



UNIVERZITA KARLOVA
2. lékařská fakulta

Ústav imunologie
Prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.
primárka

V Praze dne 04.09.2018

Mgr. Jarmila Králová
Nové adaptorové molekuly leukocytů
Doktorská disertační práce

POSUDEK

Kandidátka předkládá disertační práci ve spojení se svými publikacemi, kde shrnuje 2 základní části práce, týkající se dvou adaptorových detailně charakterizovaných molekul, molekuly SCIMP a molekuly PSTPIP2.

Práce je uvedena velmi zajímavě napsaným teoretickým úvodem, který ale poněkud náhle přechází v popis klinických jednotek spadajících do poruch vrozené imunity, z nichž některé jsou způsobeny mutacemi v diskutovaných adaptorových molekulách (konkrétně mutace v PSTPIP2 jsou asociovány s chronickou multifokální osteomyelitidou). Po obecném úvodu se potom autorka věnuje detailněji výše zmíněným 2 adaptorovým proteinům.

V první části je to molekula SCIMP, evidentně spojená s imunitní reakcí a zvýšeně exprimovaná ve slezině a lymfatických uzlinách. V experimentální části práce je potom vliv a funkce této molekuly studována na B lymfocytech, a posléze i na buňkách myeloidního původu. Jako vazebného partnera této molekuly si autorka práce vybrala molekulu DECTIN1 a prokázala důležitost studované SCIMP adaptorové molekuly v signalizaci v dendritických buňkách právě ve spojení s DECTIN1. V této souvislosti cituje publikovanou práci, která obdobně ukázala na spojení SCIMP se signalizací přes TLR4.

V této souvislosti se nabízí otázka, zda si výzkumný tým vytvořil nějakou hypotézu o úloze SCIMP v signálních cestách vrozené imunity v nějakém širším kontextu, či zda je funkce SCIMP omezena pouze na dectin1 a TLR4 jako vazebné partnery?

Další část práce se týká cytoplasmatického adaptoru PSTPIP2, který byl studován v dendritických buňkách kostní dřeně u myších modelů, kde byla podrobně charakterizována jeho interakce s dalšími molekulami. Přesto, že jsou v práci a hlavně v publikaci uvedeny velmi detailní experimenty, je stále trochu nejasné, jak mutace v uvedené molekule vedou k extenzivnímu zánětu a proč je tento stav klinicky vyjádřen jako osteomyelitida? V odpovědi na tuto otázku by mohla autorka komentovat i svou poslední práci, která zkoumá vliv ROS právě na klinické projevy PSTPIP2 mutace.

Celkově by této práci, která systematicky mapuje signální a intracelulární procesy spojené s vybranými adaptorovými molekulami, výrazně prospělo grafické shrnutí podobné grafickému abstraktu, který nyní často provází vědecké publikace a dodává jim na srozumitelnosti.

Závěrem lze pouze konstatovat, že uvedené práce jednoznačně přispívají k porozumění složitým procesům vrozené imunity, které stojí v počátku imunitních reakcí. Práce je velmi důležitá i proto, že mutace v uvedených molekulách vedou k poruchám funkcí, jež se odrážejí i v klinických onemocněních, zvláště ve skupině autoinflamatorních onemocnění. Přesné poznání patogeneze těchto chorob vede potom k uplatnění cílených léčebných postupů.

Otázky pro kandidátku jsou součástí textu a jsou označeny proloženou šedou.

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta
Ústav imunologie
Úvalu 84, 150 06 Praha 5
00216208 DIČ: CZ00216208

Prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.
Primářka Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol