

## Abstrakt

Systémová sklerodermie (SSc) je imunitně zprostředkované fibrotické onemocnění neznámé etiologie. Mezi dominantní patologické projevy SSc řadíme vaskulární změny, tvorbu autoprotilátek, aktivaci vrozených a adaptivních imunitních odpovědí a fibrotické procesy. Transformující růstový faktor beta (TGF- $\beta$ ) byl identifikován jako hlavní profibrotický faktor stimulující fibroblasty k perzistentní nadprodukci kolagenu. Existuje však celá řada mediátorů účastnících se patologických změn SSc. Právě vzájemné aktivace a amplifikace těchto profibrotických molekul a jejich signálních drah jsou pokládány za centrální mechanismus patogeneze SSc. Hedgehog (Hh) signální dráha hraje významnou roli v rozvoji a progresi fibrotických onemocněních. Exprese Hh cílových genů může být regulována skrze kanonickou či nekanonickou signální kaskádu. Nekanonická aktivace GLI transkripčních faktorů pomocí TGF- $\beta$  nebyla doposud v SSc prozkoumána. Studium vzájemné interakce TGF- $\beta$  a Hh signální dráhy se zabývá podstatná část této disertační práce. *In vitro* analýzy potvrdily TGF- $\beta$ /SMAD3 dependentní aktivaci GLI2 v dermálních fibroblastech. Specifická delece *GLI2* genu v dermálních fibroblastech zabránila rozvoji experimentální fibrózy *in vivo*. Kombinované ovlivnění kanonické a nekanonické Hh signální dráhy pomocí GLI2 inhibitoru vykázalo silnější protifibrotický efekt než individuální inhibice Hh kanonické signální kaskády u experimentálních myších modelů kožní a plicní fibrózy. Vzhledem k současnému vývoji selektivních GLI2 inhibitorů mají tyto výsledky přímý translační potenciál. Zbylá část disertační práce popisuje roli nových profibrotických molekul (TRB3, Twist1, S100A4 a Sirt1) v patogenezi SSc. Výsledky této práce přispěly k hlubšímu pochopení patogeneze SSc a charakterizaci nových potenciálních terapeutických cílů.

**Klíčová slova:** systémová sklerodermie, TGF- $\beta$  signální dráha, Hedgehog signální dráha, fibroblast, cílená terapie, TRB3, Twist1, S100A4, Sirt1