



**CENTRUM EXPERIMENTÁLNEJ MEDICÍNY  
SLOVENSKEJ AKADEMIE VIED  
ÚSTAV EXPERIMENTÁLNEJ  
FARMAKOLÓGIE A TOXIKOLÓGIE**  
Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava



**PharmDr. Katarína Bauerová, DrSc.**

Vedúca tímu farmakológie zápalových procesov CEM SAV

Telefón: +421 918 385 416

Mail: katarina.bauerova@savba.sk

---

**Oponentský posudok na habilitačnú prácu**

**Názov práce:** ANTINEOPLASTICKÝ POTENCIÁL INDOLOVÝCH FYTOALEXÍNOV A ICH  
SYNTETICKÝCH DERIVÁTOV

**Autorka:** MVDr. Martina Zigová, PhD.

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH, LEKÁRSKA FAKULTA

**Oponent:** PharmDr. Katarína Bauerová, DrSc.

CEM SAV, Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie

Vážený pán dekan,

v zmysle Vyhlášky MŠ SR č. 246/2019 Z.z. o postupe získavania vedecko- pedagogických titulov a umelecko-pedagogických titulov docent a profesor predkladám posudok na habilitačnú prácu

**MVDr. Martiny Zigovej, PhD.** na tému "ANTINEOPLASTICKÝ POTENCIÁL INDOLOVÝCH FYTOALEXÍNOV A ICH SYNTETICKÝCH DERIVÁTOV".

Práca autorky vychádza z dlhoročného tematického zamerania Ústavu farmakológie LF UPJŠ v Košiciach. Pracovisko sa zameriava na výskum antineoplastických látok prírodného a syntetického pôvodu pre klinickú aplikáciu v onkológii. V tejto profilácii sa Ústavu farmakológie LF UPJŠ podarilo získať významné výsledky, ktoré publikoval v popredných svetových časopisoch.



Predložená habilitačná práca je vypracovaná na 137 stranách, z toho citované literárne zdroje v počte 148 sú uvedené na 12 stranách. V práci je zakomponovaných 5 prác (všetky v zahraničných impaktovaných časopisoch), v ktorých je menovaná hlavnou autorkou alebo spoluautorkou.

Habilitačná práca je koncipovaná ako súbor publikovaných prác. Úvodom je spracovaný vynikajúci literárny prehľad vychádzajúci z analýzy súčasného stavu relevantnej problematiky v rozsahu 21 strán. Autorka sa venuje týmto oblastiam: významu kapustovitých rastlín v terapii nádorových ochorení, indolovým fytoalexínom a tiež antiproliferačnému účinku syntetických derivátov indolových fytoalexínov.

Po tomto teoretickom prehľade nasleduje formulácia cieľov práce, ktoré sú jasne a logicky usporiadané. Hlavným cieľom bolo štúdium potenciálneho antineoplastického účinku indolových fytoalexínov a ich syntetických derivátov *in vitro* podmienkach na vybraných nádorových bunkových líniách. Na dosiahnutie stanoveného cieľa boli vytýčené dielčie ciele, a to:

1. Vyhodnotiť antiproliferačný účinok skúmaných látok na nádorových bunkových líniách pomocou skriningových metód.
2. Skúmať potenciálny mechanizmus účinku najúčinnějších látok pomocou:
  - a) sledovania ich schopnosti indukovať programovanú bunkovú smrť a identifikovať charakteristické markery programovanej bunkovej smrti;
  - b) štúdiá vplyvu skúmaných látok na bunkový cyklus nádorových buniek a na relatívnu úroveň expresie génov a proteínov, ktoré regulujú bunkový cyklus a programovanú bunkovú smrť;
  - c) sledovania schopnosti látok modulovať významné signálne dráhy zapojené do proliferácie a programovanej bunkovej smrti.

Následne sú uvedené v piatich prílohách vybrané publikované práce (str. 36-87), ktoré spája spoločná téma o potenciálnom protinádorovom účinku indolových fytoalexínov a ich syntetických derivátov. Jednotlivé práce sú:

- ✧ Antiproliferative Effect of Indole Phytoalexins In: Molecules 2016/MDPI, prvý autor , review;
- ✧ Brassinin and its derivatives as potential anticancer agents In: Toxicology in vitro 2014/Elsevier, prvý autor;



- ✧ ROS-Dependent Antiproliferative Effect of Brassinin Derivative Homobrassinin in Human Colorectal Cancer Caco2 Cells In: *Molecules* 2014/MDPI, spoluautor;
- ✧ Design, synthesis and anticancer activity of trifluoromethylphenylamino substituted spiroindoles In: *Journal of Fluorine Chemistry* 2018/Elsevier, spoluautor;
- ✧ Exploring the Antiproliferative and Modulatory Effects of 1-Methoxyisobrassinin on Ovarian Cancer Cells: Insights into Cell Cycle Regulation, Apoptosis, Autophagy, and Its Interactions with NAC In: *Molecules* 2024/MDPI, prvý autor;

Práce sú publikované vo vydavateľstvách MDPI a Elsevier v rozpätí rokov 2014-2024, pričom na troch z nich je autorka na prvom mieste. Nakoľko všetky práce prešli recenzným konaním je na mieste konštatovať ich adekvátnu odbornú, metodickú a výsledkovú úroveň. Jedna z nich je prehľadným článkom.

Publikácie nasleduje Súhrn najdôležitejších výsledkov a Záver a význam pre prax.

V centre pozornosti predkladanej habilitačnej práce je štúdiom antiproliferačného účinku indolových fytoalexínov a ich derivátov na ľudských nádorových bunkových líniách s cieľom identifikovať účinných kandidátov na ďalší výskum. Autorka popísala niekoľko zaujímavých zistení, medzi nimi môžeme vyzdvihnúť najmä tieto dotýkajúce sa troch molekúl - 1-metoxybrasinínu, homobrasínínu a 1-metoxizobrasínínu.

- Medzi testovanými zlúčeninami vykazoval 1-metoxybrasinín významnú antiproliferačnú aktivitu voči bunkám Caco-2 (IC<sub>50</sub> = 8,2 μM). Tento fytoalexín indukoval apoptózu v nádorových bunkách, čo sa prejavilo zvýšením počtu buniek s obsahom sub-G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> DNA, fragmentáciou DNA, zvýšenou expresiou proapoptotického génu Bax, zníženou expresiou antiapoptotických génov Bcl-2 a Bcl-xL, aktiváciou kaspáz-3 a -7 a štiepením proteínu PARP. Taktiež výrazne znížil hladinu intracelulárneho glutatiónu.
- Ďalším účinným derivátom na bunkách Caco-2 bol homobrasínín (IC<sub>50</sub> = 8,0 μM). Tento fytoalexín narušil tvorbu mikrotubulov, spôsobil zastavenie bunkového cyklu v G<sub>2</sub>/M fáze a indukoval ROS-dependentnú apoptózu, charakterizovanú stratou mitochondriálneho membránového potenciálu a aktiváciou kaspázy-3. Antioxidant trolox zmiernil cytotoxicitu indukovanú homobrasíninom, čím podčiarkol úlohu ROS v apoptotickom procese.



- Výskum ďalej odhalil účinnosť 1-metoxyzobrasíninu (MB-591) voči cisplatina-citlivým bunkám (A2780) (IC50 = 3,62  $\mu$ M) ako aj cisplatina-rezistentným bunkám ovariálneho karcinómu (A2780cis) (IC50 = 7  $\mu$ M). Táto látka spôsobila zmeny v distribúcii bunkového cyklu, najmä v S a G2/M fázach, sprevádzané zmenami v kľúčových regulačných proteínoch. Okrem toho MB-591 indukoval apoptózu v oboch bunkových líniách, čo zahŕňalo štiepenie kaspázy-9, štiepenie PARP a poškodenie DNA, sprevádzané tvorbou ROS a mitochondriálnou dysfunkciou. Antioxidant NAC výrazne potláčal produkciu ROS a niektoré procesy vedúce k apoptóze. MB-591 moduloval expresiu a fosforyláciu proteínov ako LC3A/B, ULK1 a PTEN v rezistentných bunkách A2780cis, čo naznačuje možnú aktiváciu autofágie.

Prínosom pre prax je potvrdenie antiproliferačných vlastností testovaných zlúčenín a analýza možných mechanizmov ich pôsobenia. Očakáva sa ich ďalšie sledovanie, ktoré môže odhaliť, ako synergicky pôsobia s existujúcimi chemoterapeutikami alebo s inými liečebnými prístupmi, čím by sa mohla zlepšiť celková účinnosť protinádorovej liečby v klinických podmienkach.

K autorke mám tieto otázky:

1. Uvažovali ste o hodnotení Vašich látok aj na zvieracích modeloch nádorov, prípadne ste už niekde štúdie v tomto smere realizovali?
2. Ako plánujete smerovať Váš ďalší výskum, najmä či sa Vám vyskytla aj možnosť nadviazať spoluprácu s klinickými onkológmi?

Záver: Práca **MVDr. Martiny Zigovej, PhD** na tému “ANTINEOPLASTICKÝ POTENCIÁL INDOLOVÝCH FYTOALEXÍNOV A ICH SYNTETICKÝCH DERIVÁTOV” je zameraná na významný výskum nových antineoplastík so značným potenciálom ich budúceho klinického využitia. Má veľmi dobrú odbornú a metodickú úroveň. Predloženú habilitačnú prácu hodnotím pozitívne, pretože po obsahovej ako aj formálnej stránke spĺňa všetky potrebné náležitosti. **Odporúčam, aby bol po úspešnej habilitačnej prednáške a obhájení téz habilitačného spisu udelený MVDr. Martine Zigovej, PhD vedecko-pedagogický titul docent v odbore Farmakológia.**

V Bratislave, 10.11. 2024

  
PharmDr. Katarína Bauerová, DrSc, CEM SAV

