

Oponentský posudek disertační práce doktorského studijního programu  
MUDr. Martina Kleina „Vztah solubilních faktorů imunitního systému k fenotypu  
idiopatických zánětlivých myopatií“.

---

Oponovaná disertace má 70 stran textu vč. 7 obrazů, 1 tabulky, strukturovaného seznamu vlastních publikací autora, použitých zkratk a 175 odkazů na literaturu, vesměs recentní provenience a v časopisech s IF. Vědeckým substrátem je 7 původních publikací v impaktovaných časopisech s kumulativní hodnotou IF 27,9, které jsou přílohami disertace in extenso; u dvou z nich je MUDr. M. Klein prvním autorem. K tématu disertace se vztahuje také 6 abstrakt v časopisech s IF (u tří z nich je disertand rovněž prvním autorem) a dalších 6 publikací v časopisech s IF vč. původní práce, za kterou dostal (v pozici prvního autora) v roce 2013. Cenu České reumatologické společnosti JEvP pro nejlepší publikaci v kategorii autorů do 35 let. Aktuální hodnota SCI (06/2016) je 30 a h-index 3.

Předmětem disertace je cílená analýza vybraného spektra solubilních faktorů u idiopatických zánětlivých myopatií (IZM) s ústředním motivem, který lze zjednodušeně označit jako uplatnění principu „zrcadlové“ reflexe fenotypových charakteristik, a to od roviny molekulární až po variabilitu v klinických manifestacích. Vědecké dílo MUDr. M. Kleina má těžiště na jeho mateřském pracovišti, tj. v Revmatologickém ústavu Praha, který je dlouhodobě mezinárodně etablovanou institucí pro studium IZM: v ČR jde o jediné pracoviště, na kterém lze tato prognosticky závažná onemocnění na takto definované úrovni studovat.

Vlastní práce má klasické uspořádání s obecným úvodem, vytyčením dílčích cílů, metodickým designem a s výsledkovou částí. Úvodem do problematiky je didakticky náročné, ale dobře zpracované review o složitosti molekulárních mechanismů v patofyziologii IZM; zahrnuje rozbor změn v přirozené i adaptivní, zejména autoprotilátkové imunitě, ale také vztahy k imunogenetice a přehled neimunitních aspektů v patogeneze IZM. Náležitá pozornost je věnována rozšíření spektra IZM o nový syndrom, tj. imunitně mediovanou nekrotizující myopatii (IMNM) s minimem nebo úplnou absencí zánětu, ale spjatou s anti-3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzym A reduktázovými (anti-HMGCR) autoprotilátkami, namířenými proti tomuto klíčovému enzymu syntézy cholesterolu, zpravidla v asociaci na užívání statinů; oceňuji poznámku, že anti-HMGCR lze prokázat také u statin-naivních pacientů a mohu to doložit záchytem takového pozorování. Z bioptických vzorků svalové tkáně je zřejmé, že u dermatomyozitidy (DM) a polymyozitidy (PM) se na imunopatologii zánětu podílejí také angiogenetické faktory, jmenovitě vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF; Grundtman C et al: Arthritis Rheum 2008;58:3224-38). Jako sérový solubilní faktor byl VEGF zkoumán zvl. u revmatoidní artritidy (RA) a systémového lupus erythematoses (SLE) (Hrnčíř et al.: Ann Rheum Dis 2010;69:S3:401, Hrnčíř et al.: Čes Revmatol 2009;17:165-9). V úvodním přehledu disertace je zařazen TGF beta (Transforming Growth Factor), který je induktorem VEGF a proto považuji – v kontextu s uvedenými skutečnostmi – za užitečné zmínit také aktuální situaci VEGF jako solubilního faktoru u IZM.

Cíl disertace je definován jako popis a rozbor asociace vybraných solubilních faktorů k jednotlivým podtypům IZM s jejich fenotypovými projevy, ale také příspěvkem k objasnění jejich patogenetického významu kultivací svalových a imunitních buněk *in vitro*, jak blíže charakterizováno v tříbodovém memorandu. Výsledky vlastní výzkumné práce mají formu efektivně strukturovaných abstrakt původních publikací s „peer review“ v impaktovaných časopisech: design, metodiky, biostatistika a interpretace dat tak mají garanci mezinárodních standardů.

Z plejády dílčích výsledků se omezím na takové, které představují priority s klinicky významným dopadem. Nutno předeslat, že IZM jsou poměrně vzácná, byť ne raritní onemocnění. Kapitola zásadního významu se dotýká IMNM. V rozsáhlé kohortě 233 bioticky doložených IZM splnilo při systematické depistáži od roku 2004 kritéria IMNM 27, tj. 11,6 % pacientů, ale – a to je důležité – se strmým nárůstem během posledních dvou let, vesměs u uživatelů statinů a s anti-HMGCR protilátkami. Klinickou závažnost této skutečnosti pro běžnou praxi netřeba komentovat, chci jenom zdůraznit to, že jde o prioritu umožněnou systematickým mnohaletým záchytem s nezpochybnitelně doloženým průkazem a monitoringem IZM na renomovaném revmatologickém pracovišti. Sledování kliniky, patologie a anti-HMGCR protilátek po vysazení statinů povede nepochybně k dalším informačním ziskům.

Analýza mikroRNA (miRNA) představuje nové východisko pro studium patofyziologie, klinicky přínosných biomarkerů a možná i terapeutických postupů nejenom u systémových autoimunitních chorob. MiRNA -125 a další se např. jeví jako užitečný kandidátní biomarker u systémového lupus erytematodes (SLE; Stypiňska B et al.: *Int J Mol Sci* 2015;58:24194-218). U IZM dosud nebyly miRNA jako solubilní sérové faktory zkoumány a studie disertanda o expresi určitého spektra miRNA v séru u polymyozitidy a dermatomyozitidy je prioritní badatelskou sondou, která nabízí nové biostabilní kandidátní markery pro hodnocení aktivity u těchto podtypů IZM.

Visfatin a resistin jsou proinflatorní adipo(cyto)kiny, studované z autoimunitních onemocnění zvl. u revmatoidní artritidy (RA). Podle některých referencí existuje korelace mezi aktivitou RA a metabolickým syndromem, signalizujícím kardiovaskulární riziko; lze se setkat i s termínem „kachektická obezita u RA“. Autor disertace prokázal vztah mezi expresí visfatinu ve svalové tkáni a sérovými hodnotami visfatinu i resistinu k aktivitě u anti-Jo-1 protilátkami pozitivních IZM. Indukuje to otázku o prevalenci metabolického syndromu u IZM *in toto* a speciálně u anti-Jo-1 pozitivních pacientů.

U IZM je klinicky významným problémem analýza prevalence a charakteristik kloubního zánětu. Disertand přispěl k jeho řešení prioritním přístupem, založeném na sofistikované systematické detekci, což mu umožnilo vyhodnotit nejenom prevalenci, ale také časové zařazení a klinický obraz artritického syndromu vč. adjustace k jednotlivým podtypům IZM. Upozornil m. j. na to, že artritida může předcházet svalovým projevům u této skupiny chorob

a potvrdil diskutovanou skutečnost, že artritida má vysokou frekvenci u IZM s protilátkami anti-Jo-1.

### Závěr

Analýza posuzované disertace p. MUDr. Martina Kleina mne opravňuje konstatovat, že jde o vědecky exaktní výstup jeho systematické badatelské práce zacílené na vybrané solubilní faktory s významem pro patofyziologii a kliniku IZM. Byla tak získána řada originálních dat, které jsou prioritami i v celosvětovém měřítku; výstupy byly publikovány v sedmi časopisech s IF, u dvou z nich byl v pozici prvního autora. Připomínky oponenta mají diskusní význam a nikde nesnižují vědeckou hodnotu díla. Vzhledem k uvedeným skutečnostem konstatuji, že disertační práce jednoznačně prokázala předpoklady p. MUDr. Martina Kleina k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.



Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.  
II. interních GE klinika LFUK a FN  
Fakultní nemocnice  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: [zbynek.hrncir@fnhk.cz](mailto:zbynek.hrncir@fnhk.cz)

Hradec Králové 3. 8. 2016