



Oponentský posudok

na **habilitačnú prácu PharmDr. Radky Michalkovej, PhD.**, odbornej asistentky Ústavu farmakológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach

Odbor habilitačného konania a inauguračného konania: **farmakológia**

Názov práce: **Farmakologická modulácia bunkovej smrti, signalizácie a regulačných mechanizmov nádorových buniek derivátmi prírodných látok**

Oponent: **prof. Mgr. MUDr. Juraj Mokrý, PhD.**
Ústav farmakológie, JLF UK v Martine

Predložená habilitačná práca **PharmDr. Radky Michalkovej, PhD.**, odbornej asistentky Ústavu farmakológie Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach, je vypracovaná na 299 stranách. Dokumentovaná je 9 originálnymi prácami. Obsahuje 5 obrázkov, ktoré vhodne ilustrujú údaje uvedené v teoretickej časti. Okrem toho je práca doplnená aj o zoznam použitých skratiek a extenzívny zoznam použitej literatúry (410 citovaných prác), pričom autorka použila v habilitačnej práci jednotný spôsob odkazov na citované zdroje.

Práca je rozdelená na primerane rozsiahlu teoretickú časť, ktorej súčasťou sú aj definované ciele, a praktickú časť obsahujúcu kópie prác a diskusiu so závermi. Po formálnej stránke práca spĺňa náležitosti kladené na habilitačnú prácu. Oceňujem monotematickosť diela vytvoreného sumarizáciou deviatich originálnych vedeckých prác publikovaných v renomovaných vydavateľstvách, pričom vo všetkých bola prvou autorkou, korešpondujúcou autorkou alebo autorkou s významným podielom na ich príprave.

Predložená habilitačná práca sa zameriava na jednu z najväčších výziev súčasnej onkofarmakológie – hľadanie molekúl schopných prekonať vrodenú alebo získanú rezistenciu nádorových buniek voči konvenčnej terapii. Aktuálnosť témy podčiarkuje skutočnosť, že napriek pokrokom v cielenej biologickej liečbe ostáva toxicita a rozvoj rezistencie limitujúcim faktorom úspešnej liečby.

Autorka sa správne orientuje na deriváty prírodných látok (chalkóny, indolové fytoalexíny), ktoré v súčasnom farmakologickom výskume zažívajú renesanciu. Nejde však o prostý skrining prírodných extraktov, ale o sofistikovanú analýzu synteticky modifikovaných derivátov s cieľom optimalizovať ich farmakodynamický profil. Práca reflektuje moderný posun od „monoterapeutického“ prístupu k chápaniu nádorovej bunky ako komplexného systému, kde je pre úspešnú elimináciu potrebné zasiahnuť viaceré regulačné uzly súčasne (apoptóza, autofágia, bunkový cyklus a redoxný stav).

Vedecký prínos práce PharmDr. Radky Michalkovej, PhD. je nesporný a je dokumentovaný vysokou kvalitou priložených publikácií v prestížnych karentovaných časopisoch. Za kľúčové aspekty vedeckého prínosu považujem:

- **Objasnenie „cross-talku“ medzi rôznymi formami bunkovej smrti:** Autorka vo svojich prácach precízne rozlišuje medzi pro-prežívajúcou a pro-smrtnou úlohou autofágie v závislosti od bunkového kontextu, čo je poznatok s vysokou translačnou hodnotou pre vývoj budúcich terapeutických protokolov.
- **Identifikácia nových molekulárnych cieľov:** Práca prináša detailný pohľad na modulácie kináz závislých od cyklínov (CDK) a endogénnych inhibítorov bunkového cyklu (p21, p27). Zistenie, že vybrané deriváty (napr. MB-591) dokážu reaktivovať tieto kontrolné body aj v bunkách s defektným p53, je z hľadiska onkofarmakológie mimoriadne cenné.
- **Prekonávanie multiliekovej rezistencie (MDR):** Významným prínosom je analýza vplyvu chalkónov na ABC transportéry (P-glykoproteín, BCRP). Autorka dokázala, že testované látky nepôsobia len ako cytotoxíny, ale aj ako modifikátory biologickej odpovede, ktoré môžu zvyšovať citlivosť rezistentných buniek k iným liečivám.
- **Formovanie vedeckej školy:** Habilitačná práca nie je len súhrnom experimentov, ale dokumentuje autorkinu schopnosť viesť vedecký tím, formulovať hypotézy a metodicky zastrešiť komplexný výskumný program na domácej i medzinárodnej úrovni.

Práca je postavená na metodicky robustných základoch. Kombinácia prietokovej cytometrie, Western blottingu, fluorescenčnej mikroskopie a funkčných testov (analýza migrácie, tvorba kolónií) umožňuje autorke sledovať farmakologický účinok na viacerých úrovniach – od molekulárnej až po bunkovú populáciu. Použitie širokého spektra nádorových línií (gynekologické, kolorektálne, hematologické malignity) dodáva výsledkom potrebnú mieru zovšeobecnenia.

V ďalších častiach autorka uvádza jednotlivé práce, ktorých výber a ich zaradenie zodpovedá stanoveným cieľom.

Všetky použité práce autorky prešli pred publikovaním v renomovaných časopisoch prísny recenzným konaním, preto sa nebudem v tomto posudku vyjadrovať k ich obsahu. Z 9 originálnych vedeckých prác, ktoré autorka použila, bola prvou alebo korešpondujúcou autorkou v 7 prácach. Všetky použité práce boli publikované v časopisoch registrovaných v renomovaných databázach (*Current Contents* a/alebo *Scopus*) od vydavateľstiev MDPI (8 prác) a Elsevier (1 práca) a majú impakt faktor v rozmedzí 4,6 až 7,0.

V závere sa jej podarilo reálne zhrnúť dosiahnuté originálne výsledky v jednotlivých prácach a naznačiť možné aplikácie v ďalšom farmakologickom výskume. Oceňujem dodržanie štruktúry zodpovedajúcej stanoveným cieľom aj v tejto časti práce. Hoci sú v práci vzhľadom na roky publikovania zaradených pôvodných publikovaných prác autorky citované väčšinou zdroje staršie ako 5 rokov, v záverečnej diskusii sa autorka nebála reflektovať svoje publikované výsledky so súčasným poznaním.

K práci nemám pripomienky – drobné preklepy, nerovnaké používanie terminológie a typografické nedostatky nijakým spôsobom neovplyvnili kvalitu práce.

Na autorku mám nasledovné otázky:

1. Mnohé deriváty prírodných látok vykazujú vysokú cytotoxicitu *in vitro*. Ako by ste charakterizovali selektívny index Vašich najúčinnějších látok (napr. MB-591) vo vzťahu k nenádorovým bunkám (napr. fibroblastom alebo epitelovým bunkám)? Je tento index dostatočný pre bezpečné systémové podanie?
2. Onkológia sa posúva k personalizovanej medicíne. Vidíte v budúcnosti priestor pre identifikáciu konkrétnych biomarkerov (napr. expresia určitých kaspáz alebo ABC transportérov), ktoré by predikovali citlivosť pacienta práve na liečbu chalkónmi?
3. Aký je Váš názor na stabilitu a biologickú dostupnosť chalkónových derivátov *in vivo*? Existujú konkrétne chemické modifikácie, ktoré by ste navrhli na zlepšenie ich farmakokinetického profilu pre prípadné predklinické štúdie na zvieracích modeloch?

Na záver môžem konštatovať, že predložená habilitačná práca jasne dokumentuje autorkinu schopnosť dlhodobej tvorivej práce v rámci experimentálneho výskumu pri riešení originálnych vedeckých problémov ako aj spôsobilosť vhodne a kriticky interpretovať dosiahnuté výsledky a viesť výskumný tím. Predložená habilitačná práca PharmDr. Radky Michalkovej, PhD. je excelentným dokladom vedeckej zrelosti autorky. Práca prináša pôvodné a medzinárodne akceptované výsledky, ktoré významne rozširujú poznanie v oblasti mechanizmov účinku potenciálnych protinádorových liečiv.

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

V Martine, 29. apríla 2026

prof. Mgr. MUDr. Juraj Mokrá, PhD.