



OPONENTSKÝ POSUDOK

na habilitačnú prácu RNDr. Rastislava Jendželovského, PhD.

Modulácia účinku fotoaktivovaného hypericínu a vybraných chemoterapeutík inhibítorom cytochróm P450 monoxygenáz

Habilitačná práca RNDr. Rastislava Jendželovského, PhD. vychádza z výsledkov jeho dlhoročnej vedeckovýskumnej činnosti, ktorá je tematicky zameraná na štúdium vzniku mnohopočetnej liekovej rezistencie (MDR). Zníženie vnútrobunkovej hladiny liečiva na neúčinnú koncentráciu je dnes už všeobecne akceptovaným mechanizmom MDR. Ako autor uvádza, ide o aktívny eflux širokého spektra látok z buniek vyvolaný predovšetkým činnosťou ABC transportných proteínov, ktoré sú častokrát vo zvýšenej miere exprimované v nádorových bunkách. Okrem chemoterapie, kde sa s fenoménom mnohopočetnej liekovej rezistencie spája množstvo v súčasnosti využívaných protinádorových liečiv, sa žiaľ negatívne vplyvu ABC transportných proteínov nevyhla ani zaujímavá alternatíva v liečbe vybraných typov nádorových ochorení, a to fotodynamická terapia. Z uvedeného vyplýva, že problematika predloženej habilitačnej práce a výskum zameraný na objasnenie molekulárnych mechanizmov mnohopočetnej liekovej rezistencie, ktorej sa autor práce venuje, je mimoriadne zaujímavá, aktuálna a má význam zo všeobecného hľadiska vedeckého poznania, ale určite aj z praktického medicínskeho a farmakologického. Napokon onkologické ochorenia majú každoročne ešte stále veľa obetí.

Predložená habilitačná práca v rozsahu 183 strán je členená na úvodnú teoretickú časť a prílohy, ktoré pozostávajú z 12 publikácií uverejnených v prestížnych zahraničných časopisoch s dnes už veľmi bohatým citačným ohlasom. Na týchto publikáciách autor figuruje ako prvý autor, alebo spoluautor.

V teoretickej časti autor sumarizuje najnovšie poznatky, ktoré sa týkajú mnohopočetnej liekovej rezistencie, ktorá mnohokrát komplikuje dosiahnutie priaznivých výsledkov pri liečbe takých závažných ochorení, akými sú práve onkologické.

Osobitnú pozornosť venuje autor aj so svojim kolektívom modulácii aktivity cytochróm P450 monoxygenázy, vybraným transportným proteínom a signálnym dráham, čo predstavuje aj nosnú problematiku, v rámci ktorej ide o snahu odhaliť a pochopiť aj molekulárne mechanizmy rezistencie nádorových buniek nielen na účinok fotoaktivovaného hypericínu, ale aj v klinike často využívaných chemoterapeutík, akými sú napríklad mitoxantron, cisplatina a 5-fluorouracil.

Ako celok je teoretická časť obsiahla, podložená recentnými literárnymi údajmi a napísaná prehľadnou a pútavou formou, ktorá čitateľovi dovoľuje zoznámiť sa so všetkými podstatnými informáciami, ktoré sa týkajú témy habilitačnej práce a súčasne informuje aj o prínose autora k jej riešeniu. Forma spracovania tejto časti je zrozumiteľná a svedčí tiež o pedagogických schopnostiach autora.

K formálnej stránke nemám žiadne výhrady. Formálne členenie a rozsah predkladaného spisu je v súlade s požiadavkami pre písomné práce tohto druhu. Osobne sa žiada vyzdvihnúť technickú úroveň ako aj celú úpravu habilitačnej práce. Oceňujem estetické a starostlivé spracovanie spisu, čo uľahčuje čitateľnosť textu.

Výsledky, ktoré autor získal v rámci svojho vlastného vedeckého výskumu a popisuje ich v teoretickej časti, sumarizuje v poslednej kapitole Záver. K hlavným prínosom jeho vedeckovýskumnej činnosti patrí zistenie, že proadifen ovplyvnil znižovanie hladiny hypericínu v bunkách kolorektálneho adenokarcinómu a zvýšil tak celkový účinok PDT. Autor tiež konštatuje, že ako prvým sa im podarilo preukázať, že za uvedeným efektom stojí modulácia hladiny a aktivity ABC transportných proteínov,



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
PRÍRODOVEDECKÁ FAKULTA

Katedra genetiky

Ilenčíkova 6, Mlynská dolina B1, 842 15 Bratislava 4



MRP1 a BCRP. V rámci uvedených prác boli tiež rozšírené poznatky, ktoré súvisia s antiproliferačnou aktivitou proadifenu a jeho indukcie apoptickej formy bunkovej smrti a inhibícii aktivity transportných proteínov. Tieto výsledky majú perspektívne praktické uplatnenie pre hypericínom sprostredkovanú diagnostiku a terapiu nádorových ochorení.

Celkový prínos autora vyplýva z obsahu priložených publikácií. Je z nich zrejmé, že RNDr. Rastislav Jendželovský, PhD. sa problematike aplikácie kombinovanej terapie protinádorových postupov, potlačeniu mnohopočetnej liekovej rezistencie (MDR) a využitiu fotodynamickej terapie pri liečbe onkologických ochorení venuje systematicky a pri ich riešení dosiahol množstvo pôvodných a hodnotných výsledkov, ktoré boli zverejnené v kvalitných medzinárodných časopisoch. Množstvo ohlasov na tieto práce svedčí o tom, že autor predloženého spisu je vo vedeckej komunite v danej oblasti uznávanou vedeckou osobnosťou.

Počas riešenia predmetnej problematiky zvládol celé spektrum molekulárno-biochemických metód, čo si taktiež zasluhuje pozornosť.

Záverom treba zdôrazniť, že RNDr. Jendželovský je veľmi dobre oboznámený s princípmi, ktoré sa uplatňujú pri potláčaní mnohopočetnej liekovej rezistencie, čo dokumentuje jeho erudíciu v tejto oblasti.

K práci mám niekoľko ďalších otázok:

- 1) Je Vami zistený scenár mnohopočetnej liekovej rezistencie – ako mechanizmus obrany nádorových buniek pred xenobiotikami, typický pre väčšinu nádorov, alebo závisí od ich špecifickej lokalizácie a pôvodu nádoru? Existujú výnimky, ktoré sa vymykajú tejto predstave?
- 2) Môžete veľmi stručne zhrnúť, ktoré signalizačné dráhy sú zapojené do reakcie nádorovej bunky na chemoterapeutiká?
- 3) Akým smerom sa bude vyvíjať terapia nádorových ochorení v budúcnosti?

Záver: Predložená habilitačná práca RNDr. Rastislava Jendželovského, PhD. predstavuje ucelené vedecké dielo a je významným prínosom pre štúdium modulácie účinku fotoaktivovaného hypericínu a vybraných chemoterapeutík inhibítorom cytochróm P450 monooxygenáz. Práca spĺňa požiadavky a predpoklady kladené na habilitačné práce a kritéria pre udelenie vedecko-pedagogického titulu „docent“ v odbore Biológia. Odporúčam, aby na základe úspešnej obhajoby predloženej habilitačnej práce bol jej autorovi udelený vyššie uvedený titul.

V Bratislave, dňa 30. 3. 2021

doc. RNDr. Eliška Gálová, PhD.

doc. RNDr. Eliška Gálová, PhD.
Katedra genetiky
Prírodovedecká Fakulta UK
Ilkovičova 6
842 15 Bratislava

+ 421 2 602 96 268
IČO: 00397865 06

Fax: + 421 2 654 29 064
IČ DPH: SK2020845332

✉ eliska.galova@uniba.sk
Internet: <https://fns.uniba.sk/kge/>