

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Studijní program: Imunologie



Mgr. Jitka Smetanová

Mechanismy dysregulace imunitního systému u vrozených poruch
imunity

-

Mechanism of immune system dysregulation in inborn errors of
immunity

Disertační práce

Vedoucí práce: MUDr. Tomáš Milota, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a ocitovala všechny použité prameny a literární zdroje. Současně prohlašuji, že tato disertační práce ani její podstatná část nebyla využita k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Zároveň souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé disertační práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 31. 05. 2024

Smetanová Jitka

Identifikační záznam

SMETANOVÁ, Jitka. Mechanismy dysregulace imunitního systému u vrozených poruch imunity [Mechanism of immune system dysregulation in inborn errors of immunity]. Praha, 2024, 63 stran, 6 příloh. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Ústav imunologie, vedoucí práce: MUDr. Tomáš Milota, Ph.D.

Poděkování

Na prvním místě bych ráda tímto poděkovala mému školiteli MUDr. Tomášovi Milotovi, Ph.D. za odborné vedení v průběhu studia, cenné rady a za možnost být součástí řešitelského kolektivu jeho několika projektů zabývajících se poruchami imunity. Dále bych mu ráda vyslovila velký dík za jeho podporu nejen při sepisování této práce.

Dále bych ráda poděkovala všem svým kolegům a zaměstnancům Ústavu imunologie 2. lékařské fakulty a FNM za pomoc, cenné rady a vytvoření přátelského kolektivu. Jmenovitě bych ráda poděkovala především doc. MUDr. Zuzaně Ozaniak Střížové, Ph.D., Mgr. Michalovi Ratajovi a Zuzaně Trnkové. Velký dík patří i vedení tohoto ústavu, jmenovitě jak přednostce ústavu prof. MUDr. Jiřině Bartůňkové, DrSc., MBA, tak i primárce prof. MUDr. Anně Šedivé, DSc.

Velký dík patří i celé mé rodině a příteli za jejich podporu při mém studiu i sepisování práce.

Nakonec bych moc ráda poděkovala všem pacientům, kteří dali svůj souhlas k účasti na jednotlivých projektech, a také bych ráda poděkovala všem zdravým dárcům, kteří nám poskytli souhlas se svou účastí a byli ochotni nám několikrát poskytnout vzorek své krve za účelem výzkumu. Jedná se především o zdravotnické záchranáře ze společnosti Medical service Davepo s.r.o. se sídlem v Rudné u Prahy.

Řešení projektů bylo podpořeno Agenturou pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví České republiky NV18-05-00162, NU22-05-00402, a dále Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/19_073/0016935).

Obsah

1. Úvod do vrozených poruch imunity	1
1.1. Prevalence PID	2
1.2. Diagnostika PID.....	3
1.3. Léčba PID	5
1.3.1. Substituční terapie	6
1.3.2. ATB profylaxe.....	6
1.3.3. Genová terapie.....	6
1.3.4. Transplantace hematopoetických kmenových buněk	8
1.3.5. Transplantace thymu.....	9
1.3.6. Očkování.....	9
1.3.7. Terapie neinfekčních komplikací	9
1.4. Klasifikace PID.....	10
1.4.1. I. Poruchy tvorby protilátek.....	12
1.4.2. II. Kombinované imunodeficiency	16
1.4.3. III. Kombinované imunodeficiency se syndromickými rysy.....	18
1.4.4. IV. Poruchy regulace imunitního systému	21
1.4.5. V. Vrozené poruchy funkce a/nebo počtu fagocytujících buněk	23
1.4.6. VI. Autoinflamatorní syndromy	25
1.4.7. VII. Poruchy vrozené imunity	26
1.4.8. VIII. Deficit složek komplementu.....	27
1.4.9. IX. Selhání kostní dřeně	28
1.4.10. X. PID fenokopie.....	29
2. Cíl práce.....	31
3. Výsledky.....	32
3.1. Vyčerpané a senescentní T lymfocyty u pacientů s delečním syndromem 22q11.2.....	41
3.2. Porucha apoptózy u pacienta s X-vázaným lymfoproliferativním syndromem 2. typu.....	35
3.3. Soubor publikací zabývajících se humorální i buněčnou imunitou pacientů IEI s převahou poruchy tvorby protilátek.....	37
3.3.1. Autoprotilátky proti tyreoidální peroxidáze a dekarboxyláze kyseliny glutamové součástí imunoglobulinových preparátů.....	37
3.3.2. Rizikové faktory těžkého průběhu onemocnění COVID-19 u pacientů s IEI.....	47

3.3.3. Očkování pacientů s poruchou tvorby protilátek vakcínou proti <i>SARS-CoV-2</i> (BNT162b)	41
3.3.4. Pasivní přenos protilátek proti <i>SARS-CoV-2</i> v průběhu imunoglobulinové substituční léčbě	43
3.4. Soubor publikací přímo nesouvisející s disertační prací	46
4. Souhrn.....	48
Reference.....	49

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 autoprotilátek. 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

Abstract

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a rare group of congenital disorders including more than 485 diseases, which are classified into ten groups based on the predominant disorder of the immune mechanism. PIDs are manifested not only by susceptibility to infections, but also by a whole range of non-infectious complications. Understanding the basic pathophysiological mechanisms can thus significantly contribute to early diagnosis and initiation of adequate therapy not only of the underlying disease but also of complications associated with the given disease.

This thesis is mainly devoted to explaining the mechanisms of dysregulation of the immune system, which contribute to the development of non-infectious complications. The thesis is divided into a theoretical and a practical part. The theoretical introduction summarizes basic knowledge about the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic possibilities of particular PID groups. PID groups including primary antibody immunodeficiencies (common variable immunodeficiency, CVID), diseases associated with dysregulation of the immune system (X-linked lymphoproliferative syndrome type 2, XLP-2) and combined immunodeficiencies with syndromic features (DiGeorge's syndrome, DGS) covered by my experimental work are discussed in more detail.

The second part describes the main results achieved during work on the postgraduate project, which are published in the 6 most important scientific publications. They include results regarding the role of homeostatic lymphoproliferation and senescence in patients with DGS, the role of apoptosis in the dysregulation of the immune system in the development of non-infectious complications in patients with XLP-2 caused by a newly described mutation in the X-linked inhibitor of apoptosis gene, and the impact of congenital disorders of antibody production on specific antibody and cellular post-vaccination response in patients with CVID. It also summarizes the results of research aimed at evaluating risk factors for the severe course of the disease COVID-19 in patients with congenital immune disorders and the influence of immunoglobulin replacement therapy in the diagnosis of autoimmune diseases associated with the formation of autoantibodies. The methodology was also used in solving parallel projects involving patients with immune-mediated inflammatory diseases, sarcomas, head and neck tumors.

This work significantly contributed to the clarification of the basic pathophysiological mechanisms and their contribution to the dysregulation of the immune system. In addition, our results contributed not only to improved diagnostics, but also to new therapeutic options.

Keywords: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, DiGeorge syndrome, XIAP, immunoglobulin replacement therapy, COVID-19

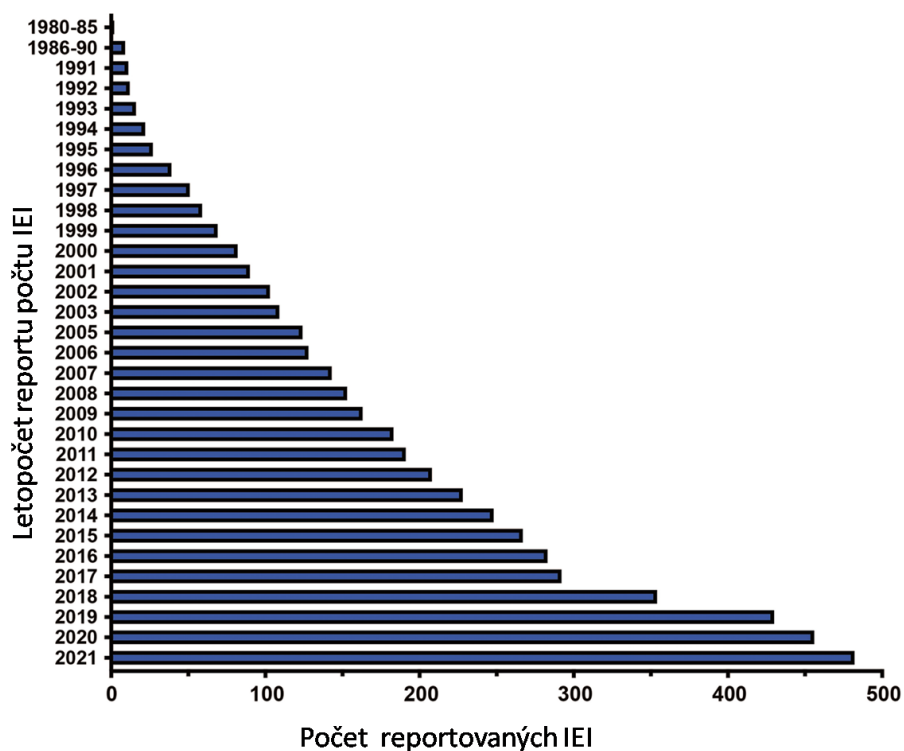
Seznam zkratek:

ADA	adenosindeamináza
AIT	autoimunitní tyreoiditida
AT	ataxie-teleangiektázie
BCR/TCR	B/T buněčný receptor
BM	kostní dřev
BTK	Brutonova tyrosinová kináza
CGD	chronická granulomatózní choroba
COVID-19	koronavirové onemocnění 2019
CTLA4	protein asociovaný s cytotoxickými lymfocyty
CVID	běžná variabilní imunodeficiencie
DGS	DiGeorgeův syndrom
ESID	Evropská společnost pro imunodeficiencie
GAD	dekarboxyláza kyseliny glutamové
GIT	gastrointestinální trakt
G-CSF	stimulační faktor granulocytů
H/L	těžký/lehký řetězec
HAE	hereditární angioedém
HC/HD	zdravé kontroly
HIgM	hyper IgM
HLA	lidský leukocytární antigen
HLH	hemofagocytární lymfohistiocytóza
HSC	hematopoetické kmenové buňky
HSCT	transplantace hematopoetických kmenových buněk
IBD	zánětlivé onemocnění střev
IEI	vrozené poruchy imunity
Ig	imunoglobulin
IL	interleukin
INTZ	internetové zdroje
IPEX	X-vázaný syndrom charakteristický polyendokrinopatií a enteropatií
IRAK4	kináza asociovaná s receptorem pro IL-1
IS	imunitní systém
IUIS	Mezinárodní unie imunologických společností
IVIG	intravenózní Ig
JAK	Janusova kináza
KREC	κ -deleční rekombinantní excizní kroužky
LAD	deficit adheze leukocytů
LIG4	deficit DNA ligázy IV
MAC	komplex atakující membránu
MBL	lektin vázající manózu
MLD	metachromatická leukodystrofie
MPS	mukopolysacharidóza
mTOR	savčí kináza cílicí rapamycin
MyD88	transkripční faktor myeloidní diferenciace 88

NCAP	nukleokapsidový protein <i>SARS-COV-2</i>
NFκB	nukleární faktor kappa B
NK	buňky „přirození zabíječi“
NOD2	Protein 2 obsahující oligomerizační doménu
PBSC	kmenové buňky periferní krve
PCR	polymerázová řetězová reakce
PI3k	fosfatidylinositol-3-kináza
PGM3	deficit fosfoglukomutázy
PID	primární imunodeficience
RBD	receptor vázající doménu
SARS-CoV-2	koronavirus 2 způsobující onemocnění COVID-19
SCID	těžká kombinovaná imunodeficience
SLC	náhradní lehký řetězec
STIg	substituční terapie imunoglobuliny
TAP	protein asociovaný s transportem
Thal	thalasémie
TNF	tumor nekrotizující faktor
TPO	tyreoidální peroxidáza
TREC	excizní kroužky T-buněčného receptoru
Treg	T-regulační lymfocyty
T1D	diabetes mellitus 1. typu
VDJ	genové segmenty kódující TCR/BCR
WAS	Wiskottův-Aldrichův syndrom
XALD	X-vázaná adrenoleukodystrofie
XIAP	X-vázaný inhibitor apoptického proteinu
XLA	X-vázaná agamaglobulinemie
XLP-2	X-vázaný lymfoproliferativní syndrom typu 2

1. Úvod do vrozených poruch imunity

Vrozené poruchy imunity (inborn errors of immunity, IEI), taktéž známy pod názvem primární imunodeficiencie (primary immunodeficiencies, PID), vytváří velice rozmanitou skupinu poměrně vzácně se vyskytujících onemocnění postihující jak vrozené, tak adaptivní složky imunitního systému. Díky rozvoji molekulárně-genetických metod byl v posledních dvaceti letech zaznamenán strmý nárůst nově popsanych genů, jejichž poškození zapříčiní rozvoj onemocnění způsobujících zvýšenou vnímavost k infekčním onemocněním a vyšší riziko neinfekčních komplikací. V roce 2020 počet těchto onemocnění přesáhl 450 (obr. 1), přičemž o dva roky později, tedy v roce 2022, počet onemocnění dosáhl 485 (S. G. Tangye et al. 2022). Většina onemocnění PID se manifestuje od raného dětského věku zvýšenou náchylností k běžným a oportunním infekcím, častější přítomností chronických infekcí nebo jejich recidivami. Existují však onemocnění, jež jsou díky pozdější manifestaci klinických příznaků diagnostikovány až v dospělosti. Příkladem je běžná variabilní imunodeficiencie (Common variable immunodeficiency, CVID) (Yarmohammadi et al. 2006).



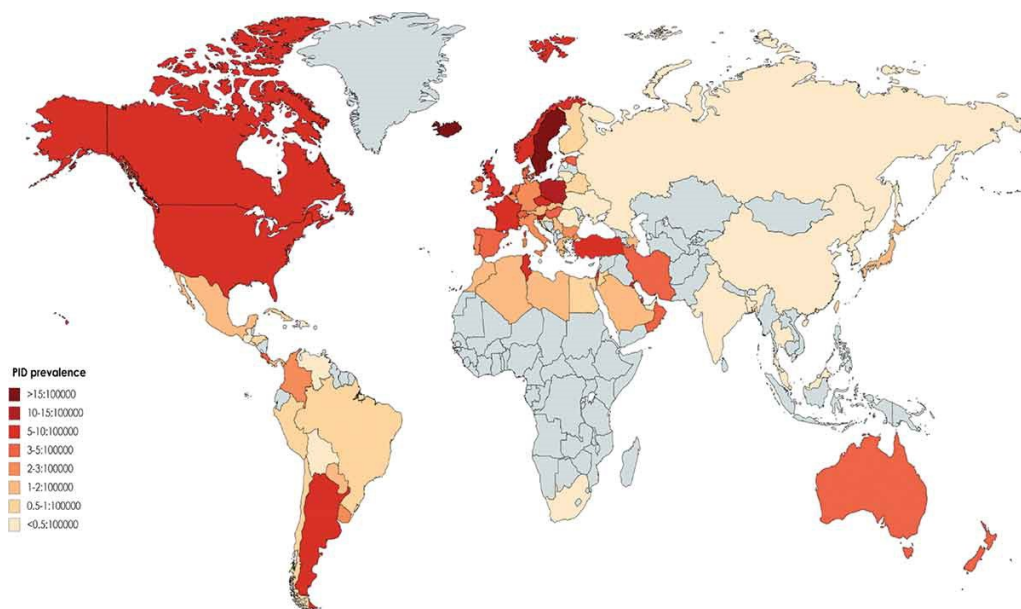
Obr 1: Grafické znázornění stoupajícího trendu počtu hlášených vrozených poruch imunity (inborn errors of immunity, IEI) Mezinárodní uníí imunologických společností mezi léty 1980 – 2021. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Pacienti s PID kromě infekčních komplikací trpí často i různě závažnými neinfekčními komplikacemi, z nichž nejčastější jsou zánětlivá onemocnění gastrointestinálního a respiračního traktu, a dále zvýšená predispozice k autoimunitním, lymfoproliferativním, granulomatózním a/nebo nádorovým onemocněním (Bazregari et al. 2017). Včasná diagnostika, založená především na rodinné anamnéze, klinickém a laboratorním vyšetření,

a následná léčba PID snižuje riziko závažného a trvalého orgánového postižení a je stěžejní nejen pro kvalitu života pacienta. Některé PID mohou však být bez včasné léčby život ohrožující, z nichž mezi jednu z nejzávažnějších patří těžká kombinovaná imunodeficience (Severe combined immunodeficiency, SCID) charakterizovaná poruchou počtu nebo funkce T, případně nebo NK buněk (natural killer cells). Od roku 2022 je v České republice nově SCID součástí dobrovolného projektu novorozeneckého screeningu. Právě jeho včasná diagnostika významně zvyšuje úspěšnost léčby – transplantaci hematopoetických kmenových buněk a snižuje mortalitu těchto pacientů (Forlanini et al. 2023).

1.1. Prevalence PID

První zmínka o výskytu PID pochází již z roku 1952, kdy Ogden Bruton popsal 8-letého chlapce s absencí protilátek. Tato agamaglobulinémie, stejně jako později objevená defektní kináza, způsobující tuto nemoc, nese jeho jméno (Hitzig 2003). Od té doby došlo k významnému rozvoji diagnostických i terapeutických možností, jež mají za následek zvýšení prevalence za poslední tři desetiletí. Nejvyšších hodnot prevalence PID dosahují vyspělé země, jako jsou Kanada, Spojené státy americké, Island nebo Švédsko. Naopak nízké hodnoty prevalence PID najdeme v rozvojových zemích, jako jsou Rusko, Indie či Brazílie. Česká republika se řadí na pomyslnou sdílenou 3. příčku s hodnotou 5-10 PID pacientů na 100 000 obyvatel (Abolhassani et al. 2020). Zachycené celosvětové rozdíly v prevalenci PID (obr. 2) jsou způsobeny především stupněm rozvoje daného státu či regionu, dále pak etnikem či kulturními zvyky – např. konsanguinní manželství, geograficky izolované skupiny atd. (Boyle and Buckley 2007; A. A. Bousfiha et al. 2013).



Obr 2: Celosvětové hodnoty prevalence PID vztažené na 100 000 obyvatel, jež byly získány z regionálních a národních registrů. Šedě jsou znázorněny regiony bez registrů PID a/nebo bez dostupných dat. Převzato a upraveno z (Abolhassani et al. 2020)

K evidenci prevalence PID jednotlivým státům slouží národní registry, pomocí nichž je možné shromažďovat epidemiologická data zahrnující kromě prevalence i incidenci, a to

za účasti jednotlivých referenčních center. Z jednotlivých národních registrů se sbírají data do mezinárodních registrů, jakým je například na celoevropské úrovni od roku 2004 fungující registr Evropské společnosti pro imunodeficienci (European Society for Immunodeficiencies, ESID), v rámci kterého jsou data kompletována ze států Evropy (Seidel et al. 2019). Od roku 2012 máme národní registr shromažďující data PID i v České republice, a to konkrétně v Brně na Masarykově univerzitě, kde se hromadí data z celkového počtu 19 referenčních center (INTZ1). Celkový počet center v rámci ČR zahrnující procento pacientů s PID v rámci jejich jednotlivých kategorií těchto onemocnění je uveden v tab. 1.

Tab. 1: Data z českých registrů a registru Ústavu imunologie (ÚI) 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol (FNM) popisující počet a procento pacientů s PID aktuálně sledovaných k březnu roku 2024

Databáze	Databáze PID v ČR	Registr ÚI 2. LF UK a FNM
Celkový počet center	19	1
Celkový počet pacientů	1192	397
Deficience s převahou poruchy tvorby protilátek	47,5 % (566 pacientů)	22,2 % (88 pacientů)
Kombinované imunodeficiencie s dalšími znaky	18,3 % (218 pacientů)	34,0 % (135 pacientů)
Kombinované imunodeficiencie	3,4 % (41 pacientů)	8,8 % (35 pacientů)
Deficit fagocytózy/ počtu fagocytů	2,1 % (24 pacientů)	4,0 % (16 pacientů)
Poruchy komplementu	18,5 % (221 pacientů)	17,9 % (71 pacientů)
Poruchy vrozeného IS	1,3 % (16 pacientů)	3,0 % (12 pacientů)
Syndromy spojené s dysregulací IS	1,7 % (20 pacientů)	4,5 % (18 pacientů)
Autoinflamatorní syndromy	2,1 % (25 pacientů)	5,3 % (21 pacientů)
Fenokopie	0,2 % (2 pacienti)	0,0 % (0 pacientů)
Neuvedeno	4,9 % (59 pacientů)	0,3 % (1 pacient)

1.2. Diagnostika PID

Praktičtí lékaři jsou ve většině případů první, kteří u pacientů mohou PID diagnostikovat a odeslat je na specializované pracoviště k upřesnění diagnostiky a následné léčbě. Při diagnostice by lékaři měli brát v úvahu nejenom rodinou anamnézu, ale také přítomnost

varovných signálů, jež mohou být asociovány s výskytem PID, a dále výsledky laboratorních vyšetření. Právě tato kombinace je stěžejní pro správnou diagnózu a stanovení následné léčby. Mezi nejčastěji vyskytující se varovné signály (tab. 2), jež mohou být spojovány s výskytem PID u dětí i dospělých, patří recidivující infekce dýchacích cest (včetně zápalu plic), autoimunitní a lymfoproliferativní onemocnění, neprospívání v dětském věku (může být doprovázené častými průjmy), opakovaná léčba antibiotiky či chronické záněty (Arkwright and Gennery 2011).

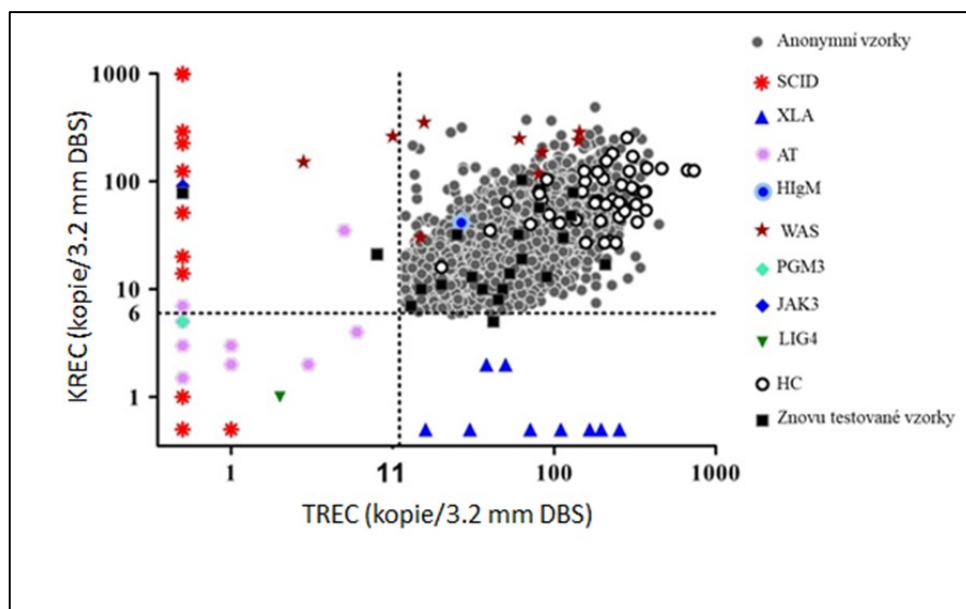
Tab. 2: Varovné signály asociované s výskytem PID v dětském (vlevo) a dospělém (vpravo) věku

1	Výskyt ≥ 4 nových infekcí středního ucha/za rok	Výskyt ≥ 2 nových infekcí středního ucha/za rok
2	Výskyt ≥ 2 závažných sinusitid/za rok	Výskyt ≥ 2 nových závažných sinusitid/za rok při současné absenci alergie
3	Užívání ATB po dobu ≥ 2 měsíců bez dostatečného efektu	Výskyt 1 pneumonie /za rok po dobu delší než 1 rok
4	Výskyt ≥ 2 pneumonií/za rok	Výskyt chronického průjmu; ubývání na váze
5	Neprospívání kojenců či novorozenců (nepřibírání na váze, nízký vzrůst)	Výskyt opakujících se virových infekcí (nachlazení, herpes, bradavice)
6	Výskyt opakujících se kožních či orgánových abscesů	Pro eliminaci infekcí nutná opakovaná aplikace intravenózních ATB
7	Trvalá kvasinková infekce úst/kůže	Výskyt opakujících se abscesů kůže/vnitřních orgánů
8	Eliminace infekce po podání intravenózních ATB	Trvalá kvasinková/houbová infekce kůže nebo jiného orgánu
9	Výskyt ≥ 2 závažných hlubokých infekcí (včetně septikemie)	Infekce běžně neškodnými bakteriemi podobnými tuberkulóze
10	Potvrzený výskyt PID v rodině	Potvrzený výskyt PID v rodině

Z hlediska laboratorní diagnostiky se vyjma akutních stavů doporučují provádět nejprve rutinní vyšetření (krevní obraz s diferencíálem, stanovení hladin celkových a specifických protilátek), a dále při jejich patologických hodnotách volit vyšetření s vyšší diagnostickou přesností a specifícností. Mezi tato vyšetření s vyšší citlivostí jsou zahrnuty především funkční testy, imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie či sekvenování DNA

(Oliveira and Fleisher 2010; Bonilla et al. 2015). Pro stanovení diagnózy je důležité splnit diagnostická kritéria jednotlivých onemocnění, přičemž nejčastěji využíváme diagnostická kritéria dle ESID, jež se liší pro jednotlivé PID onemocnění. Nejnovější verze ESID diagnostických kritérií je z roku 2019 a je volně přístupná na webových stránkách (INTZ2). Příkladem jsou diagnostická kritéria pro CVID onemocnění, jež jsou detailněji popsána v kapitole 1.4.1.

K diagnostice závažného dědičného onemocnění SCID dochází nově v rámci novorozeneckého screeningu, a to pomocí vyšetření zbytkových produktů DNA vznikajících v průběhu rekombinace receptorů T a B lymfocytů, jedná se o tzv. excizní kroužky T-buněčného receptoru (T cell receptor excision circles, TREC) a κ -deleční rekombinanční excizní kroužky (κ -deleting recombination excision circles, KREC) (van Zelm et al. 2011). Detekce TREC/KREC slouží k záchytu PID asociovaných s poruchou T a B lymfocytů, jako jsou kromě SCID i protilátkové imunodeficeience, poruchy signalizace JAK/STAT a další, viz obr. 3 (Şentürk et al. 2022; Nourizadeh et al. 2018).



Obr 3: Graf znázorňující hodnoty TREC/KREC pro anonymizované novorozenecké vzorky (n=1962), zdravé jedince a pro jedince s PID, jež jsou asociované s nedostatečným množstvím/funkcí T či B lymfocytů (SCID – Těžká kombinovaná imunodeficeience; XLA – X-vázaná agamaglobulinémie; AT - ataxie-teleangiiektázie; HlgM – Hyper IgM syndrom; WAS – Wiskott-Aldrichův syndrom; PGM3 – deficit fosfoglukomutázy; JAK3 - Deficit Janus kinázy-3; LIG4 – Deficit DNA ligázy IV; HC – zdravé kontroly). Převzato a upraveno z (Nourizadeh et al. 2018)

1.3. Léčba PID

Léčba PID se odvíjí od závažnosti klinického obrazu a úrovně poškození imunitního systému. Bohužel v dnešní době neexistuje léčba, která by ve všech případech onemocnění vedla k jeho úplnému vyléčení, a proto ve většině případů dochází k léčbě doprovodných klinických příznaků. Často se tedy setkáváme s podáváním antibiotik, ať již z důvodu léčby akutních či chronických bakteriálních infekcí nebo z preventivních (profylaktických)

důvodů. Možnosti léčby PID jsou z výše zmíněných důvodů omezené a s ohledem na diagnózu dnes využíváme několik základních terapeutických přístupů. Jedná se především o substituční léčbu v případě protilátkových poruch, a o transplantaci hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), která se provádí u těch nejzávažnějších poruch imunity (Bonilla et al. 2015). U několika syndromů je dostupná i genová terapie.

1.3.1. Substituční terapie

Nejčastější indikovanou léčbou PID pacientů je substituční terapie imunoglobuliny (STIg), jež se podávají intravenózně nebo subkutánně. Intravenózní způsob podání je pomalu vytlačován aplikací subkutánní, jelikož pacienti si díky jednoduché aplikaci mohou Ig podávat sami v pohodlí domova v případě dospělých pacientů, ev. zaškolenými rodiči v případě dětských pacientů. Substituční Ig se připravují z krevní plazmy dárců krve a jsou určeny především pacientům s deficitem vývoje B lymfocytů projevující se sníženou hladinou Ig, jako jsou například pacienti s CVID či X-vázanou agamaglobulinémií (XLA). Dále se ve výjimečných případech jedná o pacienty se selektivním deficitem specifických IgG protilátek či jejich jednotlivých podtříd (Sandomenico et al. 2013; van Wilder et al. 2021). Kromě Ig se však substituují například i defektní enzymy, jako je adenosindeamináza (ADA), která je spojená s rozvojem jedné z forem SCID. ADA je podávána intramuskulárně nejméně jedenkrát za týden ve formě konjugované s glykolem, jejíž podání bylo schváleno na konci 90. let 20. století a vykazuje dlouhodobý léčebný efekt (Tartibi, Hershfield, and Bahna 2016; Hershfield et al. 1987).

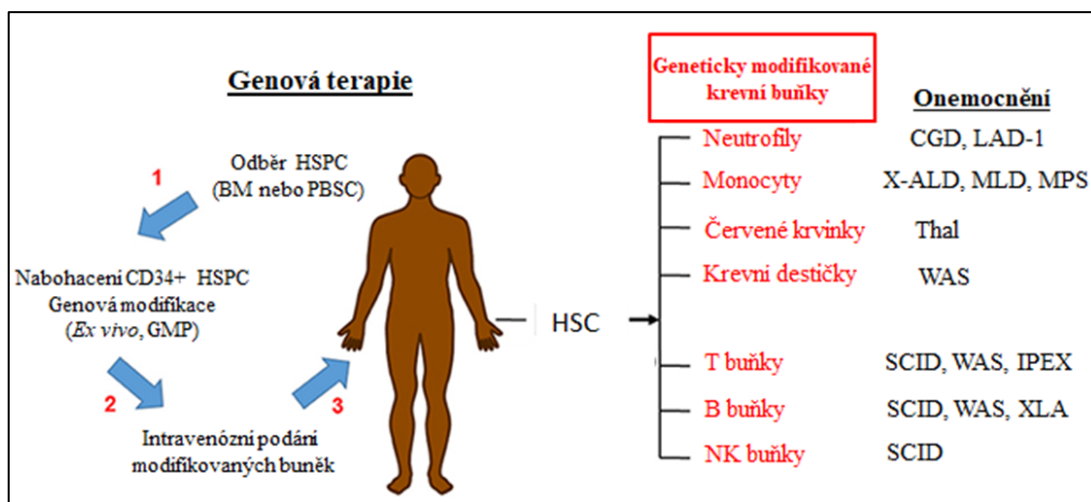
1.3.2. ATB profylaxe

Někteří PID pacienti mohou být cílovou skupinou pro podávání antibiotické, antivirotické nebo antimykotické profylaxe. Většinou se jedná o pacienty s lehčími formami protilátkových PID bez jednoznačné indikace k STIg, nebo o pacienty s přetrvávající zvýšenou nemocností i přes zavedení STIg. Tato forma léčby může být podávána sezónně nebo celoročně v závislosti na incidenci bakteriálních infekcí a vede ke snížení jejich závažnosti i četnosti. Jako profylaktická ATB se nejčastěji využívají azitromycin, trimetoprim/sulfametoxazol nebo antimykotika itraconazol či flukonazol, jejichž podávání je u PID pacientů spojené s nižším výskytem epizod exacerbací a hospitalizace (Sarkadi et al. 2014; Milito et al. 2019). ATB a antimykotická profylaxe jsou také indikovány u pacientů se závažnou lymfopenií (především s poklesem CD4⁺ lymfocytů), kde je významné riziko závažné infekce vyvolané *Pneumocystis jiroveci*. Dále jsou pak indikovány i u pacientů s poruchami fagocytárních funkcí či s jinými poruchami vrozené imunity. Nejvýznamnější limitací ATB profylaxe je vznik rezistence (Salam et al. 2023).

1.3.3. Genová terapie

Pro úspěšnou genovou terapii je stěžejní znát příčinu onemocnění na molekulárně-genetické úrovni, která nám poskytuje možnost detailního pochopení patogeneze v souvislosti s klinickými projevy choroby. Jejím cílem je zmírnění či trvalé odstranění klinických příznaků onemocnění, zároveň se musí jednat o léčbu bezpečnou s minimálními riziky nežádoucích účinků. K opravě genetické informace se v medicíně využívají vektory, nejčastěji virové, jako jsou například adenoviry, retroviry či herpetické viry, pomocí

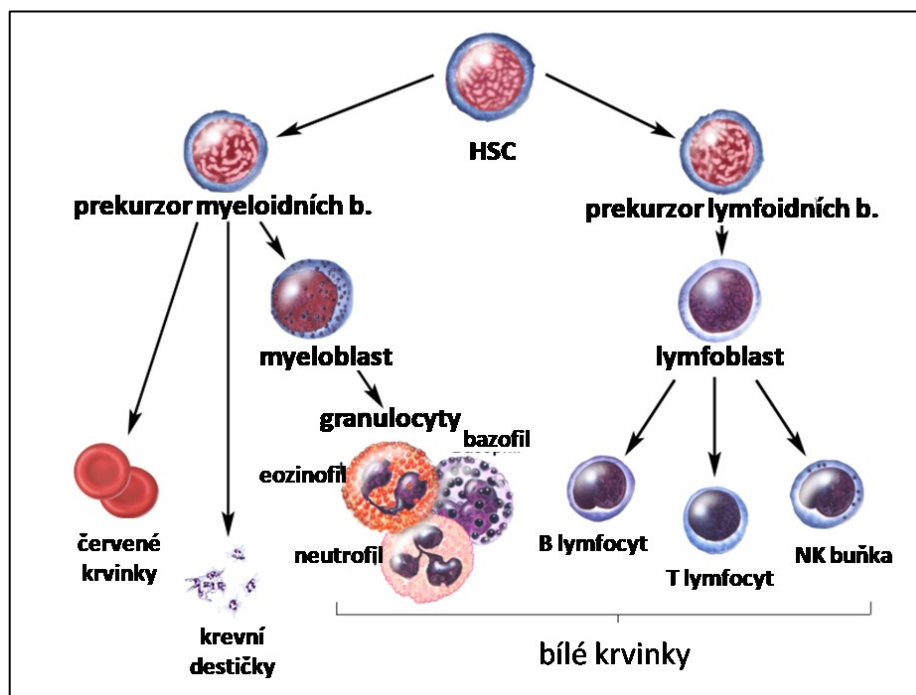
kterých se vkládá cDNA kódující funkční gen do hematopoetických progenitorových či kmenových buněk, viz obr. 4. V dnešní době je však genová terapie indikovaná spíše ve vzácných případech, a to většinou tehdy, pokud selžou předešlé možnosti léčby, jako jsou substituční terapie či HSCT. Mezi nejdříve provedené genové terapie u PID patří nahrazení ADA u SCID pacientů pomocí retrovirového vektoru obsahujícího cDNA sekvenci kódující tento enzym (Aiuti, Roncarolo, and Naldini 2017; Cicalese et al. 2016). Dalším možným cílem genové terapie je gen *IL2RG*, jehož mutace způsobují výskyt nejčastější formy X-vázaného onemocnění SCID. To se vyznačuje absencí T lymfocytů, NK buněk a přítomností nefunkčních B lymfocytů. Genová terapie *IL2RG* byla nejdříve založena na využití retrovirových vektorů, jež v dlouhodobém sledování u některých pacientů zapříčinily výskyt akutní lymfoblastické leukémie (Howe et al. 2008). Pro zvýšení bezpečnosti byly tyto vektory nahrazeny samo-inaktivačními lentivirovými vektory, s jejichž využitím nebyl doposud u myši asociován post-léčebný výskyt leukémie (Poletti et al. 2018). Dalšími geny, jež jsou za pomoci genové terapie reparovány, jsou například *DCLRE1C* kódující protein Artemis uplatňující svou funkci v procesu V(D)J rekombinace, *WAS* jehož patogenní varianty jsou asociovány s výskytem Wiskott-Aldrichovým syndromem nebo *ITGB2* kódující adhezivní molekulu leukocytů nutnou pro jejich diapedézu (Labrosse et al. 2023; Cowan et al. 2022). Genová terapie zaznamenala za posledních 20 let významný pokrok a nepochybně se v nejbližší době stane předmětem klinického výzkumu vedoucí k její vyšší efektivitě. V budoucnu bude možné využít k inzerci chybného genu metodu CRISPR/Cas, která byla již úspěšně využita pro genovou terapii thalasémie.



Obr 4: Schéma postupu genové terapie korigující obnovu postižených typů krevních buněk s uvedenými příklady PID (HSPC – hematopoetické progenitorové a kmenové buňky; BM – kostní dřeň; PBSC – kmenové buňky periferní krve; GMP – laboratoř správné výrobní praxe; CGD – chronická granulomatózní choroba; LAD-1 – deficit adheze leukocytů; XALD – X-vázaná adrenoleukodystrofie; MLD – metachromatická leukodystrofie; MPS – mukopolysacharidózy; Thal – thalasémie; WAS – Wiskott-Aldrichův syndrom; SCID – Těžká kombinovaná imunodeficience; IPEX, X-vázaná polyendokrinopatie imunitního deficitu; XLA – X-vázaná agamaglobulinémie). Převzato a upraveno z (Kohn and Kohn 2021)

1.3.4. Transplantace hematopoetických kmenových buněk

Většina onemocnění PID je způsobená mutacemi v genech, jež ovlivňují vývoj a funkci buněk imunitního systému, které vznikají ze společného základu – hematopoetické kmenové buňky (hematopoietic stem cell, HSC), viz obr. 5. Z tohoto důvodu je HSCT častou a velmi úspěšnou léčbou pacientů s dysfunkční kostní dření zahrnující i PID.



Obr 5: Vznik buněk imunitního systému z hematopoetické kmenové buňky (HSC).

Převzato a upraveno z (Board 2023)

HSCT zahrnuje přenos HSC od zdravého dárce a jejich nitrožilní aplikaci pacientovi. Tím dochází k nahrazení poškozené krvetvorby a vytvoření nových funkčních buněk v kostní dření pacienta (Hatzimichael and Tuthill 2010). Účinnost samotné transplantace u dětí přesahuje 80%, zatímco u dospělých pacientů se pohybuje okolo 60%, přičemž počet provedených HSCT v jednom roce se za posledních 10 let zněkolikanásobil a v roce 2016 dosahoval 89 000 (Niederwieser et al. 2019). Od založení českého národního registru kostní dřeně v roce 1993 bylo do roku 2023 zaznamenáno celkem 989 dárců, jejichž odběr pomohl zachránit nejen české, ale i zahraniční pacienty (INTZ3). Před samotným provedením HSCT je důležité eliminovat poškozené HSC příjemce za použití imunosupresivní léčby – tzv. conditioning. Zmíněné terapeutické přístupy pak výrazně potlačují riziko nežádoucích komplikací HSCT, z nichž nejčastější je reakce štěpu proti hostiteli, kdy buňky dárce reagují proti antigenům příjemce, nebo rejekce transplantovaných buněk (Miller et al. 2017). Samotná transplantace s sebou však nese řadu rizik a možných komplikací, jež dále závisí na zdravotním stavu pacienta a shodě molekul lidských leukocytárních antigenů (human leukocytes antigens, HLA) mezi dárce a příjemcem.

1.3.5. Transplantace thymu

Vrozené poruchy thymu jsou závažná onemocnění asociovaná s narušeným vývojem T lymfocytů, jež mohou vést k zvýšenému výskytu autoimunitních i infekčních onemocnění z důvodu sníženého počtu periferních T lymfocytů. Athymie, tedy kompletní absence thymu, je však bez včasné léčby život ohrožující stav a tito pacienti jsou indikováni k jeho transplantaci. Úplná absence thymu se vyskytuje kromě pacientů s kompletním DiGeorgeovým syndromem (A. Bousfiha et al. 2022) i u stavů podobným SCID, jež mohou být mimo jiné zapříčiněny defektem transkripčních faktorů (PAX1, FOXP1) podílejících se na vývoji thymu v průběhu ontogeneze (Kreins, Maio, and Dhalla 2021).

V dnešní době existují na celém světě pouze dvě centra, která transplantaci thymu provádí. První z nich se nachází ve Spojených státech amerických, konkrétně v Severní Karolině (Duke University Medical Center), druhé je potom v Londýně (Great Ormond Street Hospital for Children), kde v roce 2018 podstoupila transplantaci thymu i pacientka léčená na Ústavu imunologie 2. LF UK a FNM (Klocperk and Šedivá 2019). Od té doby byli transplantováni celkem 3 naši pacienti. K transplantaci se využívá několika tenkých řezů thymické tkáně, které jsou získány od zdravých dětských pacientů, kteří podstupují velké kardiologické výkony, během nichž je jim thymus odstraněn. Po několika denní kultivaci, při níž dochází k vyplavení většiny thymocytů, mohou být tenké řezy thymické tkáně transplantovány do svalů v oblasti stehna příjemce. Již zhruba půl rok od transplantace můžeme v periferní krvi příjemce detekovat vznikající naivní T lymfocyty, jejichž koncentrace nedosahují hodnot zdravých věkově odpovídajících jedinců, ale na druhou stranu benefit v podobě ochrany před infekcemi je značný (Davies et al. 2017).

1.3.6. Očkování

Očkování je jedním z terapeutických přístupů mající důležitou roli v prevenci infekčních onemocnění, které se u PID pacientů poměrně často vyskytují. Rozhodnutí, zda mají být PID pacienti očkováni, by měl učinit lékař s přihlédnutím na závažnost jejich onemocnění, stejně tak by měl brát v úvahu typ podávané vakcíny, a to včetně povahy infekčního agens. Očkování vakcínami obsahujícími živé infekční agens, jako jsou například vakcíny proti rotavirům, tuberkulóze, spalničkám, zarděnkám a příušnicím, je u těchto pacientů kontraindikováno z důvodu prodlouženého vylučování mikroorganismů (Shearer et al. 2014), ale hrozí zejména nebezpečí rozvinutí přímo infekce z oslabených mikrobů obsažených ve vakcíně. Naopak aplikace inaktivovaných či podjednotkových vakcín je u těchto pacientů doporučováno, neboť podporuje vznik specifické humorální a/nebo buněčné imunity (Goldacker et al. 2007; Milota et al. 2023). Je však důležité mít na paměti, že u řady PID pacientů může být imunitní odpověď vyvolaná aplikací vakcíny narušena, a tím účinnost očkování snížena (Shearer et al. 2014). Navíc nejen očkování samotných pacientů vede k jejich ochraně před infekčním onemocněním, ale také očkování lidí, jež jsou v blízkém kontaktu s těmito pacienty, má důležitou úlohu v jejich ochraně.

1.3.7. Terapie neinfekčních komplikací

Neinfekční komplikace PID pacientů zahrnující především autoimunitní, lymfoproliferativní a granulomatózní projevy jsou léčeny pomocí imunosupresivní terapie nebo biologické léčby. Právě neustále se prohlubující znalosti o mechanismu vedoucím

k dysregulaci imunitního systému těchto pacientů a rozvoj molekulárně-genetických metod umožnil identifikaci celé řady molekul, jež jsou využívány v rámci terapie biologickou nebo cílenou léčbou. Příkladem medikace užívané pro léčbu neinfekčních komplikací je abatacept, rituximab, sirolimus nebo adalimumab (tab. 3) (Segundo and Condino-Neto 2021).

Tab. 3: Příklady medikace a jejich použití v léčbě neinfekčních komplikací PID pacientů

Medikace	Mechanismus účinku	PID
Abatacept	CTLA-4 IgG	Haploinsuficience CTLA-4, deficit LRBA
Adalimumab/Infliximab	Anti-TNF α	POMP, PAPA a Blauův syndrom
Rituximab	Anti-CD20 monoklonální Ab	Autoimunitní cytopenie, granulocytární a lymfocytární intersticiální plicní postižení
Sirolimus	Inhibitor mTOR kinázy	Haploinsuficience CTLA-4, deficit LRBA, syndrom aktivované PI3K- δ
Leniolisib	Selektivní inhibitor PI3K- δ	syndrom aktivované PI3K- δ

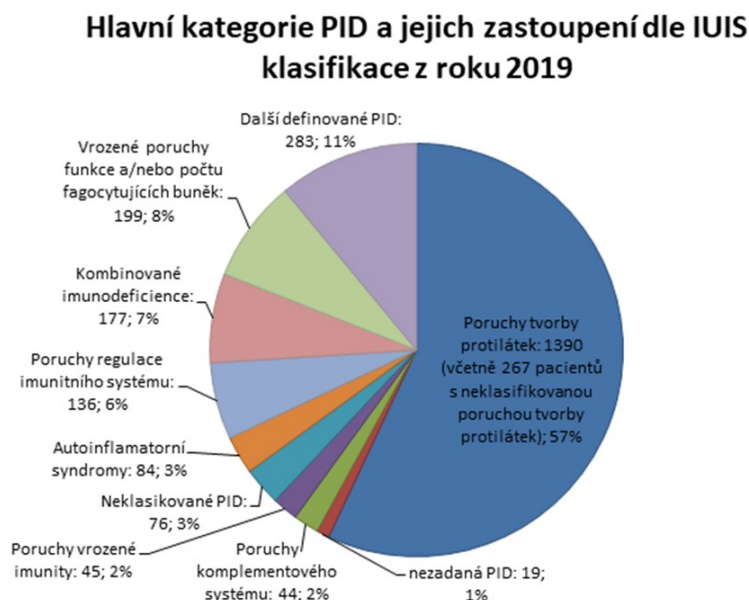
1.4. Klasifikace PID

V současné době existuje několik možných schémat dělení PID zohledňujících převládající poruchy IS a jejich manifestace, které se mezi sebou nepatrně liší. Nejnovější klasifikace dle Mezinárodní unie imunologických společností (International Union of Immunological Societies, IUIS) z roku 2022 rozděluje PID do deseti skupin (tab. 4) (S. G. Tangye et al. 2022).

Tab. 4: Nejnovější klasifikace PID dle Mezinárodní unie imunologických společností (IUIS) z roku 2022

Skupina PID	Klasifikace PID
I	Poruchy tvorby protilátek
II	Kombinované imunodeficiency
III	Kombinované imunodeficiency se syndromickými rysy
IV	Poruchy regulace imunitního systému
V	Vrozené poruchy funkce a/nebo počtu fagocytujících buněk
VI	Autoinflamatorní syndromy
VII	Poruchy vrozené imunity
VIII	Poruchy komplementového systému
IX	Vrozené poruchy spojené se selháváním kostní dřeně
X	Fenokopie PID

Největší procentuální zastoupení PID tvoří poruchy tvorby protilátek následovány ostatními dobře definovanými syndromy, poruchami fagocytů a kombinovanými imunodeficiency, jejichž procentuální zastoupení je znázorněno pro 2453 PID pacientů z německého národního registru, viz níže (obr. 6) (El-Helou et al. 2019).



Obr 6: Grafické znázornění klasifikace PID dle Mezinárodní unie imunologických společností (IUIS) se znázorněným procentuálním výskytem jednotlivých kategorií onemocnění. Data zahrnují celkem 2 453 imunodeficientních pacientů z německého registru PID z roku 2019. Převzato a upraveno z (El-Helou et al. 2019)

1.4.1. I. Poruchy tvorby protilátek

Primární imunodeficiencie s převahou poruchy tvorby protilátek	
I. Snížená hladina všech sérových Ig a výrazně snížená koncentrace B buněk (či jejich úplná absence) <ul style="list-style-type: none">▪ X-vázaná agamaglobulinémie▪ Deficit $\lambda 5$▪ Deficit $Ig\alpha/\beta$▪ Deficit SLC39A7 (ZIP7)	II. Snížená hladina alespoň dvou sérových Ig a normální či lehce snížená koncentrace B buněk, fenotyp CVID <ul style="list-style-type: none">▪ Běžná variabilní imunodeficiencie▪ Syndrom aktivované PI3K (APDS)▪ Deficit CD19/CD20/CD21▪ Deficit NFκB1/2
III. Snížená hladina IgG a IgA a normální/zvýšenou IgM a normální koncentrace B buněk, Hyper IgM <ul style="list-style-type: none">▪ Deficit AID▪ Deficit APRIL▪ Deficit MSH6▪ Deficit UNG	IV. Deficity isotypů Ig či jejich lehkého řetězce s normální koncentrací B buněk (převážně) <ul style="list-style-type: none">▪ Selektivní deficit IgA▪ Deficity podtříd IgG▪ Deficit κ řetězce▪ Selektivní deficit IgM

Obr 7: Znázornění příkladů PID s převahou poruchy tvorby protilátek a jejich laboratorní obraz. Převezato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

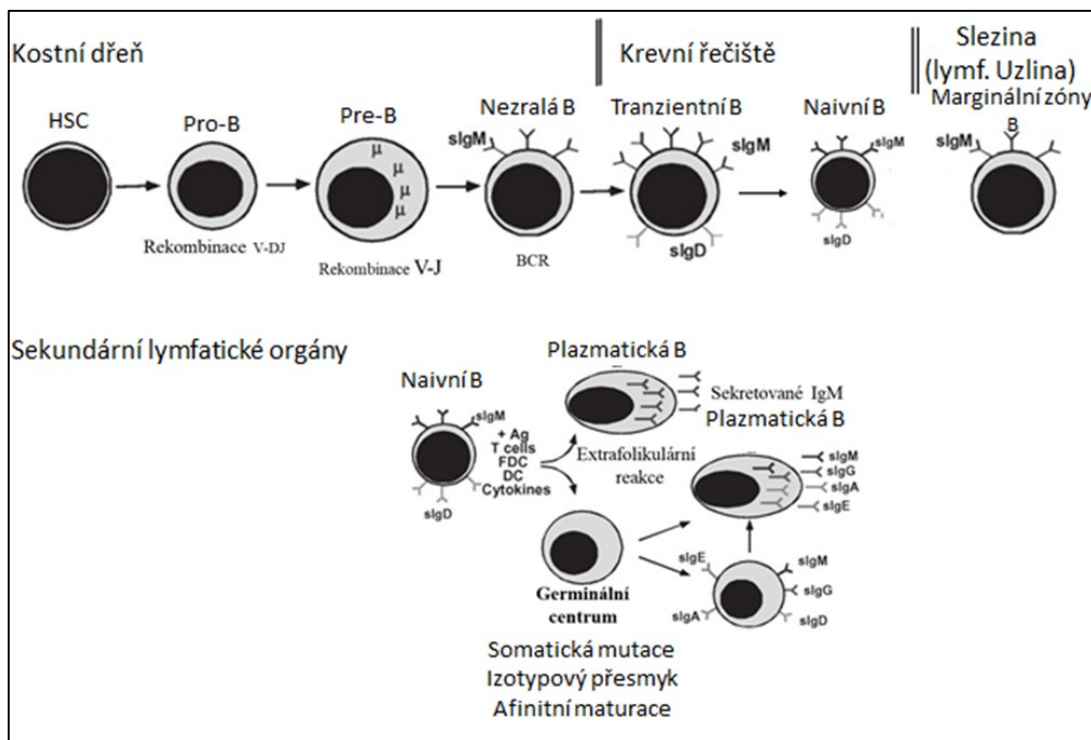
Za narušenou tvorbu protilátek u PID je ve většině případů zodpovědný defekt genu, jehož produkt má zásadní úlohu ve vývoji či funkci samotných B lymfocytů (Wood 2009). S výjimkou poruchy genů asociovaných právě s B lymfocyty se můžeme setkat i s poškozením T lymfocytů, jež jsou stěžejní pro aktivaci T- závislých B lymfocytů a následný průběh somatické hypermutace a izotopového přesmyku, jež vedou k tvorbě vysoko afinitních Ig. Společným rysem uvedené skupiny PID je snížené množství jedné či několika podtříd Ig, které může být doprovázeno sníženým počtem B lymfocytů (Bonilla et al. 2005).

Jak bylo zmíněno výše, vývoj B lymfocytů má zásadní význam pro tvorbu Ig plazmatickými buňkami představující konečné vývojové stádium B lymfocytů. Samotný vývoj B lymfocytů probíhá v kostní dřeni z HSC, jež se dále diferencují do lymfoidního progenitoru, který dává vznik mimo B i T lymfocytům a NK buňkám (obr. 5).

Ve stádiu pro-B buňky dochází k V(D)J rekombinaci, tedy k přeskupení variabilních (variable, V), rozmanitých (diversity, D) a spojujících se (joining, J) genových segmentů těžkého řetězce (heavy, H) Ig, při kterém mají nezastupitelnou úlohu enzymy RAG1/2 (Hesslein and Schatz 2001). Po přeskupení H řetězce, tedy ve stádiu pre-B, není ještě přeskupen lehký (light, L) řetězec Ig složený pouze z genových segmentů V a J, a z tohoto důvodu se H řetězec po V(D)J rekombinaci páruje s dimerním náhradním lehkým řetězcem (surrogate light chain, SLC) složeným z proteinů V-pre-B a $\lambda 5$. Pokud se nepodaří H a SLC řetězce správně spárovat do pre-B buněčného receptoru (B-cell receptor, BCR) ani po proběhlém přeskupení na druhé alele, buňka neobdrží skrz svůj receptor signál pro přežití a hyne apoptickou smrtí (Melchers 2015).

Po úspěšném spárování SLC s H řetězcem dochází k VJ rekombinaci L řetězce, jež rozdělujeme na dva typy, a to κ a λ . Zdařilý proces pak vede k expresi BCR (IgM), jež jsou stejně jako secernované Ig složeny ze dvou H a dvou L řetězců, jež jsou k sobě vázány

kovalentními vazbami pomocí disulfidických můstků. Nezralý B lymfocyt charakterizovaný expresí povrchového receptoru typu IgM podstupuje negativní selekci, v rámci níž dojde k selekci a eliminaci autoreaktivních B lymfocytů. Naopak slabý signál z BCR, jež rozpoznává v kostní dřeni autoantigen, vede k diferenciaci na zralý B lymfocyt a koexpresi IgM a IgD na povrchu buněk. Vývoj se následně dokončuje v sekundárních lymfatických orgánech po setkání s Ag (obr. 8), (Fried and Bonilla 2009).



Obr 8: Základní vývojová stádia B lymfocytů, jejich lokalizace a procesy probíhající v sekundárních lymfatických orgánech. Převzato a upraveno z (S. Tangye and Mackay 2006; Fried and Bonilla 2009)

X-vázaná agamaglobulinémie

Pro správný vývoj B lymfocytů v kostní dřeni je důležitá funkce Brutonovy tyrosinkinázy (Bruton tyrosine kinase, BTK), jež je stěžejní pro přenos signálu z B buněčného receptoru a jejich následné zrání. Defekt v BTK, popsán již na začátku 60. let minulého století u pacientů s agamaglobulinémií, je proto spojen s nízkou koncentrací až úplnou absencí nejen B lymfocytů periferní krve, ale i jednotlivých tříd Ig. Pacienti často trpí závažnými bakteriálními infekty dýchacího traktu, vzácněji se u nich vyskytují enterovirové infekce (Bearden et al. 2016). Terapie pacientů nejčastěji spočívá v STIg či v profylaktickém užívání antibiotik (Xu et al. 2016).

Selektivní deficit IgA a dalších podtříd Ig

Nejčastěji vyskytujícím se protilátkovým deficitem je selektivní deficit IgA, jehož prevalence se liší v rámci etnicity, přičemž v České republice dosahuje hodnot 1:400 (Litzman et al. 2000; Yel 2010). Ve skutečnosti se však předpokládá, že výskyt může být častější, a to z důvodu absence klinických příznaků u některých pacientů. Příčina výskytu není zcela objasněna, často nacházíme kumulativní výskyt v rodinách. Snížené hladiny IgA

mohou však být asociovány s častými infekcemi především horních dýchacích cest, dále pak mohou pacienti mít zvýšený výskyt alergií, střevních zánětů či autoimunitních onemocnění (Aytekin et al. 2012). Uvádí se, že na základě genetického podkladu se selektivní deficit IgA často blíží k CVID, ve vzácnějších případech v něj může přecházet.

Kromě deficitu IgA se můžeme setkávat s deficitem jednotlivých podtříd IgG (IgG1-IgG4) či se selektivním imunodeficitem IgM.

Běžná variabilní imunodeficience (CVID)

Klinicky nejvýznamnější poruchou ze skupiny protilátkových deficitů je CVID. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění vyskytující se zhruba u 5 pacientů z 100 000 obyvatel, pro něž je charakteristická významně snížená hladina IgG a IgA. Hladina IgM bývá variabilní (Selenius et al. 2017). U pacientů se rovněž setkáváme s častým výskytem infekcí, a to především respiračního traktu, a dále s celkovou dysregulací imunitního systému, která zhruba u 2/3 pacientů vyústí ve výskyt neinfekčních obtíží zahrnující lymfoproliferativní, granulomatózní, autoimunitní i gastrointestinální komplikace (S et al. 2023; Ho and Cunningham-Rundles 2020; Resnick et al. 2012)

Pro samotné stanovení diagnózy je kromě klinických příznaků a rodinné anamnézy nutné brát v úvahu výsledky laboratorních vyšetření, přičemž nejčastěji pro diagnostiku CVID používáme kritéria dle ESID zahrnující snížené hladiny protilátek, sníženou specifickou protilátkovou odpověď na vakcinaci proti proteinovým i polysacharidovým antigenům (tetanus, pneumokoky), klinickou manifestaci onemocnění a vyloučení jiných příčin hypogammaglobulinémie (tab. 5) (Bonilla et al. 2016) (INTZ4).

Tab. 5: Diagnostická kritéria CVID dle ESID

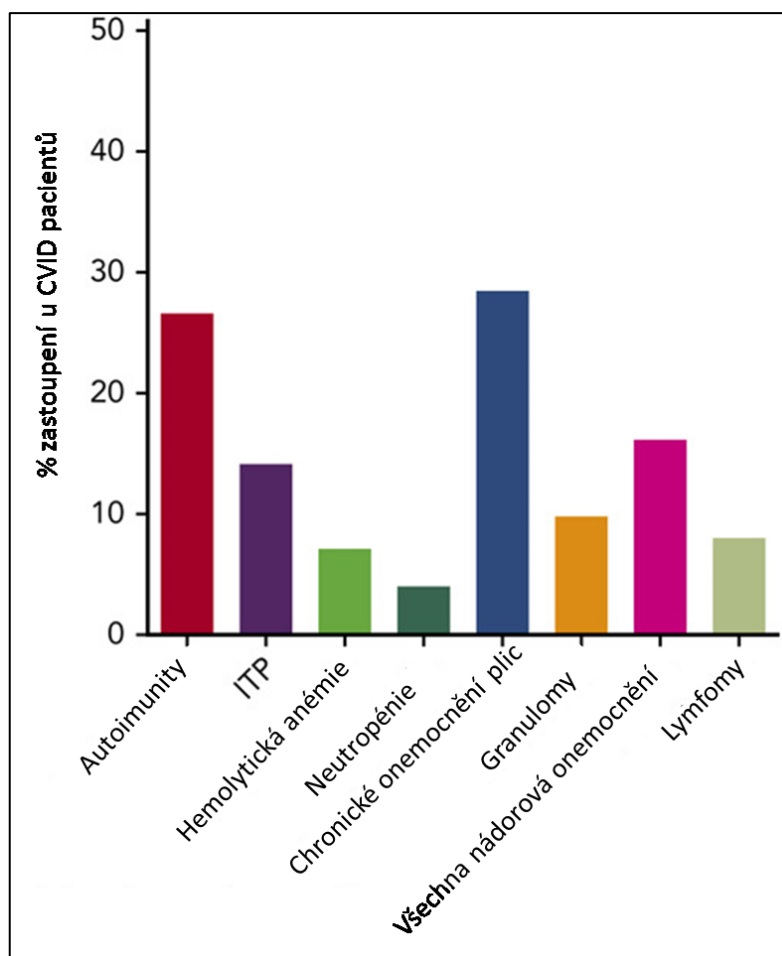
Klinická manifestace PID (minimálně jedna z uvedených)	Zvýšená náchylnost k infekcím, autoimunitní/ granulomatózní projevy, polyklonální lymfoproliferace (bez jasné příčiny), výskyt protilátkových deficiencí v rodině
Hypogammaglobulinémie	Opakované snížení hladin IgG a IgA (< 2 SD normální hladině věku) s variabilní hladinou IgM
Porucha tvorby specifických protilátek (minimálně jedna z uvedených)	Nedostatečná protilátková odpověď po vakcinaci (a/nebo nepřítomné isohematoglutininy), snížený počet paměťových „switched“ B buněk (< 70% normální hodnoty související s věkem)
Vyloučení jiných možných příčin hypogammaglobulinémie	Užívání léků (glukokortikoidy, sulfasalazin), jiná genetická onemocnění (SCID, XLA), infekce, nádorové onemocnění, systémové poruchy (průjmy, nefrotický syndrom)
Čas stanovení diagnózy	≥ 4 roky života (klinické symptomy se mohou objevit dříve)
Nepřítomné deficity T buněk	Stanovení hladin CD4 a naivních CD4 buněk (dle věku)

Příčina onemocnění CVID není doposud ve většině případů objasněna. Jako možné příčiny onemocnění se kromě vlivů vnějšího prostředí uvádějí u více než 20% případů genetické faktory, mezi kterými jsou často popisovány defekty genů, jež se podílí především na vývoji, signalizaci a metabolismu B a T lymfocytů, jako jsou například defekty CD19, CD21, ICOS, CTLA-4, NFκB 1/2, PI3K (Tuijnenburg et al. 2018; Abolhassani, Hammarström, and Cunningham-Rundles 2020). Kromě monogenních příčin onemocnění se setkáváme i s poruchami tzv. modifikujících genů, jejichž defekt výlučně nevysvětluje samotný rozvoj onemocnění, ale spolu s dalšími faktory se na rozvoji podílejí - TACI, BAFF-R (Bogaert et al. 2016).

Klinické projevy onemocnění se mohou objevit téměř v jakémkoli věku, včetně dospělosti, vyjma prvních 6-12 měsíců života, kdy dochází k ochraně IgG získanými od matky v průběhu těhotenství prostřednictvím transplacentárního přenosu (Kayatani et al. 2022). K diagnóze CVID pak nejčastěji dochází ve dvou obdobích, a to mezi 5-10 a 20-40 roky života (Slade et al. 2018). Epidemiologická data prevalence jsou především ovlivněna kvalitou poskytované lékařské péče včetně diagnostické a systémy registrů shromažďující data o pacientech s PID.

Zprvu se CVID projevuje častými a opakovanými bakteriálními infekcemi postihujícími hlavně dýchací cesty, jež jsou způsobené přítomností patogenních mikroorganismů, a to převážně *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* nebo *Streptococcus pneumoniae*. U menšího počtu CVID pacientů se pak setkáváme se záněty postihující gastrointestinální trakt (gastrointestinal tract, GIT) manifestující se častými průjmy, jež jsou nejčastěji způsobené výskytem oportunních patogenů – *Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* či *Heliobacter pylori* (Oksenhendler et al. 2008; Quinti et al. 2007).

Přibližně u 70% CVID pacientů se setkáváme s výskytem neinfekčních komplikací (obr. 9), které je mohou i ve vážnějších případech ohrožovat na životě. Nejčastěji se vyskytují autoimunitní komplikace zahrnující především autoimunitní cytopenie (autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenická purpura), dále se setkáváme s projevy vaskulitidy, psoriázy či diabetes mellitus I. typu (S et al. 2023; Ho and Cunningham-Rundles 2020). Téměř 20 % pacientů mívá autoimunitní postižení GIT – idiopatické střevní záněty nebo chronické plicní postižení (bronchiektázie, asthma bronchiale, granulomatózní/lymfocytární intersticiální plicní nemoc) (Daniels et al. 2007). Druhou velkou skupinou spadající do neinfekčních komplikací jsou lymfoproliferativní poruchy zahrnující splenomegalie či lymfadenopatie převážně benigního či reaktivního typu, jež mohou být doprovázeny tvorbou granulomů. Nemocní mají rovněž výrazně zvýšené riziko tvorby malignit, z nichž jsou nejčastěji diagnostikovány non-hodgkinské lymfomy a karcinomy žaludku (Bruns et al. 2022; Cunningham-Rundles 2019). Ukazuje se, že jedním z rizikových faktorů spojeným s výskytem neinfekčních komplikací je zvýšený počet CD21^{low}CD38^{low} B buněk se zvýšenou expresí aktivačních markerů, jež jsou atrahovány do místa zánětu. Jejich úloha byla navíc také prokázána v patogenezi celé řady dalších autoimunitních onemocnění, jako jsou systémový lupus erythematoses nebo revmatoidní artritida (Freudenhammer et al. 2020; Thorarinsdottir et al. 2019).



Obr 9: Procentuální zastoupení neinfekčních komplikací často se vyskytujících u kohorty 473 pacientů s CVID. Převzato a upraveno z (Cunningham-Rundles 2019)

Léčba CVID pacientů je založena především na celoživotní STIg podávanou subkutánně nebo intravenózně, která významně snižuje četnost výskytu infekčních onemocnění. Hladina podávaných substitučních Ig závisí na klinickém stavu jednotlivého pacienta a jeho komorbiditách, přičemž nejčastěji se podává v množství 400-600 mg/kg měsíčně (Orange et al. 2006). Někteří pacienti mohou navíc obdržet doplňkovou léčbu, tzv. antibiotickou profylaxi, kterou užívají celoročně či sezónně při nedostatečném efektu STIg. Neinfekční komplikace vyskytující se u těchto pacientů jsou léčeny imunosupresivní terapií nebo biologickými či jinými cílenými léky. Dalším terapeutickým přístupem u těchto pacientů je vakcinace proti virovým patogenům, která poskytuje pacientům ochranu v podobě buněčné či humorální imunity (Friedmann et al. 2020; Milota et al. 2023).

1.4.2. II. Kombinované imunodeficiency

Tato skupina PID postihuje komponenty jak buněčné, tak humorální složky IS. Obecně je dále můžeme dělit do několika skupin, a to konkrétně dle postiženého kompartmentu.

Primární imunodeficiencie postihující buněčnou i humorální imunitu		
I. Těžké kombinované imunodeficiencie		
T-B+ SCID	T-B- SCID	
A) NK+ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit IL7Rα ▪ Deficit CD45/CD3 B) NK- <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit JAK3 ▪ Deficit γ řetězce 	A) NK+ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit RAG ▪ Deficit DNA PKs/DNA ligázy IV B) NK- <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit ADA ▪ Defekt AK2 	
II. Méně závažné kombinované imunodeficiencie (v porovnání se SCID)		
T-	B-	Ig-
Normální hladiny B i Ig <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit MHC I. i II. ▪ Deficit ZAP-70 	Normální hladiny T <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit IL21/IL21R ▪ Deficit OXO-40 	Normální hladiny T <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficit ICOS ▪ Deficit CD40/CD40L

Obr 10: Příklady PID ze skupiny kombinovaných imunodeficiencí s důrazem na jejich laboratorní obraz. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Těžká kombinovaná imunodeficiencie (SCID)

Nejzávažnější a bez léčby život ohrožující je SCID, jehož klinické příznaky pozorujeme již během prvního roku života, kdy dítě mimo jiné trpí opakovanými průjmy, celkově neprospívá a nepřibírá na váze, často se u nich vyskytují onemocnění virového, bakteriálního nebo mykotického původu (Aluri et al. 2019). Fenotyp charakterizuje úplná absence či výrazné snížení počtu T lymfocytů, které může být doprovázeno defektem B lymfocytů a/nebo NK buněk.

Fenotyp T^B⁺NK⁻ je charakteristický pro nejčastěji se vyskytující závažný typ SCID, a to X-vázané onemocnění způsobené defektem genu *CD132* kódujícího podjednotku receptoru sdílenou několika interleukiny (IL) - 2, 4, 7, 15 a 21 (Mahdavi et al. 2021). I když B lymfocyty jsou u pacienta s tímto druhem onemocnění přítomné, jejich funkce je výrazně ovlivněna absencí T lymfocytů. Stejnému fenotypu odpovídá i mutace v genu pro molekulu JAK3 (Stepensky et al. 2016), která je stěžejní pro přenos signálu z receptoru například pro IL-2, 4 a 21 do buňky. Naopak mutace v α podjednotce receptoru pro IL-7 či nepřítomný řetězec ζ molekuly CD3 vedou k absenci T lymfocytů, ale NK buňky i B lymfocyty zůstávají přítomné (fenotyp T^B⁺NK⁺) (Roberts et al. 2007; Gallego-Bustos et al. 2016). SCID s fenotypem T^B⁻NK⁻ je způsoben nefunkční či nepřítomnou ADA, která hraje významnou úlohu v odbourávání metabolitů purinů, jejichž nahromadění vytváří nevyhovující toxické prostředí pro lymfocyty. Naopak deficiencie enzymů účastnících se rekombinačních procesů v průběhu vývoje lymfocytů, kam patří například RAG1/2, Artemis či DNA ligáza, jsou charakteristické pro fenotyp T^B⁻NK⁺ (Justiz-Vaillant et al. 2023).

Méně závažné kombinované imunodeficiencie v porovnání se SCID

Méně závažné kombinované imunodeficiencie tvoří heterogenní skupinu onemocnění, která se vyznačuje normálním či lehce sníženým počtem T i B lymfocytů, jejichž funkce je však porušena. Jedná se například o deficit molekul HLA I. i II. třídy, jež jsou asociovány i s poruchou B lymfocytů a tvorbou protilátek. V tomto případě se především jedná o defekt transkripčních faktorů či proteinů podílejících se na expresi HLA, a to v případě HLA I. třídy o proteiny asociované s transportem (transport associated protein, TAP), respektive defekty transkripčních faktorů RFX5 nebo RFXAP v případě HLA II. třídy (Masternak et al. 1998; Hanalioglu et al. 2017). Antigenní prezentace pomocí HLA molekul je stěžejní pro selekci T lymfocytů probíhající v průběhu jejich vývoje v thymu, a proto jsou tyto poruchy antigenní prezentace doprovázeny snížením počtu cytotoxických lymfocytů u poruch HLA I. třídy, respektive CD4 lymfocytů u HLA II. třídy. Klinické příznaky nejsou tak závažné jako u SCID, nicméně neustále se objevují infekce postihující plíce i GIT, dále pak pacienti mohou trpět kožními chorobami nebo vaskulitidami (Hanalioglu et al. 2017; El Hawary et al. 2019).

Do této skupiny onemocnění se řadí i hyper IgM (HIgM) syndromy způsobené poruchami kostimulačních molekul CD40 a CD40L, jež mají nepostradatelnou úlohu při interakci T a B lymfocytů. Absence či nedostatečná funkce těchto kostimulačních molekul zapříčiní poruchu izotypového přesmyku, jež se projeví produkcí pouze IgM, zatímco koncentrace IgG a IgA jsou významně sniženy. Pacienti s HIgM syndromy často trpí infekcemi postihující dýchací cesty (pneumonie), či se u nich mohou vyskytnout sepse (Cabral-Marques et al. 2014; Alizadeh et al. 2018).

1.4.3. III. Kombinované imunodeficiencie se syndromickými rysy

Pro kombinované imunodeficiencie se syndromickými rysy jsou charakteristické příznaky, jež primárně nesouvisí pouze s imunitním systémem, ale často se naopak setkáme s doprovodným postižením například centrálního nervového, koagulačního, muskuloskeletárního či endokrinního systému (Ng et al. 2023). Tato skupina je velice heterogenní a zahrnuje celou řadu onemocnění, obr. 11.

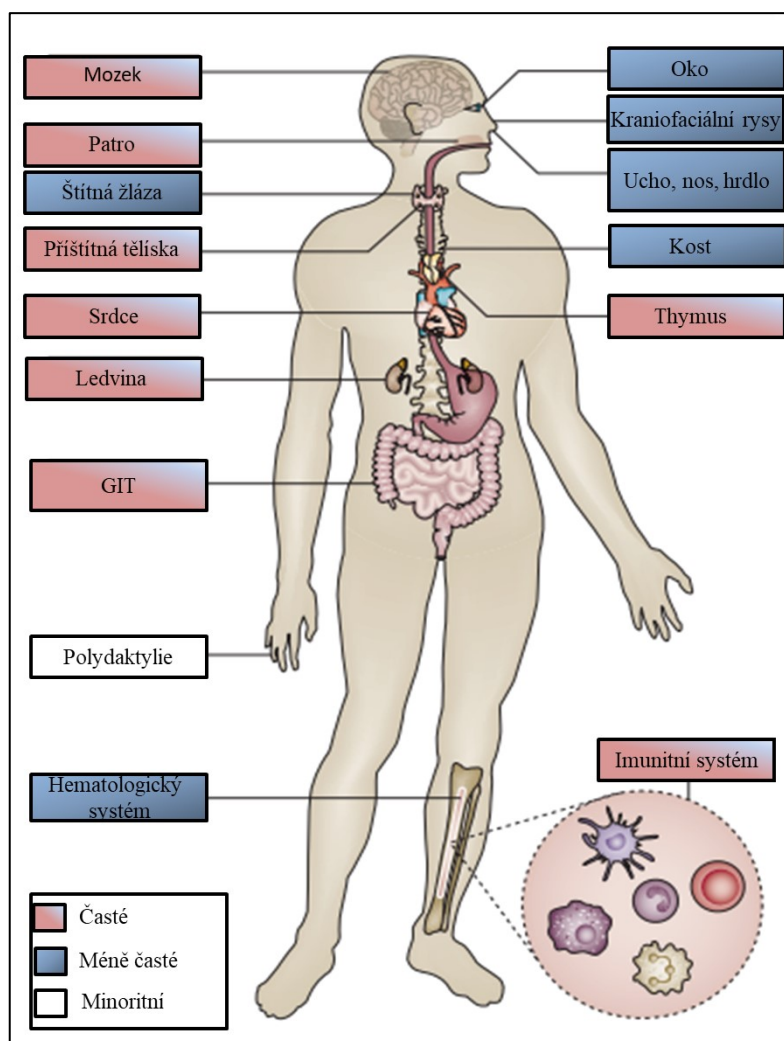
Primární kombinované imunodeficiencie se syndromickými rysy	
<p>T- B+</p> <p>A) Normální hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience WIP ▪ DiGeorgeův syndrom ▪ Deficience TBX1 <p>B) Snížená hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ataxia-telangiectasia ▪ Wiskott-Aldrichův syndrom ▪ Deficience ligázy I 	<p>T+ B+</p> <p>A) Normální hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience MCM4 ▪ Deficience STAT5b ▪ Deficience CD28 <p>B) Snížená hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bloomův syndrom ▪ Kabuki syndrom ▪ Deficience RNF168
<p>T- B-</p> <p>A) Normální hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience ERCC6L2 <p>B) Snížená hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience POLE2 ▪ Deficience DIAPH1 ▪ Deficience MYSM1 	<p>T+ B-</p> <p>A) Normální hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience PGM3 ▪ Comel-Nethertonův syndrom <p>B) Snížená hladina Ig</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience HOIP ▪ Deficience POLE1 ▪ Deficience PMS2

Obr 11: Příklady kombinovaných PID se syndromickými rysy se zastoupením T/B lymfocytů a Ig. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

DiGeorgeův syndrom

Nejčastěji se z této skupiny PID vyskytuje DiGeorgeův syndrom (DiGeorge syndrome, DGS) s prevalencí pohybující se okolo 1:4000 (Jonas, Montojo, and Bearden 2014). Příčinou výskytu DGS je převážně mikrolece dlouhého raménka 22. chromosomu, tzv. 22q11.2, jehož správná funkce je stěžejní pro vývoj 3. a 4. žaberní výchlípky, jež později v ontogenezi dává vznik orgánům lokalizovaným v oblasti krku, tedy především thymu, štítné žláze, příštítným tělískám, a dále také tvorbě velkých cév (McDonald-McGinn et al. 2015). Existují však případy DGS, jejichž výskyt není způsoben delecí 22q11, ale projev onemocnění je připisován dysfunkčním genům lokalizovaným na 22q, jako je například T-BOX transkripční faktor 1 (Yagi et al. 2003; Haddad, Clines, and Wyckoff 2019). V literatuře se setkáváme u pacientů s 22q11.2 delecí s názvy syndromů, jako jsou syndrom CATCH22 či velo-kardio-faciální syndrom, jež mají ve většině případů stejné klinické projevy jako DGS, ale nebyla u nich prokázána absence či snížení počtu T lymfocytů (Lee et al. 2013).

Děti s DGS jsou ve většině případů rozeznány velice brzy po narození, a to díky častému výskytu srdečních vad či malformací obličeje. Mezi asociované znaky DGS patří hypoplazie thymu, jež může být doprovázena i poruchou vývoje příštítných tělísek. Z tohoto důvodu mají pacienti sníženou koncentraci vápníku a parathormonu v séru a T-lymfopenii (Fomin et al. 2010). Navíc někteří pacienti mohou trpět autoimunitními komplikacemi a různými formami mentální retardace (McDonald-McGinn et al. 2015; Kim et al. 2020). Shrnutí postižených orgánů a tkání při DGS je znázorněno na obr. 12.



Obr 12: Zobrazení systémů a orgánů, jež jsou postiženy s různou frekvencí z důvodu výskytu delečního syndromu 22q11.2. Převzato a upraveno z (McDonald-McGinn et al. 2015).

V praxi se můžeme setkat se dvěma skupinami DGS. První z nich je tzv. parciální DGS, u něhož v periferní krvi pacientů detekujeme snížené množství T lymfocytů, jež je dáno dysplázií thymu a jeho částečnou zachovalou funkcí (Hacıhamdioğlu et al. 2011). Tito pacienti jsou většinou v době nejčastějšího výskytu infekcí objevující se v raném dětství léčeni podáváním antibiotik či STIg. Tím, jak pacienti s parciálním DGS stárnou, postupně do období dospělosti dochází k výraznému zlepšení klinického stavu a normalizaci počtu T lymfocytů (Giardino et al. 2019). Vzácně, tedy zhruba v 1% případech DGS, se můžeme setkat s kompletní absencí thymu, jež bez provedené transplantace thymové tkáně vede k úmrtí pacienta z důvodu závažné poruchy imunitního systému z absence T lymfocytů (Markert et al. 2003).

Poruchy mechanismu oprav DNA

Působením exogenních i endogenních vlivů vzniká denně v buňce několik tisíc mutací DNA. Z tohoto důvodu je buňka vybavena soustavou mechanismů, které vedou k opravě poškozené DNA a regulaci buněčného cyklu. Nedostatečná funkce těchto regulátorů je spojována se syndromy chromozomální instability, tedy syndromy spojené s poruchou

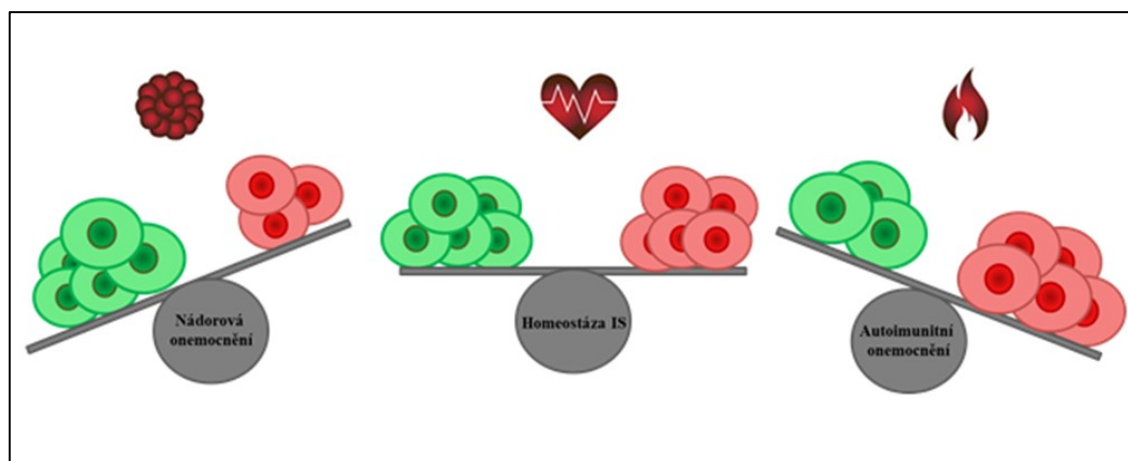
DNA reparačních mechanismů. Nejznámější z nich je ataxia teleangiectatica způsobená mutacemi v genu *ATM* lokalizovaném na 11. chromosomu. Serin-threoninová kináza ATM je jedna z prvních, která se aktivuje v přítomnosti poškozené DNA, jako jsou dvouvláknové zlomy DNA (Shibata and Jeggo 2021), jež spouští kaskádu reakcí vedoucí k inhibici buněčného cyklu a opravě DNA (Phan and Rezaeian 2021). Mutace ATM jsou díky její funkci asociované jednak s poruchou rekombinace receptorů T a B lymfocytů, sníženou produkcí protilátek IgG, IgA a IgE, a dále neurologickými či kožními projevy. U pacientů je rovněž zvýšené riziko výskytu nádorových onemocnění, které se díky zvýšené náchylnosti k poškození DNA nemohou léčit radioterapií (Nowak-Wegrzyn et al. 2004).

Hyper IgE syndromy

Další velkou heterogenní skupinu tvoří syndromy typu hyper-IgE, jež mají společnou zvýšenou hladinu IgE v séru. Nemoci této skupiny se převážně projevují sklonem k atopickému ekzému nebo abscesům, jejichž podstata je založena na dysregulaci JAK-STAT signální dráhy, konkrétně způsobená například mutací v genu *STAT3* (Holland et al. 2007). Další varianty spojené s autozomálně recesivní dědičností jsou vzácné a obvykle doprovázené závažnějším klinickým průběhem (*TYK2*, *DOCK8*) (Szczerwinska-Poplonyk et al. 2011).

1.4.4. IV. Poruchy regulace imunitního systému

Pro správné fungování imunitního systému je důležitá rovnováha mezi aktivací a regulací imunitních procesů. Imunitní systém je regulován mnoha mechanismy, ať již na úrovni buněčné, protilátkové, tak i pomocí působení tkáňových hormonů – cytokinů nebo kostimulačních molekul. Porucha této balance je asociována s poruchou homeostázy IS a vede k manifestaci patologických stavů organismu, jež se projevují rozvojem především neinfekčních komplikací, jako jsou autoimunitní, nádorová a lymfoproliferativní onemocnění či výskyt chronických zánětů (autoinflamatorní stavy), viz obr. 13 (Kolukisa and Bariş 2021).



Obr 13: Rovnováha imunitního systému (IS) znázorněná pomocí T regulačních lymfocytů (zelené) a aktivovaných imunitních buněk (červené). Převzato a upraveno z (INTZ5)

Poruchy regulace imunitního systému (obr. 14) dělíme do několika hlavních skupin, a to například na onemocnění asociovaná s defektem centrální tolerance, regulačních T lymfocytů (Treg), anebo apoptózy.

Primární imunodeficience – poruchy regulace imunitního systému	
T- B+ <ul style="list-style-type: none"> RIPK1 Deficience CD25 	T+ B- <ul style="list-style-type: none"> Deficience XLP1/2 Deficience CD27/CD70
T+ (↑DN T lymf.) B+ <ul style="list-style-type: none"> Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS-FAS/FASLG/Kaspáza 8 a 10) Deficience FADD 	T+ (↑aktivované T lymf.) B+ <ul style="list-style-type: none"> Familiární hemofagocytující lymfohistiocytóza (Deficience FHL2, 3, 4 a FAAP24) Syndrom Chediak-Higashi
T- B- <ul style="list-style-type: none"> CTLA4-haploinsuficience Deficience LRBA STAT3 GOF Deficience DEF6 	T+ B+ <ul style="list-style-type: none"> Syndromy familiární hemofagocytující lymfohistiocytózy s hypopigmentací (Griscelli, Hermansky-Pudlak) APECED IPEX Deficience IL10/IL10R

Obr 14: Příklady PID asociovaných s poruchou regulace IS se zastoupením T/B lymfocytů periferní krve. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

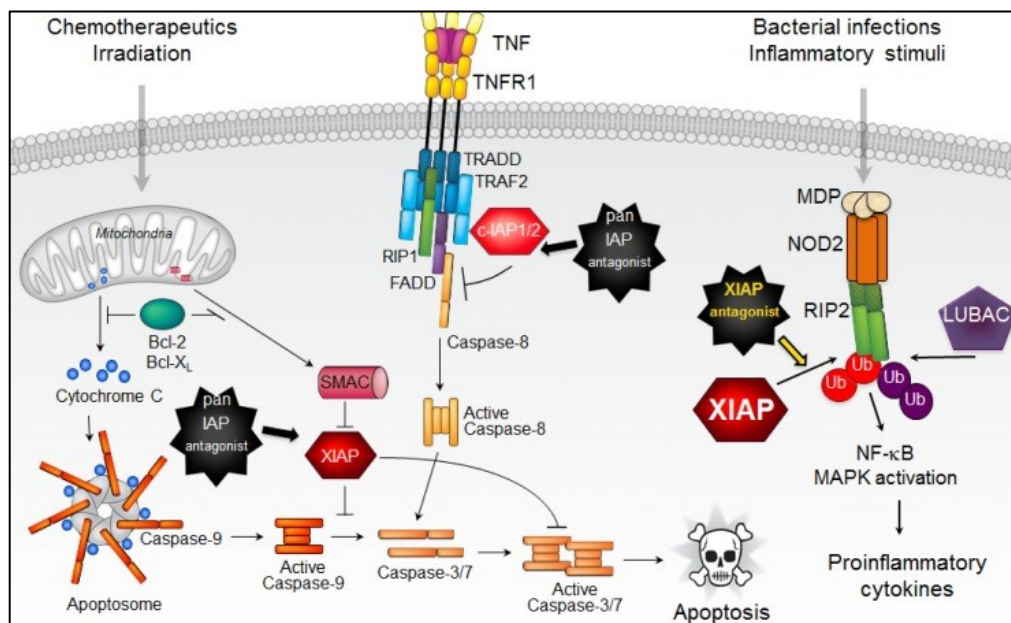
Poruchy regulačních T lymfocytů a jejich mechanismů

Nejnámější z defektů T regulačních lymfocytů je X-vázaný syndrom dysregulace charakteristický polyendokrinopatií a enteropatií (immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy X linked syndrome, IPEX) způsobený dysfunkcí transkripčního faktoru z rodiny FOX (Forkhead box P3, FOXP3) (Bennett et al. 2001). Právě FOXP3 je stěžejní pro správnou regulaci exprese genů s imunosupresivním účinkem, a jeho poruchy způsobené mutacemi vedou k expresi nefunkčního transkripčního faktoru a ke ztrátě jeho funkce. Syndrom IPEX se projevuje brzy po narození ekzémou, častými průjmy a neprosíváním dítěte. Doprovodnými komplikacemi jsou hematologická onemocnění (trombocytopenie, hemolytická anémie), onemocnění štítné žlázy nebo jater (Jamee et al. 2020; Park et al. 2020). Bez včasné léčby zahrnující HSCT je nemoc velmi brzy fatální (Jamee et al. 2020). Další PID asociované s T regulačními lymfocyty jsou například deficience molekul CD25 či CTLA4 nutných pro efektorové funkce regulačních T lymfocytů, jejichž klinická manifestace připomíná syndrom IPEX.

Poruchy apoptózy

Výhradně u mužů se vyskytuje vzácná vrozená porucha apoptózy charakterizovaná ztrátou exprese či funkce X-vázaného inhibitoru apoptického proteinu (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) známá pod názvem X-vázaný lymfoproliferativní syndrom. Hlavní funkcí XIAP proteinu je inhibice aktivity kaspáz-3, 7 a 9, čímž zabraňuje apoptóze

aktivované prostřednictvím vnitřní i vnější signální dráhy, a dále hraje důležitou roli v přenosu signálu z NOD receptorů rozpoznávajících struktury buněčných stěn bakterií – peptidoglykany, jež vedou k aktivaci MAPK a transkripčního jaderného faktoru kappa B (nuclear factor-kappa B, NFκB), viz obr. 15 (Negroni et al. 2018; Vucic 2018; Mudde, Booth, and Marsh 2021).



Obr. 15: Regulační signálních drah apoptózy a NOD2 receptoru prostřednictvím XIAP molekuly. Převzato a upraveno z (Vucic 2018)

Od roku 2006, kdy došlo k prvnímu popisu deficitu molekuly XIAP, bylo identifikováno více než 90 různých mutací, které nejčastěji vedou k posunu čtecího rámce či záměně aminokyselin v průběhu proteosyntézy (Rigaud et al. 2006; Mudde, Booth, and Marsh 2021). K manifestaci klinických příznaků zahrnující život ohrožující hemofagocytární lymfocytózu, časté horečky, výskyt zánětlivých onemocnění střev, kloubů a jiných tkání dochází již v průběhu prvních několika let po narození. Pacienti díky destruktivním zánětům musí opakovaně podstupovat chirurgické výkony rozsáhlého charakteru a díky jejich špatné odezvě na léčbu se jejich doba dožití významně snižuje (Yang et al. 2022). Léčba pacientů je založena na HSCT, slibné výsledky by mohla přinést genová terapie či biologická léčba cílící mediátory zánětu, a to IL-1β a IL-18, jež je nyní ve fázi klinického testování (Hakim et al. 2023).

1.4.5. V. Vrozené poruchy funkce a/nebo počtu fagocytujících buněk

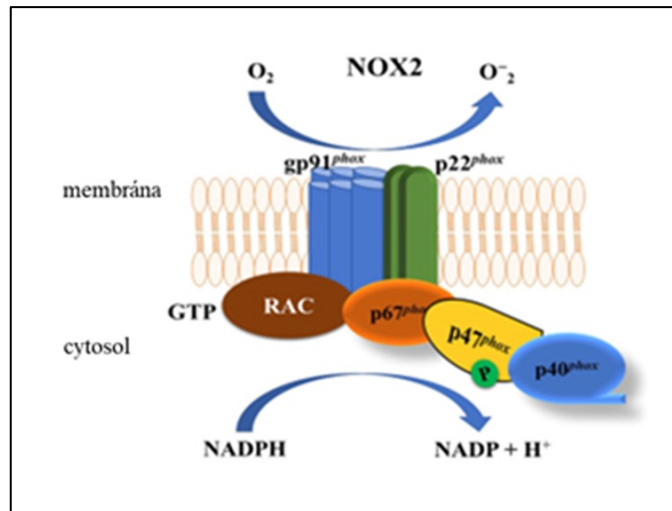
Fagocytóza je zásadní proces podílející se na udržení stálosti vnitřního prostředí likvidací mikroorganismů nebo apoptických či organismu vlastních buněk. Pohlcení mikroorganismů dosahujících maximální velikosti 5 μm fagocytujícími buňkami (buňky přirozeného IS – neutrofilů, dendritické buňky, makrofágy) vede k aktivaci těchto buněk a jejich efektorových mechanismů směřujících k tzv. fázi „clearance“ imunitní odpovědi. Naopak v případě pohlcení organismu vlastních odumřelých buněk dochází k jejich toleranci a k utlumení efektorových mechanismů fagocytujících buněk (Rosales and Uribe-Querol 2017).

Nedostatečná aktivita tohoto procesu vede k závažným infekcím organismu, jež jsou převážně způsobené úzkým výčtem patogenních organismů, a to plísněmi, stafylokoky a intracelulárními mikroorganismy. Defekty procesu fagocytózy se odráží jednak ve snížené koncentraci fagocytujících buněk v organismu, anebo v jejich nedostatečných funkcích. Výskyt poruch mechanismů fagocytózy je vzácný, celkově tyto poruchy tvoří zhruba desetinu veškerých PID (obr. 16), z nichž se nejčastěji u pacientů setkáváme s poruchami oxidativního vzplanutí vedoucím k tvorbě toxických látek pro mikroorganismy.

Primární imunodeficiencie – defekt fagocytózy a počtu fagocytujících buněk	
<p>Vrozené neutropénie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience elastázy ▪ Kostmannův syndrom ▪ X-vázaná neutropénie ▪ Cohen syndrom 	<p>Defekt chemotaxe/adheze buněk</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience leukocytární adheze (LAD1, 2, 3) ▪ Deficience β-actinu ▪ Deficience Rac2
<p>Defekt respiračního vzplanutí</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chronická granulomatózní choroba ▪ Deficience G6PD 	<p>Další defekty</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficience Gata2

Obr. 16: Příklady PID asociovaných s poruchou fagocytózy a počtu fagocytujících buněk rozdělených do skupin dle převládajícího porušeného mechanismu. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Postižení NADPH oxidázy (obr. 17) u chronické granulomatózní choroby (chronic granulomatous disease, CGD) se vyznačuje tvorbou granulomů, jež jsou tvořeny neutrofily a makrofágy plnými pohlčenými mikroby, jež se hromadí díky neschopnosti usmrcení těchto mikroorganismů z důvodu nedostatečné funkce lysozomálních enzymů. Pacienty s CGD již od dětství trápí kožní/podkožní léze, postižení jater a GIT, jež mohou být doprovázeny řadou autoimunitních projevů (van den Berg et al. 2009; Liese et al. 1996). Terapie CGD spočívá v antibakteriální a antimykotické profylaxi. Při časně diagnóze je možné provést HSCT, je-li k dispozici vhodný dárcce. V závažnějších případech se může s.c. aplikovat stimulant makrofágů, a to interferon- γ .



Obr. 17: Složení a mechanismus NADPH oxidázy. Převzato a upraveno z (Begum et al. 2022)

Mezi závažné dědičné choroby této skupiny patří i Kostmannův syndrom vyznačující se výraznou neutropenií. Ta je způsobena narušeným zráním neutrofilů v kostní dřeni a klinicky se projevuje již po narození častými bakteriálními infekcemi a záněty. Léčba je založena na substituci růstového fakturu granulocytů G-CSF nebo HSCT. Snížený počet neutrofilů je diagnostikován i u cyklické neutropenie, kdy v pravidelných intervalech pacientům klesají koncentrace granulocytů v krvi, a v tomto období jsou náchylnější k infekcím a zánětům. Příčinou obou zmíněných nemocí bývají mutace v genu pro neutrofilní elastázu (Arun et al. 2018; Welte and Zeidler 2009).

1.4.6. VI. Autoinflamatorní syndromy

Primární imunodeficiencie – autoinflamatorní syndromy		
Interferonopatie I. typu	Defekty postihující funkci inflamazomu	Stavy nesouvisející se zánětem
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficiencie ADA2 ▪ Aicardi-Goutières syndrom ▪ Deficiencie ADAR1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Středomořská familiární horečka ▪ Deficit mevalonát kinázy ▪ Deficiencie NLRP1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TRAPS ▪ DIRA ▪ Blau syndrom

Obr. 18: Příklady PID ze skupiny autoinflamatorních syndromů rozdělených do skupin dle převládajícího defektu. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Autoinflamatorní syndromy patří mezi vzácná a sporadicky se vyskytující zánětlivá onemocnění zařazená mezi PID nedávno z důvodu vrozených poruch regulačních mechanismů nespecifického IS – zánětu. Dodnes bylo popsáno téměř 40 monogenních příčin autoinflamatorních syndromů způsobujících lokální nebo systémové záněty bez přítomnosti infekčního agens. Kromě opakovaných horeček, jejichž délka a frekvence závisí na daném jedinci a míře poškození regulačních mechanismů IS (Hull et al. 2002), patří mezi klinické příznaky další projevy zánětu, jako jsou bolesti kloubů, svalů, vyrážky

a jiné kožní problémy či záněty postihující sliznice. První zmínka o autoinflamatorních onemocněních pochází již z přelomu nového tisíciletí s popsáním periodického syndromu spojeného s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (McDermott et al. 1999). Systémové záněty jsou asociovány i s výskytem familiární středomořské horečky. Jedná se o onemocnění s nejvyšším procentuálním výskytem ze skupiny syndromů periodických horeček. Příčinou onemocnění je mutace v genu středomořské horečky, jehož produkt hraje důležitou roli při tvorbě pyrinu, tedy stěžejního regulátoru zánětlivé odpovědi. U většiny pacientů se středomořská familiární horečka projeví již v dětství, vzácněji dochází k manifestaci klinických příznaků v časně dospělosti. Závažnou možnou komplikací onemocnění je amyloidóza, která v případě neléčení může fatálně postihnout řadu orgánů, jako jsou například srdce, plíce, játra či ledviny (Kees et al. 1997).

Pro pacienty trpící těmito vzácnými autoinflamatorními syndromy je stěžejní včasná diagnostika a léčba sloužící převážně ke kontrole aktivity onemocnění a zabránění vzniku poškození orgánů. Pacientům jsou podávána protizánětlivá léčiva či imunosupresiva. Velké efektivity dosahuje biologická léčba, konkrétně inhibitory prozánětlivého cytokinu IL-1 (Gülez, Makay, and Sözeri 2020).

1.4.7. VII. Poruchy vrozené imunity

Vrozený IS je stěžejní pro prvotní setkání se s patogeny a jeho reakce je v porovnání s adaptivním IS okamžitá a rychlá. Vrozený IS nám tedy tvoří „ochrannou bariéru“ tvořenou jednak z kůže, dále pak z imunitních buněk a proteinů, bez níž bychom podlehlí řadě chorob.

Primární kombinované imunodeficiency – poruchy vrozené imunity	
<p>Zvýšená náchylnost k mykobakteriálním infekcím</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficiency STAT1 ▪ Deficiency IFNGR1/2 ▪ Deficiency IRF8 	<p>Predispozice k závažným virovým infekcím</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficiency STAT2 ▪ Deficiency MDA5 ▪ Deficiency IRF7/9
<p>Porucha TLR signalizace</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Deficiency MYD88 ▪ Deficiency IRAK1/4 ▪ Deficiency TLR7 	<p>Predispozice k mukokutánní kandidóze</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ STAT1 GOF ▪ Deficiency IL-17RA ▪ Deficiency ACT1

Obr. 19: Příklady PID ze skupiny vrozených poruch imunity rozdělených do skupin dle původce infekce a dle mechanismu poruchy. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Příčinou poruch tohoto ochranného systému jsou mutace genů, jež se podílejí na správném fungování mechanismů vrozené imunity, jako jsou signální molekuly vedoucí k aktivaci řady transkripčních faktorů – kinázu asociovanou s receptorem IL-1 (IRAK4) či myeloidní diferenciace 88 (MyD88), receptory rozpoznávající vzory patogenů – TLR3 nebo

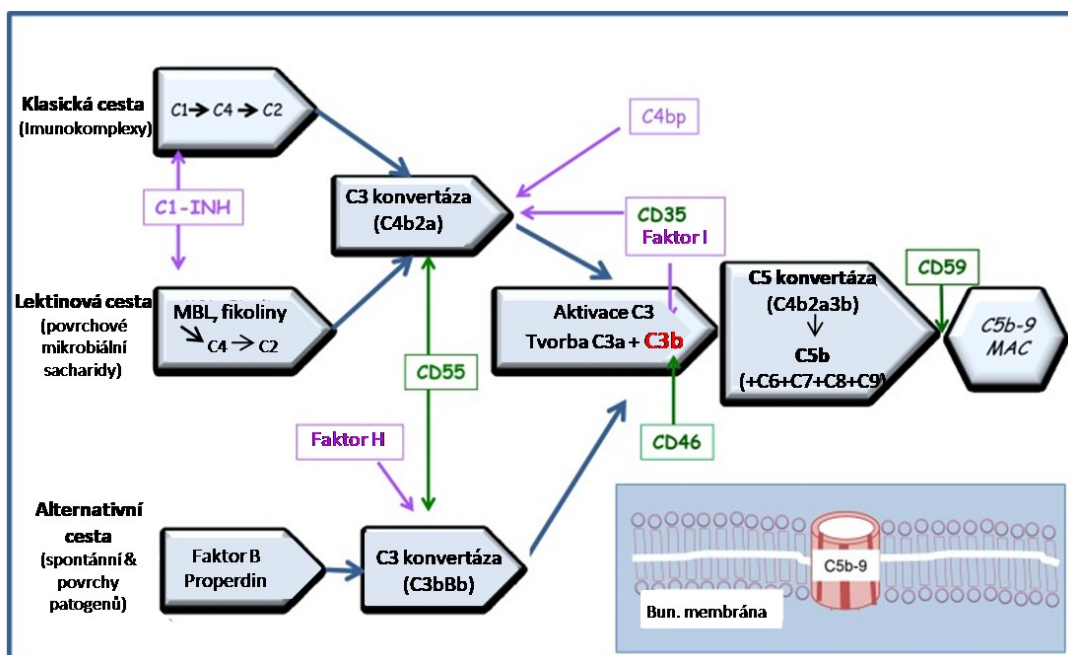
receptory rozpoznávající prozánětlivé a antivirové cytokiny – IFNGR či IL12R a jejich signální molekuly – STAT1. Pacienty s deficitem vrozeného IS charakterizuje výskyt infekcí, jež jsou způsobeny ve většině případů mykobakteriemi nebo herpetickými viry (Gutierrez et al. 2016; Lim et al. 2014; Jia et al. 2020). Často se navíc u pacientů setkáváme s projevy sepse, meningitidy a zvýšeným výskytem maligních onemocnění postihující mimo jiné i sliznice (Picard et al. 2010). Léčba těchto pacientů se odvíjí od přítomného infekčního agens, které se léčí antimykotiky, antibiotiky a antituberkulotiky (Alangari et al. 2011). Moderní druh léčby představují inhibitory některých druhů kináz, například JAK kinázy uplatňující se v přenosu signálu z cytokinových receptorů (Bloomfield et al. 2018). V některých případech se i přes vysokou rizikovost provádí HSCT.

1.4.8. VIII. Deficit složek komplementu

Primární imunodeficience – deficit komplementu
<ul style="list-style-type: none">▪ Deficience faktoru H/I/B/D▪ Deficience C1q/r/s▪ Deficience C2/C3/C5-C9▪ Deficit inhibitoru MAC▪ Deficit C1 inhibitoru

Obr. 20: Příklady PID složek komplementu. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Komplement představuje důležitou kaskádu bezmála 30 proteinů, jež je součástí humorální části vrozeného IS. Různé podněty, zejména virové a bakteriální, vedou ke kaskádové aktivaci jednotlivých složek, jejichž výsledkem je tvorba membránového komplexu způsobujícího lýzu cílové buňky. K aktivaci komplementové kaskády dochází 3 různými cestami, a to alternativní, lektinovou a klasickou, viz obr. 21, přičemž jeho aktivita je řízena několika inhibičními mechanismy (Nesargikar, Spiller, and Chavez 2012).



Obr 21: Mechanismus aktivace komplementu pomocí tří cest – klasické, lektinové a alternativní. Výsledkem je kromě chemotaxe buněk IS i tvorba membránového komplexu vedoucího k lýze cílové buňky. MBL – manóza vázající lektin, MAC – membránu atakující komplex. Převzato a upraveno z (Nesargikar, Spiller, and Chavez 2012)

Deficity jednotlivých složek komplementu se vyskytují poměrně vzácně a postihují složky všech tří aktivačních cest i jejich regulátory. Deficity klasické cesty komplementu postihují například složky C1-C4, které mají především opsonizační funkci. Z tohoto důvodu se u pacientů setkáváme s autoimunitními projevy systémového lupusu erythematoses souvisejícího s přítomností imunokomplexů (Macedo and Isaac 2016).

Naopak deficity terminální funkce komplementu, tedy složek C5-C9, se vyznačují gonokokovými a meningokokovými infekcemi (Delgado-Cerviño, Fontán, and López-Trascasa 2005). V případě lektinové cesty aktivace komplementu se nejčastěji setkáváme s deficitem MBL, jehož funkce může být nahrazena jinými složkami komplementu a zpravidla se tedy neprojevuje těžkými infekčními komplikacemi (Dahl et al. 2004). Léčba deficitů komplementu je založena na terapii symptomů infekčních a jiných klinických komplikací.

1.4.9. IX. Selhání kostní dřeně

Rozmanitá skupina onemocnění krevetvorby, tedy syndromů selhání kostní dřeně, patří mezi závažné a život ohrožující nemoci, které byly zařazeny mezi PID až v roce 2020.

Primární imunodeficiencie – selhání kostní dřeně

- Fanconiho anémie typu A-C, D1/2, E-G, I-J, M-W
- MIRAGE
- DKCX1
- DKCA 1-6
- DKCB 1-7

Obr. 22: Příklady PID ze skupiny syndromů selhání kostní dřeně. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Společným znakem syndromů této skupiny PID je porucha vývoje hematopoetických buněčných linií – erytrocytů, granulocytů i trombocytů projevující se cytopenií buněk periferní krve. Příčinou onemocnění jsou mutace genů účastnících se řady procesů - buněčného cyklu, reparace DNA nebo prodlužování telomer (Townsend, Dumitriu, and Young 2014).

Mezi charakteristické klinické příznaky onemocnění patří malý vzrůst, defekty skeletu a končetin, dále pak postižení orgánů – uší, očí, ledvin, srdce a kůže. Pacienti mají rovněž zvýšenou predispozici k výskytu maligních onemocnění, jako například akutní myeloidní leukémie, nádory mozku, hlavy a krku nebo solidních nádorů. Amegakaryocytární trombocytopenie, Fanconiho anémie či retikulární dysgeneze jsou příklady syndromů selhání kostní dřeně (Dokal and Vulliamy 2010; Miano et al. 2021).

1.4.10. X. PID fenokopie

Tato vzácná a poměrně nová skupina onemocnění se od ostatních PID skupin liší svou příčinou vzniku. Ačkoli fenotyp i klinické příznaky těchto onemocnění se výrazně podobají některým PID, za jejich vznik jsou zodpovědné především somatické mutace, přítomnost autoantilátka či vlivy vnějšího prostředí (A. Bousfiha et al. 2022, 2018). Zvýše zmíněného důvodu nejsou tato onemocnění dědičná.

Primární imunodeficiencie – fenokopie

Způsobené somatickými mutacemi

- Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom (ALPS)
- Hypereosinofilní syndrom (mutace STAT5b)
- RALD
- VEXAS

Způsobené autoantilátky

- Chronická mukokutánní kandidóza
- Atypický hemolyticko-uremický syndrom
- Goodův syndrom
- Závažný průběh COVID-19

Obr. 23: Příklady PID fenokopii způsobené somatickými mutacemi a přítomnými autoantilátky. Převzato a upraveno z (S. G. Tangye et al. 2022)

Příkladem fenokopie PID způsobené mimo jiné i somatickými mutacemi je jedna forma autoimunitního lymfoproliferativního syndromu, kde je popsán defekt genu *FAS*, nebo somatické mutace genu *STAT5b* vedoucí k hypereosinofilnímu syndromu (S. G. Tangye et al. 2022).

PID fenokopie mohou být způsobené i přítomnými autoprotilátkami proti celé řadě cytokinů. Příkladem je výskyt auto-Ab proti IL-22 a/nebo IL-17 spojovaný s chronickou mukokutánní kandidózou, která může být navíc doprovázena autoimunitní polyendokrinopatií. Právě přítomné autoprotilátky ovlivňují funkci Th17 lymfocytů, jež svými vlastnostmi přispívají k rozvoji tohoto onemocnění (Sarkadi et al. 2014). Léčba těchto onemocnění spočívá v terapii klinických příznaků, podávání imunosupresiv či HSCT.

2. Cíl práce

Primární imunodeficiencie zahrnují rozmanitou škálu onemocnění asociovanou s výskytem infekčních i neinfekčních komplikací. Bohužel v dnešní době stále neumíme většinu pacientů s PID vyléčit a jejich terapie je tedy založena na doživotním užívání medikamentů vedoucích ke zmírnění projevů doprovodných komplikací. Vliv na včasnou diagnostiku a nasazení adekvátní terapie PID pacientům má celá řada faktorů zahrnující mimo jiné detailní pochopení mechanismů dysregulace imunitního systému, znalost klinických projevů a genetické predispozice. V rámci řešení našich projektů na Ústavu imunologie 2. LF UK a Fakultní nemocnice Motol jsme se zaměřili na následující PID onemocnění:

- DiGeorgeův syndrom
- Deficience XIAP
- Běžná variabilní imunodeficience (CVID),

u nichž jsme se věnovali problematice pochopení dysregulace imunitního systému těchto pacientů a zároveň jsme sledovali efekt terapie. Konkrétní cíle práce zahrnují:

- 1.) Fenotypizace T lymfocytů u pacientů s delecí syndromem 22q11.2 zahrnující mimo jiné stav senescence a vyčerpání s důrazem na posouzení možných příčin normalizace hladiny T lymfocytů v dospělém věku těchto pacientů
- 2.) Dopad dosud nepopsané mutace genu *XIAP* na imunitní systém pacienta s detailním zaměřením na apoptózu buněk imunitního systému a signalizaci receptoru NOD2
- 3.) Detekce humorální a buněčné odpovědi vyvolanou vakcínací proti *SARS-CoV-2* u pacientů s CVID, rizikové faktory onemocnění COVID-19 a pasivní transport imunoglobulinů prostřednictvím substituční imunoglobulinové terapie u těchto pacientů

3. Výsledky

V této kapitole jsou uvedeny publikace věnující se problematice IEI, jež byly uveřejněny v zahraničních časopisech s impact faktorem spadajícím do Q1 či Q2 a související s tématem předkládané disertační práce, viz seznam publikací níže. Články či soubory publikací jsou komentovány v několika kapitolách zahrnujících krátký úvod, popis metod, výsledky a závěr s diskusí.

Seznam publikací souvisejících s tématem disertační práce:

Smetanova J, Milota T, Rataj M, Bloomfield M, Sediva A, Klocperk A. „*Accelerated Maturation, Exhaustion, and Senescence of T cells in 22q11.2 Deletion Syndrome*”. J Clin Immunol. 2022 Feb;42(2):274-285. doi: 10.1007/s10875-021-01154-9. (IF=7,8)

Parackova Z, Milota T, Vrabцова P, **Smetanova J**, Svaton M, Freiberger T, Kanderova V, Sediva A. „*Novel XIAP mutation causing enhanced spontaneous apoptosis and disturbed NOD2 signalling in a patient with atypical adult-onset Crohn's disease*”. Cell Death Dis. 2020 Jun 8;11(6):430. doi: 10.1038/s41419-020-2652-4. (IF=9,2)

Milota T, Kotaska K, Lastuvka P, Klojdova I & **PID Clinical Group**. „*High Prevalence of Likely Passively Acquired Anti-TPO and Anti-GAD Autoantibodies in Common Variable Immunodeficiency*”. J Clin Immunol. 2022 Feb; 42(2):427–429. doi: 10.1007/s10875-021-01171-8. (IF=7,8; zde jsem součástí autorského kolektivu PID Clinical Group)

Milota T, Sobotkova M, **Smetanova J**, Bloomfield M, Vydlakova J, Chovancova Z, Litzman J, Hakl R, Novak J, Malkusova I, Hanzlikova J, Jilek D, Hutyrova B, Novak V, Krmova I, Sediva A, Kralickova P. „*Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients With Inborn Errors of Immunity – Results From a Multicenter Nationwide Study*”. Front Immunol. 2022 Feb 28; 13:835770. doi: 10.3389/fimmu.2022.835770. (IF=7,3)

Milota T*, **Smetanova J***, Skotnicova A*, Rataj M, Lastovicka J, Zelena H, Parackova Z, Fejtкова M, Kanderova V, Fronkova E, Rejlova K, Sediva A, Kalina T. „*Clinical Outcomes, Immunogenicity, and Safety of BNT162b2 Vaccine in Primary Antibody Deficiency*”. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023 Jan;11(1):306-314.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.046. (IF=11,4; * tito autoři přispěli stejnou měrou)

Milota T, **Smetanova J**, Zelena H, Rataj M, Lastovicka J, Bartunkova J. „*Content and specificity of the Anti-SARS-CoV-2 antibodies in solutions for immunoglobulin replacement therapy*”. Int Immunopharmacol. 2023 Dec; 125 (Pt B):111159. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111159. (IF=5,6)

3.1. Vyčerpané a senescentní T lymfocyty u pacientů s delečním syndromem 22q11.2

Hypoplázie thymu vedoucí k lymfopenii T buněk u pacientů s delečním syndromem 22q11.2 je asociována se zvýšenou náchylností k infekčním i autoimunitním onemocněním. Jedním z kompenzačních mechanismů T buněčné lymfopenie je jejich homeostatická proliferace v periferní krvi, jež zapříčiní vyšší pravděpodobnost vzniku stavu jejich vyčerpání a senescence. V předložené práci jsme se proto zabývali fenotypem T buněk u pacientů s delecí 22q11.2, jež by pomohl detailněji popsat podstatu dysregulace imunitního systému u těchto pacientů.

Metody: Celkem 17 dětských pacientů s potvrzenou delecí 22q11.2 a 17 zdravých dárců (HD) stejného věku bylo po svém podpisu informovaného souhlasu (nebo po podpisu svého zákonného zástupce) zařazeno do studie sledující fenotyp T lymfocytů ve dvou hlavních věkových skupinách, přičemž stáří 5- ti let bylo hranicí pro rozřazení do těchto skupin. U všech pacientů i HD byly pomocí průtokové cytometrie stanoveny základní lymfocytární populace (CD3+, CD19 a CD16/56), jejich podtypy, a v neposlední řadě byly stanoveny i hladiny protilátek IgG, IgA a IgM. Detekce senescence a vyčerpání probíhala pomocí průtokové cytometrie za využití znaků (PD1, KLRG1, CD57).

Výsledky: Výrazná T buněčná lymfopenie byla zjištěna u pacientů v I. věkové skupině (1.41 ± 0.61) v porovnání s HD (3.87 ± 1.01 ; $p < 0.0001$), zatímco s vyšším věkem II. skupiny pacientů pozorujeme normalizaci absolutního počtu T buněk, přičemž koncentrace ani funkce B/NK buněk nebyly ovlivněny. V I. věkové skupině pacientů navíc převládá signifikantně vyšší zastoupení paměťových CD4+ buněk, a to včetně efektorových ($p = 0.003$), centrálních ($p = 0.013$) a terminálně diferencovaných ($p = 0.004$), stejně tak i pomocných CD4 T buněk detekovaných ko-expresí chemokinových receptorů CXCR3 a CCR6, Th1 ($p = 0.028$), Th2 ($p = 0.0006$), Th17 ($p = 0.0007$) a Th1/17 ($p = 0.019$) a v poslední řadě i vyšší bazální proliferace ($p = 0.034$). Znaky senescence a vyčerpání byly signifikantně více exprimovány u pacientů obou věkových skupin, přičemž signifikantní vyšší výskyt PD1 byl nalezen na povrchu CD4 T buněk ($p = 0.0006$) pacientů I. věkové skupiny. Míra výskytu PD1 na povrchu CD8 se výrazně nelišila u pacientů a HD. Zatímco přítomnost KLRG1 převládala na povrchu CD4 T buněk, a to jak u I. ($p = 0.001$), tak u II. věkové skupiny ($p = 0.00376$), přičemž zvýšenou expresi jsme detekovali i pro CD8 ($p = 0.0083$) I. věkové skupiny, tak exprese CD57 byla zvýšena převážně v I. věkové skupině, a to na povrchu CD4 ($p = 0.049$) i CD8 ($p = 0.039$) T buněk.

Závěr a diskuse: Popsali jsme fenotyp T lymfocytů u pacientů s delecí 22.q11.2, přičemž naše data odpovídají publikovaným výsledkům popisujícím T lymfopenii v raném dětství těchto pacientů s postupnou normalizací absolutního počtu T lymfocytů v periferní krvi (Giardino et al. 2019). Naše data rovněž přispívají k objasnění mechanismu této normalizace, ke které mimo jiné přispívá několik dějů, a to jednak například fyziologické snížení počtu T buněk s věkem, nebo důležitý mechanismus homeostatické proliferace, jež jsme detekovali jako zvýšenou bazální proliferaci T buněk u pacientů I. věkové skupiny a zvýšeným podílem T buněk s paměťovým fenotypem. Tato teorie byla později detailně popsána in vitro, kdy stimulace hlavním cytokinem řídícím proces homeostatické

proliferace (IL-7) vedla k výraznému posunu směrem k paměťovým T lymfocytům, a zároveň ke snížení exprese molekuly CD127 (Vladyka et al. 2023). Dále jsme ukázali, že zvýšená antigenní expozice infekčním onemocněním společně se zvýšenou proliferací buněk může vyústit ke stavu jejich vyčerpání, jež je spojené se sníženou efektorovou cytotoxickou funkcí, a dále k jejich senescenci, která je mimo jiné charakterizována změnou produkce cytokinů. Právě tyto fenotypové změny mohou v budoucnu zapříčinit nedostatečnou imunitní odpověď, dále pak výskyt autoimunitních nebo nádorových onemocnění (King et al. 2004).

Můj příspěvek k publikaci: provedení experimentů, sběr dat a jejich analýza i interpretace, příprava obrázků a rukopisu

3.2. Porucha apoptózy u pacienta s X-vázaným lymfoproliferativním syndromem 2. typu

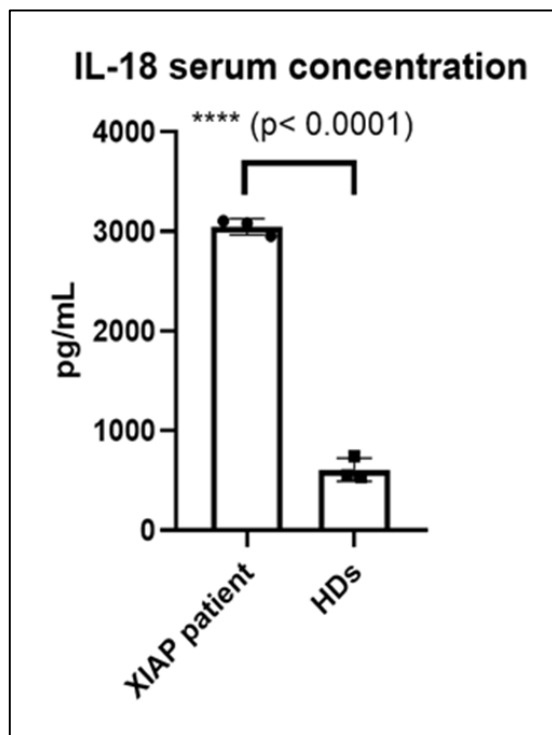
Apoptóza je důležitý a nezbytný mechanismus k odstranění nechtěných, poškozených či infikovaných buněk, a to jak v průběhu ontogeneze, tak po ní. Z tohoto důvodu je nutná její přísná regulace, které se mimo jiné účastní inhibitory apoptózy. Jedním z nich je X-vázaný inhibitor apoptózy (XIAP), jehož defekt je spojován s výskytem X-vázaného lymfoproliferativního syndromu 2. typu (XLP-2) spadajícího mezi PID. Jedná se o závažné autoinflamatorní onemocnění projevující se především zánětlivým onemocněním střev (inflammatory bowel disease, IBD) často doprovázené lymfoproliferací a hemofagocytární lymfohistiocytózou (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Navíc u těchto pacientů je typická zvýšená exprese zánětlivých cytokinů po stimulaci ligandy NOD receptorů.

Metody: Od pacienta s defektem genu *XIAP* i od všech HD byl obdržen informovaný souhlas. Vzhledem k deficitní molekule XIAP jsme se u něj zaměřili na detekci spontánní nebo indukované apoptózy, a to konkrétně za využití PMA nebo staurosporinu, a dále monitorace buněk pozitivních na Annexin V–Dyomics 647, DAPI anebo FLICA. Signalizace receptoru NOD2 byla zkoumána pomocí fosflow a western blotu. Kromě fenotypizace buněk byly pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction, PCR) kvantifikovány exprese pro-/anti-apoptických genů, jako jsou například *BAX*, *BAK* a *BCL-2*. Všechny hodnoty pacienta s XLP-2 syndromem byly porovnány s HD.

Výsledky: U 32-letého muže byla za využití celoexomového sekvenování objevena doposud nepopsaná mutace genu *XIAP*, c.266delA, která vede ke ztrátě exprese proteinu. Onemocnění se manifestovalo od dětství polyvalentní alergií a časným nástupem Crohnovy choroby v 17 letech. U pacienta při užívání biologické léčby anti-TNF α došlo k rozvoji HLH po infekčním podnětu. Dále byl pacient proto léčen cyklosporinem a kortikosteroidy, i na této léčbě došlo několikrát k relapsu HLH a výskytu granulomatózního zánětu mediastina podobného sarkoidóze. Projevy IBD byly jen částečně kontrolovány imunosupresivní terapií. U pacienta byla zjištěná významně vyšší hodnota apoptotických buněk (spontánní/indukovaná apoptóza) v porovnání s HD (n=5). Doplnková analýza pro-apoptických a anti-apoptických genů odhalila u pacienta signifikantně zvýšený poměr *BAX* (*BAK*)/*BCL-2*, ale naopak sníženou expresi genů zapojených do apoptotické dráhy nezávisle na kaspázách (*ENDO*, *AIMF1*) v porovnání s HD. Navíc byl v buňkách pacienta odhalen defekt signalizace receptoru NOD2 pomocí detekce fosfo-ERK/p38/NF κ B/MAPK po stimulaci buněk muramyl dipeptidem. Klinický obraz pacienta je dokreslen zvýšenou produkcí IFN γ oproti HD.

Závěr a diskuse: Popsali jsme pacienta s novou mutací genu *XIAP*, u kterého se rozvinulo IBD až v 17 letech následováno HLH o tři roky později při selhání léčby inhibitory TNF α . Většina případů deficiencie XIAP se objevuje časně po narození a zde bývá prvotní volbou léčby HSCT, zatímco u pár vzácných případů manifestujících se v dospělosti jsou možnosti terapie značně omezené (Speckmann et al. 2013). Publikované výsledky společně s dalšími kritérii uvedenými níže pomohly k zařazení pacienta do právě probíhajícího klinického hodnocení [NCT04641442](#) přípravku MAS825 (anti-IL-1 β /IL-18) ve II. fázi testování, kam jsou zařazeni kromě XIAP deficitních pacientů i jedinci s defekty genů

NLRC4-GOF, AIFEC, CDC42 (INTZ6). Výše popsaný pacient splnil vstupní kritéria, která zahrnovala kromě genetického vyšetření i zvýšené hodnoty IL-18 v séru, viz obr. 24.



Obr. 24: Koncentrace sérového IL-18 u pacienta s deficitem molekuly XIAP a u zdravých kontrol (HDs) odpovídajícím věkem i pohlavím. Doposud nepublikovaná data.

Můj příspěvek k publikaci: sběr a analýza dat týkající se apoptózy, T buněčné proliferace a provedení části experimentů RT-PCR

3.3. Soubor publikací zabývající se humorální i buněčnou imunitou pacientů IEI s převahou poruchy tvorby protilátek

V této kapitole budou postupně představeny čtyři publikace, které mají společné téma, tedy zabývají se především CVID pacienty, u kterých je důraz kladen především na substituční imunoglobulinovou terapii a očkování proti virovým infekcím. Z tohoto důvodu bude uvedena diskuse na závěr této kapitoly.

3.3.1. Autoprotilátky proti tyreoidální peroxidáze a dekarboxyláze kyseliny glutamové jsou součástí imunoglobulinových preparátů

Pacienti s protilátkovými PID mají poruchu tvorby specifických protilátek po vakcinaci především proti bakteriálním infekcím. Jejich zvýšená náchylnost a závažný průběh řady infekčních komplikací je korigován podáváním intravenózních imunoglobulinů (IVIG), čímž se výrazně zvyšuje jejich kvalita života. Ačkoli podávání IVIG je bezpečné, během aplikace může docházet k pasivnímu přenosu autoprotilátek do krevního oběhu příjemce, avšak tyto autoprotilátky doposud nebyly asociovány s klinickou manifestací autoimunitního onemocnění. Na druhou stranu, zhruba u třetiny těchto pacientů se setkáváme s autoimunitními komplikacemi, z nichž nejčastější je například autoimunitní hemolytická anémie.

Metody: Do prospektivní observační studie bylo zařazeno celkem 38 CVID pacientů na léčbě IVIG po podepsání informovaného souhlasu. U těchto pacientů byly sledovány autoprotilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové (GAD) a tyreoidální peroxidáze (TPO) chemiluminiscenční metodou. Dále byly u pacientů sledovány parametry glukózového metabolismu a monitorována byla i funkce štítné žlázy. Laboratorní výsledky CVID pacientů byly porovnány s výsledky 40 pacientů diagnostikovaných diabetem mellitus I. typu (T1D) a s 50 pacienty trpícími autoimunitní tyreoiditidou (AIT).

Výsledky: Celkem 68,4% a 55,3% CVID pacientů mělo pozitivní hladiny autoprotilátek proti TPO, respektive proti GAD, přičemž 36,8% pacientů mělo pozitivní hladiny jak proti GAD, tak proti TPO. Hladiny autoprotilátek proti GAD byly u CVID pacientů výrazně nižší v porovnání s hladinami u T1D pacientů ($p < 0.0001$). U GAD pozitivních CVID pacientů byly nalezeny významně nižší koncentrace C-peptidu ($p < 0.0001$) a glykosylovaného hemoglobinu ($p < 0.0001$) v porovnání s T1D pacienty. Také průměrná koncentrace autoprotilátek proti TPO byla u CVID pacientů výrazně nižší v porovnání s AIT pacienty ($p < 0.0001$), přičemž koncentrace tyreotropního hormonu se v rámci těchto dvou skupin nelišila na rozdíl od tetrajodtyroninu, který byl u CVID pacientů signifikantně snížen ($p < 0.0001$). V neposlední řadě hladiny autoprotilátek proti GAD/TPO byly ve vysokých koncentracích zjištěny i ve vzorcích IVIG.

Závěr: V rámci observační studie jsme zjistili, že dvě třetiny, respektive polovina CVID pacientů léčených IVIG má přítomné autoprotilátky proti TPO/GAD, přičemž jejich poměrně vysoká koncentrace byla odhalena i v samotných imunoglobulinových preparátech. Přenos těchto autoprotilátek zatím nebyl spojen s manifestací autoimunitních onemocnění, což svědčí o bezpečnosti podávání IVIG. Vzhledem ale k přítomným autoprotilátkám v IVIG je důležité při diagnostice autoimunitních onemocnění (AIT, T1D) u pacientů léčených imunoglobulinovou substitucí brát v úvahu možný pasivní transfer

těchto autoprotilátek v průběhu léčby a k diagnostice využívat jiné možnosti, jako jsou například glykémie, C-peptid, glykovaný hemoglobin či radiologická vyšetření.

Můj příspěvek k publikaci: sběr a analýza dat

3.3.2. Rizikové faktory těžkého průběhu onemocnění COVID-19 u pacientů s IEI

Pacienti s IEI mají zvýšené riziko výskytu infekčních i neinfekčních komplikací. Z důvodu pandemie onemocnění COVID-19 způsobené novým typem koronaviru *SARS-CoV-2*, která byla vyhlášena v březnu roku 2020, se diskutovalo možné riziko dopadu tohoto onemocnění na imunodeficitní pacienty a jejich spojitost s mírou závažnosti onemocnění COVID-19. Vzhledem k tomu, že COVID-19 bylo nové onemocnění, o kterém se toho v době pandemie vědělo pouze omezené množství informací, bylo nutné provést řadu vyšetření a monitorování pacientů pozitivních na *SARS-CoV-2*. Právě nové poznatky nám pomohly v následné léčbě onemocnění COVID-19 imunodeficitních pacientů.

Metody: Do multicentrické retrospektivní studie, jež probíhala mezi léty 2020 a 2021, byli zařazeni pouze pacienti po udělení souhlasu své účasti ve studii se splněnými diagnostickými kritérii IEI a s pozitivním výsledkem PCR testu na přítomnost *SARS-CoV-2*. Data byla sesbírána z celkem 8 národních referenčních center pro diagnostiku a léčbu IEI z měst zahrnujících Prahu, Hradec Králové, Ústí nad Labem, Ostravu, Olomouc, Brno, České Budějovice a Plzeň. V rámci studie byly u pacientů s IEI pozitivních na *SARS-CoV-2* hodnoceny parametry týkající se klinických příznaků onemocnění COVID-19 (datum infekce; klinické symptomy; komplikace; léčbu) i laboratorních výsledků (procentuální zastoupení jednotlivých subpopulací lymfocytů; hladiny imunoglobulinů; specifické protilátky proti *SARS-CoV-2*) a demografické údaje (věk; pohlaví; index tělesné hmotnosti).

Výsledky: V rámci studie bylo ve sledovaném období v registru zahrnuto celkem 805 pacientů splňujících diagnostická kritéria IEI, přičemž pouze 81 z nich mělo záchyt pozitivního PCR testu na *SARS-CoV-2*, a to včetně 16 pacientů s HAE. Nejvyšší procentuální zastoupení z kohorty IEI tvořili pacienti s COVID (58.02%), HAE (19.75%) a se syndromem aktivované PI3kδ (3.70%). Ostatní IEI onemocnění byly zastoupené pouze jedním pacientem. Mezi nejčastější asociované choroby vyskytující se u COVID-19 pozitivních IEI pacientů patřily například chronické plicní (29.6%) a kardiovaskulární (23.5%) onemocnění, enteropatie a obezita (13.6%), nádorová onemocnění krve (8.6%) a závažná autoimunitní onemocnění (7.4%). Onemocnění COVID-19 probíhalo asymptomaticky u 21% pacientů, přičemž u zbytku pacientů převládaly klinické příznaky, jako jsou například horečka (45.3%), dušnost (31.3%) a kašel (26.6%), přičemž žádný pacient nebyl před infekcí plně očkovaný dle schématu, a to především z důvodu nedostatku vakcín. Z důvodu infekce *SARS-CoV-2* celkem 18.5% pacientů s IEI muselo být hospitalizováno, přičemž 53.3% vyžadovalo intenzivní péči, a zároveň nejvíce hospitalizovaných bylo zaznamenáno mezi COVID pacienty (21.3%). V porovnání s běžnou populací bylo zjištěno 2,3x vyšší riziko hospitalizace u IEI pacientů a vyšší procento úmrtnosti (2.4%). Pacienti byli mimo jiné léčeni podáváním antibiotik nebo antivirotik. V neposlední řadě hospitalizovaní pacienti měli signifikantně snížený absolutní počet lymfocytů ($p=0.016$), T lymfocytů ($p=0.03$) i B lymfocytů ($p=0.004$). Navíc u těchto pacientů klinické testy odhalily sníženou koncentraci sérového IgA ($p=0.04$), IgM ($p=0.0095$), ale ne IgG. Demografická data zahrnující věk, pohlaví nebo index tělesné hmotnosti se nelišila mezi hospitalizovanými a nehospitalizovanými IEI jedinci. Pozitivní titr specifických protilátek proti *SARS-CoV-2* byl detekován u 59.8% IEI pacientů, přičemž

76% COVID pacientů, jež mají poruchu tvorby specifických protilátek, vytvořilo specifické protilátky po zotavení z onemocnění COVID-19.

Závěr: V rámci retrospektivní studie sledující vliv IEI na průběh COVID-19 jsme díky datům z 8 národních registrů popsali zvýšené riziko hospitalizace a úmrtnosti těchto pacientů v souvislosti s onemocněním COVID-19. Nicméně nepozorovali jsme vliv pohlaví, věku ani indexu tělesné hmotnosti na závažnost průběhu tohoto onemocnění. Dále jsme popsali významně snížené hladiny lymfocytů T, B i NK, poté i sérové hladiny imunoglobulinů IgA a IgM u hospitalizovaných IEI pacientů. V poslední řadě jsme uvedli komorbidity a klinické symptomy onemocnění COVID-19 u pacientů s IEI.

Můj příspěvek k publikaci: sběr, analýza dat a jejich interpretace

3.3.3. Očkování pacientů s poruchou tvorby protilátek vakcínou proti *SARS-CoV-2* (BNT162b)

Pacienti s CVID se vyznačují narušeným vývojem B lymfocytů manifestující se sníženou produkcí imunoglobulinů. Jedním z diagnostických kritérií CVID je snížená post-vakcinační odpověď na proteinové či polysacharidové antigeny. V době pandemie onemocnění COVID-19 se očkování považovalo za jednu ze stěžejních možností k zabránění šíření a těžkého průběhu onemocnění. Vzhledem ke zvýšenému riziku těžkého průběhu a úmrtnosti na COVID-19 u pacientů s IEI vyvolalo jejich očkování proti *SARS-CoV-2* otázku, zda poskytne benefit v podobně indukce protilátkové a/nebo buněčné odpovědi.

Metody: Celkem 17 CVID pacientů a 23 zdravých kontrol bylo po podepsání informovaného souhlasu očkováno 2 dávkami mRNA vakcíny BNT162b2 vyvinuté společností Pfizer-BioNTech. V rámci studie byla sledována efektivita a bezpečnost očkování u pacientů s CVID. Humorální i buněčná odpověď byla monitorována 1, 3 a 6 měsíců po očkování, přičemž hladina specifických protilátek proti doméně vázající receptor (receptor binding domain, RBD), nukleokapsidu, Spike-2, proteinu E a angiotensin-konvertujícímu enzymu 2 byla detekována pomocí metody ELISA nebo imunoblotu. Hladiny virus-neutralizačních protilátek byly stanoveny ve spolupracujícím Zdravotním ústavu sídlícím v Ostravě, a to MUDr. Hanou Zelenou, Ph.D. Specifické T lymfocyty byly detekovány pomocí průtokové cytometrie produkcí cytokinů IL-2/TNF α /IFN γ po jejich stimulaci pepmixem *SARS-CoV-2*. V neposlední řadě byly u pacientů v rámci rutinního vyšetření provedeny testy zahrnující například fenotypizaci T a B lymfocytů, celkové hladiny protilátek, vyšetření jednotlivých biochemických a koagulačních parametrů. Vyskytující se nežádoucí účinky u CVID pacientů v souvislosti s očkováním proti *SARS-CoV-2* byly sesbírány pomocí dotazníkového šetření.

Výsledky: Měsíc od očkování byly specifické protilátky anti-RBD detekovány pouze u 52.4% pacientů, zatímco u všech HC byly naměřeny pozitivní titry protilátek. Hladiny ostatních protilátek proti *SARS-CoV-2* byly u většiny CVID pacientů negativní, pouze u 2 z nich pozitivní svědčící o prodělání bezpříznakové infekce. Ačkoli hladina S-RBD protilátek u 52.4% pacientů byla srovnatelná s HC, množství virus neutralizačních bylo signifikantně nižší ($p < 0.0001$). Perzistence hladin anti-RBD IgG po očkování u pacientů významně klesala, 6 měsíců po očkování pozitivní titr protilátek mělo již pouze 33,3% pacientů, zatímco u HC stále 100% ($p < 0.0001$). Rozdíl mezi CVID pacienty, kteří odpověděli/neodpověděli produkcí anti-RBD IgG na očkování byl nalezen ve věku ($p = 0.003$), hladině IgM ($p = 0.002$) a počtu class-switched B lymfocytů ($p = 0.009$). Měsíc po očkování byla přítomnost T buněk odpovídajících na stimulaci *SARS-CoV-2* pepmixem odhalena u 46% pacientů a 73% HC, respektive u 50% pacientů a 60% HC 6 měsíců po očkování, přičemž současně pozitivní humorální a buněčná odpověď byla pouze u 5 pacientů. Nežádoucí účinky očkování uvedlo celkem 90% CVID pacientů, přičemž nejčastěji pacienti popisovali bolest v místě vpichu (86%), následováno únavou (48%), bolestí hlavy (33%) nebo horečkou (24%). V souvislosti s očkováním se zřídka vyskytovaly i myalgie (14%) nebo artralgie (9%).

Závěr: V rámci studie jsme popsali poměrně vysoké procento COVID pacientů, kteří po očkování vakcínou BNT162b2 vyvinuli protilátkovou odpověď. Limitem zůstává jejich razantní pokles se zvyšujícím se časem od očkování a signifikantně nižší výskyt neutralizačních protilátek. Oproti tomu T buněčná odpověď zůstává v průběhu sledovaného období konstantní. Aplikace očkování nevyvolala u COVID pacientů závažné nežádoucí účinky a její podání je tedy pro ně bezpečné.

Můj příspěvek k publikaci: provedení experimentů - sběr, analýza dat a jejich interpretace, příprava obrázků, grafů a rukopisu

3.3.4. Pasivní přenos protilátek proti *SARS-CoV-2* v průběhu imunoglobulinové substituční léčby

Vakcinace proti *SARS-CoV-2* vyvolávající tvorbu specifických protilátek vede k ochraně těžkého průběhu onemocnění COVID-19. Avšak očkování nemusí vyvolat dostatečnou ochranu, jako u pacientů IEI s poruchou tvorby protilátek. Právě nízká hladina specifických i celkových protilátek je u nich spojena s širokou škálou klinických projevů, jako jsou infekce a neinfekční komplikace. Infekční projevy jsou účinně potlačovány substitucí imunoglobulinů. Postupně se zvyšující se proočkovaností populace na *SARS-CoV-2* se spekulovalo o možnosti ochrany těchto pacientů prostřednictvím imunoglobulinových preparátů, které jsou jim pravidelně aplikovány.

Metody: Hladiny virus neutralizačních protilátek a *SARS-CoV-2* specifických protilátek proti RBD a proti nukleokapsidovému proteinu (nucleocapsid protein, NCAP) byly měřeny ve 20 šaržích 10% roztocích imunoglobulinů značky Kiovig (Takeda, Rakousko) a Privigen (CSL Behring, Německo), jež jsou podávány při imunoglobulinové substituční léčbě. Jelikož koncentrace IgG v plazmě je 1%, roztoky byly naředěny na tuto výslednou koncentraci pomocí 5% hovězího sérového albuminu.

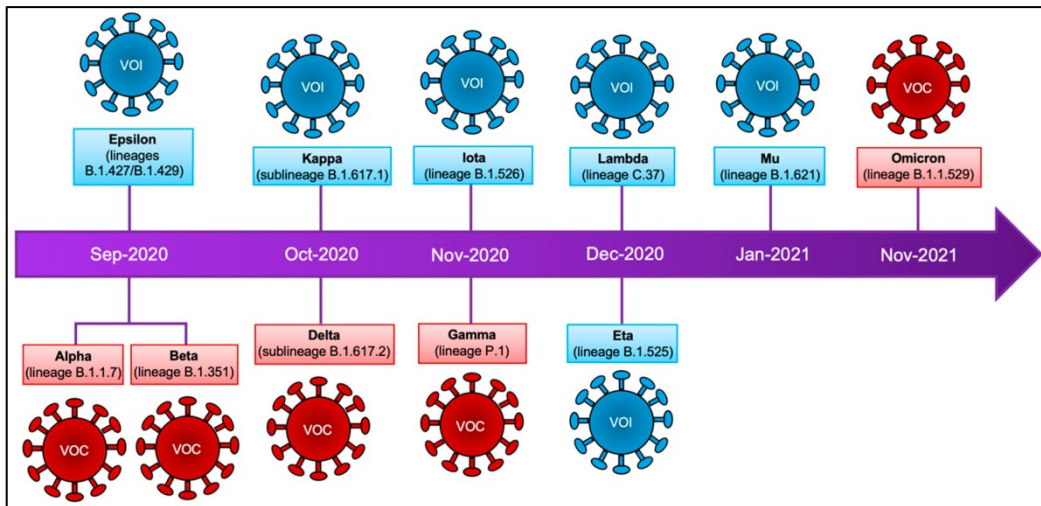
Výsledky: Roztoky naředěných IVIG s 1% finální koncentrací IgG byly rozděleny do dvou skupin, a to dle data expirace. Skupina I zahrnovala IVIG roztoky s datem expirace 09-2023 až 09-2024, zatímco ve II skupině byly vzorky IVIG s datem 03-2024 až 09-2025. Hladiny protilátek anti-RBD se nelišily mezi I a II skupinou, ale zaznamenali jsme nárůst koncentrací protilátek RBD v rámci jednotlivých skupin, a to konkrétně z 822.5 IU/ml (expirace 09-23) na 4066.4 IU/ml (expirace 09-24) v případě skupiny I, a z hodnoty 102 IU/ml (expirace 03-24) na 3455.9 IU/ml (expirace 09-25) skupiny II. Koncentrace anti-NCAP protilátek byly signifikantně nižší v porovnání s anti-RBD ($p < 0,0001$). Nicméně i u nich jsme zaznamenali vzestup jejich koncentrace, kdy výrazně vyšší hladiny anti-NCAP protilátek byly převážně v šesti vzorcích, konkrétně IVIG s expirací 07/08/09-24 a 05/08/09-25 u I, respektive skupiny II. Detekce virus-neutralizačních protilátek odhalila přítomnost protilátek proti variantám delta i omicron, nicméně výskyt protilátek proti deltě byl výrazně častější ($p < 0,0001$). U obou variant jsme zaznamenali postupný vzestup hladin virus-neutralizačních protilátek, ale u varianty omicron byl tento vzestup nejstrmější konkrétně mezi daty expirace 08 až 09-24 u skupiny I a v případě skupiny II 05 až 08-24.

Závěr: V rámci studie jsme popsali přítomnost specifických *SARS-CoV-2* protilátek v IVIG podávaných v pravidelných intervalech pacientům s protilátkovými PID, jež potlačují výskyt doprovodných infekčních komplikací. Nejdříve vyrobené roztoky substitučních Ig (šarže vzorků s dřívějšími daty expirace) obsahovaly nejnižší koncentrace *SARS-CoV-2* specifických protilátek, ale s rostoucí proočkovaností a procentem jedinců, kteří prodělali onemocnění COVID-19, se zvyšovaly koncentrace jak protilátek proti S-RBD, tak i proti NCAP. Virus neutralizační test odhalil přítomnost i virus neutralizačních protilátek, mezi kterými byly výrazně více zastoupené protilátky proti variantě delta. Přítomné protilátky svědčí o možné ochraně před těžkým průběhem onemocnění COVID-19 v rámci imunoglobulinové substituční terapie těchto pacientů.

Můj příspěvek k publikaci: provedení experiment - sběr, analýza dat a jejich interpretace, metodika, příprava rukopisu včetně obrázků

Diskuse: Naše výsledky ukazují na řadu nových poznatků, které pomohou zlepšit péči o pacienty s CVID. Ačkoli diagnostika těchto pacientů je mimo jiné založena na defektu tvorby specifických protilátek po očkování proti bakteriálním infekcím, pacienti s CVID by měli být očkováni proti virovým infekcím. Ukázali jsme, že očkování proti *SARS-CoV-2* poskytne pacientům benefit v podobě specifické humorální i buněčné imunity. Podobné výsledky ukázalo očkování CVID pacientů vakcínou InfluxplitTetra 2018/2019, kdy němečtí vědci a lékaři v roce 2020 popsali přítomnost specifických plazmablastů a T lymfocytů 1 týden od aplikace vakcíny u těchto pacientů (Friedmann et al. 2020). Obě práce popisují tvorbu specifické buněčné či humorální odpovědi pouze u části CVID pacientů. Navíc jsme byli jedni z prvních, kteří sledovali efekt očkování až 6 měsíců po aplikaci vakcíny. Naše výsledky popisující sníženou perzistenci odpovědi v porovnání s HD poukazují na fakt, že CVID pacienti budou pravděpodobně muset být přeočkováváni v kratších intervalech. Navíc se ukázalo, že 3. a 4. aplikace vakcíny může vést ke zlepšení protilátkové post-vakcinační odpovědi (Nielsen et al. 2022). Jak jsme ukázali, aplikace vakcíny proti *SARS-CoV-2* není spojena s výskytem závažných nežádoucích účinků, naopak pacienti, kteří obdrželi dvě dávky vakcíny BNT162b podle očkovacího schématu, nevykazovali 5 měsíců příznaky onemocnění COVID-19. To mohlo být ovlivněno nejen samotným očkováním, ale například i jejich izolací, která byla v průběhu pandemie onemocnění COVID-19 nařízena vládními opatřeními (Chung et al. 2021). Dodnes se však nepodařilo odhalit příčinu tvorby post-vakcinační odpovědi pouze u části CVID pacientů, a tak hledání markerů, které by dokázalo předpovědět tvorbu specifické odpovědi spojenou s očkováním u konkrétních CVID pacientů, zůstává předmětem výzkumu.

Léčba CVID pacientů je mimo jiné spojena se substituční terapií imunoglobulinů, jež vedou k výraznému snížení výskytu infekčních komplikací. V souvislosti s pandemií onemocnění COVID-19 mohla být rizikovým pacientům, tedy i pacientům s CVID, podávána léčba monoklonálními protilátkami zahrnující například Bamlanivimab (Hernandez et al. 2022) nebo podání plazmy od HD po prodělání onemocnění COVID-19 (Duan et al. 2020). Nicméně jak jsme ukázali, roztoky Ig používané pro substituční terapii, které byly vyrobeny později v době pandemie, tedy jejich datum expirace se pohybuje v rozmezí 2023-2025, obsahovaly protilátky proti S-RBD proteinu viru *SARS-CoV-2*. Hladiny virus neutralizačních protilátek proti variantě delta a omicron potom odpovídaly etapě jejich výskytu, viz obr. 25, z tohoto důvodu se vyšší koncentrace virus neutralizačních protilátek proti delta variantě *SARS-CoV-2* objevovaly dříve v porovnání s variantou omicron. Podobné výsledky byly publikovány i s výsledky hladin protilátek roztoků Ig, které byly vyrobeny v době pandemie onemocnění COVID-19, tedy po roce 2020 (Cousins et al. 2023).



Obr 25: Jednotlivé varianty koronaviru *SARS-CoV-2* dle Světové zdravotnické organizace vyskytující se v období mezi léty 2020-2021. Převzato a upraveno z (Flores-Vega et al. 2022)

Imunoglobulinové substituční preparáty jsou připravovány od velkého počtu dárců, čímž je zajištěna velká rozmanitost obsažených protilátek. Právě jejich pasivní přenos pak může zkreslit diagnostiku některých autoimunitních onemocnění, které se vyskytují zhruba u třetiny CVID pacientů. Ukázali jsme, že vyšší koncentrace anti-GAD protilátek se vyskytují jak v séru pacientů CVID, tak i ve vzorcích roztoků Ig. Zvýšená hodnota anti-GAD protilátek byla již dříve popsána ve vzorcích Ig preparátů (Smith and Cunningham-Rundles 2018). Z tohoto důvodu je při podezření na výskyt autoimunitního onemocnění u pacienta léčeného substituční léčbou Ig nutné brát v úvahu možný pasivní přenos autoproti látek v průběhu léčby, a tím může docházet k ovlivnění jejich koncentrací. Právě proto se doporučuje v průběhu diagnostiky autoimunitních onemocnění využít i jiné dostupné prostředky, jako jsou jiné krevní markery zahrnující v případě T1D nebo AIT například glykovaný hemoglobin, hladiny C-peptidu, či sonografii štítné žlázy.

3.4. Soubor publikací přímo nesouvisející s disertační prací

Kromě výše uvedených publikací jsem se podílela na výzkumu týkající se nádorové, autoimunitní a transplantační imunologie, a dále jsem přispěla k napsání několika zahraničních i českých přehledových článků. Níže uvedené publikace nesouvisí s tématem disertační práce, a proto je uveden pouze jejich seznam.

Milota T, Strizova Z, **Smetanova J**, Sediva A. „*An immunologist's perspective on anti-COVID-19 vaccines*”. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Dec 1;21(6):545-552. doi: 10.1097/ACI.0000000000000788. **(IF=2,8)**

Strizova Z, **Smetanova J**, Bartunkova J, Milota T. „*Principles and Challenges in anti-COVID-19 Vaccine Development*”. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(4):339-349. doi: 10.1159/000514225. **(IF=2,8)**

Klojdová I, Milota T, **Smetanová J**, Stathopoulos C. „*Encapsulation: A Strategy to Deliver Therapeutics and Bioactive Compounds?* ”. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Feb 27;16(3):362. doi: 10.3390/ph16030362. **(IF=4,9)**

Smetanová J, Strížová Z, Bartůňková J, Milota T. „*Principles and new perspectives in the vaccination against SARS-CoV-2 virus*”. *CasLekCesk*. 2020 Winter;159(7-8):298-302. **(bez IF; článek napsán v českém jazyce)**

Milota T, **Smetanova J**, Bartunkova J. „*Clinical Outcome of Coronavirus Disease 2019 in Patients with Primary Antibody Deficiencies*”. *Pathogens*. 2023 Jan 9;12(1):109. doi: 10.3390/pathogens12010109. **(IF=3,5)**

Smetanova J, Milota T, Rataj M, Hurnakova J, Zelena H, Horvath R. „*SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immune responses to BNT162b2 vaccine in Fibrodysplasia ossificans progressiva patients*”. *Front Immunol*. 2022 Nov 9;13:1017232. doi: 10.3389/fimmu.2022.1017232. **(IF=7,3)**

Smetanova J, Milota T, Rataj M, Hurnakova J, Zelena H, Sediva A, Horvath R. „*Immunogenicity and safety of the booster BNT162b2 vaccine in patients with axial spondyloarthritis treated with biological disease-modifying drugs*”. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:1010808. doi: 10.3389/fimmu.2022.1010808. **(IF=7,3)**

Votava M, Bartolini R, Capkova L, **Smetanova J**, Jiri V Jr, Kuchar M, Kalfert D, Plzak J, Bartunkova J, Strizova Z. „*The expression profiles of CD47 in the tumor microenvironment of salivary gland cancers: a next step in histology-driven immunotherapy*”. *BMC Cancer*. 2022 Sep 28;22(1):1021. doi: 10.1186/s12885-022-10114-4. **(IF=3,8)**

Parackova Z, Zentsova I, Bloomfield M, Vrabцова P, **Smetanova J**, Klocperk A, Mesežnikov G, Casas Mendez LF, Vymazal T, Sediva A. „*Disharmonic Inflammatory Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness*”. *Cells*. 2020 Sep 29;9(10):2206. doi: 10.3390/cells9102206. **(IF=6,0)**

Ozaniak A, **Smetanova J**, Bartolini R, Rataj M, Capkova L, Hacek J, Fialova M, Krupickova L, Striz I, Lischke R, Bartunkova J, Strizova Z. „*A novel anti-CD47-targeted blockade promotes immune activation in human soft tissue sarcoma but does not potentiate anti-PD-1 blockade*”. J Cancer Res ClinOncol. 2023 Jul;149(7):3789-3801. doi: 10.1007/s00432-022-04292-8. **(IF=3,8)**

Toffanin G, Ozaniak A, Bartolini R, Komarc M, Novysedlak R, Rataj M, **Smetanova J**, Rosato A, Lischke R, Bartunkova J, Strizova Z. „*Oncostatin M and Nivolumab Affect the Cytotoxic T-Cell Proportions and the Susceptibility to TRAIL-Induced Death in Non-Leukocyte Cell Subpopulations in Soft Tissue Sarcomas*”. Pharmacology. 2023;108(3):274-285. doi: 10.1159/000529811. **(IF=3,1)**

Smetanova J, Strizova Z, Sediva A, Milota T, Horvath R. „*Humoral and cellular immune responses to mRNA COVID-19 vaccines in patients with axial spondyloarthritis treated with adalimumab or secukinumab*”. Lancet Rheumatol. 2022 Mar;4(3):e163-e166. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00393-3. **(IF=25,4)**

4. Souhrn

Primární imunodeficiency (PID) jsou velice rozmanitá skupina dnes čítající bez mála téměř 500 poměrně vzácně se vyskytujících onemocnění, jež jsou u jednotlivých pacientů asociovány s řadou infekčních i neinfekčních komplikací. Bohužel efektivní terapie vedoucí k úplnému vyléčení je k dispozici pouze pro malé procento PID pacientů, léčba ostatních se opírá o terapii doprovodných obtíží a symptomů. Detailní pochopení mechanismů vedoucích k dysregulaci imunitního systému u těchto pacientů povede k objevu nových možných terapeutických přístupů.

Tato práce nejprve shrnuje nejnovější poznatky o PID, jejich příznaky a možnosti léčby. Detailněji se soustředí na tři kategorie onemocnění, jež zahrnují DiGeorgeův syndrom, X-vázaný lymfoproliferativní syndrom a běžnou variabilní imunodeficienci (CVID).

V případě DiGeorgeova syndromu jsme popsali homeostatickou proliferaci jako možný mechanismus vedoucí k normalizaci absolutního počtu T lymfocytů v periferní krvi dospělých pacientů. U pacienta s X-vázaným lymfoproliferativním syndromem jsme popsali novou mutaci genu *XAIP* (c.266delA), kdy ztráta exprese proteinu XIAP je asociovaná s vyšším počtem buněk imunitního systému podléhající apoptóze, výskytem IBD, lymfoproliferací a hemofagocytární lymfohistiocytózou. Naše publikované výsledky společně s dalšími doplňujícími testy (zvýšená sérová hladina IL-18) umožnily zařazení pacienta do právě probíhající II. fáze klinické studie [NCT04641442](#) s biklonální protilátkou proti IL-1 β a proti IL-18. U poslední skupiny pacientů – CVID jsme dokázali, že očkování proti *SARS-CoV-2* vakcínou BNT162b vede k indukci specifické humorální/buněčné imunity a je pro tyto pacienty benefitem a současně její aplikace nebyla u naší kohorty pacientů spojena s výskytem závažných nežádoucích účinků. Zároveň naše výsledky upozorňují, že u pacientů na substituční imunoglobulinové léčbě je v případě měření hladiny protilátek nutné brát v úvahu i jejich možný pasivní přenos, a v případě monitorování komplikujících onemocnění je dobré využívat i jiné markery neimunoglobulinové povahy.

Publikované výsledky byly oceněny řadou cen, jako jsou Cena Nejlepší publikace České reumatologické společnosti v kategorii do 35 let, Tvůrčí počín Junior (do 35 let), Cena Dr. Josefa Lišky (ČSAKI) a Cena Jaroslava Šterzla udělená Českou imunologickou společností.

Reference

- Abolhassani, Hassan, Gholamreza Azizi, Laleh Sharifi, Reza Yazdani, Monireh Mohsenzadegan, Samaneh Delavari, Mahsa Sohani, et al. 2020. "Global Systematic Review of Primary Immunodeficiency Registries." *Expert Review of Clinical Immunology* 16 (7): 717–32. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1801422>.
- Abolhassani, Hassan, Lennart Hammarström, and Charlotte Cunningham-Rundles. 2020. "Current Genetic Landscape in Common Variable Immune Deficiency." *Blood* 135 (9): 656–67. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000929>.
- Aiuti, Alessandro, Maria Grazia Roncarolo, and Luigi Naldini. 2017. "Gene Therapy for ADA-SCID, the First Marketing Approval of an Ex Vivo Gene Therapy in Europe: Paving the Road for the next Generation of Advanced Therapy Medicinal Products." *EMBO Molecular Medicine* 9 (6): 737–40. <https://doi.org/10.15252/EMMM.201707573>.
- Alangari, Abdullah A., Fahad Al-Zamil, Abdulrahman Al-Mazrou, Saleh Al-Muhsen, Stéphanie Boisson-Dupuis, Sitalbanat Awadallah, Abdelmageed Kambal, and Jean Laurent Casanova. 2011. "Treatment of Disseminated Mycobacterial Infection with High-Dose IFN- γ in a Patient with IL-12R β 1 Deficiency." *Clinical & Developmental Immunology* 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/691956>.
- Alizadeh, Zahra, Marzieh Mazinani, Masoud Houshmand, Leila Shakerian, Maryam Nourizadeh, Zahra Pourpak, and Mohammad Reza Fazlollahi. 2018. "Genetic Analysis of Patients with Two Different Types of Hyper IgM Syndrome." *Immunological Investigations* 47 (7): 745–53. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1493052>.
- Aluri, Jahnvi, Mukesh Desai, Maya Gupta, Aparna Dalvi, Antony Terance, Sergio D. Rosenzweig, Jennifer L. Stoddard, et al. 2019. "Clinical, Immunological, and Molecular Findings in 57 Patients with Severe Combined Immunodeficiency (SCID) from India." *Frontiers in Immunology* 10 (FEB): 431764. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00023/BIBTEX>.
- Arkwright, Peter D., and Andrew R. Gennery. 2011. "Ten Warning Signs of Primary Immunodeficiency: A New Paradigm Is Needed for the 21st Century." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1238 (1): 7–14. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.2011.06206.X>.
- Arun, A. Kumar, Anandan Senthamizhselvi, Suresh Hemamalini, Eunice S. Edison, Anu Korula, N. A. Fouzia, Biju George, Vikram Mathews, and Poonkuzhali Balasubramanian. 2018. "Spectrum of ELANE Mutations in Congenital Neutropenia: A Single-Centre Study in Patients of Indian Origin." *Journal of Clinical Pathology* 71 (12): 1046–50. <https://doi.org/10.1136/JCLINPATH-2018-205235>.
- Aytekin, Caner, Nilden Tuygun, Selim Gokce, Figen Dogu, and Aydan Ikinciogullari. 2012. "Selective IgA Deficiency: Clinical and Laboratory Features of 118 Children in Turkey." *Journal of Clinical Immunology* 32 (5): 961–66. <https://doi.org/10.1007/S10875-012-9702-3/METRICS>.
- Bazregari, Saeed, Gholamreza Azizi, Marzieh Tavakol, Mohammad Hosein Asgardoan, Fatemeh Kiaee, Naeimeh Tavakolinia, Amir Valizadeh, Hassan Abolhassani, and Asghar Aghamohammadi. 2017. "Evaluation of Infectious and Non-Infectious

- Complications in Patients with Primary Immunodeficiency.” *Central-European Journal of Immunology* 42 (4): 336. <https://doi.org/10.5114/CEJI.2017.72825>.
- Bearden, David, Marc Collett, P. Lan Quan, Beatriz T. Costa-Carvalho, and Kathleen E. Sullivan. 2016. “Enteroviruses in X-Linked Agammaglobulinemia: Update on Epidemiology and Therapy.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 4 (6): 1059–65. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.12.015>.
- Begum, Rizwana, Shilpa Thota, Abubakar Abdulkadir, Gagandeep Kaur, Prathyusha Bagam, and Sanjay Batra. 2022. “NADPH Oxidase Family Proteins: Signaling Dynamics to Disease Management.” *Cellular & Molecular Immunology* 2022 19:6 19 (6): 660–86. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00858-1>.
- Bennett, Craig L., Jacinda Christie, Fred Ramsdell, Mary E. Brunkow, Polly J. Ferguson, Luke Whitesell, Thaddeus E. Kelly, Frank T. Saulsbury, Phillip F. Chance, and Hans D. Ochs. 2001. “The Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked Syndrome (IPEX) Is Caused by Mutations of FOXP3.” *Nature Genetics* 27 (1): 20–21. <https://doi.org/10.1038/83713>.
- Berg, J. Merlijn van den, Elsbeth van Koppen, Anders Åhlin, Bernd H. Belohradsky, Ewa Bernatowska, Lucien Corbeel, Teresa Espanñol, et al. 2009. “Chronic Granulomatous Disease: The European Experience.” *PLOS ONE* 4 (4): e5234. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0005234>.
- Bloomfield, Markéta, Veronika Kanderová, Zuzana Paračková, Petra Vrabcová, Michael Svatoň, Eva Froňková, Martina Fejtková, et al. 2018. “Utility of Ruxolitinib in a Child with Chronic Mucocutaneous Candidiasis Caused by a Novel STAT1 Gain-of-Function Mutation.” *Journal of Clinical Immunology* 38 (5): 589–601. <https://doi.org/10.1007/S10875-018-0519-6/FIGURES/8>.
- Board, PDQ Adult Treatment Editorial. 2023. “Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®).” *PDQ Cancer Information Summaries*, October. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65996/>.
- Bogaert, Delfien J.A., Melissa Dullaers, Bart N. Lambrecht, Karim Y. Vermaelen, Elfride De Baere, and Filomeen Haerynck. 2016. “Genes Associated with Common Variable Immunodeficiency: One Diagnosis to Rule Them All?” *Journal of Medical Genetics* 53 (9): 575–90. <https://doi.org/10.1136/JMEDGENET-2015-103690>.
- Bonilla, Francisco A., Isil Barlan, Helen Chapel, Beatriz T. Costa-Carvalho, Charlotte Cunningham-Rundles, M. Teresa de la Morena, Francisco J. Espinosa-Rosales, et al. 2016. “International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 4 (1): 38–59. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2015.07.025>.
- Bonilla, Francisco A., I. Leonard Bernstein, David A. Khan, Zuhair K. Ballas, Javier Chinen, Michael M. Frank, Lisa J. Kobrynski, et al. 2005. “Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency.” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 94 (5): S1–63. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61142-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61142-8).
- Bonilla, Francisco A., David A. Khan, Zuhair K. Ballas, Javier Chinen, Michael M. Frank, Joyce T. Hsu, Michael Keller, et al. 2015. “Practice Parameter for the Diagnosis and Management of Primary Immunodeficiency.” *Journal of Allergy and Clinical*

Immunology 136 (5): 1186-1205.e78. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2015.04.049>.

- Bousfiha, Ahmed Aziz, Leila Jeddane, Fatima Ailal, Ibtihal Benhsaien, Nizar Mahlaoui, Jean Laurent Casanova, and Laurent Abel. 2013. "Primary Immunodeficiency Diseases Worldwide: More Common than Generally Thought." *Journal of Clinical Immunology* 33 (1): 1–7. <https://doi.org/10.1007/S10875-012-9751-7/METRICS>.
- Bousfiha, Aziz, Leïla Jeddane, Capucine Picard, Fatima Ailal, H. Bobby Gaspar, Waleed Al-Herz, Talal Chatila, et al. 2018. "The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies." *Journal of Clinical Immunology* 38 (1): 129–43. <https://doi.org/10.1007/S10875-017-0465-8/FIGURES/9>.
- Bousfiha, Aziz, Abderrahmane Moundir, Stuart G. Tangye, Capucine Picard, Leïla Jeddane, Waleed Al-Herz, Charlotte C. Rundles, et al. 2022. "The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity." *Journal of Clinical Immunology* 42 (7): 1508–20. <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01352-Z>.
- Boyle, J. M., and R. H. Buckley. 2007. "Population Prevalence of Diagnosed Primary Immunodeficiency Diseases in the United States." *Journal of Clinical Immunology* 27 (5): 497–502. <https://doi.org/10.1007/S10875-007-9103-1/FIGURES/5>.
- Bruns, Luzia, Victoria Panagiota, Sandra von Hardenberg, Gunnar Schmidt, Ignatius Ryan Adriawan, Eleni Sogka, Stefanie Hirsch, et al. 2022. "Common Variable Immunodeficiency-Associated Cancers: The Role of Clinical Phenotypes, Immunological and Genetic Factors." *Frontiers in Immunology* 13 (February): 742530. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.742530/BIBTEX>.
- Cabral-Marques, Otavio, Stefanie Klaver, Lena F. Schimke, Évelyn H. Ascendino, Taj Ali Khan, Paulo Vítor Soeiro Pereira, Angela Falcai, et al. 2014. "First Report of the Hyper-IgM Syndrome Registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: Novel Mutations, Unique Infections, and Outcomes." *Journal of Clinical Immunology* 34 (2): 146–56. <https://doi.org/10.1007/S10875-013-9980-4/METRICS>.
- Chung, Hye Won, Catherine Apio, Taewan Goo, Gyuji Heo, Kyulhee Han, Taehyun Kim, Hakyong Kim, et al. 2021. "Effects of Government Policies on the Spread of COVID-19 Worldwide." *Scientific Reports* 2021 11:1 11 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99368-9>.
- Cicalese, Maria Pia, Francesca Ferrua, Laura Castagnaro, Roberta Pajno, Federica Barzaghi, Stefania Giannelli, Francesca Dionisio, et al. 2016. "Update on the Safety and Efficacy of Retroviral Gene Therapy for Immunodeficiency Due to Adenosine Deaminase Deficiency." *Blood* 128 (1): 45–54. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2016-01-688226>.
- Cousins, Kimberley, Kaori Sano, Brandon Lam, Katharina Röltgen, Disha Bhavsar, Gagandeep Singh, Oliver McRae, et al. 2023. "Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in Immunoglobulin Products." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 11 (8): 2534-2541.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2023.05.005>.
- Cowan, Morton J., Jason Yu, Janelle Facchino, Carol Fraser-Browne, Ukina Sanford, Misako Kawahara, Jasmeen Dara, et al. 2022. "Lentiviral Gene Therapy for Artemis-Deficient SCID." *New England Journal of Medicine* 387 (25): 2344–55. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2206575/SUPPL_FILE/NEJMOA2206575_DATA-

- Cunningham-Rundles, Charlotte. 2019. "Common Variable Immune Deficiency: Case Studies." *Blood* 134 (21): 1787–95. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019002062>.
- Dahl, Morten, Anne Tybjærg-Hansen, Peter Schnohr, and Børge G. Nordestgaard. 2004. "A Population-Based Study of Morbidity and Mortality in Mannose-Binding Lectin Deficiency." *Journal of Experimental Medicine* 199 (10): 1391–99. <https://doi.org/10.1084/JEM.20040111>.
- Daniels, Jason A., Howard M. Lederman, Anirban Maitra, and Elizabeth A. Montgomery. 2007. "Gastrointestinal Tract Pathology in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID): A Clinicopathologic Study and Review." *The American Journal of Surgical Pathology* 31 (12): 1800–1812. <https://doi.org/10.1097/PAS.0B013E3180CAB60C>.
- Davies, E. Graham, Melissa Cheung, Kimberly Gilmour, Jesmeen Maimaris, Joe Curry, Anna Furmanski, Neil Sebire, et al. 2017. "Thymus Transplantation for Complete DiGeorge Syndrome: European Experience." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140 (6): 1660-1670.e16. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2017.03.020>.
- Delgado-Cerviño, Eva, Gumersindo Fontán, and Margarita López-Trascasa. 2005. "C5 Complement Deficiency in a Spanish Family: Molecular Characterization of the Double Mutation Responsible for the Defect." *Molecular Immunology* 42 (1): 105–11. <https://doi.org/10.1016/J.MOLIMM.2004.06.036>.
- Dokal, Inderjeet, and Tom Vulliamy. 2010. "Inherited Bone Marrow Failure Syndromes." *Haematologica* 95 (8): 1236–40. <https://doi.org/10.3324/HAEMATOL.2010.025619>.
- Duan, Kai, Bende Liu, Cesheng Li, Huajun Zhang, Ting Yu, Jieming Qu, Min Zhou, et al. 2020. "Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Patients." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117 (17): 9490–96. <https://doi.org/10.1073/PNAS.2004168117>.
- El-Helou, Sabine M., Anika Kerstin Biegner, Sebastian Bode, Stephan R. Ehl, Maximilian Heeg, Maria E. Maccari, Henrike Ritterbusch, et al. 2019. "The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017)." *Frontiers in Immunology* 10 (July): 461195. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.01272/BIBTEX>.
- Flores-Vega, Verónica Roxana, Jessica Viridiana Monroy-Molina, Luis Enrique Jiménez-Hernández, Alfredo G. Torres, José Ignacio Santos-Preciado, and Roberto Rosales-Reyes. 2022. "SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants." *Viruses* 2022, Vol. 14, Page 653 14 (4): 653. <https://doi.org/10.3390/V14040653>.
- Fomin, Angela B.F., Antonio Carlos Pastorino, Chong Ae Kim, Alexandre C. Pereira, Magda Carneiro-Sampaio, and Cristina Miuki Abe Jacob. 2010. "DiGeorge Syndrome: A Not so Rare Disease." *Clinics* 65 (9): 865. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000900009>.
- Forlanini, Federica, Alice Chan, Jasmeen Dara, Christopher C. Dvorak, Morton J. Cowan, Jennifer M. Puck, and Morna J. Dorsey. 2023. "Impact of Genetic Diagnosis on the Outcome of Hematopoietic Stem Cell Transplant in Primary Immunodeficiency Disorders." *Journal of Clinical Immunology* 43 (3): 636–46. <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01403-5>.

- Freudenhammer, Mirjam, Reinhard E. Voll, Sebastian C. Binder, Baerbel Keller, and Klaus Warnatz. 2020. "Naive- and Memory-like CD21^{low} B Cell Subsets Share Core Phenotypic and Signaling Characteristics in Systemic Autoimmune Disorders." *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 205 (8): 2016–25. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.2000343>.
- Fried, Ari J., and Francisco A. Bonilla. 2009. "Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Primary Antibody Deficiencies and Infections." *Clinical Microbiology Reviews* 22 (3): 396–414. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-09>.
- Friedmann, David, Sigune Goldacker, Hans Hartmut Peter, and Klaus Warnatz. 2020. "Preserved Cellular Immunity Upon Influenza Vaccination in Most Patients with Common Variable Immunodeficiency." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 8 (7): 2332-2340.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.04.019>.
- Gallego-Bustos, Fernando, Valer Gotea, José T. Ramos-Amador, Rebeca Rodríguez-Pena, Juana Gil-Herrera, Ana Sastre, Aitor Delmiro, et al. 2016. "A Case of IL-7R Deficiency Caused by a Novel Synonymous Mutation and Implications for Mutation Screening in SCID Diagnosis." *Frontiers in Immunology* 7 (OCT): 218402. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00443/BIBTEX>.
- Giardino, Giuliana, Nesrine Radwan, Patra Koletsi, Deborah M. Morrogh, Stuart Adams, Winnie Ip, Austen Worth, et al. 2019. "Clinical and Immunological Features in a Cohort of Patients with Partial DiGeorge Syndrome Followed at a Single Center." *Blood* 133 (24): 2586–96. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2018885244>.
- Goldacker, S., R. Draeger, K. Warnatz, D. Huzly, U. Salzer, J. Thiel, H. Eibel, M. Schlesier, and H. H. Peter. 2007. "Active Vaccination in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID)." *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 124 (3): 294–303. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2007.04.011>.
- Güleç, Nesrin, Balahan Makay, and Betül Sözeri. 2020. "Long-Term Effectiveness and Safety of Canakinumab in Pediatric Familial Mediterranean Fever Patients." *Modern Rheumatology* 30 (1): 166–71. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1559488>.
- Gutierrez, Maria J., Neelu Kalra, Alexandra Horwitz, and Gustavo Nino. 2016. "Novel Mutation of Interferon- γ Receptor 1 Gene Presenting as Early Life Mycobacterial Bronchial Disease." *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports* 4 (4). <https://doi.org/10.1177/2324709616675463>.
- Hacıhamdioğlu, Bülent, Merih Berberoğlu, Zeynep Şiklar, Figen Doğu, Pelin Bilir, Fienay Savafıl Erdeve, Aydan İkinciogulları, and Gönül Öçal. 2011. "Case Report: Two Patients with Partial DiGeorge Syndrome Presenting with Attention Disorder and Learning Difficulties." *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 3 (2): 95–97. <https://doi.org/10.4274/JCRPE.V3I2.19>.
- Haddad, Raad A., Gregory A. Clines, and Jennifer A. Wyckoff. 2019. "A Case Report of T-Box 1 Mutation Causing Phenotypic Features of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome." *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2019 5:1 5 (1): 1–4. <https://doi.org/10.1186/S40842-019-0087-6>.
- Hakim, Alex D., Mustafa Awili, Hollis R. O'neal, Omar Siddiqi, Naseem Jaffrani, Richard Lee, Jeffrey S. Overcash, et al. 2023. "Efficacy and Safety of MAS825 (Anti-IL-

- 1 β /IL-18) in COVID-19 Patients with Pneumonia and Impaired Respiratory Function.” *Clinical and Experimental Immunology* 213 (3): 265–75. <https://doi.org/10.1093/CEI/UXAD065>.
- Hanalioglu, Damla, Deniz Cagdas Ayvaz, Tuba Turul Ozgur, Mirjam van der Burg, Ozden Sanal, and Ilhan Tezcan. 2017. “A Novel Mutation in TAP1 Gene Leading to MHC Class I Deficiency: Report of Two Cases and Review of the Literature.” *Clinical Immunology* 178 (May): 74–78. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2017.01.011>.
- Hatzimichael, Eleftheria, and Mark Tuthill. 2010. “Hematopoietic Stem Cell Transplantation.” *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications* 3 (1): 105–17. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S6815>.
- Hawary, Rabab E. El, Andrea A. Mauracher, Safa S. Meshaal, Alia Eldash, Dalia S. Abd Elaziz, Radwa Alkady, Sohilla Lotfy, et al. 2019. “MHC-II Deficiency Among Egyptians: Novel Mutations and Unique Phenotypes.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 7 (3): 856–63. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2018.07.046>.
- Hernandez, Adrian V., Alejandro Piscocoya, Vinay Pasupuleti, Mi T. Phan, Sreya Julakanti, Phirin Khen, Yuani M. Roman, César O. Carranza-Tamayo, Angel A. Escobedo, and C. Michael White. 2022. “Beneficial and Harmful Effects of Monoclonal Antibodies for the Treatment and Prophylaxis of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis.” *The American Journal of Medicine* 135 (11): 1349-1361.e18. <https://doi.org/10.1016/J.AMJMED.2022.06.019>.
- Hershfield, Michael S., Rebecca H. Buckley, Michael L. Greenberg, Alton L. Melton, Richard Schiff, Christine Hatem, Joanne Kurtzberg, et al. 1987. “Treatment of Adenosine Deaminase Deficiency with Polyethylene Glycol-Modified Adenosine Deaminase.” *The New England Journal of Medicine* 316 (10): 589–96. <https://doi.org/10.1056/NEJM198703053161005>.
- Hesslein, D. G.T., and D. G. Schatz. 2001. “Factors and Forces Controlling V(D)J Recombination.” *Advances in Immunology* 78: 169–232. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(01\)78004-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(01)78004-2).
- Hitzig, Walter H. 2003. “The Discovery of Agammaglobulinaemia in 1952.” *European Journal of Pediatrics* 162 (5): 289–304. <https://doi.org/10.1007/S00431-003-1153-7/METRICS>.
- Ho, Hsi En, and Charlotte Cunningham-Rundles. 2020. “Non-Infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis.” *Frontiers in Immunology* 11 (February). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00149>.
- Holland, Steven M., Frank R. DeLeo, Houda Z. Elloumi, Amy P. Hsu, Gulbu Uzel, Nina Brodsky, Alexandra F. Freeman, et al. 2007. “STAT3 Mutations in the Hyper-IgE Syndrome .” *New England Journal of Medicine* 357 (16): 1608–19. https://doi.org/10.1056/NEJM0A073687/SUPPL_FILE/NEJM0A073687-SA1.PDF.
- Howe, Steven J., Marc R. Mansour, Kerstin Schwarzwaelder, Cynthia Bartholomae, Michael Hubank, Helena Kempinski, Martijn H. Brugman, et al. 2008. “Insertional Mutagenesis Combined with Acquired Somatic Mutations Causes Leukemogenesis Following Gene Therapy of SCID-X1 Patients.” *The Journal of Clinical Investigation*

118 (9): 3143–50. <https://doi.org/10.1172/JCI35798>.

- Hull, Keith M., Elizabeth Drewe, Ivona Aksentijevich, Hapjot K. Singh, Kondi Wong, Elizabeth M. McDermott, Jane Dean, Richard J. Powell, and Daniel L. Kastner. 2002. “The TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Emerging Concepts of an Autoinflammatory Disorder.” *Medicine* 81 (5): 349–68. <https://doi.org/10.1097/00005792-200209000-00002>.
- Jamee, Mahnaz, Majid Zaki-Dizaji, Bernice Lo, Hassan Abolhassani, Fatemeh Aghamahdi, Mehdi Mosavian, Zohreh Nademi, et al. 2020. “Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) and IPEX-like Syndrome.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 8 (8): 2747-2760.e7. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.04.070>.
- Jia, Alicia, Elliot James, Henry Y. Lu, Mehul Sharma, Bhavi P. Modi, Catherine M. Biggs, Kyla J. Hildebrand, et al. 2020. “Clinical IRAK4 Deficiency Caused by Homozygosity for the Novel IRAK4 (c.1049delG, p.Gly350Glufs*15) Variant.” *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies* 6 (3). <https://doi.org/10.1101/MCS.A005298>.
- Jonas, Rachel K., Caroline A. Montojo, and Carrie E. Bearden. 2014. “The 22q11.2 Deletion Syndrome as a Window into Complex Neuropsychiatric Disorders over the Lifespan.” *Biological Psychiatry* 75 (5): 351–60. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2013.07.019>.
- Justiz-Vaillant, Angel A., Darren Gopaul, Patrick Eberechi Akpaka, Sachin Soodeen, and Rodolfo Arozarena Fundora. 2023. “Severe Combined Immunodeficiency-Classification, Microbiology Association and Treatment.” *Microorganisms* 11 (6). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11061589>.
- Kayatani, Alexander K.K., Rose G.F. Leke, Robert I.J. Leke, Josephine Fogako, and Diane Wallace Taylor. 2022. “Transplacental Transfer of Total Immunoglobulin G and Antibodies to Plasmodium Falciparum Antigens between the 24th Week of Gestation and Term.” *Scientific Reports* 2022 12:1 12 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21908-8>.
- Kees, S., P. Langevitz, D. Zemer, S. Padeh, M. Pras, and A. Livneh. 1997. “Attacks of Pericarditis as a Manifestation of Familial Mediterranean Fever (FMF).” *QJM: An International Journal of Medicine* 90 (10): 643–47. <https://doi.org/10.1093/QJMED/90.10.643>.
- Kim, Giok, Eunsoo Moon, Je Min Park, Byung Dae Lee, Young Min Lee, Hee Jeong Jeong, Soo Yeon Kim, Kangyoon Lee, and Hwagyu Suh. 2020. “Various Psychiatric Manifestation in DiGeorge Syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome): A Case Report.” *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 18 (3): 458–62. <https://doi.org/10.9758/CPN.2020.18.3.458>.
- King, Cecile, Alex Ilic, Kersten Koelsch, and Nora Sarvetnick. 2004. “Homeostatic Expansion of T Cells during Immune Insufficiency Generates Autoimmunity.” *Cell* 117 (2): 265–77. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00335-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00335-6).
- Klocperk, Adam, and Anna Šedivá. 2019. “První Transplantace Thymu v České Republice Jako Nová Terapeutická Možnost pro Pacienty s Kompletním DiGeorge Syndromem.” *Alergie* 04: 283–87.

- Kohn, Lisa A., and Donald B. Kohn. 2021. "Gene Therapies for Primary Immune Deficiencies." *Frontiers in Immunology* 12 (February): 648951. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.648951/BIBTEX>.
- Kolukisa, Burcu, and Safa Barış. 2021. "Primary Immune Regulatory Disorders and Targeted Therapies." *Turkish Journal of Hematology* 38 (1): 1. <https://doi.org/10.4274/TJH.GALENOS.2021.2020.0724>.
- Kreins, Alexandra Y., Stefano Maio, and Fatima Dhalla. 2021. "Inborn Errors of Thymic Stromal Cell Development and Function." *Seminars in Immunopathology* 43 (1): 85–100. <https://doi.org/10.1007/S00281-020-00826-9/TABLES/1>.
- Labrosse, Roxane, Julia I. Chu, Myriam A. Armant, John K. Everett, Danilo Pellin, Niharika Kareddy, Andrew L. Frelinger, et al. 2023. "Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome." *Blood* 142 (15): 1281–96. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2022019117>.
- Lee, Seung Kyung, Min Jeong Lee, Hyo Jin Lee, Bu Kyung Kim, Young Bae Sohn, and Yoon-Sok Chung. 2013. "A Case of CATCH22 Syndrome Diagnosed in Postmenopausal Woman." *Journal of Bone Metabolism* 20 (1): 57. <https://doi.org/10.11005/JBM.2013.20.1.57>.
- Liese, J. G., V. Jendrossek, A. Jansson, Th Petropoulou, S. Kloos, M. Gahr, and B. H. Belohradsky. 1996. "Chronic Granulomatous Disease in Adults." *Lancet (London, England)* 347 (8996): 220–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90403-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90403-1).
- Lim, Hye Kyung, Mikko Seppänen, Timo Hautala, Michael J. Ciancanelli, Yuval Itan, Fabien G. Lafaille, William Dell, et al. 2014. "TLR3 Deficiency in Herpes Simplex Encephalitis: High Allelic Heterogeneity and Recurrence Risk." *Neurology* 83 (21): 1888–97. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000999/SUPPL_FILE/TABLES_E-1-2.PDF.
- Litzman, Jiří, I. Ševčíková, D. Štikarovská, Z. Pikulová, A. Pazdírková, and J. Lokaj. 2000. "IgA Deficiency in Czech Healthy Individuals and Selected Patient Groups." *International Archives of Allergy and Immunology* 123 (2): 177–80. <https://doi.org/10.1159/000024438>.
- Macedo, Ana Catarina Lunz, and Lourdes Isaac. 2016. "Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of Early Components of the Complement Classical Pathway." *Frontiers in Immunology* 7 (FEB): 171185. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2016.00055/BIBTEX>.
- Mahdavi, Fatemeh Sadat, Mohammad Keramatipour, Sarina Ansari, Samin Sharafian, Arezou Karamzade, and Marzieh Tavakol. 2021. "X-Linked SCID with a Rare Mutation." *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* 17 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13223-021-00605-7/FIGURES/4>.
- Markert, M. Louise, Marcella Sarzotti, Daniel A. Ozaki, Gregory D. Sempowski, Maria E. Rhein, Laura P. Hale, Francoise Le Deist, et al. 2003. "Thymus Transplantation in Complete DiGeorge Syndrome: Immunologic and Safety Evaluations in 12 Patients." *Blood* 102 (3): 1121–30. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2002-08-2545>.
- Masternak, Krzysztof, Emmanuèle Barras, Madeleine Zufferey, Bernard Conrad, Garry

- Corthals, Ruedi Aebersold, Jean Charles Sanchez, Denis F. Hochstrasser, Bernard Mach, and Walter Reith. 1998. "A Gene Encoding a Novel RFX-Associated Transactivator Is Mutated in the Majority of MHC Class II Deficiency Patients." *Nature Genetics* 20 (3): 273–77. <https://doi.org/10.1038/3081>.
- McDermott, Michael F., Ivona Aksentijevich, Jérôme Galon, Elizabeth M. McDermott, B. William Ogunkolade, Michael Centola, Elizabeth Mansfield, et al. 1999. "Germline Mutations in the Extracellular Domains of the 55 KDa TNF Receptor, TNFR1, Define a Family of Dominantly Inherited Autoinflammatory Syndromes." *Cell* 97 (1): 133–44. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7).
- McDonald-McGinn, Donna M., Kathleen E. Sullivan, Bruno Marino, Nicole Philip, Ann Swillen, Jacob A.S. Vorstman, Elaine H. Zackai, et al. 2015. "22q11.2 Deletion Syndrome." *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1 1 (1): 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.71>.
- Melchers, Fritz. 2015. "Checkpoints That Control B Cell Development." *The Journal of Clinical Investigation* 125 (6): 2203–10. <https://doi.org/10.1172/JCI78083>.
- Miano, Maurizio, Alice Grossi, Gianluca Dell’Orso, Marina Lanciotti, Francesca Fioredda, Elena Palmisani, Tiziana Lanza, et al. 2021. "Genetic Screening of Children with Marrow Failure. The Role of Primary Immunodeficiencies." *American Journal of Hematology* 96 (9): 1077–86. <https://doi.org/10.1002/AJH.26242>.
- Milito, Cinzia, Federica Pulvirenti, Francesco Cinetto, Vassilios Lougaris, Annarosa Soresina, Antonio Pecoraro, Alessandra Vultaggio, et al. 2019. "Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial on Low-Dose Azithromycin Prophylaxis in Patients with Primary Antibody Deficiencies." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 144 (2): 584-593.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.051>.
- Miller, Holly K., Thomas M. Braun, Terri Stillwell, Andrew C. Harris, Sung Choi, James Connelly, Daniel Couriel, et al. 2017. "Infectious Risk Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Complicated by Acute Graft-Versus-Host Disease." *Biology of Blood and Marrow Transplantation : Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 23 (3): 522. <https://doi.org/10.1016/J.BBMT.2016.12.630>.
- Milota, Tomas, Jitka Smetanova, Aneta Skotnicova, Michal Rataj, Jan Lastovicka, Hana Zelena, Zuzana Parackova, et al. 2023. "Clinical Outcomes, Immunogenicity, and Safety of BNT162b2 Vaccine in Primary Antibody Deficiency." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 11 (1): 306-314.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2022.10.046>.
- Mudde, Anne C.A., Claire Booth, and Rebecca A. Marsh. 2021. "Evolution of Our Understanding of XIAP Deficiency." *Frontiers in Pediatrics* 9 (June): 660520. <https://doi.org/10.3389/FPED.2021.660520/BIBTEX>.
- Negroni, Anna, Maria Pierdomenico, Salvatore Cucchiara, and Laura Stronati. 2018. "NOD2 and Inflammation: Current Insights." *Journal of Inflammation Research* 11 (February): 49–60. <https://doi.org/10.2147/JIR.S137606>.
- Nesargikar, Prabhu, B. Spiller, and R. Chavez. 2012. "The Complement System: History, Pathways, Cascade and Inhibitors." *European Journal of Microbiology & Immunology* 2 (2): 103–11. <https://doi.org/10.1556/EUJMI.2.2012.2.2>.

- Ng, Khuen Foong, Anu Goenka, Florence Manyika, and Jolanta Bernatoniene. 2023. "The Multifaceted Syndromic Primary Immunodeficiencies in Children." *Journal of Clinical Medicine* 12 (15): 4964. <https://doi.org/10.3390/JCM12154964/S1>.
- Niederwieser, Dietger, Helen Baldomero, Yoshiko Atsuta, Mahmoud Aljurf, Adriana Seber, Hildegard T. Greinix, Mickey Koh, et al. 2019. "One and Half Million Hematopoietic Stem Cell Transplants (HSCT). Dissemination, Trends and Potential to Improve Activity By Telemedicine from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT)." *Blood* 134 (Supplement_1): 2035–2035. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2019-125232>.
- Nielsen, Bibi Uhre, Camilla Heldbjerg Drabe, Mike Bogetofte Barnkob, Isik Somuncu Johansen, Anne Kirstine Kronborg Hansen, Anna Christine Nilsson, and Line Dahlerup Rasmussen. 2022. "Antibody Response Following the Third and Fourth SARS-CoV-2 Vaccine Dose in Individuals with Common Variable Immunodeficiency." *Frontiers in Immunology* 13 (July): 934476. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2022.934476/BIBTEX>.
- Nourizadeh, Maryam, Leila Shakerian, Stephan Borte, Mohammadreza Fazlollahi, Mohsen Badalzadeh, Massoud Houshmand, Zahra Alizadeh, et al. 2018. "Newborn Screening Using TREC/KREC Assay for Severe T and B Cell Lymphopenia in Iran." *Scandinavian Journal of Immunology* 88 (2): e12699. <https://doi.org/10.1111/SJI.12699>.
- Nowak-Wegrzyn, Anna, Thomas O. Crawford, Jerry A. Winkelstein, Kathryn A. Carson, and Howard M. Lederman. 2004. "Immunodeficiency and Infections in Ataxia-Telangiectasia." *The Journal of Pediatrics* 144 (4): 505–11. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDS.2003.12.046>.
- Oksenhendler, Eric, Laurence Gérard, Claire Fieschi, Marion Malphettes, Gael Mouillot, Roland Jaussaud, Jean François Viallard, et al. 2008. "Infections in 252 Patients with Common Variable Immunodeficiency." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 46 (10): 1547–54. <https://doi.org/10.1086/587669>.
- Oliveira, João B., and Thomas A. Fleisher. 2010. "Laboratory Evaluation of Primary Immunodeficiencies." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125 (2 Suppl 2): S297. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2009.08.043>.
- Orange, Jordan S., Elham M. Hossny, Catherine R. Weiler, Mark Ballou, Melvin Berger, Francisco A. Bonilla, Rebecca Buckley, et al. 2006. "Use of Intravenous Immunoglobulin in Human Disease: A Review of Evidence by Members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 117 (4 Suppl). <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2006.01.015>.
- Park, Jae Hyon, Keum Hwa Lee, Bokyoung Jeon, Hans D. Ochs, Joon Suk Lee, Heon Yung Gee, Seeun Seo, et al. 2020. "Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome: A Systematic Review." *Autoimmunity Reviews* 19 (6). <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2020.102526>.
- Phan, Liem Minh, and Abdol Hossein Rezaeian. 2021. "ATM: Main Features, Signaling Pathways, and Its Diverse Roles in DNA Damage Response, Tumor Suppression, and

- Cancer Development.” *Genes* 2021, Vol. 12, Page 845 12 (6): 845. <https://doi.org/10.3390/GENES12060845>.
- Picard, Capucine, Horst Von Bernuth, Pegah Ghandil, Maya Chrabieh, Ofer Levy, Peter D. Arkwright, Douglas McDonald, et al. 2010. “Clinical Features and Outcome of Patients with IRAK-4 and MyD88 Deficiency.” *Medicine* 89 (6): 403–25. <https://doi.org/10.1097/MD.0B013E3181FD8EC3>.
- Poletti, Valentina, Sabine Charrier, Guillaume Corre, Bernard Gjata, Alban Vignaud, Fang Zhang, Michael Rothe, et al. 2018. “Preclinical Development of a Lentiviral Vector for Gene Therapy of X-Linked Severe Combined Immunodeficiency.” *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development* 9 (June): 257–69. <https://doi.org/10.1016/J.OMTM.2018.03.002>.
- Quinti, Isabella, Annarosa Soresina, Giuseppe Spadaro, Silvana Martino, Simona Donnanno, Carlo Agostini, Pignata Claudio, et al. 2007. “Long-Term Follow-up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency.” *Journal of Clinical Immunology* 27 (3): 308–16. <https://doi.org/10.1007/S10875-007-9075-1/METRICS>.
- Resnick, Elena S., Erin L. Moshier, James H. Godbold, and Charlotte Cunningham-Rundles. 2012. “Morbidity and Mortality in Common Variable Immune Deficiency over 4 Decades.” *Blood* 119 (7): 1650–57. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2011-09-377945>.
- Rigaud, Stéphanie, Marie Claude Fondanèche, Nathalie Lambert, Benoit Pasquier, Véronique Mateo, Pauline Soulas, Lionel Galicier, et al. 2006. “XIAP Deficiency in Humans Causes an X-Linked Lymphoproliferative Syndrome.” *Nature* 2006 444:7115 444 (7115): 110–14. <https://doi.org/10.1038/nature05257>.
- Roberts, Joseph L., Jens Peter H. Lauritsen, Myriah Cooney, Roberta E. Parrott, Elisa O. Sajaroff, Chan M. Win, Michael D. Keller, et al. 2007. “T–B+NK+ Severe Combined Immunodeficiency Caused by Complete Deficiency of the CD3 ζ Subunit of the T-Cell Antigen Receptor Complex.” *Blood* 109 (8): 3198–3206. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-08-043166>.
- Rosales, Carlos, and Eileen Uribe-Querol. 2017. “Phagocytosis: A Fundamental Process in Immunity.” *BioMed Research International* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9042851>.
- S, Pashangzadeh, Delavari S, Shad TM, Salami F, Rasouli SE, Yazdani R, Mahdavian SA, et al. 2023. “Non-Infectious Complications in B-Lymphopenic Common Variable Immunodeficiency.” *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 33 (4). <https://doi.org/10.18176/JIACI.0902>.
- Salam, Md Abdus, Md Yusuf Al-Amin, Moushumi Tabassoom Salam, Jogendra Singh Pawar, Naseem Akhter, Ali A. Rabaan, and Mohammed A.A. Alqumber. 2023. “Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health.” *Healthcare (Basel, Switzerland)* 11 (13). <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE11131946>.
- Sandomenico, Annamaria, Valeria Severino, Angela Chambery, Annalia Focà, Giuseppina Focà, Claudio Farina, and Menotti Ruvo. 2013. “A Comparative Structural and Bioanalytical Study of IVIG Clinical Lots.” *Molecular Biotechnology* 54 (3): 983–95.

<https://doi.org/10.1007/S12033-013-9655-7>.

- Sarkadi, Adrien Katalin, Szilvia Taskó, Gabriella Csorba, Beáta Tóth, Melinda Erdős, and László Maródi. 2014. “Autoantibodies to IL-17A May Be Correlated with the Severity of Mucocutaneous Candidiasis in APECED Patients.” *Journal of Clinical Immunology* 34 (2): 181–93. <https://doi.org/10.1007/S10875-014-9987-5/METRICS>.
- Segundo, Gesmar Rodrigues Silva, and Antonio Condino-Neto. 2021. “Treatment of Patients with Immunodeficiency: Medication, Gene Therapy, and Transplantation.” *Jornal de Pediatria* 97 (Suppl 1): S17. <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2020.10.005>.
- Seidel, Markus G., Gerhard Kindle, Benjamin Gathmann, Isabella Quinti, Matthew Buckland, J. van Montfrans, Raphael Scheible, et al. 2019. “The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 7 (6): 1763–70. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>.
- Selenius, Jannica S., Timi Martelius, Sampsa Pikkarainen, Sanna Siitonen, Eero Mattila, Risto Pietikäinen, Pekka Suomalainen, et al. 2017. “Unexpectedly High Prevalence of Common Variable Immunodeficiency in Finland.” *Frontiers in Immunology* 8 (SEP): 289413. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01190/BIBTEX>.
- Şentürk, Gizem, Yuk Yin Ng, Sevgi Bilgiç Eltan, Dilek Başer, Ismail Ogulur, Didem Altındirek, Sinem Firtına, et al. 2022. “Determining T and B Cell Development by TREC/KREC Analysis in Primary Immunodeficiency Patients and Healthy Controls.” *Scandinavian Journal of Immunology* 95 (3): e13130. <https://doi.org/10.1111/SJI.13130>.
- Shearer, William T., Thomas A. Fleisher, Rebecca H. Buckley, Zuhair Ballas, Mark Ballou, R. Michael Blaese, Francisco A. Bonilla, et al. 2014. “Recommendations for Live Viral and Bacterial Vaccines in Immunodeficient Patients and Their Close Contacts.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133 (4): 961–66. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2013.11.043>.
- Shibata, Atsushi, and Penny A. Jeggo. 2021. “ATM’s Role in the Repair of DNA Double-Strand Breaks.” *Genes* 2021, Vol. 12, Page 1370 12 (9): 1370. <https://doi.org/10.3390/GENES12091370>.
- Slade, Charlotte A., Julian J. Bosco, Tran Binh Giang, Elizabeth Kruse, Robert G. Stirling, Paul U. Cameron, Fiona Hore-Lacy, et al. 2018. “Delayed Diagnosis and Complications of Predominantly Antibody Deficiencies in a Cohort of Australian Adults.” *Frontiers in Immunology* 9 (MAY): 344438. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2018.00694/BIBTEX>.
- Smith, Tukisa D., and Charlotte Cunningham-Rundles. 2018. “Detection of Anti-Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies in Immunoglobulin Products.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 6 (1): 260–61. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2017.04.042>.
- Speckmann, C., K. Lehmberg, M. H. Albert, R. B. Damgaard, M. Fritsch, M. Gyrd-Hansen, A. Rensing-Ehl, et al. 2013. “X-Linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP) Deficiency: The Spectrum of Presenting Manifestations beyond Hemophagocytic Lymphohistiocytosis.” *Clinical Immunology* 149 (1): 133–41. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2013.07.004>.

- Stepensky, Polina, Baerbel Keller, Oded Shamriz, Adeeb NaserEddin, Nisreen Rumman, Michael Weintraub, Klaus Warnatz, Orly Elpeleg, and Yaacov Barak. 2016. “Deep Intronic Mis-Splicing Mutation in JAK3 Gene Underlies T-B+NK- Severe Combined Immunodeficiency Phenotype.” *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 163 (February): 91–95. <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2016.01.001>.
- Szczawinska-Poplonyk, Aleksandra, Zdzislawa Kycler, Barbara Pietrucha, Edyta Heropolitanska-Pliszka, Anna Breborowicz, and Karolina Gerreth. 2011. “The Hyperimmunoglobulin E Syndrome--Clinical Manifestation Diversity in Primary Immune Deficiency.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6 (1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-76>.
- Tangye, Stuart G., Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Charlotte Cunningham-Rundles, Jose Luis Franco, Steven M. Holland, Christoph Klein, et al. 2022. “Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.” *Journal of Clinical Immunology* 42 (7): 1473–1507. <https://doi.org/10.1007/S10875-022-01289-3>.
- Tangye, Stuart, and Fabienne Mackay. 2006. “B Cells and Autoimmunity.” *The Autoimmune Diseases, Fourth Edition*, January, 139–56. <https://doi.org/10.1016/B978-012595961-2/50014-7>.
- Tartibi, Hana M., Michael S. Hershfield, and Sami L. Bahna. 2016. “A 24-Year Enzyme Replacement Therapy in an Adenosinedeaminase-Deficient Patient.” *Pediatrics* 137 (1). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-2169/52908>.
- Thorarinsdottir, Katrin, Alessandro Camponeschi, Charlotte Jonsson, Karin Granhagen Önnheim, Jenny Nilsson, Kristina Forslind, Marcella Visentini, Lennart Jacobsson, Inga Lill Mårtensson, and Inger Gjertsson. 2019. “CD21-/Low B Cells Associate with Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients.” *Scandinavian Journal of Immunology* 90 (2): e12792. <https://doi.org/10.1111/SJI.12792>.
- Townsley, Danielle M., Bogdan Dumitriu, and Neal S. Young. 2014. “Bone Marrow Failure and the Telomeropathies.” *Blood* 124 (18): 2775–83. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2014-05-526285>.
- Tuijnenburg, Paul, Hana Lango Allen, Siobhan O. Burns, Daniel Greene, Machiel H. Jansen, Emily Staples, Jonathan Stephens, et al. 2018. “Loss-of-Function Nuclear Factor KB Subunit 1 (NFKB1) Variants Are the Most Common Monogenic Cause of Common Variable Immunodeficiency in Europeans.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 142 (4): 1285–96. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2018.01.039>.
- Vladyka, Ondrej, Petra Vrabcova, Michaela Reiterova, Zuzana Parackova, Robert Haesler, Anna Sediva, Tomas Kalina, and Adam Klocperk. 2023. “Th1/Interferon- γ Bias in 22q11.2 Deletion Syndrome Is Driven by Memory T Cells and Exacerbated by IL-7.” *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)* 256 (November). <https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2023.109793>.
- Vucic, Domagoj. 2018. “XIAP at the Crossroads of Cell Death and Inflammation.” *Oncotarget* 9 (44): 27319–20. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.25363>.
- Welte, Karl, and Cornelia Zeidler. 2009. “Severe Congenital Neutropenia.” *Hematology/Oncology Clinics of North America* 23 (2): 307–20. <https://doi.org/10.1016/J.HOC.2009.01.013>.

- Wilder, Philippe van, Irina Odnoletkova, Mehdi Mouline, and Esther de Vries. 2021. "Immunoglobulin Replacement Therapy Is Critical and Cost-Effective in Increasing Life Expectancy and Quality of Life in Patients Suffering from Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID): A Health-Economic Assessment." *PLOS ONE* 16 (3): e0247941. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0247941>.
- Wood, P. 2009. "Primary Antibody Deficiency Syndromes." *Annals of Clinical Biochemistry* 46 (2): 99–108. https://doi.org/10.1258/ACB.2008.008175/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1258_ACB.2008.008175-FIG1.JPEG.
- Xu, Yuanda, Qi Qing, Xuesong Liu, Sibe Chen, Ziyi Chen, Xuefeng Niu, Yaxia Tan, et al. 2016. "Bruton's Agammaglobulinemia in an Adult Male Due to a Novel Mutation: A Case Report." *Journal of Thoracic Disease* 8 (10): E1207–12. <https://doi.org/10.21037/JTD.2016.10.12>.
- Yagi, Hisato, Yoshiyuki Furutani, Hiromichi Hamada, Takashi Sasaki, Shuichi Asakawa, Shinsei Minoshima, Fukiko Ichida, et al. 2003. "Role of TBX1 in Human Del22q11.2 Syndrome." *Lancet* 362 (9393): 1366–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14632-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14632-6).
- Yang, Linlin, Claire Booth, Carsten Speckmann, Markus G. Seidel, Austen J.J. Worth, Gerhard Kindle, Arjan C. Lankester, et al. 2022. "Phenotype, Genotype, Treatment, and Survival Outcomes in Patients with X-Linked Inhibitor of Apoptosis Deficiency." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 150 (2): 456–66. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.10.037>.
- Yarmohammadi, Hale, Lissette Estrella, John Doucette, and Charlotte Cunningham-Rundles. 2006. "Recognizing Primary Immune Deficiency in Clinical Practice." *Clinical and Vaccine Immunology* 13 (3): 329. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.3.329-332.2006>.
- Yel, Leman. 2010. "Selective IgA Deficiency." *Journal of Clinical Immunology* 30 (1): 10–16. <https://doi.org/10.1007/S10875-009-9357-X/FIGURES/1>.
- Zelm, Menno C. van, Mirjam van der Burg, Anton W. Langerak, and Jacques J.M. van Dongen. 2011. "PID Comes Full Circle: Applications of V(D)J Recombination Excision Circles in Research, Diagnostics and Newborn Screening of Primary Immunodeficiency Disorders." *Frontiers in Immunology* 2 (MAY). <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2011.00012>.

Internetové zdroje (INTZ):

- 1.) PID – Databáze primárních imunodeficiencí. *Registry*. Online. Dostupné z: <https://www.registry.cz/index.php?pg=registry&prid=53>. [citováno 2024-04-10].
- 2.) ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of IEI. *ESID*. Online. Dostupné z: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. [citováno 2024-04-11].
- 3.) Odběry, transplantace. *Český národní registr dárců dřeně*. Online. Dostupné z: <https://www.registr.kostnidren.cz/o-registru/aktualni-cisla/odbery-transplantace/>. [citováno 2024-05-10].

- 4.) ESID Registry – Common Variable Immunodeficiency (CVI) diagnosis criteria. *ESID*. Online. Dostupné z: <https://esid.org/Education/Common-Variable-Immunodeficiency-CVI-diagnosis-criteria> . [citováno 2024-04-18].
- 5.) The suppressive Nature of Regulatory T cells and Their roles in Cancer and Diseases. *IQ Biosciences*. Online. Dostupné z: <https://iqbiosciences.com/blog/the-suppressive-nature-of-regulatory-t-cells-and-their-roles-in-cancer-and-diseases/>. [citováno 2024-01-10].
- 6.) Clinical Trials – Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of MAS825 in Patients With Monogenic IL-18 Driven Autoinflammatory Diseases, Including NLRC4-GOF, XIAP Deficiency, or CDC42 Mutations (MAster-1). *Clinical Trials.gov*. Online. Dostupné z: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641442>. [citováno 2024-05-11].