

ABSTRAKT (CZ)

Moderní přístupy ke studiu monogenních vrozených poruch imunity, podpořené v posledních dekádách bezprecedentním rozvojem genetických metod, odkrývají nové, dosud neprobádané funkční aspekty imunitního systému. Nemoci s nápadným klinickým fenotypem, leč víceméně normálními základními imunologickými nálezy, jako jsou poruchy vrozené či intrinsické imunity se selektivně zvýšenou náchylností k jedinému infekčnímu agens, poskytují vzácnou příležitost ke studiu interakcí imunitního systému člověka s patogeny. Tato práce se zaměřuje na imunopatologické, genetické a klinické aspekty takových onemocnění, konkrétně na chronickou mukokutánní kandidózu způsobenou hypermorfními (gain-of-function, GOF) mutacemi ve *STAT1* genu, které způsobují poruchy Th17 asociovaných imunitních mechanismů, a vrozenou náchylností k mykobakteriálním onemocněním (Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases, MSMD) způsobenou poruchami signální dráhy IL-12, IL-23/IFN γ . Práce dále přispívá k objasnění role IL-6 signalizace v protistafylokokové imunitě a zabývá se novým onemocněním dětského věku PIMS-TS (Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2), jako život ohrožujícím důsledkem imunopatologie spuštěné jediným konkrétním patogenem, který se s největší pravděpodobností vyvíjí v důsledku individuální, dosud neznámé genetické predispozice. Poznatky prezentované v této práci bylo možné v několika případech přenést přímo do klinické praxe, např. použití JAK inhibitorů u pacientů se STAT1 GOF a úpravu dávkování podle nově vyvinutého STAT fosflow protokolu, doporučení k očkování proti SARS-CoV-2 u STAT1 GOF pacientů, profylaxi a léčbu IFN γ u pacientů s AD parciálním deficitem IFN γ R1, individuální terapeutická doporučení pro pacienta s unikátní kombinovanou poruchou IFN γ a NOD2 signalizace nebo identifikaci prediktorů závažnosti u PIMS-TS a doporučené terapeutické strategie u tohoto onemocnění.