

## Úvod

Imunitní systém představuje základní homeostatický systém organismu, který se podílí na udržení jeho rovnováhy. Mezi jeho základní funkce patří obranyschopnost, autotolerance a imunitní dohled nad rozvojem maligního bujení. Nedostatečná, nadměrná nebo jinak porušená funkce jednotlivých složek imunitního systému vede k rozvoji imunodeficitních, autoimunitních, alergických nebo nádorových onemocnění. Imunodeficiencie představují imunopatologické stavy, pro které je charakteristická snížená schopnost adekvátně reagovat na původce infekčních onemocnění a bránit rozvoji maligního bujení. Tento stav může být způsoben vrozenými genetickými faktory (primární imunodeficiencie) nebo nastává druhotně v důsledku infekčních či chronických onemocnění nebo jejich léčby (sekundární imunodeficiencie).

Pojem „primární imunodeficiencie (PID)“ začal v posledních letech nahrazován termínem „vrozené poruchy imunity (IEIs)“. Toto novější označení lépe vystihuje skutečnost, že se u těchto onemocnění kromě snížené funkce imunitního systému vyskytuje také jeho dysregulace, což může vést k rozvoji autoimunitních, autoinflamatorních, alergických nebo maligních komplikací. Ačkoli jsou jednotlivá onemocnění z této skupiny považována většinou za vzácná, přesné odhady celkové prevalence PID/IEIs chybí. Dle systematického přehledu vycházejícího z publikovaných dat PID/IEIs registrů je prevalence těchto onemocnění odhadována na 1 případ na 8 500–100 000 obyvatel (1). Nicméně se předpokládá, že frekvence těchto onemocnění je ve skutečnosti mnohem vyšší a že mohou postihovat až 1 % světové populace (2). Pro větší přehlednost byla tato onemocnění rozčleněna do deseti základních kategorií dle typu poruchy funkce imunitního systému, přičemž některé kategorie jsou rozděleny do dalších podkategorií (Tab. 1). Nejvýznamnější skupinou jsou převážně protilátkové deficiencie, které tvoří více než polovinu všech vrozených poruch imunitního systému.

V posledních desetiletích dochází k dynamickému rozvoji diagnostiky a terapie těchto onemocnění. Za nejvýznamnější pokroky na poli PID/IEIs můžeme považovat rozvoj genetické diagnostiky, zavedení screeningového vyšetření PID/IEIs u novorozenců, stejně tak jako nové terapeutické přístupy včetně genové terapie.

## Pokroky v genetické diagnostice vrozených poruch imunitního systému

V dnešní době představuje genetické testování základní součást diagnostického procesu u pacientů s PID/IEIs. Molekulárně genetická analýza s nálezem kauzální mutace znamená definitivní potvrzení diagnózy. Navíc znalost konkrétního genotypu umožňuje genetické poradenství v rodině včetně stanovení rizika narození dalšího postiženého dítěte a s tím související možnost prenatální nebo předimplantační diagnostiky. Genetická diagnostika dnes disponuje různými metodami sekvenování DNA, mezi které patří Sangerova metoda sekvenování jednotlivých genů, cílené sekvenování nové generace (tNGS), sekvenování celého exomu (WES) nebo sekvenování celého genomu (WGS) (3). Výběr konkrétní metody závisí na klinickém obrazu daného pacienta a z něho odvozené diferenciální diagnostiky PID/IEIs. Kromě klasických genetických metod se objevuje řada nových technologií, mezi které patří například optické mapování genomu, sekvenování genomu jed-

notlivých buněk, aplikace umělé inteligence pro analýzu a interpretaci genetických dat a další (3). Nicméně s obrovským pokrokem v genetické diagnostice pacientů s PID/IEIs přichází do popředí také některé výzvy, které souvisí zejména s rostoucím množstvím genetických dat získaných od konkrétního pacienta. Jedná se především o klinickou interpretaci variant genu neznámého významu (3). Použití nových technologií přinese v blízké době ještě podrobnější vhled do etiologie PID/IEIs, což umožní vývoj cílené terapie. Na druhou stranu je třeba si uvědomit, že navzdory pokrokům v genetické diagnostice se u některých pacientů s příznaky svědčícími pro PID/IEIs nedaří v daném čase identifikovat příčinnou genetickou mutaci, takže negativní nález genetického vyšetření nevyklučuje diagnózu PID/IEIs.

## Novorozenecký screeningový program těžké kombinované imunodeficiencie (SCID) v České republice

Časná diagnostika a léčba závažných poruch imunitního systému umožňuje předcházet rozvoji fatálních infekčních komplikací nebo nevratnému postižení organismu opakovanými infekcemi a rozvojem přidružených komplikací. Nejúčinnější a mnohdy jedinou kurativní procedurou je časně provedení transplantace hematopoetických krevních buněk (HSCT). To platí zejména o diagnóze těžké kombinované imunodeficiencie (SCID), která se rozvíjí v důsledku defektu v diferenciaci hematopoetických kmenových buněk do stadia zralých T lymfocytů, přičemž dle konkrétního genotypu jsou postiženy i další lymfoidní linie (4). Výsledkem je kombinovaná porucha imunitního systému v důsledku porušení buněčné i humorální imunitní odpovědi. Rozvoj fenotypu SCID může být způsoben poruchou jakéhokoli z více než 20 genů, které řídí diferenciaci a proliferaci vyzařalých lymfocytů (5).

Jednotlivé formy SCID jsou klasifikovány podle typu genetické poruchy a jejího vztahu k počtu a porušené funkci T lymfocytů, B lymfocytů nebo NK buněk. Klinické příznaky SCID odpovídají kompletnímu rozvratu imunitního systému a nastupují časně během několika týdnů

**Tab. 1.** Dělení vrozených poruch imunity do skupin dle IUIS klasifikace

<b>1</b>	<b>Imunodeficiencie postihující buněčnou i protilátkovou imunitu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ těžké kombinované imunodeficiencie definované CD3+ T lymfocytopenií (SCID)</li> <li>■ kombinované imunodeficiencie klinicky méně závažné oproti SCID</li> </ul>
<b>2</b>	<b>Kombinované imunodeficiencie asociované se syndromy</b>
<b>3</b>	<b>Převážně protilátkové imunodeficiencie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ hypogamaglobulinemie</li> <li>■ další protilátkové imunodeficiencie</li> </ul>
<b>4</b>	<b>Choroby spojené s imunitní dysregulací</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ hemofagocytující lymfohistiocytóza a náchylnost k EBV infekcím</li> <li>■ syndromy s autoimunitním postižením a ostatní</li> </ul>
<b>5</b>	<b>Vrozené poruchy počtu a funkce fagocytárních buněk</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ neutropenie</li> <li>■ defekty funkce fagocytárních buněk</li> </ul>
<b>6</b>	<b>Poruchy rezistence k infekcím a vrozené imunity</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ predispozice k virovým infekcím</li> <li>■ predispozice k bakteriálním, houbovým a parazitárním onemocněním</li> </ul>
<b>7</b>	<b>Autoinflamatorní onemocnění</b>
<b>8</b>	<b>Deficiencie komplementového systému</b>
<b>9</b>	<b>Selhání kostní dřeně</b>
<b>10</b>	<b>Fenokopie vrozených poruch imunitního systému</b>