



KATEDRA BIOFYZIKY

ÚSTAV FYZIKÁLNYCH VIED

doc. Mgr. Daniel Jancura, PhD.

Jesenná 5, 041 54 Košice

tel.: +421 (055) 234 2246, mobil. + 421 915482838

e-mail: daniel.jancura@upjs.sk

Oponentský posudok habilitačnej práce

Názov práce: Application of physiologically relevant *in vitro* models in precursor-based photodynamic therapy related research

Autor práce: RNDr. Beata Čunderlíková, PhD.

Oponent: doc. Mgr. Daniel Jancura, PhD.

Predložená habilitačná práca predstavuje súhrn výsledkov získaných v uplynulých rokoch RNDr. Beata Čunderlíkovou, PhD. v oblasti odhaľovania mechanizmov a testovania postupov fotodynamickéj terapie (PDT) na bunkovej a *in vivo* úrovni. Zároveň je v práci prezentovaný konzistentný prehľad poznatkov o fyziologicky relevantných *in vitro* nádorových modeloch. Dôraz je pritom kladený na popis potenciálneho impaktu biofyzikálnych a biochemických vlastností extracelulárneho matrixu na správanie sa nádorových tkanív a na účinnosť protinádorovej terapie. Z práce je evidentné, že voľba korektného modelu extracelulárneho matrixu môže výrazným spôsobom zvýšiť translačný potenciál výskumu na *in vitro* úrovni do klinickej praxe.

Výskum v oblasti vývoja fyziologicky relevantných *in vitro* nádorových modelov je v súčasnosti veľmi aktuálny. Poznatky z tejto oblasti môžu relevantným spôsobom ovplyvniť efektivitu protinádorovej liečby, najmä prostredníctvom presného popisu vplyvu extracelulárneho matrixu na správanie sa nádorových tkanív. Atraktivnosť tejto problematiky je jednoznačne preukázaná stovkami až tisíckami vedeckých článkov, ktoré sú každoročne publikované v tejto oblasti (zdroj Web of Science). Uvedené skutočnosti naznačujú všeobecnú prospešnosť a aktuálnosť tejto práce, ale aj značnú náročnosť kladenú na autorku pri jej vypracovávaní. Úroveň habilitačnej práce svedčí o tom, že RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. je v danej oblasti odborníčkou schopnou publikovať vo významných vedeckých časopisoch a zapájať sa do odbornej diskusie ohľadom študovanej problematiky.

Predložená habilitačná práca je napísaná v anglickom jazyku. Úroveň vedeckej angličtiny autorky je na solídnej úrovni, no je zrejme, že oponenti s materským jazykom anglickým by určite našli štylisticko-formulačné nedostatky v jednotlivých pasážach textu práce. V tejto súvislosti by možno stálo za úvahu napísať habilitačnú prácu v slovenskom jazyku. Vzhľadom k tomu, že titul *docent* je vedecko-pedagogická hodnosť, publikovanie tejto práce v slovenskom jazyku by určite viedlo ku kultivácii „vedeckej slovenčiny“ v študovanej problematike a mohlo by tak byť určitým „atraktorom“ pre slovenských študentov zaujímajúcich sa o túto vedeckú oblasť.

V teoretickej časti habilitačnej práce sú systematicky a na vysokej odbornej úrovni zhrnuté poznatky o princípoch a mechanizmoch PDT, štruktúre, zložení a optických vlastnostiach extracelulárneho matrixu a taktiež táto časť obsahuje prehľad o používaných *in vitro* modeloch nádorových bunkových kultúr. Istú pripomienku mám k rozsahu kapitoly venovanej PDT. Vzhľadom k tomu, že väčšina prác publikovaných RNDr. Beatou Čunderlíkovou, PhD. je práve z tejto oblasti, mohla byť táto kapitola rozsiahlejšia. Dovoľujem si vysloviť presvedčenie, že teoretická časť práce môže slúžiť aj ako inšpiratívny študijný materiál pre magisterských resp. doktorandských študentov venujúcich sa problematike aplikácie relevantných modelov nádorových tkanív pri hľadaní optimálnej protinádorovej liečby, ako aj pre odborníkov pracujúcich v oblasti fotodynamickej terapie.

V záverečnej časti habilitačnej práce sú stručne zosumarizované vedecké výsledky, ktoré RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. dosiahla v uplynulom období. Tieto výsledky sú rozdelené do troch oblastí: i) *in vitro* vs. *in vivo* experimenty, ii) faktory ovplyvňujúce výsledok protinádorovej liečby a iii) fyziologicky relevantné *in vitro* modely nádorov. Ku každej z týchto troch oblastí sú v Annexe uvedené publikácie vzťahujúce sa k jednotlivým študovaným témam. Celkovo je priložených 11 prác publikovaných v relevantných vedeckých časopisoch. Veľmi oceňujem, že až na 8 z týchto prác je RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. uvedená ako prvá autorka, čo svedčí o jej podstatnom podiele pri príprave týchto prác. O vysokej kvalite týchto prác svedčí aj značné množstvo citačných ohlasov na tieto práce. Medzi najvýznamnejšie výsledky uvedené v tejto habilitačnej práci je možno zaradiť:

- Boli preukázané diskrepancie medzi výsledkami získanými *in vitro* a *in vivo* po uskutočnení fotodynamickej akcie v dvoch modeloch nádorov. Toto pozorovanie jednoznačne svedčí o významnom impakte mikroprostredia na priebeh odozvy nádorových tkanív na fotodynamickú akciu.
- Vnútrobunková distribúcia fotosenzibilizátorov, dávka žiarenia a mikroprostredie nádorových buniek zohrávajú dôležitú úlohu pri efektívite PDT skúmanej na 2D modeloch bunkových kultúr
- Vlastnosti extracelulárneho matrixu výrazne ovplyvňujú odozvu nádorových buniek na fotodynamickú akciu

Napriek kvalitným výsledkom prezentovaným v tejto habilitačnej práci mám k práci nasledujúce otázky:

- Máte poznatky o tom, či protokoly v súčasnosti používané pri aplikácii fotodynamickej terapie v klinickej praxi zohľadňujú vlastnosti extracelulárnych matrixov rôznych typov nádorových tkanív?
- V čom vidíte najväčšie rozdiely pri práci s 2D a 3D modelmi bunkových kultúr z pohľadu efektivity procesov spojených s fotodynamickou terapiou?
- Je v princípe možné vypracovať „optimálny“ protokol pre fotodynamickú liečbu konkrétneho typu nádorového ochorenia na základe *in vitro* experimentov, alebo je v každom prípade nevyhnutná séria *in vivo* štúdií?
- Máte vedomosti o tom, ako je v súčasnosti na Slovensku rozšírená liečba nádorových ochorení prostredníctvom PDT?

RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. absolvovala tri dlhodobé študijné pobyty v zahraničí, z ktorých chcem vyzdvihnúť pobyt na Oddelení biofyziky Ústavu pre výskum rakoviny v Oslo, ktoré viedol Prof. J. Moan, jeden z priekopníkov štúdia mechanizmov fotodynamickej terapie, a taktiež pobyt na Oddelení patológie Univerzitetnej nemocnice Oslo v laboratóriu vedenom prof. Q. Pengom. Poznatky získané z týchto pobytov boli využité pri iniciovaní výskumu v tejto oblasti v Medzinárodnom laserovom centre v Bratislave a taktiež pri kreovaní Oddelenia laserovej medicíny na pôde Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave, kde boli uskutočnené prvé terapeutické zákroky pri liečbe nádorových ochorení prostredníctvom PDT na Slovensku. RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. bola riešiteľkou resp. spolu-riešiteľkou 10 vedeckých projektov (APVV, VEGA, COST). V dvoch z týchto projektov (VEGA) bola hlavnou riešiteľkou a taktiež bola členkou riadiaceho výboru v dvoch COST projektoch. Okrem spomínaných 11 publikácií, ktoré tvoria súčasť habilitačnej práce, RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. je autorkou resp. spoluautorkou ďalších 14 CC publikácií. Jej práce boli doteraz citované viac než 480-krát (zdroj WoS). Všetky tieto údaje svedčia o tom, že RNDr. Beata Čunderlíková je už skúsenou vedeckou pracovníčkou schopnou publikovať v kvalitných vedeckých časopisoch, samostatne viesť a riešiť náročné vedecké projekty, ako aj spolupodieľať sa na riadení kooperatívnych vedeckých projektov na medzinárodnej úrovni

Habilitačný spis ďalej obsahuje údaje, ktoré jednoznačne dokazujú, že RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. spĺňa okrem vedeckých aj pedagogické kritéria na udelenie titulu *docent*. Doteraz bola vedúcou piatich záverečných prác (z toho tri práce sú už úspešne ukončené). Päť rokov aktívne pôsobí ako vyučujúci predmetu Cvičenia z biofyziky, ako pre domácich tak aj pre zahraničných študentov. Vyššie uvedené údaje sú dôkazom toho, že RNDr. Beata Čunderlíková, PhD. je schopná vykonávať vysokoškolskú pedagogickú prax na vysokej úrovni a v budúcnosti môže rozšíriť portfólio pedagogických aktivít aj o špecializované prednášky z oblasti *Biofotoniky* alebo *Moderných metód liečby nádorových ochorení*.

Na záver chcem zaželať RNDr. Beate Čunderlíkovej, PhD. veľa nadšenia, trpezlivosti a pracovných úspechov v jej nasledujúcej profesionálnej kariére.

Predložená habilitačná práca spĺňa všetky podmienky kladené na tento typ práce a habilitačný spis obsahuje informácie, ktoré jednoznačne svedčia o tom, že žiadateľka prekračuje všetky kritéria potrebné pre získanie titulu *docent*. Habilitačnej komisii odporúčam prijať túto prácu na obhajobu a súhlasím, aby po jej úspešnej prezentácii a habilitačnej prednáške bol RNDr. Beate Čunderlíkovej, PhD. udelený vedecko-pedagogický titul *docent* v odbore 4.1.1. *Fyzika*.