



POSUDEK NA DIZERTAČNÍ PRÁCI Mgr. Jarmily Králové

NEW LEUKOCYTE ADAPTOR PROTEINS

Předložená dizertační práce je zaměřena na aktuální téma molekulárních mechanismů přenosu signálu v buňkách imunitního systému s důrazem na roli adaptorových proteinů, jmenovitě molekul SCIMP a PSTPIP2. Předložená práce je velice solidním příkladem snahy pochopit mechanismy regulující imunitní odpověď na úrovni molekul, jejich asociací a modifikací, s využitím pokročilých metodik, jmenovitě myších transgenních modelů. Významným rysem předložené práce její přesah do pochopení mechanismů patologických stavů – zde konkrétně zánětlivých autoimunitních procesů a snaha etablovat pokročilé metodiky (netriviální genetická modifikace primárních buněčných typů derivovaných z buněk kostní dřeně) v rutinní laboratorní praxi. Zvláště poslední z uvedených prací se sdíleným prvním autorstvím „Dysregulated ROS production by neutrophil NADPH oxidase promotes bone damage in autoinflammatory osteomyelitis“ cílená k publikování v elitní skupině imunologických časopisů je skvělým příkladem metodické a modelové spolupráce, přeplněná mimořádně kvalitními daty, včetně průkazu patogenetických mechanismů.

Po formální stránce je dizertační práce pečlivě zpracovaná, obsahuje minimum formálních pochybení. Práce je sepsána solidní angličtinou, je sepsána srozumitelně a přehledně. Osobně bych snad uvítal přeci jen několik obrázků – např. dokumentujících zapojení studovaných molekul do komplexních signalizačních drah a jasnější definicí toho, kde text popisuje situaci na myším modelu a kde se jedná o popis lidské fyziologie/patologie. Literární úvod jasně prokazuje autorčinu orientaci v tematice, část výsledky a diskuse pak přiměřeně rozsahem i hloubkou vzhledu sumarizuje experimentální data, publikovaná v přiložených 4 pracích (2 prvoautorské publikované, jedno sdílené autorství připravené do tisku, další práce spoluautorská publikovaná – dostatečný počet pro splnění požadavků Oborové rady imunologie na publikační činnost). Z předloženého textu je zřejmé, že se autorka velice dobře orientuje ve studované problematice, rozumí použitým metodám a prokazuje potřebnou interpretační pokoru. Práce navíc obsahuje jednoznačně určený podíl autorky na všech čtyřech publikačních výstupech, jasně prokazujících dostatečné penzum odvedené experimentální práce a kvalitu vědecké výchovy.

Dizertační práce je založena na dostatečném počtu publikací s solidních biomedicínských časopisech, na dvou z nich je Jarmila Králová prvním autorem. Je možné konstatovat, že po této stránce předložená doktorská práce splňuje požadavky kladené na tento typ prací v příslušné oborové radě i v rámci DSP v Biomedicině.

K práci bych měl několik dotazů, většinou obecnější povahy:

- 1. V dizertační práci jsou uvedeny a diskutovány (logicky a typicky) pouze výsledky, které byly publikovány. Předpokládám však, že autorka vstoupila do celé řady „slepých uliček: Mohla byste nás seznámit s některými z nich – s tím, co dlouhodobě nevycházelo, co zůstalo v pomyslném šuplíku, které metody a přístupy byste ne zvolila?*
- 2. Pro oba studované proteiny (SCIMP i PSTPIP2) by mne zajímalo, jaký je jejich evoluční původ (u kterých organismů se poprvé objevují), jaká je jejich homologie mezi člověkem a myší, a obecně, jak se doplňují/jsou v konfliktu informace získané s využitím myši oproti lidskému*



*modelu. Součástí této otázky je i její zvědavá část ptající se na možné spliceové varianty obou molekul, které by mohly mít jinou buněčnou lokalizaci a funkci.*

- 3. Zajímaly by mne detaily toho, jak jste spojili SCIMP s receptorem DECTIN-1, jednalo se o nějaký unbiased OMICS přístup, nebo expertní vytipování, popř. kombinace obojího?*
- 4. Byla absence fenotypu v B-lymfocytech v knock-out myši pro SCIMP pro vás překvapivá, nebo jste něco podobného očekávali s ohledem na fenotypy myších knock-out modelů pro jiné adaptorové proteiny?*

Na závěr bych chtěl konstatovat, že předložená dizertační práce Mgr. Jarmily Králové prokazuje nejen autorčinu vědeckou erudici, ale i schopnost do pečlivě editovaného spisu srozumitelným způsobem formulovat složitá vědecká fakta a hypotézy. Dizertační práce „NEW LEUKOCYTE ADAPTOR PROTEINS“ splňuje požadavky kladené na Univerzitě Karlově, Přírodovědecké fakultě (Oborovou radou imunologie) na kvalifikační práce doktorského studia a doporučuji ji k obhajobě.

v Praze 15.11. 2018

prof. RNDr. Jan Černý, Ph.D.