

Oponentský posudek na habilitační práci

Jméno oponenta: Doc. RNDr. **Daniel Rösel**, Ph.D.

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

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

Práce je napsána v anglickém jazyce a vyjma krátkého úvodu o ubiquitinaci představuje komentář sedmi nejvýznamnějších publikací Dr. Šimíčka. Podle PubMed je Dr. Šimíček ke dni 16.7.2021 autorem a spoluautorem celkem 25 prací. Vybraných sedm prací představuje tematicky ucelený souhrn vědeckých prací, na kterých měl Dr. Šimíček významný podíl ať už jako jeden z hlavních experimentátorů (6 prací) nebo i jako jeden ze seniorních pracovníků (jedna práce). Stěžejním tématem je regulace ubiquitinace ve fyziologii buňky s přesahy k nádorové biologii a s užším zaměřením na problematiku deubiquitináz a to hlavně USP33 a deubiquitináz rodiny OTU. Ze stěžejních výsledků, které bych si dovolil označit, že pro daný obor představují významný pokrok, bych jmenovitě zmínil: i) popis vlivu fosforylace ubiquitinu na vazbu a aktivaci E3 ligázy Parkin (Nature 2015); a ii) popis významu deubiquitinázy OTUB1 v regulaci monoubiquitinace Ras proteinů (EMBO Molecular Medicine 2016).

Vyjma popisu publikovaných výsledků práce obsahuje i rozsáhlou a funkčně dobře včleněnou část s dosud nepublikovanými výsledky. Tato část dokumentuje význam deubiquitinázy OTUD1 ve vývoji metastáz a v lékové rezistenci u mnohočetného myelomu. Výzkumný tým pod vedením Dr. Šimíčka zde nejdříve pomocí BioID screen-u identifikoval nové vazebné partnery OTUD1 a popsal vliv OTUD1 na ER stres a maturaci protilátek přes interakci OTUD1 s peroxiredoxinem 4 a jeho následnou stabilizaci. Na základě svých výsledků pak zformoval hypotézu mechanismu získání rezistence vůči proteazomovým inhibitorům. V návaznosti na tuto hypotézu se týmu Dr. Šimíčka podařilo identifikovat HSP-90 inhibitor tanespimycin jako látku potenciálně resenzitizující nádorové buňky k bortezomibu. Tím připravil cestu pro možnou novou terapii pacientů s mnohočetným myelomem rezistentním na léčbu bortezomib-em. Kvalita předložených nepublikovaných výsledků jednoznačně dokladují, že Dr. Šimíček je schopen samostatně, a hlavně úspěšně vést výzkumný tým.

Podle mého názoru předložená práce jednoznačně prokazuje způsobilost Dr. Šimíčka k samostatné tvůrčí vědecké práci a odpovídá požadavkům kladeným na Habilitační práci. **Proto doporučuji práci přijmout v předložené formě a na jejím základě doporučuji udělit Dr. Šimíčkovi titul docent.**

K práci mám následující dvě otázky:

V kapitole o malých GTPázách rodiny Ras je zmíněna regulace pomocí GDI faktorů. Z kontextu vyplývá, že je popisována specificky samotná podrodina Ras. Jsou známy nějaké GDI pro Ras?

HSP-90 inhibitor tanespimycin zvyšuje senzitivitu buněk se sníženou expresí OTUD1 vůči bortezomibu. Jaká je vaše představa molekulárních mechanismů této resenzitizace? Uplatňuje se zde více efekt tanespimycinu na cytoplazmatický nebo ER HSP-90?

V Praze 16.7.2021

Doc. RNDr. Daniel Rösel, Ph.D.