



**Ústav lekárskej a klinickej biochémie**

prednostka

**prof. Ing. Mária Mareková, CSc.,**

Tr. SNP 1, 040 01 Košice

tel. VolP: +421 (055) 234 3368, 3401

e-mail: maria.marekova@upjs.sk

V.p.

Monika Frndová

Referát pre vedecko-výskumnú činnosť

UK v Bratislave, JLF v Martine

Malá Hora 4A

036 01 Martin

Váš list: 99/Fr/2016 zo dňa 24.6.2016

Košice, 23. 8. 2016

**Vec**

Oponentský posudok habilitačnej práce RNDr. Jozefa Hatoka, PhD. na tému: *“Význam ABC transportných a apoptotických proteínov pri vzniku liekovej rezistencie nádorových buniek”*

Na základe menovania predkladám oponentský posudok na habilitačnú prácu **RNDr. Jozefa Hatoka, PhD.**, ktorý je odborným asistentom na Ústave lekárskej biochémie JLF v Martine, kde vypracoval aj svoju habilitačnú prácu na tému: *“Význam ABC transportných a apoptotických proteínov pri vzniku liekovej rezistencie nádorových buniek”*, v študijnom odbore 7.1.28 Lekárska, klinická a farmaceutická biochémia.

Predložená habilitačná práca predstavuje súbor 10 publikovaných pôvodných vedeckých prác, so spojovacím textom, ktorý je v rozsahu 60 strán (doplnený 5 obrázkami a 4 tabuľkami). Literárny úvod je vhodne zostavený (tri kapitoly) a venuje sa oblastiam, v ktorých bol realizovaný výskum.

V prvej časti sa autor venuje mnoholiekovej rezistencii ako jednej z najzávažnejších komplikácií protinádorovej liečby. Definuje samotný pojem mnoholiekovej rezistencie, uvádza mechanizmy jej vzniku a sústreďuje sa na transmembránové a plazmatické proteíny, pričom zdôrazňuje ich úlohu pri vzniku mnoholiekovej rezistencie. V druhej, azda najrozsiahlejšej kapitole, sa autor zaoberá apoptózou ako formou programovanej bunkovej smrti v multibunkovom organizme. V kapitole spomína dôležité molekuly apoptózy, uvádza signálne dráhy apoptózy, upriamuje pozornosť na význam jednak pomeru anti- ku proapoptotickým proteínom, ako aj na význam apoptózy pri mozgových nádoroch. Nezabúda ani na reguláciu programovanej smrti bunky a jej poruchy. Tretia časť pojednáva o metódach testovania chemorezistencie, v rámci ktorých sa autor zaoberá napr. testami membránovej integrity, klonovacími technikami, testom rezistencie na extrémnu dávku, MTT testom a inými. Všetky tri uvedené časti sa venujú vysoko aktuálnym problémom súčasného onkologického výskumu. O dobrej orientácii autora v študovanej problematike svedčí aj 140 citovaných prác, z ktorých 20 % predstavujú práce z posledných piatich rokov.

Ciele práce boli jasne definované v 8 bodoch. Použité metódy zahŕňajú celú paletu laboratórnych diagnostických metód a postupov počnúc izolačnými technikami, celou škálou molekulovo-biochemických metód, ako aj techník používaných *in vitro* na ľudských bunkách.

Výsledky prezentované v publikačných výstupoch sú vhodnou formou sumarizované a analyzované v kapitole „Závery“, ktorá je rozdelená do oblastí obsahujúcich odkaz na vlastné práce (sú predmetom príloh), čo uľahčuje orientáciu v problematike a prispieva ku komplexnému pohľadu na študovanú problematiku. Je na škodu veci, že členenie záverov nezodpovedá členeniu cieľov habilitačnej práce, čo ale neznižuje hodnotu prezentovaných vedecko-výskumných výsledkov.

Dosiahnuté výsledky sú dokumentované 10 kompletnými vedeckými prácami uverejnenými *in extenso*, z ktorých je v 6 prácach habilitant prvým autorom. Z uvedených 10 prác je 6 karentovaných s priemerným IF = 1.5, pričom v 2 z nich je RNDr, Jozef Hatok, PhD. prvým autorom. O aktuálnosti študovanej problematiky svedčí predovšetkým citačný ohlas na prezentované práce evidovaný v databázach Web of Science resp. Scopus.

Jednotlivé kapitoly predloženej práce na seba logicky nadväzujú a spolu vytvárajú kompaktný celok, ktorý poskytuje relevantné informácie o študovanej problematike. Práca je aj po technickej stránke na dobrej úrovni, ale napriek nespornej snahe sa autor nevyhol preklepom, resp. technickým nedostatkom (uvedené v práci), čo ale neznižuje vedeckú úroveň predloženej práce.

Z dosiahnutých výsledkov by som chcela vyzdvihnúť nasledujúce:

- zistenie zvýšenej expresie mRNA ABC – transportérov v leukemických vzorkách a poukázanie na fakt, že p53 reguluje transkripciu génu *Bax*;
- dôkaz, že proteíny transportujúce toxické látky z bunky sú zodpovedné za rozvoj mnoholiekovej rezistencie u pacientov s horšou prognózou a to ako pri akútnej, tak aj chronickej leukémii;
- dôkaz indukcie smrti HL-60 buniek pôsobením kombinácie butyrátu sodného a inhibítora antiapoptotických proteínov označeného ako ABT-737;
- zistenie, že endometrióza je asociovaná s transkripčnou aktivitou génu *p53* a že zmeny v alternatívnom procesovaní *Bcl-x* génu vedú k zvýšeniu hladiny proapoptotickej krátkej formy *Bcl-xS* mRNA;
- pozorovanie, že nadobudnutá rezistencia u glioblastómových buniek môže byť čiastočne daná nadreguláciou antiapoptotických génov a podreguláciou proapoptotických génov.

Z prezentovaných výsledkov jednoznačne vyplýva splnenie vytýčených vedecko-výskumných zámerov a možnosť využitia dosiahnutých poznatkov tak pre ďalší rozvoj študijného odboru, ako aj v praxi. Ako autor uvádza, vo výsledkoch testovania nádorových buniek v *in vitro* podmienkach na cytostatiká, spolu s kolektívom prispeli k určeniu najúčinnějších cytostatík pre individualizovanú terapiu, čím sa zaradili k špecializovaným pracoviskám nielen na Slovensku. To všetko dokumentuje vedecko-výskumnú erudíciu autora, jeho schopnosť správne vybrať aktuálne problémy, riešenie ktorých prispieva k rozvoju daného vedného odboru. Predložená práca je prínosom k základnému výskumu predovšetkým v oblasti štúdia ABC transportných a apoptických proteínov predovšetkým z pohľadu možného vzniku rezistencie nádorových buniek na vybrané liečivá.

K predloženej habilitačnej práci mám nasledujúce pripomienky a otázky:

1. V zozname skratiek nie je nutné uvádzať tak známe skratky, ako napr. ATP, DNA, mRNA.
2. Na vysvetlenie substrátovej špecifickosti ABC transportných proteínov uvádzate na str. 14 tri hypotézy. Všetky sú z obdobia spred v priemere 25 rokov. Máte vedomosť o tom, či sa potvrdila niektorá z uvedených hypotéz?
3. Aký mechanizmus účinku aktívnej formy bioaktívnych fosfolipidov (aBAF) - v kombinácii s temozolomidom - predpokladáte v ich schopnosti znižovať prežívanie glioblastómových buniek, prípadne nádorových buniek všeobecne.

## **Záver**

Predložená habilitačná práca **RNDr. Jozefa Hatoka, PhD.** na tému “ Význam ABC transportných a apoptotických proteínov pri vzniku liekovej rezistencie nádorových buniek“ dokumentuje vedecko-výskumnú erudíciu autora a splňa požadované kritériá kladené na tento druh vedeckých prác, a preto **odporúčam** príslušnej habilitačnej komisii jej prijatie pre habilitačné konanie a po úspešnej obhajobe, v zmysle vyhlášky č. 6/2005 Z.z. Ministerstva školstva SR o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov alebo umelecko-pedagogických titulov docent a profesor, udelenie vedecko-pedagogického titulu **docent** v študijnom odbore 7.1.28 Lekárska, klinická a farmaceutická biochémia.

prof. Ing. Mária Mareková, CSc.