

Oponentský posudok habilitačnej práce

Signalizácia nádorových buniek v prítomnosti prírodných látok ako potenciálnych terapeutík a využitie pokročilých molekulárno-biologických metód v diagnostike.

ktorú predložila **RNDr. Martina Šemeláková, PhD.**,

zamestnankyňa Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach, Lekárskej fakulty Ústavu lekárskej biológie

Posudok som vypracoval na základe menovania do funkcie oponenta habilitačnej práce predsedom Vedeckej rady PF UPJŠ doc. RNDr. Romanom Sotákom, PhD.

Habilitačná práca má svojím názvom ambíciu tematicky zastrešiť výber jedenástich komentovaných prác autorky publikovaných od roku 2012, pričom takmer polovica prác je z ostatných 5 rokov a na siedmych prácach je dr. Šemeláková prvou, resp. co-first autorkou. Prvé štyri práce sú zamerané na analýzu niektorých aspektov fotodynamickej terapie, ktoré boli vypracované na Ústave biologických a ekologických vied PF UPJŠ v Košiciach. Piatou prácou z tohto pracoviska je publikácia zo zahraničného pobytu na Medical University of South Carolina, ktorá vyšla v Translational Oncology v roku 2019. Ostatné práce sú už z pôsobenia na Ústave lekárskej biológie a pokrývajú problematiku polymorfizmov a aktivity CYP3A4 proteínu, ako aj expresiu mRNA pre telomerázu, matrixovú metaloproteínázu 9 a integrín v bunkových líniách zo širokého spektra nádorov, ďalej charakterizáciu biologicky aktívnych látok syntetizovaných na báze močoviny, analýzu antioxidačného a protinádorového účinku kapsaicínu a dihydrokapsaicínu izolovaných z extraktov vybraných druhov čili papričiek a komparatívnu RNA-seq analýzu buniek s nadexpresiou receptora pre erytropoetín.

Habilitačná práca má rozsah 55 strán textu a zoznam citovanej literatúry na 5 stranách. K práci je priložený zoznam 11 publikácií autorky a ich reprinty. Všeobecný úvod je zameraný na definovanie bunkovej signalizácie, keď ako hlavné komponenty signalizačných dráh sú označené receptory, signálne molekuly, signálne dráhy a bunkové odpovede doplnené schémou z citovaného zdroja. Podkapitola 1.2. sa venuje využitiu poznatkov molekulárnych mechanizmov pri navrhovaní liečiv a pozostáva zo zoznamov zahrňujúcich inhibítory tyrozínkináz, monoklonálne protilátky proti receptorom, PARP inhibítory, ICI, bortezomib a venetoclax, doplnené na záver obrázkom z citovaného zdroja, na ktorom sú zobrazené ďalšie, v texte neuvedené inhibítory. Prehľadová tabuľka by na tomto mieste bola vhodnejšou formou prezentácie. Podkapitola 1.3. vymenúva

a podáva základnú charakterizáciu niektorých metód ako aj bioinformatických nástrojov použitých v priložených publikáciách.

V kapitole 2 sú uvádzané typy experimentálnych modelov, so zameraním sa na nádory hrubého čreva. Táto limitácia nie je vysvetlená, nakoľko v komentovaných obrázkoch od čísla 3 po obrázok 18 sú bunkové línie nádorov aj z iných tkanív. Na str. 19 nie je uvedená citácia zdroja o incidencii karcinómu kolorekta u mužov a žien na Slovensku. V nasledovných podkapitolách sú opísané princípy a využitie fotodynamickej terapie (bez citácie) ako aj problematika reaktívnych foriem kyslíka (bez citácie) a metaloproteináz MMP2 a MMP9 (5 citácií).

Na stranách 25 až 53 sú postupne komentované vybrané výsledky z priložených publikácií tak, že ako celok poskytujú ucelený pohľad na rôznorodosť efektov prírodných látok v širokom spektre nádorov.

Záver habilitačnej práce v stručnosti sumarizuje hlavné výsledky priložených publikácií akými sú protinádorový potenciál prírodných látok hypericínu, hyperforínu, aristoforínu, kapsaicínu a dihydrokapsaicínu, nielen v in vitro modeloch kolorektálneho karcinómu, ale aj v nádoroch hlavy a krku, resp. mliečnej žľazy.

V samotných publikáciách bolo použité širšie spektrum nádorových bunkových línií z ovárií, pľúc, obličiek, myeloidnej leukémie a niektorých sublínií rezistentných na oxaliplatinu alebo cisplatinu. Taktiež spektrum metód v publikáciách je širšie, ako je uvedené v habilitačnej práci. Nie je to námietka, skôr je to pripomienka k uchopeniu problematiky. Podľa môjho názoru je text habilitačnej práce zbytočne rozsiahly a z názvu by som ponechal jeho prvú polovicu (absencia analýz patientskych vzoriek). Ani v rozhodnutí rektora o určení obsahu habilitačného spisu som nenašiel požiadavku na rozsah habilitačnej práce. Stačilo by 20-25 strán textu, v ktorom by boli zapracované citácie na priložené práce, optimálne s recentnými výsledkami vo svete a s pokusom o kvalifikovaný odhad budúceho smerovania výskumu v odbore. Ak priložené práce nie sú monotematické, ale sú výsledkom spolupráce s príbuznými odbormi, t.j. sú rukolapným dokladom schopnosti predkladateľky poskytnúť vlastnú expertízu v multidisciplinárnom tíme, je vhodnejšie uviesť každú publikáciu maximálne stručnou informáciou o motivácii, najvýznamnejšom výsledku práce a jeho význame. Potom by sa mohli vynechať odstavce typu „Dôvod toxicity hypericínu“, „Dôvod toxicity hyperforínu“ na str. 27 a 28.

Záverom konštatujem, že habilitačná práca dokladuje schopnosť tvorivej práce dr. Šemeláckovej v oblasti charakterizácie vplyvu prírodných látok na bunkové línie solídnych a krvných malignít.

Významný podiel prvoautorských prác potvrdzuje dôležitosť jej príspevku k získaniu výsledkov ako nevyhnutného základu pre vytvorenie vedeckého diela. Väčšina predložených prác vyšla v časopisoch evidovaných nad mediánom vo vednej oblasti, práce sú citované s dobrým ohlasom 140-krát bez autocitácií, pričom jedna z prác má viac ako 50 citácií. Habilitačná práca v predloženej podobe spĺňa potrebné kritéria a odporúčam prácu k obhajobe. Po preštudovaní textu práce a priložených publikácií konštatujem, že RNDr. Martina Šemeláková, PhD. výsledkami svojej práce tvorivo rozvíja odbor biológia. V zmysle príslušnej vyhlášky a po úspešnej obhajobe habilitačnej práce navrhujem udeliť RNDr. Martine Šemelákovéj, PhD. vedecko-pedagogický titul docent.

Bratislava 27. 10. 2025

RNDr. Ján Sedlák, DrSc.

Formálne pripomienky, bez nutnosti opovedať

str 4 – „mnohých variant liečiv“; ak variant (mužský rod), potom variantov; ak ženský rod varianta, potom variánt

Zoznam skratiek – písaný nejednotne, je to tiež zoznam vysvetliviek, napr.

CXCR4 – receptor na povrchu buniek, správne C-X-C motif chemokine receptor 4

GPC4 – glykoproteín; súčasť bunkového povrchu, správne glypican 4

TM7SF3 – transmembránový proteín, správne transmembrane 7 superfamily member 3, v jazyku slovenskom „člen 3 superrodiny transmembránových proteínov 7“

Termín „sledovanie zmien“, skôr analýza, identifikácie zmien