

Prof. RNDr. Ľudovít Varečka, DrSc.
Oddelenie biochémie a mikrobiológie FChPT STU
Radlinského 9
812 37 – Bratislava

Posudok oponenta
na habilitačnú prácu
RNDr. Vladimíry Džugasovej, PhD.

**„Mnohonásobná rezistencia kvasiniek
voči antifungálnym látkam – od štúdia génov
k novým experimentálnym stratégiám“**

RNDr. Vladimíra Džugasová, PhD, predkladá habilitačnú prácu s uvedeným názvom, ktorá pozostáva z prehľadu literatúry a z prílohy – fotokópií 14 vedeckých prác publikovaných v rokoch 1998-2015 vydaných v časopisoch s vysokou reputáciou a s nadpriemerným impakt faktorom.

Prehľad literatúry je v úvode zameraný na opis niektorých patogénnych kvasiniek a ich charakteristiky ako patogénnych mikroorganizmov. Naň nadväzuje stručný, ale výstižný opis známych antifungálnych látok, ktorý zahŕňa aj mechanizmy ich účinku. Podstatná časť prehľadu literatúry je venovaná opisu fenoménu mnohonásobnej rezistencie voči antifungálnym látkam, ktorá predstavuje síce zaujímavý vedecký, ale zároveň vážny spoločenský problém v ochrane rastlín, či farmakoterapii. Tu autorka popisuje mechanizmy, ktorými sa tento jav realizuje, a ukazuje, že aj tie môžu byť multiplicitné. Dôležitou časťou práce je opis genetických aspektov týchto mechanizmov a opis regulácie génov, ktoré mechanizmy rezistencie zabezpečujú.

Celý text tejto kapitoly považujem za vydarený. Je napísaný prehľadne a nepochybujem, že bude môcť slúžiť ako východisko pre zapojenie nových študentov do experimentálnej práce v laboratóriu uchádzačky. Tiež je dobrým vstupom pre prezentovanie vedeckých výsledkov, ktoré sa v habilitačnej práci nachádzajú.

Tieto výsledky sa týkajú štúdia mnohonásobnej rezistencie voči liečivám na modelovom kmeni *Saccharomyces cerevisiae* a na patogénnej kvasinke *Candida glabrata*. Týkajú sa jednak úlohy aniónových fosfolipidov pri modulácii MDR, ale aj využitie niektorých transkripčných faktorov v týchto bunkách pri eliminovaní alebo aspoň zmiernení mnohonásobnej rezistencie. V tomto duchu sú aj štúdie s novou látkou (CTBT), ktorá dokázala rezistentné mikroorganizmy modifikovať tak, aby boli na antifungálne látky citlivejšie. Ako som už bol spomenul vyššie, tieto výsledky sú podložené kvalitnými publikáciami, v ktorých je adeptka buď hlavnou aktérkou alebo spolupracovníčkou. V texte je treba oceniť aj kapitolu s veľkou edukačnou hodnotou, v ktorej sa autorka zhrnula možné prístupy ku riešeniu problémov mnohonásobnej rezistencie húb na antifungálne látky, ktoré ju navigovali v jej experimentálnej práci. V tejto súvislosti uvádza ako nádejný prístup využitie genetického skriningového systému, či účinok novej látky CTBT.

Zvlášť musím oceniť metodické aspekty experimentálnej práce, ktorej výsledky autorka prezentuje. Ide o komplex metód molekulárnej genetiky a biochémie, ktorý umožnil identifikovať a charakterizovať celú sieť faktorov, ktoré regulujú jav mnohonásobnej rezistencie húb na antifungálne látky. Aj keď veľká časť týchto metód je dielom učiteľov adeptky, je nesporné, že Dr. Džugasová ich dnes ovláda a tvorivo rozvíja.

Iný aspekt, ktorý je potrebné vyzdvihnúť, je uvedenie si a sledovanie aplikačného potenciálu javu mnohonásobnej rezistencie na antifungálne látky, s ktorým autorka pracuje v celom texte. Verím, že autorka túto stopu nestratí ani v budúcnosti.

Štruktúra predkladanej práce je prehľadná a text je hutný. Z formálneho hľadiska nemám žiadne výhrady. Aj grafická úprava práce je veľmi dobrá.

V prehľade činností, ktorý je súčasťou prihlášky na habilitačné konanie, autorka uvádza, že bola školiteľkou 9 diplomantov a 14 bakalárov a viacerých študentských prác v rámci ŠVOČ. Toto číslo považujem za impozantné a ukazuje, že autorka už má za sebou pomerne bohatú pedagogickú kariéru.

K práci mám niekoľko otázok, ku ktorým ma inšpirovalo čítanie práce:

1. Z tejto práce, ale aj iných, ktoré pochádzajú z Vášho autorského kolektívu je zrejmé, že fenomén MDR je ovplyvnený a riadený niekoľkými desiatkami génov a nimi determinovaných procesov. Myslíte si, že raz bude možné dosiahnuť zablokovanie tohto javu pomocou genetických, biochemických, či farmakologických techník a prekonať tak systém, ktorý je, zdá sa, nesmierne pružný?
2. Ak CTBT odoberá elektróny z dýchacej reťaze, mení sa oxidoredukčný stav cytochrómov?
3. Pred asi 15 rokmi vyhlásil A. Goffeau, že jediný účinný inhibítor *mdr5* proteínu (efluxnej pumpy) je vanadičnan. Je to stále pravda?

Na záver konštatujem, že RNDr. Vladimíra Džugasová, PhD, v habilitačnej práci preukázala systematický spôsob vedeckej práce a s využitím náročných a komplexných metód získala viaceré významné výsledky týkajúce sa genetiky, ale aj s presahom do biochémie, mikrobiológie a medicíny. Tieto výsledky publikované v popredných časopisoch predstavujú veľmi kompaktný a pôsobivý súbor údajov. Preto celkovo hodnotím túto habilitačnú prácu ako výbornú a odporúčam ju prijať na ďalšie kroky habilitačného konania.



Ludovít Varečka

Bratislava, 22.2.2016