

(CMC) způsobené STAT1 GOF a dalších pacientů s onemocněními charakterizovanými zvýšenou aktivací JAK/STAT signální dráhy (25). U JAK inhibitoru ruxolitinibu byla také prokázána účinnost u pacientů s hemofagocytující lymfohistiocytózou (HLH) (26). Inhibitory mTOR se ukázaly být účinné u pacientů s poruchou T regulačních lymfocytů, jako je IPEX syndrom (imunitní dysregulace, polyendokrinopatie, enteropatie, X-vázaný) (27) nebo autoimunitní polyglandulární syndrom (ALPS) (28). Inhibitory PI3K inhibitory společně s mTOR inhibitory je možné využít v terapii pacientů se syndromem aktivované fosfatidylinositol 3-kinázy (APDS) (29).

Novinky v kurativních možnostech léčby pacientů s PID/IEIs

Zatím nejrozšířenějším kurativním přístupem u pacientů se závažnými formami PID/IEIs je alogenní HSCT. Na rozdíl od HSCT prováděné z důvodu terapie maligního krevního onemocnění není cílem eradikace nádorové buněčné linie, ale navození rekonstituce imunitního systému dlouhodobým udržením stabilního dárcovského chimerismu, a tím pádem korekce klinického fenotypu pacienta (30). První úspěšná HSCT u pacienta s diagnózou SCID byla provedena v roce 1968 (8), přičemž v České republice se HSCT provádí od 90. let minulého století. Postupem času došlo k rozšíření portfolia závažných PID/IEIs vhodných k provedení HSCT o Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS), hyper-IgM syndrom (HIGM), familiární hemofagocytující lymfohistiocytózu (FHLH), X-vázané lymfoproliferativní onemocnění (XLP), chronickou granulomatózní chorobu (CGD), těžkou kongenitální neutropenii a některé další závažné kombinované imunodeficiencie (31). Dnes neexistují jednoznačné protokoly pro transplantaci většiny pacientů s PID/IEIs. Současná platná doporučení vycházejí z publikovaných dat a zkušeností expertů jednotlivých transplantčních center (31). K alogenní HSCT se většinou přistupuje u pacientů s diagnózou SCID nebo FHLH, zatímco u ostatních diagnóz se o provedení HSCT rozhoduje na základě jejich imunologických parametrů, závažnosti klinických projevů, míře aktuálního nebo očekávaného poškození vnitřních orgánů, ale také dostupnosti vhodného dárce (32). Je to dáno zejména širokou klinickou heterogenitou jednotlivých onemocnění a také nedostatkem prospektivních studií, které by přinesly jasné údaje ohledně úspěšnosti provedení HSCT a dalšího zdravotního vývoje těchto pacientů (33). I když během posledních let dochází k neustálé modifikaci přípravných myeloablačních režimů před provedením samotné HSCT ve smyslu používání co nejšetrnějších přístupů, má provádění HSCT u pacientů s PID/IEIs stále své limitace (34). Mezi ně patří například obtíže s nalezením HLA identického dárce, riziko odhojení štěpu nebo naopak rozvoje reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) nebo infekční komplikace. HSCT tedy stále představuje základní život zachraňující léčebný přístup, který sice zlepšuje vyhlídky na přežití pacientů, ale imunologické komplikace představují nejvýznamnější zdroj morbidit a potenciální mortality těchto pacientů (35).

Proto by u PID/IEIs pacientů s monogenní genetickou poruchou mohla být další kurativní nadějí genová terapie. Jedná se o moderní biomedicínskou metodu, která se zaměřuje na léčbu nebo prevenci onemocnění pomocí úpravy genetického materiálu pacienta.

Základem této terapie je vložení, odstranění nebo úprava specifických genů v buňkách pacienta, což může opravit genetické mutace způsobující dané onemocnění (36). Mezi základní přístupy genové terapie patří transdukcí genu pomocí virového vektoru (vložení nové kopie genu, která nahrazuje poškozený gen) a úprava genů (přímá modifikace genů v genomu). Transdukcí genu pomocí virového vektoru je možné provést dvěma způsoby. V případě tzv. ex vivo genové terapie jsou buňky nejprve odebrány z těla pacienta, geneticky upraveny v laboratoři a následně vráceny zpět do těla pacienta. Vektor nesoucí upravený gen je vpraven do prekurzorové nebo zárodečné buňky, takže se opravený gen nachází v dceřiných buňkách vznikajících proliferací mateřské buňky. Pro návrat do cirkulace pacienta je možné vybrat pouze ty buňky, které byly úspěšně geneticky upraveny, což snižuje riziko nežádoucích účinků. U in vivo genové terapie je genetický materiál dodán přímo do těla pacienta pomocí neintegračních virových vektorů, které jsou navrženy tak, aby cíleně infikovaly specifické buňky a zavedly do nich požadovaný upravený gen. Tento gen se dostává do dlouze žijících postmitotických nebo pomalu se dělících buněk a přetrvává v něm pouze po celý život dané buňky (36). Technologie genové editace je dosud nejúčinnější metodou pro provedení cílené změny sekvence DNA v buňce. Pomocí uměle připravených nukleáz (např. ZNF, TALEN, CRISPR-Cas) se na určených místech v genomu vytvářejí dvouřetězcové zlomy, což umožňuje úpravu poškozené části genu, přičemž následně jsou nastartovány přirozené endogenní buněčné procesy vedoucí k reparaci těchto zlomů. Pro léčbu mutací vedoucích ke ztrátě funkce určitého proteinu (LOF mutace) může být použita metoda transdukcí genu pomocí virového vektoru, zatímco v případě mutací genů vedoucích k nadprodukcí daného proteinu (GOF mutace) bude snad v budoucnu možné využít metodu genové editace (37).

Velkým průlomem v genové terapii pacientů s PID/IEIs byl rok 2016, kdy Evropská léková agentura (EMA) schválila přípravek StrimvelisTM pro genovou terapii pacientů s těžkou kombinovanou imunodeficiencí v důsledku deficitu enzymu adenosindeaminázy (ADA-SCID) (38). Tuto léčebnou modalitu je možné použít u těch pacientů s ADA-SCID, kteří nemohou podstoupit HSCT z důvodu nenalezení vhodného dárce. Jedná se ex vivo genovou terapii, při které jsou podávány autologní CD34+ kmenové buňky pacienta transdukovány retrovirovým vektorem, který kóduje humánní ADA cDNA sekvenci. Genová terapie sice vede k významnému zlepšení poruchy funkce imunitního systému těchto pacientů, ale neovlivní další přidružené komplikace, jako je ztráta sluchu nebo neurovývojový deficit (39). Genová terapie je v rámci probíhajících klinických hodnocení zkoušena u pacientů s dalšími formami SCID (X-vázaný SCID, Artemis SCID a RAG1 SCID), ale také u pacientů s WAS, CGD nebo deficitem leukocytárních integrinů typu 1 (LAD-1) (35). Použití genové editace bylo publikováno v preklinických studiích pacientů s diagnózou X-SCID, X-CGD, CD40L, CTLA4, XLP, RAG1 a WAS (35). S genovou terapií jsou spjata také jistá potenciální rizika. Zpočátku se u pacientů při užívání retrovirových vektorů objevovaly závažné komplikace, které spočívaly v rozvoji leukemie u některých léčených pacientů. Toto riziko se výrazně zmenšilo při přechodu na lentivirové vektory. Také genová editace může kromě jiného způsobit