

## **ABSTRAKT**

Revmatologická onemocnění bývají chronická, bolestivá a do určité míry invalidizující. Porozumění mechanismům jejich patogeneze je zatím velmi neúplné. Hyper-reaktivní imunitní systém a porucha autotolerance jsou zřejmě doplněny lokálními faktory, které způsobí, že některé klouby/svaly bývají postižené více a jiné méně. Vše je výsledkem složité sítě interakcí mezi imunitními buňkami, kloubními fibroblasty, chondrocyty, osteocyty, myocyty a dalšími buňkami.

V předložené dizertační práci jsem se zaměřila na tři molekulární aspekty patogeneze revmatologických onemocnění: regulační RNA, S100 proteiny a autoprotilátky. V teoretické části jsem shrnula, co je známo o vzniku, funkci a významu těchto molekul v revmatologii. Ve výzkumné části předkládám šest originálních publikací a jedno review o roli těchto molekul při vývoji revmatoidní artritidy (RA) a idiopatické zánětlivé myopatie (IZM).

Mezi hlavní výsledky práce patří studie popisující expresi PIWI-interagujících RNA (piRNA) v synoviálních fibroblastech pacientů s RA. piRNA jsou malé regulační RNA, které v komplexu s PIWI proteiny regulují genovou expresi a tlumí transpozomy. Exprese piRNA molekul byla dlouho považována za výhradní vlastnost zárodečných a nádorových buněk. My jsme detekovali 268 piRNA molekul v RA synoviálních fibroblastech (SF), a popsali jejich deregulaci v porovnání se SF od pacientů s osteoartrózou. Dále popisujeme přítomnost PIWI4 proteinu v jádře synoviálních fibroblastů a jeho regulaci prozánětlivými cytokiny a TLR-ligandy. V dalších studiích jsme zkoumali možné využití cirkulujících mikroRNA jako biomarkerů u IZM a S100A8/9 jako biomarkeru u časně RA. Při výzkumu role S100A4 proteinu zvaného metastazín se nabízela souvislost s malignitou u pacientů s IZM (tzv. cancer associated myositis). Tuto jsme však nepotvrdili, popsali jsme ale překvapivou korelaci sérových hladin S100A4 s aktivitou základního onemocnění. Výsledky stanovení autoprotilátek metodou radioimunoprecipitace byly využity pro popisnou studii o autoprotilátkových asociacích a klinické podobě artritidy jako symptomu IZM a dále pro zprávu o stoupající incidenci imunitně podmíněné nekrotizující myopatie.

Výsledky této práce by měly přispět k lepšímu pochopení patogeneze muskuloskeletálních onemocnění a zlepšení jejich léčby.

### **Klíčová slova:**

Revmatoidní artritida, myozitida, miRNA, piRNA, S100 proteiny, autoprotilátky