

## Stanovisko habilitační komise

k návrhu na jmenování uchazeče: **RNDr. Michal Šimíček, Ph.D.**  
docentem v habilitačním řízení v oboru: **Molekulární a buněčná biologie**  
na: **Přírodovědecké fakultě  
University Palackého v Olomouci**  
Datum zahájení řízení: **25. 2. 2021**  
Název habilitační práce: **Ubiquitin system in human pathologies**

Složení komise:

Předseda:

**Prof. Mgr. Miroslav Ovečka, Ph.D.**

Oddělení buněčné biologie, Centrum regionu Haná pro biotechnologický a zemědělský výzkum, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Členové:

**Prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.**

Fyziologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

**Prof. RNDr. Zdeněk Dvořák, DrSc.**

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

**Prof. MUDr. Karel Smetana ml., DrSc.**

Anatomický ústav, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

**Prof. RNDr. Ľubomír Tomáška, DrSc.**

Katedra genetiky, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Komenského v Bratislavě

Komise schválila následující oponenty habilitační práce:

**prof. Mgr. Vítězslav Bryja, Ph.D.**

Oddělení fyziologie a imunologie živočichů, Přírodovědecká fakulta, Masarykova Univerzita, Brno

**doc. RNDr. Daniel Rösel, Ph.D.**

Katedra buněčné biologie, Přírodovědecká fakulta - BIOCEV, Univerzita Karlova v Praze

**prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.**

Lékařská fakulta, Biologický ústav, Masarykova univerzita, Brno

Habilitační komise komplexně zhodnotila kandidáta na základě studia podkladů k habilitačnímu řízení, které byly předloženy ve formě životopisu, souhrnu pedagogické práce, projektové činnosti, publikačních výstupů, citačních ohlasů, mezinárodních zkušeností, organizační činnosti, jako i samotné habilitační práce. Vzala v úvahu i vypracované oponentské posudky. Na základě všech kvalifikačních a vědeckých předpokladů komise posoudila způsobilost kandidáta pro jmenování

docentem v oboru Molekulární a buněčná biologie. K tomuto rozhodnutí vypracovala následující stanovisko:

### **Osobní údaje kandidáta:**

Jméno, příjmení, tituly:	<b>RNDr. Michal Šimíček, Ph.D.</b>
Datum a místo narození:	28. 8. 1985, Nový Jičín
Trvalé bydliště:	Bílovec-Lubojaty 79, 742 92, Česká Republika
Současný zaměstnavatel:	Ostravská Univerzita, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Fakultní nemocnice Ostrava
Kontaktní e-mail:	michal.simicek@fno.cz michal.simicek@gmail.com

### **Vzdělání, zaměstnání a dosavadní praxe:**

RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. absolvoval bakalářské studium v letech 2005-2008 ve studijním programu Molekulární biologie a biochemie organismů na Univerzitě Karlově v Praze. Studium ukončil se závěrečným hodnocením „Magna cum laude“. Magisterské studium absolvoval v letech 2008-2010 ve studijním programu Imunologie rovněž na Univerzitě Karlově v Praze. Studium ukončil se závěrečným hodnocením „Summa cum laude“. V průběhu studia (v letech 2006-2010) pracoval jako vědecký asistent na Ústavu molekulární genetiky Akademie věd České republiky v Praze. V letech 2010-2014 absolvoval postgraduální studium ve studijním programu Biomedicína na Catholic University Leuven v Belgii. V rámci postgraduálního studia byl od ledna 2011 do ledna 2014 oceněn prestižním FWO PhD stipendiem. Titul doktora (Ph.D.) získal v roce 2014.

V letech 2014 až 2017 RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. absolvoval postdoktorální stáž na Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology Cambridge, UK. V rámci této stáže od února 2015 do ledna 2017 se stal držitelem prestižního stipendia EMBO Long Term Fellowship. Od února 2017 až dosud je zaměstnancem Ostravské Univerzity, konkrétně Lékařské a Přírodovědecké fakulty, a Fakultní nemocnice Ostrava. Zde pracuje jako akademický pracovník, a zároveň je zakladatelem a vedoucím výzkumného týmu Biomedicínského centra Blood Cancer Research Group. V rámci Lékařské fakulty Ostravské Univerzity inicioval vznik animálního centra, které rovněž vede.

### **Získaná praxe v zahraničí:**

Kromě absolvované postdoktorální stáže na Medical Research Council, Laboratory of Molecular Biology Cambridge, UK, RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. v červnu 2008 absolvoval letní studentský kurz „Calcium imaging“ na University College of London, UK, dále v období červenec - září 2008 absolvoval letní studentský kurz „Advanced fluorescent microscopy techniques in detection of cell migration and invasiveness“ na Cancer Research, London, UK. V červnu 2013 absolvoval letní školu pokročilé mikroskopie na Vlámském Biotechnologickém Institutu v Gentu, Belgie, a v lednu 2017 absolvoval EMBO Lab Management Course v Heidelbergu, Německo. Aktivně se účastnil více než dvanácti mezinárodních vědeckých konferencí.

## **Hodnocení vědecké kvalifikace:**

Současné odborné a vědecké zaměření RNDr. Michala Šimíčka, Ph.D. zahrnuje studium mechanismů ubikvitinace pomocí metod strukturní, buněčné a molekulární biologie a biochemie, studium mechanismu ubikvitinačních procesů v lidských patologiích, kde se specializuje především na výzkum enzymatických procesů proteinové homeostázy na modelu mnohočetného myelomu. Úzce spolupracuje s lékaři hematologického oddělení Fakultní Nemocnice Ostrava a výsledky základního výzkumu postupně převádí do reálných aplikací. Dále se také podílí na vývoji nových terapeutických přístupů založených na modifikovaných buňkách imunitního systému – tzv. buněčné terapie (CAR T-cells).

## **Publikační činnost a její ohlas:**

Vědeckou a odbornou erudici uchazeče v dané vědní oblasti demonstruje jeho rozsáhlá publikační aktivita. Nejvýznamnější publikace RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. publikoval v mezinárodně renomovaných časopisech jako Cancer Research, EMBO Molecular Medicine, Blood Cancer Journal, American Journal of Hematology, Leukemia, včetně prestižních časopisů jako Science, Nature, Nature Cell Biology, Nature Communications a Molecular Cell. Celkem je autorem nebo spoluautorem 24 odborných publikací (ke dni 2. 11. 2021), z toho 21 publikací v časopisech s impaktovým faktorem (IF). Kumulativní IF jeho publikací dosahuje hodnoty 298,98. Celkový počet citací (bez autocitací) dle WOS (ke dni 02.11.2021) je 726. Hirschův index (ke dni 2. 11. 2021) je 11. Vědecké publikace uchazeče mají vysokou průměrnou citovanost, která dosahuje hodnoty průměrně 37 citací na publikaci. Nejvíce citací pro jednu práci je 230 (Wauer, Simicek, M., et al. Nature 2015, IF 38.14).

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

RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. pracuje od února 2017 jako akademický pracovník na Přírodovědecké fakultě Ostravské Univerzity a jako vědecký pracovník na Lékařské fakultě Ostravské Univerzity. Jeho soustavná pedagogická praxe tudíž trvá více jak čtyři a půl roku. Významně se podílí na výuce v rámci bakalářských a magisterských studijních programů jako garant několika předmětů, vedením některých klíčových přednášek a seminářů. Zároveň se věnuje magisterským a doktorským studentům Přírodovědecké fakulty Ostravské Univerzity jako vedoucí jejich diplomových a doktorských prací. Inicioval přípravu a zavedení nových předmětů do výuky a podílí se na tvorbě studijních materiálů. Výrazně přispívá i k popularizaci biologických oborů v rámci organizace biologického semináře a řady přednášek pro širokou veřejnost mimo půdu univerzity.

### **Garant předmětů:**

- |                                  |             |              |
|----------------------------------|-------------|--------------|
| • Molecular cell biology         | 2018 – 2020 | 25 studentů  |
| • Cell signaling and regulation  | 2018 – 2021 | 14 studentů  |
| • Molekulární a buněčná biologie | 2019 – 2021 | 287 studentů |
| • Buněčná signalizace a regulace | 2020 – 2021 | 16 studentů  |

### **Přednášející v předmětech:**

- |                  |             |              |
|------------------|-------------|--------------|
| • Biologie buňky | 2017 – 2019 | 219 studentů |
|------------------|-------------|--------------|

### **Vedoucí semináře:**

- |                      |             |              |
|----------------------|-------------|--------------|
| • Biologický seminář | 2017 – 2021 | 362 studentů |
|----------------------|-------------|--------------|

**Vedoucí diplomových prací (1):**

- Bc. Nikola Gabrová 2020 - 2021

**Vedoucí doktorských prací (3):**

- Mgr. Alexander Vdovin 2018 - 2021
- Mgr. Hana Šahinbegović 2019 - 2022
- Mgr. Renata Šnaurová 2019 - 2022

**Řešené grantové projekty (jako hlavní řešitel):**

- 2019-2023: TRIO (TRIO\_FV40145): Geneticky modifikované T lymfocyty dárců jako univerzální zdroj buněk pro imunoterapii nádorových onemocnění pomocí T lymfocytů vybavených chimerickým antigenním receptorem (CAR), Ministerstvo průmyslu a obchodu České republiky
- 2019-2021: juniorský GAČR (19-25354Y): Deubiquitináza OTUD1 v regulaci stability proteinů, tvorby metastáz a lékové rezistence u mnohočetného myelomu, GAČR
- 2019-2020: Specifický vysokoškolský výzkum (SGS-03/2019-2020): Organoidní systémy pro modelaci mikroprostředí kostní dřeně ve vývoji mnohočetného myelomu, Lékařská fakulta Ostravské Univerzity
- 2019-2020: Specifický vysokoškolský výzkum (SGS-03/2019-2020): Molekulární charakterizace nově identifikovaných proteinových markerů ve zbytkové chorobě mnohočetného myelomu rezistentní k protinádorové terapii, Přírodovědecká fakulta Ostravské Univerzity
- 2018-2020: Česko-Bavorská spolupráce ve VaV (8E18B035): Identifikace a funkční validace mutací u pacientů s mnohočetným myelomem rezistentních k proteasomovým inhibitorům, MŠMT ČR
- 2018-2019: Specifický vysokoškolský výzkum (SGS-01/2018-2019): Detekce nových biomarkerů rezistence na Venetoclax, Lékařská fakulta Ostravské Univerzity

**Ostatní profesní aktivity a získaná ocenění:**

RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. vykonává oponentní a recenzní činnost grantových projektů na UK v Praze a VUT v Brně. Působí jako recenzent pro Nature Communications pro oblast: deubiquitinases and ubiquitin. Je členem České Lékařské Společnosti Jana Evangelisty Purkyně, členem European Haematology Association a členem komise pro doktorské studium v oboru Biologie na Přírodovědecké fakultě Ostravské Univerzity. Působí jako hlavní vědecký pořadatel workshopů Multiple myeloma and Cell therapy workshops (v letech 2019, 2020 a 2021) a Pařízkovy dny - vědecká sekce (v letech 2018, 2019, 2020, 2021). Organizuje a prezentuje popularizační přednášky pro veřejnost, střední školy včetně interviews pro TV a tisk.

RNDr. Michal Šimíček, Ph.D. získal FWO PhD Fellowship na Catholic University Leuven v Belgii (2011-2014), ocenění Cecile M. Pickard Award na Ubiquitin Family conference, 2013, Cold Spring Harbor, USA, dále EMBO Long Term Fellowship, Cambridge, UK (2015-2017). Je laureátem Ceny Neuron pro mladé nadějně vědce v oboru medicína za rok 2019, získal i cenu „Zaměstnanec roku“ Fakultní nemocnice Ostrava v roce 2020, a cenu České Lékařské Společnosti pro mladé hematology v roce 2021.

## **Hodnocení habilitační práce:**

Předložená habilitační práce má charakter členěného odborného textu s přílohami publikovaných prací. Textová část práce je koncipována jako ucelený souhrn informací, které máme v současné době k dispozici o fungování ubikvitinového systému v eukaryotních buňkách. Je zde názorným způsobem demonstrováno, jak eukaryotní buňky využívají množství posttranslačních modifikací ke zvýšení všestrannosti vnitrobuněčného proteinového poolu. Tyto posttranslační modifikace obecně vedou k navazování nových chemických skupin na proteiny. Vynikajícím příkladem posttranslační modifikace je ubikvitinace, tedy připojení malého proteinu ubikvitinu na povrch jiného proteinu. Na rozdíl od jiných typů posttranslačních modifikací je ubikvitinace vysoce flexibilní proces nabízející téměř neomezený počet možných kombinací generujících extrémně složitý ubikvitinový kód. Hlavním tématem habilitační práce je biologie ubikvitinu a jeho význam pro lidská onemocnění. Formálně je práce sestavena jako přehled současné literatury, který je doplněn vědecky vysoce erudovanou prezentací autora z pohledu jeho hlavních úspěchů vědeckého výzkumu. Tato část práce je prezentována na 48 stranách. Dr. Šimíček zde popisuje základní principy fungování ubikvitinového systému s přispěním vlastních objevů, zejména jako je objev fosforylovaného ubikvitinu a vyřešení 3D struktury ubikvitin E3 ligázy Parkin, objasnění strukturní, biochemické a mechanické podstaty tvorby atypických ubikvitinových řetězců, nebo dosud nepublikované údaje o selektivním dodávání ubikvitinovaných proteinů do proteazomu. Další část práce je věnována nedegradační funkci ubikvitinu v signalizaci nádorových buněk. Tato část práce je doplněna originálními daty autora týkající se modifikace RAS GTPázy. Další část práce prezentuje výsledky nejnovějšího výzkumu autora, které představují významný mezník v transferu základních molekulárních poznatků do skutečných klinických aplikací. Jeho práce nabízí nové možnosti diagnostiky a stratifikace pacientů s mnohočetným myelomem pro personalizovaný typ léčby, kdy je eliminována možnost vývoje rezistence na léčbu.

Značná část prezentovaných a diskutovaných výsledků již byla publikována v předních recenzovaných časopisech. Práce také obsahuje řadu dosud nepublikovaných dat získaných během postdoktorandské práce autora v Laboratory of Molecular Biology, Medical Research Council v Cambridge, ale i na současné pozici vedoucího výzkumné skupiny. Výběr autorských publikací přímo související s předkládanou prací je součástí habilitační práce formou přílohy, v počtu 7 publikací a celkovém rozsahu 82 stran. Součástí žádosti o habilitační řízení jsou i písemné potvrzení spoluautorů a korespondenčních autorů k autorskému podílu Dr. Šimíčka na společných publikacích.

## **Oponentní řízení habilitační práce:**

Komise po obdržení všech tří oponentských posudků konstatuje, že všichni tři oponenti hodnotí habilitační práci jako nadstandartní a jednoznačně doporučují její přijetí k obhajobě. Oponenti shodně konstatují, že habilitační práce RNDr. Michala Šimíčka, Ph.D. je vysoce nadprůměrná nejen z hlediska získaných výsledků, ale i z pohledu jejich možných aplikací v klinické praxi. Zároveň vyjadřují názor, že Dr. Šimíček je odborníkem světové úrovně v oblasti studia biologie ubikvitinového systému, jeho poruch a významu v patogenezi lidských chorob, a že kvalita předložených výsledků včetně dosud nepublikovaných jednoznačně dokazuje, že Dr. Šimíček je schopen samostatně a úspěšně vést výzkumný tým.

### **Celkové hodnocení:**

Členové habilitační komise provedli komplexní posouzení kandidáta na základě celkového vyhodnocení jeho pedagogické činnosti, způsobilosti a praxe, dále jeho vědecké a publikační činnosti a mezinárodních vědeckých zkušenosti, předložené habilitační práce, a vypracovaných oponentských posudků. Komise konstatuje, že všechny posuzované parametry odpovídají kritériím uplatňovaným při habilitačním řízení ve smyslu příslušných zákonů a norem.

### **Hlasování hodnotící komise:**

V tajném hlasování členů hodnotící komise bylo schváleno usnesení navrhnout Vědecké radě Přírodovědecké fakulty UP pokračovat v habilitačním řízení a jmenovat RNDr. Michala Šimíčka, Ph.D. docentem v oboru Molekulární a buněčná biologie. Tajné hlasování členů komise proběhlo v aplikaci anketa.upol.cz, výsledek ankety je doložen výtiskem protokolu o hlasování ze dne 16. 11. 2021, který je přílohou stanoviska hodnotící komise.

### **Výsledek hlasování:**

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

Prof. Mgr. Miroslav Ovečka, Ph.D.  
Prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.  
Prof. RNDr. Zdeněk Dvořák, DrSc.  
Prof. MUDr. Karel Smetana ml., DrSc.  
Prof. RNDr. Ľubomír Tomáška, DrSc.

V Olomouci dne 16. 11. 2021