

## **Abstrakt**

Primární imunodeficiencie (PID) jsou vzácně se vyskytující skupinou vrozených poruch imunity zahrnující více než 485 onemocnění, která se klasifikují do deseti skupin na základě převažující poruchy imunitního mechanismu. PID se manifestují nejen zvýšenou vnímavostí k infekcím, ale také celou řadou neinfekčních projevů. Pochopení základních patofyziologických mechanismů tak může významně přispět k včasné diagnóze a zahájení adekvátní terapie nejen základního onemocnění, ale také komplikací asociovaných s daným onemocněním.

Tato práce se věnuje především mechanismům dysregulace imunitního systému, které k rozvoji neinfekčních komplikací přispívají. Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretickém úvodu jsou shrnuty základní poznatky o epidemiologii, etiologii, patogenezi, klinických projevech, diagnostických a terapeutických možnostech jednotlivých skupin PID. Podrobněji jsou s ohledem na experimentální část práce diskutovány skupiny PID zahrnující primární protilátkové imunodeficiencie (běžný variabilní imunodeficit, CVID) onemocnění spojená s dysregulací imunitního systému (X-vázaný lymfoproliferativní syndrom 2. typu, XLP-2) a kombinované imunodeficiencie se syndromickými rysy (DiGeorgeův syndrom, DGS).

Druhá část pak popisuje hlavní výsledky dosažené při řešení postgraduálního projektu, které byly prezentovány v 6 nejvýznamnějších vědeckých publikacích. Zahrnují výsledky týkající se role homeostatické lymfoproliferace a senescence u pacientů s DGS, úlohy apoptózy v dysregulaci imunitního systému při rozvoji neinfekčních komplikací u pacienta s XLP-2 způsobeným nově popsanou mutací v genu pro X-vázaný inhibitor apoptózy a v neposlední řadě i dopad vrozených poruch tvorby protilátek na specifickou protilátkovou odpověď u pacientů s CVID. Dále shrnuje výsledky výzkumu zaměřeného na zhodnocení rizikových faktorů pro závažný průběh onemocnění COVID-19 u pacientů s vrozenými poruchami imunity a vlivu imunoglobulinové substituční terapie při diagnostice autoimunitních onemocnění spojených s tvorbou autoproti látek. Použitá metodika byla využita i při řešení paralelních projektů zahrnující pacienty s imunitně zprostředkovanými zánětlivými onemocněními, sarkomy a nádory hlavy a krku.

Tato práce významně přispěla k objasnění základních patofyziologických mechanismů a jejich podílu na dysregulaci imunitního systému. Navíc naše výsledky přispěly nejen ke zlepšení diagnostiky, ale také k novým terapeutickým možnostem.

**Klíčová slova:** primární imunodeficiencie, běžná variabilní imunodeficiencie, DiGeorgeův syndrom, XIAP, imunoglobulinová substituční terapie, COVID-19