. Farmakológia.

V Martine dňa, 13.12.2012

Doc. MUDr. Martina Šutovská, PhD.

E-mail: sutovska@jfmed.uniba.sk

Telefón: (+421)-43-2633 632