

Oponentský posudok

habilitačnej práce RNDr. Rastislava Jendželovského, PhD. „Modulácia účinku fotoaktivovaného hypericínu a vybraných chemoterapeutík inhibítorom cytochróm P450 monooxygenáz“,

ktorý som vypracoval na základe menovania za oponenta predsedom Vedeckej rady a dekanom PF UPJŠ doc. RNDr. Romanom Sotákom, PhD.

Manifestácia liekovej rezistencie v terapii onkologických pacientov je závažný klinický problém, ktorý zhoršuje vyhliadky pacienta na vyzdravenie, resp. návrat do dlhotrvajúcej remisie. Enzýmy metabolizujúce liečivá, ako aj transportné systémy nízkomolekulových substrátov a metabolitov zohrávajú významnú úlohu v procesoch rezistencie vrodenej alebo získanej vplyvom liečby. Fotosenzibilizátory používané vo fotodynamickej terapii sú zo svojej povahy xenobiotikami, a teda sú potenciálnymi substrátmi detoxifikačných systémov fázy I až III. Z týchto dôvodov je téma predloženej práce vysoko aktuálna, nakoľko je zameraná na objasnenie molekulárnych mechanizmov vzťahu medzi hypericínom, CYP450 a cytotoxicitou v modeli fotodynamickej terapie nádorových buniek.

Predložená habilitačná práca má rozsah 183 strán a je súborom dvanástich prác publikovaných dominantne v časopisoch zameraných na fotochémiu, fotobiológiu a fotodynamickú terapiu, ako aj toxikológiu a onkológiu, pričom na tretine prác je RNDr. Jendželovský prvým autorom. Habilitačná práca je uvedená literárnym prehľadom o problematike mnohopočetnej liekovej rezistencie, cytochróm P450 monooxygenáz, ABC transportných proteínov a proadifenu, liečiva zo skupiny nesteroidných antiflogistík. Tento prehľad v rozsahu 13 strán rámčuje podstatné skutočnosti dôležité pre nasledujúcu kapitolu, v ktorej sú prezentované kľúčové výsledky priložených 12-ich prác. Nachádza sa v ňom dostatok odkazov na pôvodné práce, ale aj na prehľadové publikácie, ktoré poskytujú podrobnejšie informácie o súvisiacich témach. Komentáre k výsledkom priložených prác a záver sú na 9-ich stranách textu, ktorý je ukážkou dobre premysleného a precízne spracovaného konceptu, ako začleniť informácie z tučta prác do hutného, plynule sa odvíjajúceho príbehu. Je to doklad nielen o množstve vedomostí a práce, ktoré stoja za publikovanými výsledkami, ale aj o pedagogických zručnostiach RNDr. Jendželovského.

Jednou z požiadaviek na spracovanie posudku je uviesť nové výsledky a ich prínos pre ďalší rozvoj vedy. Nepovažujem za veľmi užitočné zopakovať fakty 6. kapitoly habilitačnej práce s názvom „Výsledky s uvedením nových poznatkov“ z dôvodu, že 12 priložených publikácií vyšlo v časopisoch s kvalitným citačným ohlasom, ktorý nie je možné dosiahnuť publikovaním už známych poznatkov (ponechajme bokom časopisy zamerané na prehľadové články). Ďalším dôvodom je skutočnosť, že výsledky prešli v redakciách časopisov peer-review procesom a obstáli v teste novosti predkladaného poznatku - boli publikované. Napriek tomu by som uviedol pár výsledkov, ktoré sú zaujímavé nielen z hľadiska mechanizmov, ale že ich hodnota má dopad na oblasť ich praktického využitia. V Toxicology in vitro (príloha č. 10) bolo publikované zistenie, že hypericín negatívne ovplyvňuje cytotoxický účinok cisplatinu a môže byť inhibítorom a tiež substrátom transportného proteínu BCRP. Nakoľko sa hypericín nachádza v čajoch s obsahom ľubovníka bodkovaného, je potrebné upozorniť pacientov, že napriek pozitívnemu efektu pri liečbe úzkosti a depresie, ktorými onkologickí pacienti trpia, nemá sa piť pri terapiách na báze cisplatinu. Upozornenie v tomto zmysle sa nachádza aj v rešpektovanej knihe De Vita a kol. Principles & Practice of Oncology. Pridanie inhibítora P450 monooxygenáz proadifenu však zlepšuje terapeutický efekt cisplatinu v liečbe karcinómu ovárií, a to aj v bunkách rezistentných na cisplatinu, čo je výsledok publikovaný v Toxicology Letters (príloha č. 9). A do tretice, v nedávno publikovanej práci v Biomedicine & Pharmacotherapy (príloha č. 12) sa nachádza odporúčanie na

testovanie prítomnosti BCRP proteínu na predikciu efektívnosti fotodynamickej diagnostiky pri použití hypericínu alebo fotodynamickej terapie.

Predložené publikácie v habilitačnej práci z numerického hľadiska reprezentujú štvrtinu publikačnej produkcie RNDr. Jendželovského a viac ako tretinu ohlasov evidovaných v databáze WOS. Sú kvalitným základom, na ktorom je možné ďalej stavať a ďalej rozvíjať tému využitia fotodynamickej terapie v onkológii. V súvislosti s budúcim smerovaním by som sa rád poukázal na prehľadovú publikáciu v *Cancers**, ktorá nie je zahrnutá do výberu, ale možno naznačuje líniu ďalšieho vývoja. Ponúka hodnotenie používaných experimentálnych modelov z hľadiska ich možností, limitov a dôsledkov v oblasti antiangiogénneho účinku fotodynamickej terapie v onkológii. Táto publikácia je príkladom, ako výskumná skupina reprezentovaná osobami z celého kvalifikačného spektra môže na základe vlastných skúseností artikulovať vedeckej komunite svoj názor na stav poznania.

Na záver si dovoľím konštatovať, že RNDr. Rastislav Jendželovský, PhD. predloženou habilitačnou prácou jednoznačne dokazuje svoje pedagogické schopnosti a vedecký potenciál, ktorý vysoko presahuje kladené požiadavky. Práca spĺňa všetky kritériá kladené na habilitačné práce a podmienky pre udelenie vedecko-pedagogického titulu „docent“ v odbore biológia. Preto bez výhrad odporúčam, aby mu bol po obhajobe habilitačnej práce priznaný vyššie uvedený titul docent.

RNDr. Ján Sedták, DrSc.

Otázky do diskusie

Proadifen používate v laboratóriu už dlhú dobu a v publikovaných výsledkoch od roku 2004 až do roku 2016. V habilitačnej práci citujete publikáciu Luo Y a kol, 2016, ktorá je jedinou publikáciou o účinku adipofenu na proces autofágie. Zhodou okolností máte 2 publikácie s témou autofágie, obe v roku 2016, kde však nie je použitý adipofen. Existuje súvislosť medzi prácou Luo a kol a absenciou použitia adipofenu v publikáciách tímu v neskoršom období?

Rok 2016 je v tíme tiež rokom poslednej publikácie s použitím cisplatiny – aspoň podľa databázy Pubmed. Pritom existuje vyše 850 publikácií o vzťahu cisplatiny a autofágie, z čoho takmer 300 prác má túto kombináciu slov v nadpise. Vzhľadom na výsledky v publikácii Luo a kol, 2016, nemohla byť v práci č. 9 autogáfia ochranným mechanizmom senzitivných buniek a spúšťačom bunkovej smrti v bunkách rezistentných na cisplatinu?

V práci č. 12 je použitý termín „nemesis“, ktorý je iba v abstrakte a nikdy potom (ani predtým) v žiadnej inej publikácii tímu, prečo?

*Martin Majerník, Rastislav Jendželovský, Peter Fedoročko. Potentiality, Limitations, and Consequences of Different Experimental Models to Improve Photodynamic Therapy for Cancer Treatment in Relation to Antiangiogenic Mechanism. *Cancers (Basel)* 2020 Jul 30; 12(8): 2118. <https://doi.org/10.3390/cancers12082118>