

Slovenská akadémia vied  
**Ústav fyziológie hospodárskych zvierat**

**P o s u d o k**

**na habilitačnú prácu Mgr. Petra Urbana, PhD.**

**“ Využitie modulácie apoptických mechanizmov pri klinicko -biochemickej diagnostike  
vybraných ochorení “**

Predkladaná habilitačná práca predstavuje súbor 10 vedeckých prác publikovaných v zahraničných vedeckých časopisoch v rokoch 2009-2016. Uvedeným prácam predchádza literárny prehľad, ktorý v úvodnej časti pojednáva všeobecne o programovej smrti buniek, o morfológických prejavoch apoptózy a jej molekulových mechanizmoch a tiež podrobne popisuje vplyv patologických procesov na mechanizmy apoptózy. Ďalej nasledujú ciele práce a dosiahnuté výsledky a diskusia. V závere 59 stranového literárneho prehľadu autor zhrňuje najvýznamnejšie dosiahnuté výsledky, ktoré sú podrobne popísané v jednotlivých priložených prácach. Habilitačný spis končí priloženými kópiami jednotlivých prác, ktoré sú zamerané na nasledovné témy:

Jednotiacim motívom prvej časti predkladaných prác (2) je štúdium modulácie apoptických mechanizmov po ischemicko- reperfúznom (IR) poškodení mozgu. Pozorovania autora naznačujú, že patologický vplyv globálnej ischémie sa prejavuje hlavne v zmene expresie molekulových šaperónov GRP78, XBP1 a ATF6 na úrovni mRNA ako aj na úrovni proteínov, pričom zaznamenali aj priaznivý účinok predimekácie simvastatínom dva týždne pred samotným IR inzulom na expresiu sledovaných génov. Podobne, bol zaznamenaný aj neuroprotektívny účinok krátkej preischémie, čo môže významne prispieť k preventívnym a terapeutickým zásahom na zlepšenie stavu pacientov po ischemickom poškodení mozgu.

Druhá časť prác (4) je zameraná na štúdium modulácie apoptických mechanizmov po IR poškodení tenkého čreva, čo sa často prejavuje po jeho transplantácii a je často príčinou mortality pacientov, čo úzko súvisí aj so syndrómom multiorgánového zlyhania. V týchto štúdiách boli zistené zmeny v hladine expresie pro-apoptického proteínu GADD153 a anti-apoptického GPRP78 v stene tenkého čreva a v pľúcnom parenchýme potkana na úrovni mRNA v závislosti na čase. Boli zistené aj významné zmeny v expresii hladín cirkulujúcich cytokínov TNF- $\alpha$  a IL10 na úrovni mRNA a proteínov a tiež v zmenách expresie génov zapojených do vzniku zápalovej odpovede tkaniva (IL1 $\beta$ , IL6, TGF- $\beta$ ) ako aj pro a antiapoptických pôsobiacich molekúl BAX a Bcl-2. Získané výsledky môžu významne ovplyvniť včasnú diagnózu akútnej ischémie, čo má za následok úspešnosť prežívania pacientov po transplantáciách tenkého čreva a pri jeho reparačných operáciách po traumatických poškodeniach.

Tretia časť habilitačného spisu, ktorá predstavuje 4 práce je orientovaná hlavne na štúdium apoptických mechanizmov pri niektorých gynekologických malignitídach ako sú: duktálny invazívny karcinóm prsníka (DIC), karcinóm vaječnikov, endometria a krčku maternice. Zo získaných výsledkov možno vyvodiť, že pri štúdiu jednotlivých štádií ochorenia karcinóma prsníka bola expresia nádorových cievnych markerov Dr6 a Gpm6B na úrovni mRNA a tiež na úrovni translácii proteínov signifikantne vyššia hlavne pre marker Dr6 v porovnaní so zdravými pacientkami. Expressia uvedených markerov bola rôzna aj v ostatných hore uvedených študovaných tkanivách, na úrovni mRNA a syntézy proteínov. Expressia u všetkých študovaných tkanivách bola signifikantne vyššia u markera Dr6 a pre marker Gpm6B bol signifikantný nárast expresie študovaných parametrov len pri ovariálnom karcinóme. Pri štúdiu expresie génu pre extracelulárny matrix emilín1 boli zistené rozdiely v expresii mRNA a proteínov v krvi aj v tkanive prsníka v závislosti

Slovenská akadémia vied

# Ústav fyziológie hospodárskych zvierat

na štádiu choroby sledovaných pacientiek. Expresia emilínu 1 na úrovni mRNA v krvi však postupne stúpala vo všetkých štádiách DIC s maximom v treťom štádiu ochorenia. Získané výsledky môžu významne pomôcť pri hľadaní vhodných molekulárnych markerov pre včasnú diagnózu a nasadenie preventívnej liečby na elimináciu týchto gynekologických ochorení.

Celkový habilitačný spis, vrátane príloh, predstavuje rozsiahle dielo v počte 157 strán. Prakticky všetky priložené práce už prešli oponentúrou v redakčných radách vedeckých časopisov a nie je ich potrebné analyzovať osobitne z hľadiska metodologických a vedeckých aspektov. Všetky vedecké práce, ktoré sú súčasťou habilitačného spisu a v nich dosiahnuté výsledky predstavujú prínos pre rozšírenie diagnostických možností detekcie ranných štádií zahrnutých ochorení, pre diferenciálnu diagnostiku ich progresie a pre vývoj nových terapeutických postupov.

## K práci mám nasledovné otázky:

- Do akej miery sú Vami zistené hladiny expresie pro- apoptotických a anti- apoptotických proteínov typických pre ischémiu tenkého čreva potkana porovnateľné s hladinami expresie týchto génov u ľudí?
- Čo si myslíte, je slovenská nemocničná diagnostika na takej úrovni, že by mohla priebežne zabezpečovať analýzu niektorých z Vašich navrhovaných molekulárnych markerov pre liečených pacientov?
- Boli už niektoré z Vašich dosiahnutých poznatkov vhodných na nové terapeutické postupy pri ischémií mozgu aplikované aj v nemocničnej praxi priamo tu vo Fakultnej nemocnici alebo v iných nemocniciach Košiciach?

Mgr. Peter Urban, PhD. patrí medzi skúsených vedeckých pracovníkov v oblasti štúdia regulačných apoptických mechanizmov pri vzniku ochorení ako sú: globálna ischémia mozgu, ischémia tenkého čreva a tiež pri diagnostike progresivity gynekologických malignít. Okrem, v práci zahrnutých 10 publikácií, je autor habilitačného spisu spoluautorom aj 33 ďalších vedeckých prác, ktoré boli publikované v domácich a zahraničných odborných časopisoch, prípadne boli prezentované na viacerých vedeckých konferenciách. Celkovo boli jeho publikované práce doteraz citované 98 krát, z toho 88 krát v databázach WOS a SCOPUS. Autor habilitačného spisu bol doteraz spoluriešiteľom 5 grantových projektov, ktoré boli zamerané na problematiku tejto práce.

Predkladateľ tejto práce sa na LF UPJŠ v Košiciach na Ústave lekárskej a klinickej biochémie od roku 2009 podieľa na výučbe dvoch predmetov v slovenskom a anglickom jazyku. Patrí sem predmet: Lekárska chémia a Lekárska biochémia - praktické cvičenia a prednášky z vybraných kapitol pre študijné programy Všeobecné lekárstvo a Zubné lekárstvo. Okrem toho zodpovedá aj za výberový predmet Laboratórna diagnostika v klinickej praxi, za praktické cvičenia pre študentov 4 ročníka študijného programu Všeobecné lekárstvo. Je spoluautorom 9 učebných textov. Svoju odbornosť využíva aj pri výchove bakalárov a diplomantov (1/2- vedúci školiteľ).

Predložený habilitačný spis Mgr. Petra Urbana, PhD. **“Využitie modulácie apoptických mechanizmov pri klinicko -biochemickej diagnostike vybraných ochorení“** vyhovuje všetkým požiadavkám kladeným na habilitačné konanie v zmysle vyhlášky MŠ SR č. 6/12005 Z.z. a preto ho doporučujem k obhajobe pre menovanie za docenta v študijnom odbore 7. 1. 25. Klinická biochémia.

V Košiciach, 14. 8. 2017

Doc. RNDr. Peter Javorský, DrSc.

Slovenská akadémia vied  
**Ústav fyziológie hospodárskych zvierat**

Ústav fyziológie hospodárskych zvierat SAV