

**Oponentský posudek na habilitační práci RNDr. Michala Šimíčka, Ph.D.**

**Autor: RNDr. Michal Šimíček, Ph.D.**

**Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta**

**Obor: Molekulární a buněčná biologie**

**Název práce: Ubiquitin system in human pathologies**

Předkládaná habilitační práce představuje komentovaný soubor sedmi nejvýznamnějších publikací dr. Šimíčka, jejichž obecným jmenovatelem (s výjimkou jedné práce) je studium různých aspektů ubikvitinového systému a dopadů změn v jeho funkci na patogenezi lidských chorob. Práce o rozsahu 34 stran (+7 komentovaných publikací v podobě příloh) zpracovává velice koncizním způsobem problematiku (i) biologie ubikvitinového systému, (ii) role ne-degradativní ubikvitinace u onko- i neonkogenních buněčných signalizací, (iii) terapeutického cílení ubikvitin-proteazomového systému u nádorových onemocnění. Součástí práce je také souhrn a výhled do budoucího vývoje dané oblasti. V jednotlivých kapitolách je vždy přehledně zpracován aktuální stav poznání v daných úzce vymezených oblastech včetně detailního popisu příspěvků autora, a to i na úrovni dosud nepublikovaných výsledků (např. funkční model komplexu OTUD1-RAD23A).

V rámci svého výzkumu Dr. Šimíček a jeho spolupracovníci dospěli k řadě poznatků, které zásadním způsobem rozšířili naše poznání v oblasti fungování ubikvitinového systému, a to jak na úrovni jeho bazálního fungování a jeho regulačních funkcí, tak na úrovni translační a možných přesahů těchto poznatku do patogeneze lidských chorob a následně také jejich diagnostiky a léčby. O významu těchto výsledku svědčí také kvalita časopisů, ve kterých byly práce publikovány: Nature Cell Biology (MS je prvním autorem), Molecular Cell, Nature (MS je druhým autorem), EMBO Molecular Medicine (MS je prvním autorem), Science, EMBO Reports a Leukemia (MS je prvním autorem).

**Masarykova univerzita, CEITEC - Středoevropský technologický institut**

Kamenice 753/5, 625 00 Brno, Česká republika

T: +420 549 492 911, E: info@ceitec.muni.cz, www.ceitec.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

Z nejvýznamnějších výsledků dr. Šimíčka a jeho spolupracovníků lze vybrat například (i) popis role ubikvitinace v regulaci funkce GTPáz, konkrétně proteinu RALB s dopadem na jeho fungování v autofágii a vrozené imunitní odpovědi (s týmem dr. Anny Sablin z VIB, Lovaň, Belgie), (ii) objev nového mechanismu aktivace ubikvitinligázy PARKIN (mutované u AR juvenilního parkinsonismu) pomocí fosfo-ubikvitinu, což naznačuje nový směr vývoje malých molekul aktivujících PARKIN (s týmem dr. Komandera z MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK), (iii) popis poruchy ubikvitinace onkogenu RAS jako nového mechanismu jeho patogenní aktivace u nemalobuněčného karcinomu plic (s týmem dr. Anny Sablin z VIB, Lovaň, Belgie), (iv) objasnění významu mutací LZTR1 v patogenezi lidských chorob, který je založen na deregulaci ubikvitinace proteinu RAS (s týmem dr. Anny Sablin z VIB, Lovaň, Belgie), a (v) popis nového modelu diseminace mnohočetného myelomu na základě transkripčního profilování cirkulujících nádorových buněk (jediná práce nesouvisející s ubikvitinovým systémem, s týmem prof. Romana Hájka, LF, Ostravská univerzita). Z výše uvedeného je zřejmé že Dr. Šimíček je odborníkem světové úrovně v oblasti studia biologie ubikvitinového systému, jeho poruch a významu v patogenezi lidských chorob. Jeho práce dokazují nejen jeho dovednost studovat biologické fenomény na úrovni základního výzkumu, ale také jeho schopnost uvažovat o jejich možných dopadech pro lidskou medicínu včetně translace poznatků do diagnostiky a léčby.

Souhrnně lze konstatovat, že habilitační práce **RNDr. Michala Šimíčka, Ph.D.** je vysoce nadprůměrná, a to jak z hlediska získaných výsledků, tak z pohledu jejich možné translace do klinické praxe. Autor prokázal schopnost vést vědecký tým, navazovat národní i mezinárodní spolupráci a řídit výzkumné projekty založené na mezioborové spolupráci s využitím širokého spektra experimentálních technik. Autor rovněž opakovaně prokázal, že výstupy svého výzkumu umí kvalitně vyhodnotit a zpracovat do podoby odborné publikace akceptovatelné v těch nejprestižnějších zahraničních odborných časopisech (Nature, Nature Cell Biology, Science,...). Aktuálnost a významnost výzkumu, kterým se autor zabývá nejlépe dokazuje také jeho vysoký citační ohlas (celkový počet citací bez autocitací dle WOS je 704, h-index=11).

**Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut**

Kamenice 735/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2911, 6639, E: info@ceitec.muni.cz, www.ceitec.muni.cz  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.

Dotazy

- 1) Jak vidíte další vývoj v oblasti využití poznatků o ubikvitinovém systému pro diagnostiku a léčbu lidských nemocí? Budete se snažit posunout některé z vašich poznatků dále směrem ke klinické aplikaci?
- 2) Plánujete, vzhledem ke svému současnému pracovišti, studium ubikvitinového systému také na modelu mnohočetného myelomu? Jaká jsou specifika fungování či alterací ubikvitinového systému právě u této diagnózy?

Habilitační práce **RNDr. Michala Šimíčka, Ph.D. „Ubiquitin system in human pathologies“** zcela nepochybně splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce, a z těchto důvodů doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě navrhuji udělit titul docent.

V Brně 20.8.2021

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.  
Biologický ústav, Lékařská fakulta  
Masarykova univerzita  
&  
Středoevropský technologický institut  
Masarykova univerzita  
Brno

**Masarykova univerzita, Středoevropský technologický institut**

Kamenice 735/5, 625 00 Brno, Česká republika  
T: +420 549 49 2911, 6639, E: info@ceitec.muni.cz, www.ceitec.muni.cz  
Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224  
V odpovědi prosím uvádějte naše číslo jednací.