

## Stanovisko hodnotící komise

k návrhu na jmenování uchazeče:

**Ing. Helena Gbelcová, Ph.D.**

Docentem pro obor: **MOLEKULÁRNÍ A BUNĚČNÁ BIOLOGIE**

### Složení komise:

předseda:

**prof. PharmDr. Petr BABULA, Ph.D.**

Masarykova univerzita v Brně  
Lékařská fakulta, Fyziologický ústav

členové:

**prof. RNDr. Zdeněk DVOŘÁK, DrSc. et Ph.D.**

Univerzita Palackého v Olomouci  
Přírodovědecká fakulta, Katedra buněčné biologie a genetiky

**prof. MUDr. Karel SMETANA, DrSc.**

Univerzita Karlova v Praze  
1. Lékařská fakulta, Anatomický ústav

**doc. MVDr. Aleš HAMPL, CSc.**

Masarykova univerzita v Brně  
Lékařská fakulta, Ústav histologie a embryologie

**doc. RNDr. Michal MASAŘÍK, Ph.D.**

Masarykova univerzita v Brně  
Lékařská fakulta, Ústav patologické fyziologie

Oponenti:

**prof. RNDr. Omar ŠERÝ, Ph.D.**

Masarykova univerzita v Brně  
Přírodovědecká fakulta, Ústav biochemie

**Doc. Mgr. Petr BENEŠ, Ph.D.**

Masarykova univerzita v Brně  
Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie

**Doc. RNDr. Jan BRÁBEK, Ph.D.**

Univerzita Karlova v Praze  
Přírodovědecká fakulta, Katedra buněčné biologie

Název habilitační práce:

## ALTERNATÍVNE MOŽNOSTI VYUŽITIA STATÍNŮ V MEDICÍNE

Anotace habilitační práce:

Habilitační práce popisuje vědeckou práci autora a blízkých spolupracovníků, kteří se zabývají problematikou v praxi široce rozšířených a používaných (ale také zatracovaných) léčiv ze skupiny hypolipidemik, kompetitivních inhibitorů HMG-CoA reduktázy, tedy statinů. Habilitační práce postupně představuje tuto skupinu léčiv ve světle jejich dalších farmakologických, tj. nehypolipidemických účinků, se zaměřením zejména na buněčnou proliferaci, apoptózu, ale také adhezivitu a invazivitu nádorových buněk a na možnost uplatnění statinů v regenerační medicíně ve vztahu ke kmenovým buňkám. Zvláštní zřetel je v habilitační práci brán na nádorové onemocnění pankreatu, resp. adenokarcinom pankreatu, maligní tumor vycházející z exokrinní části pankreatu s vysokou mortalitou a celou řadou molekulárně-biologických nejasností. V práci se hledají vztahy mezi prenylací Ras proteinů a biologickým chováním nádorových buněk. Otázky vlivu statinů na buněčnou proliferaci a apoptózu jsou řešeny za použití vhodných molekulárně-biologických metod a lidských buněčných modelů adenokarcinomu pankreatu, které odpovídají různým stupňům buněčné diferenciaci a případně nesou mutaci v genu kódujícím protein K-Ras (linie MiaPaCa-2, BxPC-3 a CAPAN-2). Sledován byl široký panel genů spojených s těmito procesy (resp. jejich genová exprese), u řady z nich byly zjištěny významné změny po experimentální aplikaci některého z testovaných statinů. V experimentech byl také zkoumán vliv jednotlivých statinů na vnitrobuněčný transport proteinu K-Ras. Bylo zjištěno, že s výjimkou pravastatinu všechny testované statiny indukují akumulaci K-Ras (GFP-K-Ras) v cytoplasmě, což přineslo významný poznatek o nezbytnosti farnesylace Ras proteinů pro jejich cílení a transport do plazmatické membrány a další signální úloze. Zkoumány byly rovněž vlivy přídatku jednotlivých meziproduktů mevalonátové dráhy na antiproliferační aktivitu nádorových buněk, kdy bylo prokázáno, že přidání jednotlivých meziproduktů mevalonátové dráhy ruší účinek statinů. Všechny experimenty prokázaly antiproliferační účinek prakticky všech testovaných statinů, výsledky celogenomových analýz plně korelovaly s těmito výsledky včetně ovlivnění genu pro K-Ras, jehož akumulace byla působením statinů prokázána v cytoplasmě. Výsledky studií byly publikovány v celkem sedmi pracích, z nichž na šesti je Dr. Gbelcová prvním autorem. Další část práce je zaměřena na možné využití statinů v regenerační medicíně, zkoumán byl vliv zejména na proliferaci mezenchymálních kmenových buněk odvozených od tukové tkáně. Zde statiny s výjimkou jednoho prakticky neovlivnily buněčnou proliferaci. Tato část výsledků je shrnuta v celkem třech pracích.

Součástí habilitační práce je příloha, která sestává z 10 vědeckých prací, z čehož je 5 prací v časopisech s impaktním faktorem, především v časopisech zaměřených na nádorovou biologii a metabolismus lipidů, tedy v časopisech, které zcela pokrývají výzkumnou oblast zaměřenou na statiny (např. International Journal of Cancer nebo Lipids in Health and Disease). Dr. Gbelcová je zde prvním autorem v sedmi případech.

### Stanovisko hodnotící komise

<i>Jméno a příjmení:</i>	<b>Helena Gbelcová</b>
<i>Datum a místo narození:</i>	15. 01. 1982, Slovensko
<i>Současný zaměstnavatel:</i>	Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Špitálska 24, 813 72 Bratislava, SR
<i>Kontaktní adresa:</i>	Krátka 128, 90632 Jablonica, SR Tel.: +421904619292; +420608218074
<i>E-mail:</i>	helena.gbelcova@fmed.uniba.sk

### Vzdělání a dosavadní praxe

2005 – 2009	Vysokoškolské vzdelanie tretieho stupňa: Ph.D. – mikrobiologie Vysoká škola chemicko-technologická Praha, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Praha, ČR
2003 – 2005	Vysokoškolské vzdelanie druhého stupňa: Ing. – biochémie a biotechnológie Slovenská technická univerzita, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Bratislava, SR
2000 – 2003	Vysokoškolské vzdelanie prvého stupňa: Bc. – potravinársko-biochemický odbor Slovenská technická univerzita, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Bratislava, SR
1996 – 2000	Gymnaziálne vzdelanie Gymnázium Laca Novomestského, Senica, SR
02/2011 – dosud	Odborný asistent, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava, SR
02/2013 – 10/2015	Odborný asistent, Fakulta potravinářské a biochemické technologie, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha, ČR
08/2010 – 11/2010	Procesný technolog, Evonik Fermas, s.r.o., Slovenská Ľupča, SR
11/2009 – 07/2010	Odborný asistent, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Slovenská technická univerzita, Bratislava, SR

### **Hodnocení vědecké kvalifikace a pedagogické způsobilosti uchazeče**

Hodnotící komise přistoupila k podrobnému hodnocení uchazeče ve smyslu zákona č. 111/98 Sb. o vysokých školách, paragraf 72, a rámcových kritérií pro habilitační řízení na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého. Základní fakta o vědecko-pedagogickém působení Ing. Heleny Gbelcové, Ph.D. jsou shrnuta níže.

#### Současné výzkumné zaměření a praxe v zahraničí

Hlavním současným výzkumným zaměřením Ing. Heleny Gbelcové, Ph.D. je studium nehypolipidemických účinků statinů, tedy léčiv, která se v praxi používají jako léčiva při izolované hypercholesterolemii a u některých smíšených dyslipidemií. Zaměřuje se zejména na jejich cytotoxický a antiproliferační účinek. Druhou částí výzkumu je možnost uplatnění statinů v regenerační medicíně. Při výzkumu využívá vhodné přístupy a metodiky, zejména molekulárně-biologické. Zaměřuje se na celogenomovou analýzu genové exprese se zaměřením na významné regulační proteiny, resp. protoonkogeny Ras, které kódují malé monomerní proteiny schopné vázat GTP. Ve vztahu ke statinům se zaměřuje na jejich prenylaci znamenající jejich aktivaci a buněčnou lokalizaci a změny v této buněčné lokalizaci. Mezi další témata řešená Dr. Gbelcovou patří etiologie preeklampsie a molekulárně genetická analýza polymorfismů spojených s nádory endometria. Věnuje se rovněž přírodním látkám a jejich toxicitě. Během profesní kariéry absolvovala Dr. Gbelcová několik různě dlouhých domácích i zahraničních stáží a kurzů. Ze zahraničních je možné zmínit krátkodobý kurz ve Švýcarsku (Multiplex PCR Course, Gothenburg, Švédsko), stáže v délce trvání vždy cca dva měsíce v České republice na Vysoké škole chemicko-technologické v Praze a jednu stáž v délce trvání přibližně dva a půl roku tamtéž.

#### Publikační činnost

Ke dni zahájení habilitačního řízení zahrnovala publikační aktivita Dr. Gbelcové celkem 21 odborných prací v časopisech s impaktním faktorem, z nichž je na šesti jako první autor a dvakrát jako korespondenční autor, a 6 odborných prací v recenzovaných časopisech bez impaktního faktoru (jednou jako první autor, jednou jako korespondenční autor). Celkový počet citací s odečtením autocitací byl 363 a H index roven 9.

*Ke dni sepsání zprávy hodnotící komise (23. září. 2019) bylo v databázi Web of Science (WoS) pro klíčové slovo "Gbelcova H" nalezeno 29 záznamů; z nich je 22 zařazeno v kategorii články a 1 jako článek přehledový.*

Celkový počet citací ke dni 23. 9. 2019 (WoS)	468
Počet citací bez autocitací ke dni 23. 9. 2019 (WOS)	458
Hirschův index ke dni 23. 9. 2019 (WoS)	10

Doloženy jsou dále odborné přednášky (celkem 13) na seminářích různých fakult, národních i mezinárodních konferencích (mimo jiné rovněž na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého).

#### Řešené grantové projekty (řešitel)

Dr. Gbelcová byla nebo je doposud hlavní řešitelkou celkem čtyř projektů, zástupkyní vedoucího projektu u celkem dvou projektů a členkou řešitelského týmu v případě čtyř projektů. V současné době probíhá řešení celkem čtyř projektů, z nichž jsou dva projekty APVV a jeden projekt VEGA.

01/2013 – 12/2015

VEGA 1/0407/13 - Štúdium pleiotropných účinkov statínov so zameraním na vnútrobunkový transport RAS proteínov v adenokarcinóme pankreasu

01/2012 – 12/2012

UK/17/2012 - Štúdium molekulárnych mechanizmov účinku simvastatínu na proliferáciu nádorových pankreatických buniek v in vitro podmienkach so zameraním na množstvo lipidových kvapôčok

12/2018 - 03/2021

MZSR 2018/40-LKUK-14 - SYNCYTÍN-1 ako nový marker preeklampsie, druhej najčastejšej príčiny úmrtia gravidných žien

01/2018 - 12/2020

VEGA 1/0168/18 - Štúdium etiológie preeklampsie – druhej najčastejšej príčiny úmrtí gravidných žien

#### Řešené grantové projekty (zástupce vedoucího projektu nebo člen týmu)

08/2018 – 12/2022

APVV-17-0382 – Interakcia studenej plazmy a vody, účinky plazmou aktivovanej vody na biologické systémy a ich využitie v medicíne a poľnohospodárstve.

08/2016 -12/2019

APVV-15-0217 – Molekulové mechanizmy vplyvu statínov na inhibíciu, proliferáciu a diferenciaciu vybraných kmeňových a nádorových buniek a ich aplikácia v regeneračnej medicíne

01/2016 - 12/2018

KEGA023UK-4/2016 - Inovácia študijných programov predmetov z humánnej genetiky a imunológie – Molekulárna biológia a metódy DNA analýzy využívané v medicíne

02/2013 - 10/2015

CZ.1.07/2.3.00/30.0060 - Propojení výzkumu a vzdělávání v oblasti medicínální chemie

02/2008 - 12/2008

KAN200100801”BIOCOM”

09/2005 - 08/2004

GIGH 0471-00-3-846

### Přehled pedagogické činnosti, podíl na vědecké výchově studentů

Ing. Helena Gbelcová, Ph.D. působí od února 2011 kontinuálně na Ústavu lékařské biologie, genetiky a klinické genetiky (Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky) na Lékařské fakultě Univerzity Komenského v Bratislavě. Podílí se na výuce studentů medicíny a biomedicínské fyziky. Již více jak devět let vede dvousemestrová praktická cvičení a semináře z Lékařské biologie a humánní genetiky I a II pro studenty prvního ročníku všeobecného lékařství a zubního lékařství. Od roku 2013 vyučuje totéž i v anglickém jazyce. Současně se podílí rovněž na teoretické výuce, kdy zabezpečuje i několik přednášek daného předmětu. Pro studenty biomedicínské fyziky přednáší předměty Molekulová biologie a Lékařská biologie. Podílela se na rozvoji praktických cvičení, zavádění nových úloh a vybudování nové výukové laboratoře. Podílela se rovněž na několika výukových materiálech (Nukleové kyseliny a proteiny: analytické metody a postupy, nakladatelství Univerzity Komenského, podíl 60 % a Vybrané protokoly molekulární biologie používané v medicínském výskume, nakladatelství Univerzity Komenského, podíl 50 %).

Doposud vedla nebo vede 12 kvalifikačních prací – dvakrát jako školitel specialista (práce byly úspěšně obhájené), osmkrát jako vedoucí diplomových prací (z toho sedm prací bylo úspěšně obhájených a jedna práce stále probíhá) a dvakrát jako konzultant disertačních prací (práce byly úspěšně obhájené). Současně se věnuje také recenzní činnosti. Byla recenzentkou celkem osmi kvalifikačních prací, z toho jedné práce disertační.

### Ostatní profesní aktivity

Dr. Gbelcová je spoluautorkou dvou kapitol v monografii (Genetická podstata orofaciálních rázštepov a Etiológia rázštepových chýb v monografii Rázštepy – Clefts, nakladatelství SAP 2017). Má četnou mezinárodní spolupráci, a to jak v České republice (Univerzita Karlova v Praze, VŠCHT Praha), tak i na Slovensku (domácí spolupráce – Univerzita Komenského Bratislava). Významná je rovněž oponentní a recenzní činnost. Kromě výše uvedených kvalifikačních prací je oponentkou pro některé časopisy s impaktním faktorem, recenzovala jednu monografii a vypracovala jeden odborný posudek k soudnímu sporu mezi Slovenskou akademií věd a fyzickou osobou o patentová práva v oblasti přípravy a využití selektivních léčiv interagujících s nukleovými kyselinami.

### **Výsledek oponentního řízení habilitační práce**

Oponentům byla předložena k posouzení habilitační práce s výše uvedeným názvem a další předepsané doklady. Byli vybráni tři oponenti, kteří představují významné osobnosti v dané problematice nebo problematice blízké (buněčná biologie, biochemie). Po obdržení oponentských posudků komise konstatuje skutečnost, že všichni oponenti hodnotí práci pozitivně, a to zejména didaktičnost a komplexnost předložené habilitační práce, ale také aktuálnost tématu a využití široké škály metodik počínaje DNA microarrays nebo kvantitativní RealTime PCR. Oponenti jednohlasně doporučují pokračování habilitačního řízení a podporují získání vědecko-pedagogického titulu docent. K práci nebyly položeny žádné závažné a závažné připomínky, pokládají pouze doplňující dotazy k diskusi při prezentaci a obhajobě na zasedání Vědecké rady PřF UP a komentáře, které poukazují na další směry výzkumu v dané problematice.

### **Závěr hodnotící komise**

Na základě komplexního posouzení všech podkladů, včetně všech pozitivních oponentských posudků a *jednomyslného* tajného hlasování, hodnotící komise doporučuje Vědecké radě Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého pokračovat v habilitačním řízení Ing. Heleny Gbelcové, Ph.D. a navrhuje jmenování docentem. Zároveň pověřuje svého předsedu přednesením tohoto stanoviska na jejím nejbližším zasedání.

**Hlasování hodnotící komise:**

V tajném hlasování členů hodnotící komise bylo schváleno usnesení navrhnout Vědecké radě Přírodovědecké fakulty UP jmenování Ing. Heleny Gbelcové, Ph.D. docentem pro obor MOLEKULÁRNÍ A BUNĚČNÁ BIOLOGIE.

Výsledek hlasování:

počet hlasujících	5
počet hlasů kladných	5
hlasů záporných	0
zdržel se hlasování	0

Dáno v Brně dne 23. září 2019.