

## Souhrn

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) jsou heterogenní skupinou chronických zánětlivých onemocnění svalů s vážnou prognózou. Přítomnost autoprotilátek a složení svalových infiltrátů svědčí o jejich autoimunitní povaze a o roli B lymfocytů v patogeneze IZM. Kromě tradičních diagnostických podjednotek byly identifikovány autoprotilátkově-fenotypové podskupiny s podobným patogenetickým mechanismem. Nejznámější z nich je antisyntetázový syndrom, charakterizovaný myozitidou, protilátkami proti tRNA syntetázám (z nichž nejčastější jsou anti-Jo-1), intersticiálním plicním onemocněním a dalšími extramuskulárními projevy.

BAFF (B cell-Activating Factor of the TNF Family) je klíčovým faktorem v modulaci B buněčné homeostázy. Ve vysokých hladinách umožňuje přežití autoreaktivních klonů a účastní se tak v patogeneze autoimunitních onemocnění. Jeho exprese je indukována interferony I. typu (IFN-1).

Cílem doktorské práce bylo studium cytokinu BAFF v patogeneze IZM analýzou sérových hladin BAFF, jeho receptorů ve svalech ve vztahu k IFN-1 a exprese mRNA transkripčních variant *BAFF genu* v periferní krvi. Dalším aspektem byla možná synergie BAFF a visfatinu (PBEF; pre-B cell colony-enhancing factor), který stimuluje časná stadia diferenciaci B lymfocytů. Studovali jsme asociace těchto aspektů s autoprotilátkami, klinickým fenotypem a aktivitou IZM, časovou variabilitu a vliv terapie.

Teoretická část obsahuje přehled aktuálních poznatků o těchto aspektech a výsledky jsou předloženy ve formě sedmi originálních publikací a jedné přehledné práce.

Hlavními poznatky jsou: 1. Zvýšené sérové hladiny BAFF jsou vázány na fenotypy s anti-Jo-1 protilátkami a s plicním postižením u nemocných s polymyozitidou a bez ohledu na přítomnost autoprotilátek u pacientů s dermatomyozitidou. 2. Časová variabilita byla spojena především s tíží svalového postižení, klinickou aktivitou a hladinami autoprotilátek a byla ovlivněna terapií glukokortikoidy. 3. Exprese receptorů na buňkách B linie byla asociována se známkami přítomnosti IFN-1 a jeho buněčným zdrojem ve svalů a byla vázána na pozitivitu anti-Jo-1 a/nebo anti-Ro52/60 autoprotilátek v séru. Tyto nálezy činí BAFF novým terapeutickým cílem u nemocných s výše uvedeným fenotypem IZM, ukazují na možnost místní produkce autoprotilátek ve svalové tkáni pod lokálním vlivem IFN-1 a BAFF a navíc podporují roli autoprotilátek v indukci IFN-1. 4. Dvě alternativní varianty *BAFF genu* byly u nemocných exprimovány v podobném poměru jako u zdravých kontrol, takže zvýšení hladin BAFF proteinu zřejmě nelze přičítat snížení exprese inhibiční varianty  $\Delta$ BAFF.5. Podobně jako BAFF, visfatin byl v sérech nemocných zvýšen ve vazbě na klinickou aktivitu a byl exprimován ve svalech pacientů s IZM. Avšak jeho asociace se svalovým postižením a hladinami autoprotilátek byla slabší. BAFF i visfatin jsou senzitivní k terapii B deplecí avšak jejich regulace byla odlišná i když v obou případech vázaná na počty B lymfocytů avšak v opačné korelaci. Visfatin může mít i praktický význam jako biomarker účinnosti B depleční terapie.

**Klíčová slova:** anti-Jo-1, BAFF, BAFF-receptor, BCMA, BlyS, Dermatomyozitida, Idiopatické zánětlivé myopatie, Interferon  $\alpha$ , Intersticiální plicní nemoc, Polymyozitida, TACI, Visfatin