

TRAPS, CAPS). Príkladom ochorenia, ktoré má črty ako autoimunitného, tak autoinflatného ochorenia, je napr. reumatoidná artritída (7).

Napriek pokračujúcemu výskumu v oblasti genetickej podstaty autoinflatných ochorení, stále zostáva veľká populácia pacientov, predstavujúca dokonca 50–60 %, u ktorých sa nepodarilo identifikovať patogenetickú mutáciu v génoch zapojených do autoinflatácie (8). S touto skutočnosťou sa stretávame predovšetkým v dospeljej populácii pacientov. Príčinou môže byť tzv. somatický mozaicizmus. Ten je definovaný ako prítomnosť 2 geneticky odlišných populácií buniek v rámci jedného jedinca. Mutácia v tomto prípade vzniká po vzniku zygoty a môže postihovať určitú časť alebo podskupinu buniek (9). Tanaka vo svojej štúdií identifikoval somatický mozaicizmus ako príčinu syndrómu CINCA u 18 z 26 pacientov, ktorých vzorky boli pri konvenčnom Sangerovom sekvenovaní bez nálezu mutácie (10). Nájsť a diagnostikovať pacientov so somatickým mozaicizmom v každodennej praxi je výzvou. Títo pacienti majú variabilné príznaky a symptómy. Okrem toho identifikácia somatického mozaicizmu je technicky a finančne náročný proces.

Inflatazóm

Vrodená imunita je charakteristická svojou „nešpecifickosťou“ a schopnosťou rýchlej odpovede. Nešpecifický imunitný systém rozpoznáva a rýchlo reaguje na približne 1 000 konzervovaných proteínov a nukleových kyselín. Tieto tzv. molekulárne vzorce patogénnosti mikroorganizmov (Pathogen Associated Molecular Patterns – PAMP) – napr. lipopolysacharid alebo peptidoglykán – sú biochemicky odlišné od proteínov hostiteľa, ktorý ich identifikuje pomocou receptorov skupiny Toll (Toll-like receptors) na povrchu bunky.

Existujú aj molekulárne vzorce nebezpečnosti či ohrozenia (Damage Associated Molecular Patterns – DAMP). V bunke tak fungujú napr. ATP (adenozíntrifosfát) alebo kryštalizovaná kyselina močová. Sú rozpoznávané intracelulárnymi receptormi známymi ako NLR (NOD like Receptors).

Kľúčové postavenie v patogenéze autoinflatácie má inflamazóm. Tento termín použili prvýkrát Martinon et al (2006) a súbežne s ním Srinivasula et al v roku 2002 a označuje cytoplazmatický multiproteínový komplex, ktorý vzniká po rozpoznaní molekúl ohrozenia (DAMP) vnútrobunkovými receptormi skupiny NLR (2). Každý inflamazóm je tvorený senzorovým proteínom (zo skupiny NLR alebo nonNLR) a efektorovým proteínom (kaspáza 1 tiež známa ako IL1 konvertujúci enzým) (2). V niektorých modeloch sú zahrnuté aj šaperóny (napr. proteíny teplotného šoku), ktoré stabilizujú proteínové interakcie. Väčšina inflamazómov obsahuje aj adaptorový proteín známy ako ASC (Apoptosis Associated Speck like Protein Containing a CARD). Ten vedie k rýchlej tvorbe helikálnych a vláknitých štruktúr, ktoré sú pozorovateľné mikroskopom vo vnútri cytoplazmy alebo aj v extracelulárnom priestore, z čoho vyplýva možnosť ich vplyvu na susediace bunky (2).

Po aktivácii sa inflamazóm viaže na prokaspázu 1 a spúšťa jej autokatalytické štiepenie na podjednotky (11). Aktivovaná kaspáza okrem iného štiepi tiež pro-IL1 β na IL1 β , pro-IL18 na IL18, ktorý indukuje sekréciu IFN γ (interferón γ) a aktiváciu NK (natural killer) buniek (12), štiepenie a inakti-

váciu IL33 (13), fragmentáciu DNA a tvorbu pórov v bunkovej membráne (14), inhibíciu glykolytických enzýmov (15), aktiváciu biosyntézy lipidov (16) a sekréciu mediátorov reparácie tkaniva. Aktivácia inflamazómu vedie tiež k typu bunkovej smrti, ktorá sa nazýva pyroptóza (17). Pri pyroptóze kaspáza 1 štiepi výkonný proteín Gasdermin D, ktorý je zodpovedný za tvorbu pórov v bunkovej membráne a uvoľnenie prozápalových cytoínov IL1 β a IL18. Definitívnym výsledkom aktivácie inflamazómu je akútny zápal mediovaný potentnými cytokínmi IL1 β a IL18 a pyroptotická smrť bunky, ktorá tiež prispieva k lokálnemu zápalu v tkanive (18).

Každá DAMP molekula spúšťa tvorbu inflamazómu iného zloženia. NLRP1 spôsobuje citlivosť makrofágov voči toxínu antraxu. Aktivácia oligomerizácie NLRP3 môže byť spustená veľkým počtom podnetov – nízkou koncentráciou intracelulárneho draslíka (19), vírusom chrípky (20), gonokokom (21), bakteriálnymi toxínmi (22) a najmä kryštalickými endogénnymi molekulami (cholesterol, urát sodný) (23). Anorganické častice ako sú oxid titaničitý, oxid kremičitý a azbest tiež vyvolávajú odpoveď inflamazómu (24). Toxíny spôsobujúce perforáciu bunkovej membrány vedú k influxu kálie a toxínov do bunky a priamo aktivujú NLRP3 (25). NLRC4 je aktivovaný baktériami. Mimo rodiny NLR stojí inflamazóm AIM2 (Absent In Melanoma 2), ktorý rozpoznáva cudziu DNA (vírusová, bakteriálna, aberantná hostiteľova DNA).

Mutácie v génoch, ktoré kódujú komponenty inflamazómu, vedú ku hyperaktivácii alebo konštantnej aktivácii inflamazómu v neprítomnosti typických spúšťačov (2).

Monogénové ochorenia

Monogénové ochorenia spadajúce pod klasické periodické horúčky sú najdlhšie známe a najlepšie charakterizované z celej skupiny autoinflatných syndrómov. Prinášame krátku informáciu o jednotlivých ochoreniach.

Familiárna stredomorská horúčka

Familiárna stredomorská horúčka (Familial Mediterranean Fever – FMF) je autozómovo recesívne, event. pseudo-autozómovo dominantne dedičné ochorenie opísané v roku 1958 a patrí medzi najčastejšie periodické horúčky na svete. Jej vysoký výskyt je viazaný na etnický pôvod z oblasti Stredomoria (Arabi, Turci, aškenázski Židia, Arméni), ale opisuje sa aj u jedincov kaukazskej populácie alebo v akejkoľvek inej etnickej skupine (3). Prvé publikácie o pacientoch identifikovaných v Českej a Slovenskej republike pochádzajú od prof. Šedivej a doc. Dallosa z roku 2014 (26–28). Ochorenie je spôsobené mutáciou v géne MEFV, ktorý

Tab. 2. Tel Hashomer kritériá pre familiárnu stredomorskú horúčku

veľké kritériá	opakované horúčky sprevádzané peritonitídou, synovitídou alebo pleuritídou amyloidóza typu AA bez inej predisponujúcej príčiny priaznivá odpoveď na liečbu kolchicínom
malé kritériá	opakované horúčky erysipeloidný erytém FMF u príbuzného
Definitívna diagnóza = 2 veľké kritériá alebo 1 veľké a 2 malé kritériá	
Pravdepodobná diagnóza = 1 veľké a 1 malé kritérium	