



OPONENTSKÝ POSUDOK na habilitačnú prácu

Názov: Úloha črevného mikrobiómu v onkogenéze a liečbe nádorových ochorení
Autor: RNDr. Soňa Čierniková, PhD.
Študijný odbor: Biológia
Oponent: prof. RNDr. Jana Muchová, PhD.

Predložená habilitačná práca na získanie vedecko-pedagogického titulu docent v študijnom odbore habilitačného konania a inauguračného konania Biológia na Univerzite Konštantína Filozofa (Fakulta prírodných vied a informatiky) v Nitre je vedecký spis, ktorý pojednáva na podklade vlastných prác autorky, publikovaných vo vedeckých medzinárodne uznávaných časopisoch, ako aj na podklade súčasnej svetovej literatúry o úlohe mikrobiómu v onkogenéze a liečbe onkologických ochorení a možnostiach modulácie črevnej mikrobioty onkologických pacientov pomocou suplementácie probiotikami. Habilitantka, pracuje na Ústave experimentálnej onkológie Biomedicínskeho centra SAV. Výsledky získala v rámci riešenia výskumných úloh, ktoré boli súčasťou projektov domácich národných grantových agentúr VEGA a APVV v období rokov 2005 až po súčasnosť.

Téma práce je veľmi aktuálna, nakoľko sa zvyšuje množstvo dôkazov, ktoré potvrdzujú významné korelácie medzi zmeneným zložením črevného mikrobiómu a onkogenézou, najmä v súvislosti s gastrointestinálnymi malignitami. Črevný a nádorový mikrobióm môže ovplyvňovať progresiu nádorových ochorení aj metastatické procesy, avšak vzhľadom na komplexnosť danej problematiky je potrebné vo výskume ďalej pokračovať.

Vlastný habilitačný spis má 143 strán a je členený na nasledovné kapitoly: Úvod, Literárny prehľad, Experimentálna časť, Výsledky a diskusia, Záver, Zoznam použitej literatúry a Zoznam príloh). Experimentálnu časť tvorí výber 6-tich pôvodných vedeckých prác a jeden súhrnný článok, ktoré sú publikované v karentovaných a indexovaných časopisoch, registrovaných v databázach *Web of science* a *Scopus*, v ktorých je autorka 2 krát prvým a 2 x posledným autorom. Z literárneho prehľadu, ako aj z doložených vlastných prác vyplýva, že autorka má výborný prehľad v danej oblasti. Na dokladovanie literárneho prehľadu cituje 140 prác iných autorov, pričom takmer 45 % je z posledných 5 rokov.

Kandidátka na docentku v habilitačnej práci popisuje zloženie a funkciu ľudského črevného mikrobiómu u zdravých jedincov, jeho zmeny u onkologických pacientov, ale aj jeho úlohu v onkogenéze, v nádorovej progresii a tvorbe metastáz. Zároveň sa zaoberá vplyvom črevného a nádorového mikrobiómu na účinnosť liečby onkologických ochorení a poskytuje informácie o význame modulácie zloženia črevného mikrobiómu a jej pozitívnom vplyve a zdravotný stav pacientov. V ďalšej časti sumarizuje najdôležitejšie výsledky svojej vedecko-výskumnej

činnosti, vhodne ich diskutuje so závermi citovaných autorov a vyvodzuje z diskusie adekvátne závery. V záveroch hodnotí význam výskumu črevného aj nádorového mikrobiómu u onkologických pacientov, progres v danom výskume - od experimentov na bunkových kultúrach cez predklinické a klinické štúdie a vyzdvihuje možnosť modulácie črevnej mikrobioty za účelom zníženia akútnej a neskorej toxicity liečby a tiež účinnosti liečby. Na základe uvedeného predpokladá, že v budúcnosti by mohol výskum mikrobiómu prispievať k diagnostike onkologických ochorení, ako aj k stratifikácii pacientov pre vývoj efektívnejších individualizovaných, nádorovo-špecifických terapií.

Za najdôležitejšie výsledky vedecko-výskumnej práce považujem: (i) zistenie rozdielneho zloženia mikrobiálnych komunit v nádorových vzorkách oproti vzorkám zdravého tkaniva; ii) zistenie prítomnosti intracelulárnych baktérií v tumoroch KRK; iii) zistenie, že mikroorganizmy sú schopné ovplyvniť expresiu génov asociovaných s nádorovou progresiou a metastázovaním; iv) dôkaz o eliminácii patogénov pomocou probiotických baktérií a v) potvrdenie zníženého výskytu gastrointestinálnych problémov po probiotickej suplementácii u KRK pacientov s kolostómiou liečených irinitkanom.

Autorkine zistenia boli prijaté a publikované v medzinárodne uznávaných vedeckých časopisoch s impakt faktorom, pričom získali množstvo ohlasov, čo hovorí o ich relevantnej vedeckej hodnote.

Protokol o kontrole originality uvádza zhodu 10,66, čo je akceptovateľné pre tento typ prác.

Na autorku mám nasledovné otázky:

1. V práci hovoríte o zápale ako významnom rizikovom faktore rozvoja KRK. Zápal súvisí aj so zvýšenou produkciou ROS. Sú známe štúdie o použití exogénnych antioxidantov s cieľom eliminovať zápal v čreve, a tým preventívne pôsobiť proti vzniku KRK alebo ovplyvniť progresiu ochorenia?

2. Dočítala som sa, že aj pohybová aktivita moduluje mikrobióm. Stretli ste sa v literatúre s nejakými doporučeniami pohybovej aktivity pre onkologických pacientov (t.j. doporučený typ a rozsah aktivity, obdobie v rámci liečby a pod.)?

3. V klinických štúdiách ste pacientom podávali probiotiká *Enterococcus faecium M-74* v dávke 18×10^9 CFU, 3 mesiace (pacienti s adenómom hrubého čreva, alebo kolorektálnym karcinómom) alebo zmes *Bifidobacterium BB-12* a *Lactobacillus rhamnosus LGG* v dávke $2,7 \times 10^9$ CFU, 6 týždňov (pacienti s kolorektálnym karcinómom). Závisí typ podávaných probiotík, ich dávka a trvanie podávania od typu onkologického ochorenia? Plánujete realizovať aj ďalšie klinické štúdie s inými probiotickými kmeňmi?

Záver: Predložená práca je veľmi aktuálna a odborne veľmi dobre spracovaná. Publikované práce autorky sú významným prínosom k pochopeniu úlohy črevného mikrobiómu pre vznik onkologických ochorení najmä GIT, v nádorovej progresii a tvorbe metastáz a poukazujú na možnosť modulácie črevnej mikrobioty za účelom zníženia akútnej a neskorej toxicity protinádorovej liečby a tiež jej účinnosti.

Konštatujem, že RNDr. Soňa Čierniková, PhD. sa výsledkami uvedenými v habilitačnej práci prezentuje ako pracovníčka s relevantnou vedeckou produkciou a medzinárodnými

ohlasmi. Zároveň spracovaním teoretických poznatkov, ako aj vlastných výsledkov, dokázala schopnosť odovzdať poznané ďalším poslucháčom, čitateľom, prípadne študentom, čím potvrdila aj svoje pedagogické schopnosti.

Predložená habilitačná práca spĺňa všetky náležitosti požadované pre prácu tohto druhu, a preto habilitačnú prácu RNDr. Soni Čiernikovej, PhD. odporúčam prijať ako podklad na habilitačné konanie.

Po úspešnom obhájení habilitačnej práce a splnení ďalších náležitostí,

o d p o r ú č a m

habilitačnej komisii navrhnúť Vedeckej rade FPVaI Univerzity Konštantína Filozofa, udeliť **RNDr. Soni Čiernikovej, PhD.** vedecko-pedagogický titul „**docent**“ v odbore habilitačného konania a inauguračného konania Biológia

prof. RNDr. Jana Muchová, PhD.
Ústav lekárskej chémie,
biochémie a klinickej biochémie
LF UK v Bratislave

V Bratislave 11.1.2024