



doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD., MPH, mim. prof.

I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP

Trieda SNP 1,040 11 PSČ, Košice

IČO: 00397768, IČ DPH: SK2021157050

Tel.: +421 55 / 640 4411, fax: +421 55 / 640 3551

e-mail: zelmira.macejova@upjs.sk, <http://www.medic.upjs.sk>

Oponentský posudok habilitačnej práce

MUDr. Michal Tomčík, Ph.D

pracovisko: Revmatologický ústav, Revmatologická klinika 1.LF UK

študijný odbor: vnútorné choroby

názov práce: „Nové ciele antifibrotické liečby u systémové sklerodermie“

Habilitačná práca MUDr. Michala Tomčíka, Ph.D. má 45 strán textu, po ktorých nasleduje plné znenie siedmich publikovaných prác in extenso. V piatich týchto prácach je MUDr. Michal Tomčík, Ph.D prvý autor.

Práca sa zaoberá mimoriadne zaujímavou a aktuálnou témou etio-patogenetických dejov u systémovej sklerodermii, procesom fibrotizácie, úlohou profibrotických proteínov a možnosťou ich terapeutického ovplyvnenia. Fibrotické zmeny u pacientov so systémovou sklerózou predstavujú v dnešnej dobe veľmi závažný problém a práve ich ovplyvnenie resp. spomalenie by mohlo výrazne zlepšiť prognózu týchto pacientov. Ide o tému veľmi podstatnú a zaujímavú z pato-fyziologického hľadiska aj z hľadiska klinického. Objasnenie úlohy jednotlivých mediátorov fibrotického procesu a ich cieleňá blokáda by výrazne zlepšila terapeutické možnosti u týchto pacientov.

Problematika je spracovaná ucelene, logicky, orientácia v texte je veľmi dobrá, rozsah práce je dostatočný a dokumentácia prehľadná. V práci je jasne dokumentované, že autor sa danej problematike venuje v celej šírke.

V úvode sa práca zaoberá tkanivovou fibrózou pri systémovej sklerodermii, patogenézou a súčasnými možnosťami ich ovplyvnenia. Nasleduje časť o možných nových cieľoch antifibrotickej liečby. Následne je uvedená hypotéza a ciele samotnej práce. Ciele sú presne

definované v 5 bodoch. Nasleduje časť publikovaných prác aj s komentárom autora, ktoré odpovedajú na stanovené ciele a navrhnutú hypotézu.

Všetky publikované práce uvedené v habilitačnej práci prešli prísnyim recenzným konaním v prestížnych karentovaných časopisoch a svedčia o význame zistených pozorovaní.

Práca sa zameriava na predpokladanú úlohu niektorých nových molekúl Hsp90, S100A4, Trb3 v patogenéze procesu zápalu, vaskulopatie a fibrózy u pacientov so systémovou sklerodermiou. Ťažiskom práce je kožná fibróza, avšak je známe, že tá má mnoho spoločných charakteristík s procesmi prebiehajúcimi v orgánoch u pacientov s SSc.

V publikovaných prácach bola potvrdená pro-fibrotická úloha niektorých molekúl (Hsp90, S100A4, Trb3), bola dokázaná ich zvýšená expresia v koži a fibroblastoch. Inhibícia týchto molekúl pôsobila antifibroticky v in vivo aj v in vitro podmienkach. Jedným z takýchto molekúl je napr. proteín tepelného šoku 90 (Hsp90), ktorého zvýšená expresia bola popísaná u niektorých reumatologických ochorení. Práca zároveň potvrdila, že cieleňá inhibícia Hsp90 pomocou 17-DMAG účinne tlmila aktiváciu fibroblastov a produkciu kolagénu. Dokázaná bola zvýšená expresia pseudokinázy Trb3 (Tribbles homologue 3) u nádorových chorôb, u ktorých korelovala s horšou prognózou. V práci bola dokázaná zvýšená expresia Trb3 u zvieracích experimentálnych modeloch pri renálnej a kardiálnej fibróze. Zaujímavá je aj ambivalentná úloha IL-35 v patogenéze SSc. Ako autor uvádza, existujú práce, ktoré popisujú skôr protizápalový efekt tohto cytokínu (RA, SLE), avšak existujú aj dôkazy o jeho potentnom pro-fibrotickom účinku.

Spracovanie témy je na vysokej úrovni, citácie v jednotlivých publikáciách sú aktuálne, väčšina z posledných 5-10 rokov. Použité metódy a postupy sú vhodné, presne definované a o ich vysokej kvalite svedčí, že prešli recenzným konaním pri publikovaní v prestížnych vedeckých publikáciách s vysokým impakt faktorom. Štatistické spracovanie, dosiahnuté výsledky a vhodnosť dokumentácie jednotlivých publikácii je dostatočná, práce sú prehľadné, bohato graficky dokumentované. Získané výsledky sú v súlade s doterajšími vedomosťami a zároveň sú prínosom pre možné terapeutické ovplyvnenie fibrotických zmien u SSc, a prinášajú identifikáciu nových dôležitých molekúl.

Práca je napísaná zrozumiteľným štýlom a má vysoko odborný charakter, predstavuje komplexný pohľad na problematiku, je dôkazom odbornej a vedeckej zrelosti autora.

K predloženej práci mám tieto otázky:

1. U pacientov s SSc boli nájdené zvýšené sérové koncentrácie S100A4 a to najmä u pacientov s vyššou aktivitou a väčším rozsahom postihnutia. Mohlo by stanovenia

koncentrácie S100A4 u pacientov s SSc slúžiť aj ako prognostický marker informujúci o možnom vývoji ochorenia?


2. Existujú literárne údaje, alebo máte vlastné pozorovania ako liečba cyklofosfamidom dokáže ovplyvniť hladiny IL-35 v sére chorých s SSC?

Téma etiopatogenézy systémovej sklerodermie, nových identifikovaných molekúl a ich cieleného terapeutického ovplyvnenia je vysoko aktuálna a náročná. **Práca prináša nové významné vedecké poznatky.**

Autor zvládol spracovanie danej problematiky excelentne. K práci nemám žiadne závažnejšie pripomienky.

Záverom si dovoľím konštatovať, že MUDr. Michal Tomčík, Ph.D dokázal výbornú orientáciu v študovanej problematike. Predložená práca: „Nové ciele antifibrotické liečby u systémovej sklerodermie“ spĺňa kritériá habilitačnej práce. Prácu doporučujem prijať v predloženej forme a na jej základe doporučujem MUDr. Michalovi Tomčíkovi, Ph.D udeliť titul docent v odbore vnútorné choroby.

Košice 18.11.2017


doc. MUDr. Želmíra Macejová, PhD, MPH, mim.prof.
I. interná klinika UPJŠ LF, Košice