

Posudek oponenta habilitační práce

Uchazeč	RNDr. Jindřich Chmelař, Ph.D.
Habilitační práce	The role of tick salivary serpins in the modulation of host's immune system
Oponent	Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc.
Pracoviště oponenta, instituce	Ústav molekulární genetiky AV ČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4

Předkládaná práce shrnuje výsledky zhruba 15 let výzkumu dr. Chmelaře a jeho spolupracovníků zaměřeného na identifikaci a funkční charakterizaci proteinů přítomných ve slinách klíšťat (především druhu *Ixodes ricinus*), zvláště pak serpinů (proteázových inhibitorů). Je založena na 6 původních výzkumných publikacích a 5 přehledných článcích v prestižních odborných časopisech, které získaly vysoký počet citací. V 7 z těchto publikací je dr. Chmelař prvním nebo korespondujícím autorem. Důkladný, informativní a velmi dobře zpracovaný úvod, ve kterém je citováno 92 publikací včetně autorových vlastních, pokrývá na 16 stránkách všechny relevantní aspekty práce. Následují všechny autorovy relevantní publikace.

O vysoké kvalitě této habilitační práce není pochyb – už jen proto, že je založena na publikacích, které byly přijaty ve velmi kvalitních mezinárodních časopisech s náročným recenzním řízením a získaly hodně citací. Předpokladem k tomu samozřejmě je, že byly používány moderní biochemické a imunologické metody a že uchazeč pracoval v kvalitním týmu spolupracovníků na instituci vynikající úrovně.

Je třeba poznamenat, že dr. Chmelař je spoluautorem dalších 22 impaktovaných publikací.

Jsem přesvědčen, že takováto práce by byla bez problémů přijata jako podklad pro udělení odpovídajícího vědecko-pedagogického titulu (Associate Professor, Dozent) na kterékoli přední světové univerzitě.

Posuzování takovýchto prací je pro recenzenta skutečným potěšením.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

Žádné konkrétní odborné nebo technické dotazy nemám – chtěl bych se snad jenom zeptat obecněji:

- Co považuje dr. Chmelař za další nejdůležitější výzkumné, popř. aplikační cíle ve svém oboru?
- Hodlá se i nadále věnovat této problematice, nebo uvažuje o nějaké třeba i odvážné radikální změně?
- Očekává, že bude mít i nadále na současném pracovišti dost času na špičkový výzkum? Je si vědom nebezpečí, že po získání příslušných titulů může být až příliš vtažen do různých administrativně a časově náročných funkcí na pracovišti?

Závěr

Habilitační práce RNDr. Jindřicha Chmelaře, Ph.D. „The role of tick salivary serpins in the modulation of host's immune system“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Molekulární a buněčná biologie a genetika.

V Praze dne 11. 10. 2022



.....
podpis oponenta



HABILITAČNÍ PRÁCE v oboru Molekulární a buněčná biologie a genetika

RNDr. Jindřich Chmelař, Ph.D.

The role of tick salivary serpins in the modulation of host's immune system

University of South Bohemia, Faculty of Science, České Budějovice 2022, 195 pages.

POSUDEK OPONENTA

Ve své habilitační práci představuje dr. Chmelař svůj více jak 13letý výzkum zaměřený na problematiku slin klíšťat, zacílený na inhibitory proteáz, konkrétně serpiny, a jejich vliv na hemostatické pochody a imunitní systém obratlovčího hostitele.

Práce je sepsána v angličtině a skládá se z 6 původních vědeckých článků a 5 přehledových článků, publikovaných v recenzovaných časopisech s impakt faktorem od 3,6 do úctyhodných 25,4. Soubor 11 článků je doplněn o literární přehled shrnující velmi přehledně a dostatečně podrobně studovanou problematiku, od obecných zákonitostí vztahu klíště-hostitel, přes roli slin při sání krve až po funkci konkrétních složek slin – serpinů. Poslední kapitola – Serpins from *Ixodes ricinus* – vychází z větší části právě z publikací kandidáta, jeho týmu a spolupracovníků. Osobně jsem ocenila začlenění obecného úvodu i k samotným serpinům – jejich evoluci, strukturu, mechanismu účinku, a jejich začlenění do kontextu fyziologických procesů u bezobratlých i obratlovců. Sedmnáctistránkový text je doplněn 10 obrázky, které dokládají autorovu schopnost prezentovaná fakta a výsledky v přehledné grafické podobě.

K předkládané práci mám následující dotazy:

- Je známo, zda klíště *Nuttalliella namaqua* přenáší medicínsky či veterinárně významné patogeny?
- Jaký je názor kandidáta na vývoj vakcíny proti klíšťatům a jimi přenášených chorob založené na slinných proteinech klíšťat? Ve své práci uvádí, že proteiny ve slinách klíšťat jsou pluripotentní a redundantní, a navíc podléhající časově závislé antigenní variabilitě. Lze tyto vlastnosti nějak obejít nebo naopak využít k zamýšlenému účelu?
- Na straně 16 autor uvádí, že serpiny jsou schopné změny konformace v závislosti na teplotě. Jak velká změna teploty je k tomu nutná? Jedná se o rozdíl mezi fyziologickou teplotou, zvýšenou teplotou a horečkou? Nebo musí být změna teploty výraznější?
- Jakým směrem se teď bude ubírat váš další výzkum? Zůstanete věrný serpinům?

Za svou vědeckou kariéru dr. Chmelař publikoval celkem 22 prací s vysokým citačním ohlasem značně převyšujícím nároky habilitačních kritérií oboru. Jeho vědecké kvality dokládá i úspěšnost při získávání grantové podpory, bez přerušení je hlavním řešitelem či koordinátorem grantu od roku 2016 až po současnost. Ve spolupráci s předními odborníky se dr. Chmelařovi daří ve výzkumu úspěšně využít moderních molekulárně-biologických přístupů a metod, jako jsou např. transkriptomika, proteomika a krystalografie.

Úspěšná je i pedagogická činnost dr. Chmelaře. V současné době je vedoucím katedry medicínské biologie, garantem bakalářského studijního oboru Biomedicínská laboratorní technika, přednáší Základy medicínské biologie v češtině i angličtině, spolu-přednáší kurz Imunologie. Pod jeho vedením bylo úspěšně obhájeno 9 bakalářských, 3 magisterské a 2 dizertační práce.

Závěr

Habilitační práce RNDr. Jindřicha Chmelaře, Ph.D. **splňuje** a významně přesahuje doporučená kritéria pro úspěšné habilitační řízení na PŘF JU v oboru Molekulární a buněčná biologie a genetika. Práci plně doporučuji k obhajobě.

V Praze dne 23. října 2022

RNDr. Iva Kolářová, Ph.D.
Tel.: +420 221 95 1828
E-mail: iva.kolarova@natur.cuni.cz

Katedra parazitologie
Laboratoř Biologie hmyzích vektorů
Přírodovědecká fakulta
Univerzita Karlova
Viničná 7, 128 43 Praha 2
www.natur.cuni.cz

Posudek oponenta habilitační práce

Uchazeč	RNDr. Jindřich Chmelař, Ph.D.
Habilitační práce	The role of tick salivary serpins in the modulation of host's immune system
Oponent	RNDr. Radek Šíma, Ph.D.
Pracoviště oponenta, instituce	Parazitologický ústav, Biologické centrum AVČR, České Budějovice

Habilitační práce Dr. Jindřicha Chmelaře má celkem 195 stran a skládá se ze dvou samostatných částí. Z obecného úvodu, po kterém následuje komentovaný soubor šesti originálních vědeckých publikací a pěti review. Jindřich Chmelař je pětkrát prvním autorem a šestkrát corresponding autorem předložených prací.

V úvodu, který je sepsán na 17 stranách autor popisuje děje odehrávající se na rozhraní klíště-hostitel. Jedná se o pozoruhodný soubor událostí, při kterých klíště rozehrává svoji molekulární válku s imunitním systémem hostitele. Klíště je hostitelským organismem vnímáno jako nezvaný vetřelec a snaží se ho všemožně zbavit. Aby si klíště zajistilo nerušené sání, vyvinulo si nejrůznější mechanismy, jak tyto obranné reakce utlumit, nebo obejít. Klíčovou roli zde hrají klíštěcí sliny, které obsahují celou řadu pozoruhodných farmakologicky aktivních látek schopných zabránit srážení krve, tlumit zánět a potlačovat reakce přirozené i adaptivní imunity. Dr. Chmelař shrnuje současné poznatky o těchto molekulách, podrobněji se pak věnuje proteázovým inhibitorům, konkrétně serpinům, které jsou tematickou spojkou všech publikací tvořících hlavní část habilitační práce. Každá publikace je uvedena krátkým komentářem. Oceňuji, že se nejedná pouze o modifikovaný abstrakt, ale je to spíše autorovo zamyšlení nad tím, proč byla konkrétní studie provedena, co zásadního přinesla a kam nasměrovala další výzkum. Všechny předložené práce byly publikovány ve vysoce kvalitních časopisech s IF (za zmínku stojí publikace v prestižním časopise Blood IF 25,476; DOI: 10.1182/blood-2010-06-293241) a jsou hojně citovány, což dokládá jejich kvalitu a význam.

V porovnání s klasickými modelovými organismy je klíště poměrně nevděčný objekt vědeckého zájmu. Jeho dlouhý životní cyklus a sezónní aktivita značně komplikují jakýkoliv výzkum. Sliny klíštěte potom představují skutečnou výzvu. Obsahují tisíce nejrůznějších molekul, které vykazují vysokou míru redundance a pluripotence. Z těchto důvodů zůstávaly klíštěcí sliny dlouhou dobu poměrně málo probádané. Situace se změnila až v posledních dvaceti letech s příchodem vysokokapacitních metod molekulární biologie, jako je transkriptomika a proteomika. Práce Dr. Chmelaře zásadně rozšířila znalosti klíštěcích slin. Je autorem pionýrské práce, ve které byl analyzován vůbec první transkriptom slinných žláz evropského klíštěte *Ixodes ricinus* (DOI: 10.1186/1471-2164-9-233). Tato publikace se stala základem pro navazující výzkum, který již byl zaměřený na funkční charakterizaci konkrétních molekul klíštěcích slin (publikace 2-6).

Silnou stránkou habilitační práce je její konzistence. Není tematicky roztržštěná do mnoha výzkumných směrů, ale cíleně a do hloubky zpracovává jedno konkrétní téma a skutečně posouvá naše znalosti klíštěcích slin. Dále bych chtěl vyzdvihnout silné zahraniční spolupráce. Většina předložených publikací byla vypracována ve spolupráci s předními světovými odborníky v oboru.

Jelikož se s Dr. Chmelařem známe již od studentských let, dovoluji si ještě krátké osobní hodnocení. Jindru Chmelaře si cením nejen jako pracovitého a houževnatého odborníka s hlubokými znalostmi, ale

zároveň jako přátelského a férového člověka ochotného kdykoliv pomoci. Proto je ideálním kandidátem pro pedagogickou činnost, při které může studentům předávat své bohaté zkušenosti, být jim vzorem a motivovat je k vědecké práci.

Závěr

Habilitační práce RNDr. Jindřicha Chmelaře, Ph.D. „The role of tick salivary serpins in the modulation of host's immune system“ **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Molekulární a buněčná biologie a genetika. Práci doporučuji k obhajobě a hodnotím jí jako vynikající.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Předpokládá se, že klíště využívá serpiny k modulaci imunitní odpovědi hostitele během svého dlouhého sání na hostiteli. Vyskytují se serpiny ve slinách jiných krevsajících členovců, kteří tráví na svém hostiteli kratší dobu (komáři, soft ticks atd.) Pokud ano, ví se něco o jejich funkci?
2. Jaká je role serpinů u obratlovců?

V Českých Budějovicích dne 21.10.2022

...

podpis oponenta