



Oponentský posudok na habilitačnú prácu

Asociačná a farmakogenetická analýza genetických polymorfizmov vo vzťahu k osteoporotickým ukazovateľom

Autor práce: RNDr. Vladimíra Mondočková, PhD.

Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Fakulta prírodných vied,
Katedra botaniky a genetiky

Oponent: doc. RNDr. Marta Mydlárová Blaščáková, PhD.

Prešovská univerzita v Prešove, Fakulta humanitných a prírodných vied,
Katedra biológie

Oponentský posudok bol vypracovaný na základe žiadosti pána dekana prof. RNDr. Františka Petroviča, PhD., zo dňa 5.5.2021, č. FPV-OVV-2021/11-3:103300.

Osteoporóza je ochorenie s multifaktoriálnou etiológiou. Kostná minerálna denzita, kvalita kostí, ako aj remodelačný proces sú ovplyvnené polygénne, avšak fenotyp je ovplyvnený do určitej miery vonkajšími a environmentálnymi faktormi. Pokiaľ štúdium negenetických faktorov prebieha už desaťročia, molekulárno-genetický výskum tohto ochorenia je relatívne nový. Genetická determinácia osteoporózy je náročná, pretože do regulácie kostnej hmoty a patogenézy osteoporotických zlomenín je zapojených niekoľko lokusov kandidačných génov, ktoré sú väčšieho (major genes), alebo menšieho (minor genes) účinku. Doposiaľ analýza molekulárno-genetických markerov nie je zaradená do všeobecných gajdlajnov (guidelines) diagnostiky a liečby osteoporózy v Slovenskej republike. V súčasnosti niekoľko vedeckých publikácií zdôrazňuje dôležitosť molekulárno-genetickej analýzy nielen pri diagnostike, ale aj pri liečbe viacerých komplexných ochorení medzi ktoré patrí aj osteoporóza. Genetická variabilita môže byť potenciálne spojená s rozdielom v odpovedí pacientov na liečbu a aj v terapeutickom úspechu. Včasné a ciele liečebné procesy by mohli viesť k predĺženiu aktívneho života jedinca a zlepšiť jeho kvalitu. Na základe týchto skutočností konštatujem, že autorka habilitačnej práce rieši v súčasnej dobe veľmi zaujímavú a aktuálnu

problematiku – sleduje vplyv genotypov vybraných polymorfizmov v géne pre estrogénový receptor α (ER α /XbaI a PvuII) a v géne pre receptor vitamínu D (VDR/ApaI, TaqI, BsmI, Cdx2, FokI) v súvislosti s klinickými ukazovateľmi osteoporózy (biochemické markery kostného obratu, denzitometrické parametre, zlomeniny) a na účinok anti-osteoporotickej liečby.

Habilitačná práca je napísaná na 138 stranách monotematicky, so štandardným členením na kapitoly: Úvod, Prehľad literatúry – zahŕňa 4 podkapitoly (Patofyziológia osteoporózy, Klinické aspekty osteoporózy, Genetická podmienenosť osteoporózy, Farmakogenetika), Ciele práce, Materiál a metodika, Výsledky, Diskusia, Záver a Zoznam literatúry. Text práce je doplnený 12 obrázkami a 17 tabuľkami, čo prispieva k názornosti a prehľadnému spracovaniu habilitačnej práce.

Predložená habilitačná práca predstavuje prierez problematikou osteoporózy, ale aj prepojenie molekulárno-genetických, biochemických, patobiochemických, fyziologických procesov kostného metabolizmu. Ako celok je konzistentná a aktuálna. Zoznam literatúry je spracovaný na 37 stranách, predstavuje súhrn odbornej, predovšetkým zahraničnej literatúry k danému typu práce.

Ciele habilitačnej práce sú formulované jasne a zreteľne. Konštatujem, že habilitantka splnila všetky stanovené ciele práce.

Tretia kapitola **Materiál a metodika** je spracovaná komplexne. Autorka charakterizuje analyzovanú populáciu, hodnotené klinické parametre súvisiace s osteoporózou a jej liečbou, genetickú analýzu ER α a VDR polymorfizmov, štatistickú analýzu výsledkov. Zvolené metodické postupy sú vhodne zvolené a interpretované.

Vlastné **výsledky** experimentálnej práce, tvoria najhodnotnejšiu časť habilitačnej práce, sú zoradené v tabuľkách. Autorka prostredníctvom vhodne zvolených štatistických metód vyhodnotila vplyv genotypov vybraných polymorfizmov ER α a VDR génu vo vzťahu k hustote kostného tkaniva, k biochemickým markerom kostnej remodelácie, minerálnym prvkom a k prítomnosti zlomenín. V rámci farmakogenetickej analýzy génov ER α a VDR v skupine slovenských postmenopauzálnych žien, zistila štatisticky signifikantne významný vplyv spomínaných génov na účinok anti-osteoporotickej terapie (48 mesiacov). Zistila, že genotypy XbaI/aa a PvuII/pp polymorfizmov génu pre ER α majú nižšiu účinnosť na hormonálnu substitučnú terapiu a raloxifén. Pri VDR géne bol zistený skôr negatívny vplyv na účinok

ibadronátu a raloxifénu. Autorka zistila významnú asociáciu medzi genotypmi ApaI/aa a BsmI/bb VDR génu s prítomnosťou osteoporotických fraktúr. Výsledky práce uchádzačky sú prínosom pre odbor ako celok.

Zistené výsledky sú v kapitole **Diskusia** konfrontované s výsledkami iných autorov zaoberajúcich sa rovnakou, resp. podobnou problematikou.

Časti Výsledky práce a Diskusia poukazujú na teoretickú a praktickú pripravenosť habilitantky. Má všetky predpoklady rozvíjať svoje schopnosti aj v pedagogickej oblasti. Predložená habilitačná práca je dielom s významným vedeckým prínosom v danej oblasti, je vypracovaná na základe súčasného vedeckého poznania, je výsledkom jej dlhodobého výskumu, čomu nasvedčujú publikácie v renomovaných časopisoch s citačným ohlasom.

V práci sa vyskytujú niektoré pravopisné a formálne nedostatky, ktoré neznižujú kvalitu predloženej práce:

- v texte práce sa ojedinele vyskytujú pravopisné nedostatky (preklepy, používanie nesprávnych interpunkčných znamienok, medzier, chýbanie písmen, štylistické nepresnosti – napr. s. 79 genotyp aa horšie reagoval na terapiu vyššími hodnotami osteokalcínu),
- autori v Zozname literatúry nie sú usporiadaní abecedne správne po písmene Š nasleduje opäť O', niektorí autori sa vyskytujú duplicitne, iní autori citovaní v texte práce chýbajú v Zozname literatúry,
- rozdelenie tabuliek v kapitole Výsledky s. 70, 71, 75, 78 na dve strany – vhodné by bolo doplniť záhlavie tabuliek, tiež obrázky vložiť k príslušnému textu práce (napr. s. 20, 57),
- odporúčam používať pojmy populácia, telesná hmotnosť,
- nesúlady textu na s. 63 s tabuľkou 6.

Otázky pre habilitantku:

1. Boli hodnoty sledovaných biochemických markerov (ALP, OC, CTx) a minerálnych prvkov sCa a sP pred a po liečbe HST, ibadronátom a raloxifénom (48 mesiacov) v súlade s referenčnými hodnotami?
2. V práci uvádzate celkový počet 356 postmenopauzálnych žien, z toho na s. 68 uvádzate, že 214 malo diagnostikovanú osteoporózu, a na s. 73 je uvedené, že farmakogenetická

- časť analýz zahŕňala 214 osteoporotických a osteopenických pacientov. Ak ste spojili skupinu osteopenických a osteoporotických postmenopauzálnych žien mohli byť výsledky sledovaných parametrov po liečbe vo vzťahu k genotypom vybraných polymorfizmov kandidátnych génov určitým spôsobom ovplyvnené? Aký je Váš názor?
3. Vo svojej práci uvádzate, že všetky tri typy liečby majú významný vplyv na jednotlivé parametre asociované osteoporózou po 48 mesiacoch liečby. V tabuľkách uvádzate FBMD a LBMD vyjadrené v hodnotách T-skóre, avšak účinnosť liečby by sa mala udávať aj v percentách – o koľko % bol pokles, resp. nárast BMD aj jednotlivých osteoformačných a osteoresorpčných markerov a minerálnych prvkoch. Vedeli by ste to interpretovať?
 4. Aké vízie má habilitantka pre ďalší výskum v oblasti farmakogenetiky osteoporózy?

Záver:

Téma predloženej habilitačnej práce je aktuálna a jej zameranie je v súlade so súčasným výskumom na báze vedeckých dôkazov. Originálne výsledky majú vysoký potenciál praktického využitia. Genotypizácia rizikových skupín pacientov môže odborníkom z klinickej praxe napomôcť pri výbere vhodných farmák s predpokladanou pozitívnou odpoveďou a minimálnymi nežiadúcimi účinkami. Veľký význam má aj v prevencii netraumatických fraktúr. Keďže osteoporóza je celosvetové ochorenie, počet pacientov bez ohľadu pohlavia neustále narastá, preto je dôležité zaoberať sa týmto ochorením a aj vzájomnou medziodborovou spoluprácou.

Habilitačná práca predstavuje ucelený vedecký spis, je napísaná na veľmi dobrej úrovni, s významným vedeckým prínosom v oblasti biológie, molekulárnej biológie, genetiky a medicíny. Celkovo ju hodnotím veľmi pozitívne.

Prácu **odporúčam** k obhajobe a po jej úspešnom obhájení navrhujem RNDr. Vladimíre Mondočkovej, PhD. udeliť vedeckopedagogický titul „docent“ v odbore habilitačného konania a inauguračného konania Biológia.

doc. RNDr. Marta Mydlárová Blaščáková, PhD.

V Prešove 22.7.2021