

## Posudek školitele:

MUDr. Martin Klein

Martin Klein zahájil svoje postgraduální studium v roce 2007 na téma „Chování svalových buněk v simulovaném prostředí idiopatických zánětlivých myopatií: vliv solubilních faktorů“. Na počátku svého studia rychle splnil návštěvu potřebných kurzů v rámci PGS a složil zkoušku z anglického jazyka pro doktorandy, v roce 2016 pak i rigorózní zkoušku z Fyziologie a patofyziologie člověka.

V prvních fázích postgraduálního studia se věnoval plně práci v laboratoři, nejdříve v Revmatologickém ústavu. Poměrně rychle se objevila možnost zdokonalit se v nejmodernějších laboratorních metodikách na předním evropském pracovišti – v letech 2008-2009 absolvoval 6měsíční výzkumnou stáž v Center for Experimental Rheumatology, Universitätspital, Zürich, Švýcarsko; v rámci Marie-Curie Fellowship programu. Pracoval zde na poněkud odlišné problematice týkající se citrulinace fibrinu a jeho vlivu na produkci zánětlivých mediátorů synoviálními fibroblasty u revmatoidní artritidy. Používal techniky kultivace buněk, jejich ovlivnění různými mediátory, a denodenně i molekulárně genetické metodiky – to vše umožnilo rychlý osobní postup v potřebných laboratorních dovednostech.

Po návratu do ČR pokračoval v započatých experimentech v oblasti kultivace svalových buněk různého původu a sledování jejich chování v odlišných podmínkách. V rámci spolupráce se švédským pracovištěm v Karolinska Hospital ve Stockholmu absolvoval 3-týdenní stáž v jejich laboratoři za účelem zlepšit standardizaci těchto experimentů. Vedle klasických laboratorních prací se začal zabývat také klinicko-laboratorními asociacemi. Byl v podstatě první na světě, kdo podrobně zmapoval výskyt zánětlivých změn kloubů u idiopatických myopatií a ukázal na dosud neznámé skutečnosti přítomnosti zánětu kloubů u více než 20% nemocných na samém počátku choroby, ještě před manifestací svalového postižení, což vybízí k dosud nezvažovaným patofysiologickým souvislostem. Zachytil také nástup nově rozeznávaného onemocnění – imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie, a popsal její zvyšující se výskyt v populaci, a to zejména formy asociované s anti-HMGCR protilátkami. HMGCR, jako farmakologický cíl statinů, a zároveň cíl pro autoprotilátky úzce spjaté s tímto onemocněním, ukazuje na možné patogenetické pochody a nabízí fascinující úvahy o iniciaci autoimunitního onemocnění a jeho fázích, jaké téměř nemáme v medicíně jinak k dispozici. Podílel se i na celé řadě sledování mediátorů, o kterých se ví, že se mohou různou formou účastnit patogeneze systémových zánětlivých chorob a aplikoval toto na studované onemocnění, tedy idiopatické zánětlivé myopatie. Šlo např. o roli interferonu alfa, respektive interferonů typu I, visfatinu, resistinu, či možné epigenetické změny z hlediska přítomnosti mikro RNA. Ne všechny experimenty, které prováděl, se podařily. Značnou dobu strávil snahou potvrdit hypotézu možného přímého patogenetického působení cirkulujících autoprotilátek na svalové buňky. Ty v organismu hynou nekrotizací v úzké spojitosti s přítomností specifické protilátky, aniž bychom znali jakékoliv jiné možné vysvětlení, než možnou přímou toxicitu. Nepochybný experimentální průkaz se Martinovi, ale ani jiným pracovištím nezdařilo přinést.

V průběhu postgraduálního studia prokázal Martin Klein, že má vědecký přístup k medicíně, dokáže formulovat a řešit problém, výsledky zhodnotit, sepsat, diskutovat a publikovat v renomovaných časopisech. Výsledky své práce prezentoval také na několika zahraničních konferencích, včetně Evropského revmatologického sjezdu nebo ceněného Evropského workshopu pro revmatologický výzkum.

Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc  
Revmatologický ústav, Praha  
Praha 21. 6. 2016

