

Prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc., FESC, FIACS
Katedra farmakológie a toxikológie
Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
Odbojárov 10
832 32 Bratislava

Oponentský posudok

habilitačnej práce PharmDr. Radky Michalkovej, PhD.:
**„Farmakologická modulácia bunkovej smrti, signalizácie a regulačných mechanizmov
nádorových buniek derivátmi prírodných látok“**

Súčasná onkofarmakológia čelí zásadnej výzve v podobe narastajúcej rezistencie nádorových buniek voči konvenčnej terapii, čo núti vedeckú komunitu hľadať nové biologicky aktívne molekuly a objasňovať ich špecifické molekulárne mechanizmy účinku. Predkladaný habilitačný spis PharmDr. Radky Michalkovej, PhD. sa zameriava na vysoko aktuálnu problematiku štúdia antiproliferatívnych a cytotoxických účinkov syntetických derivátov indolových fytoalexínov a chalkónov. Práca cielene prezentuje rozsiahlu sériu experimentálnych prác, ktoré integrujú poznatky o regulovanej bunkovej smrti, bunkovom cykle a vplyve oxidačného stresu na humánne nádorové línie.

Podkladom práce je mimoriadne rozsiahly experimentálny materiál publikovaný v recenzovaných impaktovaných vedeckých časopisoch *Pharmaceutics*, *Biomolecules*, *Int J Mol Sci. Molecules*, *Medicinal Chemistry Research*, *Tetrahedron*, ktoré boli podrobené nezávislým recenzným konaniam. Musím konštatovať vysokú odbornú a metodickú úroveň práce, ktorá výnimočne spája metódy molekulárnej biológie, prietokovej cytometrie a fluorescenčnej mikroskopie s experimentálnym farmakologickým overením mechanizmov pôsobenia skúmaných látok.

Habilitačná práca je predložená v slovenskom jazyku (s priloženými cudzojazyčnými publikáciami) a je členená štandardným spôsobom. Po faktografickej stránke obsahuje podrobný literárny prehľad súčasného stavu problematiky (kapitoly 1.1 až 1.10), jasne definované ciele a súbor deviatich originálnych vedeckých prác (škoda, že nie je štandardne citačne uvedený). Oceňujem logickú štruktúru teoretickej časti, ktorá podáva komplexný pohľad na signálne dráhy (PI3K/Akt/mTOR, MAPK, NF-κB) a formy regulovanej bunkovej smrti (apoptóza, autofágia, ferroptóza).

V teoretickej časti autorka preukázala výbornú orientáciu v domácej i zahraničnej literatúre, pričom cituje aktuálne zdroje vrátane prác z posledných rokov. Výsledková časť predstavuje komplex už publikovaných dát, ktoré presvedčivo dokumentujú pleiotropné účinky testovaných látok, napríklad indukovanie G2/M bloku bunkového cyklu, aktiváciu kaspázovej kaskády a moduláciu redoxnej rovnováhy. Pozitívne hodnotím najmä hĺbku mechanistických štúdií, ktoré idú nad rámec jednoduchého testovania cytotoxicity a odкрývajú kauzálne súvislosti medzi generovaním ROS a aktiváciou systému odpovede na poškodenie DNA (DDR).

Závery práce sú formulované jasne a logicky nadväzujú na stanovené ciele a získané experimentálne dáta. Habilitantka v nich presvedčivo sumarizuje kľúčové zistenia, pričom vyzdvihuje najmä schopnosť syntetických derivátov chalkónov a indolových fytoalexínov cielene zasahovať do rozhodovacích procesov nádorovej bunky medzi prežitím a zánikom. Mimoriadne cenným prínosom je objasnenie úlohy oxidačného stresu a mitochondriálnej dysfunkcie ako centrálnych mechanizmov, ktoré spúšťajú kaskádu procesov vedúcich k zástave bunkového cyklu v G2/M fáze a následnej programovanej bunkovej smrti.

Tieto parciálne závery v ich komplexnosti nielen rozširujú fundamentálne poznanie v oblasti molekulárnej onkofarmakológie, ale definujú aj konkrétne štruktúrne predpoklady (SAR) pre vývoj nových nízkomolekulových terapeutík s potenciálom prekonávať multiliekovú rezistenciu. Závery tak predstavujú ucelený vedecký príspevok s jasne definovaným významom pre ďalší výskum a potenciálnu klinickú prax.

Dovoľujem si na záver posudku položiť autorke jednu otázku:

Vzhľadom na to, že pri viacerých derivátoch (napr. 1C alebo MB-591) uvádzate účinnosť aj v modeloch rezistentných na cisplatinu, vidíte potenciál pre vývoj týchto látok v rámci kombinovanej terapie s cieľom zvýšiť citlivosť rezistentných nádorov na štandardné cytostatiká?

Celkové zhodnotenie: Rozborom a posúdením predloženej práce môžem prehlásiť, že PharmDr. Radka Michalková, PhD. preukázala hlboké odborné vedomosti, excelentnú metodickú zručnosť a schopnosť samostatnej vedeckej práce. Dokázala, že má vynikajúce schopnosti pre tvorivú činnosť, starostlivú realizáciu experimentov a presnú interpretáciu zistených výsledkov.

Pri celkovom hodnotení predloženej habilitačnej práce konštatujem, že spĺňa všetky kritériá kladené na tento druh prác. Na základe uvedeného odporúčam, aby po úspešnom absolvovaní habilitačného konania bol PharmDr. Radke Michalkovej, PhD. udelený vedecko-pedagogický titul **docent** (doc.) v odbore habilitačného konania a inauguračného konania farmakológia.

V Bratislave, dňa 05. 05. 2026