



Posudek na doktorskou disertační práci Ing. Barbory Šumové “Role nových profibrotických molekul v patogenezi systémové sklerodermie“.

Autorka předkládá disertační práci, která se zabývá patogenetickými mechanismy systémové sklerodermie, především pak role transkripčního faktoru GLI2 jako mediátoru efektu nejen kanonické Hedgehog signální dráhy, ale i nekanonické TGF-beta signalizační kaskády, a tedy role GLI2 v TGF-beta indukované aktivaci fibroblastů. Další část disertace a publikace autorky se zabývají úlohou signalizačních molekul – TRB3, TWIST1, S100A4 a Sirt1 ve fibrotických procesech systémové sklerodermie.

Disertace je postavena na pěti velmi specificky zaměřených publikacích, z nichž u jedné je Ing. Barbora Šumová prvním autorem. Všechny práce jsou publikované ve špičkovém časopise v oboru – *Annals of the Rheumatic Diseases* s IF 12.811. Takový publikační profil může leckterý oponent autorce jen přejně závidět. Ke kvalitě této disertace jistě také přispělo, že experimenty byly prováděny během 3 leté stáže autorky (a nebo ve spolupráci) na špičkovém mezinárodním pracovišti prof. J. Distlera v Erlangen. Ing. Barbora Šumová je navíc prvním autorem další práce a spoluautorkou 4 velmi kvalitních publikací, které se přímo netýkají specifického zaměření její disertace.

Disertační práce je psána přehledně a srozumitelně. Formální chyby jsem nenašel a specificky nehledal. Předložená disertace dokumentuje, že autorka si osvojila i širokou škálu lab. metodik, přičemž konkrétně a podrobně před každou publikací uvádí, které metodiky prováděla. Tato disertační práce přináší nová a důležitá fakta. Výsledky a diskuse jsou přehledně prezentovány, napsané v kontextu posledních poznatků v oboru a dle standardů časopisu, ve kterém jsou práce publikovány.

V první publikaci, u které je Ing. Barbora Šumová prvním autorem, autoři studovali nekanonickou cestu aktivace GLI2 transkripčního faktoru a efekt přímých inhibitorů GLI, které blokují hlavní i nekanonickou Hedgehog signální dráhu a vykazují tak lepší antifibrotický efekt než selektivní inhibitory kanonické Hedgehog signální dráhy. Experimenty byly prováděny jak na lidském biotickém materiálu, tak i na myším modelu indukibilní fibrózy. V dalších 4 pracích, ve kterých je kandidátka spoluautorkou, popisují autoři u transkripčních faktorů TRB3, Twist1, S100A4 a Sirt1 nově vztah k aktivaci fibroblastů a nebo k amplifikaci TGF-beta signalizace.

Na autorku disertace mám následující otázky, týkající se širších souvislostí jejích výsledků a systémové sklerodermie:

1. Patogenetické mechanismy a případné vysoce specifické terapie jsou závislé na přesné definici fenotypů onemocnění, které z doby svého vzniku často zaostávají za současnými možnostmi metod molekulární genetiky a imunologie. Může autorka uvést k jakému pokroku dochází v současnosti v lepší definici fenotypů či subtypů systémové sklerodermie (sklerodemií)?
2. Vzhledem k poměrně nízké incidenci onemocnění v populaci a jeho možné heterogenitě, existují nějaké probíhající, pravděpodobně multicentrické, studie posuzující vliv faktorů prostředí,

popřípadě potvrzující či vylučující role řady agens zmiňovaných v souvislosti se systémovou sklerodermií?

3. Inhibitory transkripčních faktorů u systémové sklerodermie reprezentují slibnou cestu pro specifické a méně riskantní terapie. Může autorka komentovat jaké konkrétní nepříznivé efekty byly popsány pro inhibitory GLI2, SMO receptoru či nově identifikovaných faktorů jako TWIST1, S100A4 a Sirt1?

Závěrem mohu konstatovat, že předložená práce přináší nové, původní výsledky, které mají navíc blízko k translaci pro léčebné využití u systémové sklerodermie. Předložená práce snadno splňuje všechny požadavky kladené na Ph.D. disertaci. Ing. Barbora Šumová prokázala předpoklady k samostatné, tvořivé a velmi přínosné vědecké práci a k udělení titulu Ph.D. za jménem.

v Praze 27.01. 2018

MUDr. David P. Funda, Ph.D.
Lab. buněčné a molekulární imunologie
Mikrobiologický ústav, AV ČR, v.v.i., Praha