

Abstrakt

Vrozené poruchy imunity (IEI; inborn errors of immunity) jsou heterogenní skupinou onemocnění imunitního systému způsobující narušení funkcí přirozené i adaptivní imunity. Každý rok jsou celosvětově objevovány nové mutace genů kódujících nejrůznější proteiny figurující v imunitním systému. V současné době počet těchto nálezů překračuje 400. (Tangye et al., 2020) V této práci jsou popsány 3 nově identifikované autoinflamatorní poruchy u pacientů s IEI.

Toll-like receptory (TLR) 7 a 8 jsou endosomální receptory přirozené imunity, kde figurují jako molekuly rozpoznávající patogeny i endogenní autoantigeny. Dysregulace receptorů TLR7 a TLR8 u myši vede k autoimunitě a zánětu, u člověka je zatím imunopatologie TLR8 a TLR7 nejasná. Identifikovali jsme X-vázanou mutaci *c.1715G>T* v genu *TLR8*, která vede k autoimunitní hemolytické anémii a autoinflamatorním projevům u dvojčat, chlapců, v důsledku dysregulace TLR8 a TLR7 odpovědi zejména myeloidních buněk (snížení hladiny proteinu TLR8, jeho zkřížené reaktivitě na ligandy TLR7 a zesílení odpovědi receptoru TLR7).

Hematopoetická kináza (HCK; hematopoetic cell kinase) patří do rodiny Src kináz a hraje roli v migraci, adhezi a degranulaci myeloidních buněk. Aktivita kináz v rámci imunitní odpovědi musí být striktně regulována. U HCK tuto regulační funkci plní inhibiční tyrosin na C-konci, který v případě, že je fosforylován, vypíná aktivitu kinázy HCK. Identifikovali jsme heterozygotní mutaci *c.1545C>A* v genu *HCK*, která vede k absenci inhibičního tyrosinu a HCK je pak konstitutivně aktivní. Onemocnění se projevuje vaskulitidou kůže a chronickým zánětem a fibrózou plic v důsledku zvýšené adheze, migrace a zánětlivé kapacity myeloidních buněk.

Podjednotka 1 receptoru pro interferon alfa (IFNAR1) je jednou z podjednotek tvořící dimer receptoru pro interferony I. typu. Signalizace interferonů I. typu hraje klíčovou roli v antivirové imunitní odpovědi a zároveň zabraňuje nadměrné zánětlivé reakci v průběhu virové infekce. Identifikovali jsme homozygotní mutaci *c.922C>T* v genu *IFNAR1* u 15 měsíčního chlapce, u kterého se projevila silná zánětlivá reakce po očkování živou oslabenou vakcínou MMR v důsledku kompletní absence proteinu IFNAR1 a nedostatečné signalizaci interferonů I. typu.

Podrobná charakterizace nových mutací v genech *TLR8*, *HCK* a *IFNAR1* rozšířila spektrum jednotek IEI se zánětlivým projevem. Tyto studie mohou napomoci identifikaci onemocnění a léčbě u podobných případů.

Klíčová slova

Vrozená porucha imunity, zánětlivé onemocnění, funkční testování, Hematopoetická kináza, Toll-like receptor 8, Receptor pro interferon alfa