

mutací pro onemocnění, která jsou obvykle popisována jako autozomálně recesivní, a u heterozygotních přenašečů mutací by tak neměla vést ke klinické manifestaci. Specifickou kapitolou jsou pak somatické mutace, které na rozdíl od mutací germinálních vznikají pouze v části imunitních buněk v průběhu života pacienta a jsou genetickými testy jen těžko odhalitelné. Vzhledem k extrémní finanční, časové i personální náročnosti funkčních testů, jimiž by tyto hraniční a nejasné nálezy bylo možné potvrdit či vyvrátit, je pak rozhodování o terapii a prognóze pacienta vždy podnětem k živé mezioborové diskuzi.

V České republice se významnou novinkou posledních let stalo zavedení pilotního programu novorozeneckého screeningu těžké kombinované imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID), které bylo spolu se screeningem spinální muskulární atrofie spuštěno od ledna roku 2022 po vzoru řady zemí EU. Program probíhá na dobrovolné bázi ve všech českých porodnicích a zapojuje se do něj cca 95 % všech rodiček, neboť vyšetření probíhá z rutinně odebírané suché kapky krve a neznamená tak pro dítě odběr navíc. Zastoupení T a B lymfocytů v periferní krvi je hodnoceno ve screeningových laboratořích v Praze a Brně pomocí kvantifikace excizních kroužků DNA TREC (T cell receptor excision circle) a KREC (kappa recombination excision circle) metodou PCR (polymerázové řetězové reakce). Pacienti s hraničními a patologickými nálezy jsou následně referováni do Ústavu imunologie ve FN Motol v Praze a na Pediatrickou kliniku FN Brno, kde jsou vyšetřeni specialisty v oboru klinické imunologie pomocí senzitivnějších a specifičtějších vyšetření přímo z čerstvé krve pacienta. Tento program již za první rok svého trvání identifikoval jednoho pacienta se SCID na podkladě mutace genu CD3E, který následně podstoupil transplantaci hematopoetických buněk kostní dřeně, pacienta s X-vázanou agamaglobulinemií, několik pacientů s autozomálně recesivní agamaglobulinemií, pacienty s DiGeorge syndromem a další. Všem těmto pacientům se tak dostane specializované (profylaktické či kauzální terapeutické) péče ještě před možným rozvojem infekčních komplikací, a tím výrazně stoupne kvalita jejich života.

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění představují velmi závažný a hlavně neustále narůstající populační zdravotní problém. Jejich výskyt celosvětově roste, někdy až zarážející rychlostí, a přes intenzivní výzkum a velké množství nových znalostí není jejich přesná podstata známa a kauzální léčba pro mnohá z těchto onemocnění je stále nedostupná. Patologie těchto onemocnění je velmi složitá a kromě vlastního zkoumání imunitní podstaty onemocnění je nutné zvažovat zdánlivě nesouvisějící okolnosti, jako je vliv životního prostředí, stravy, životního stylu a řady dalších vnějších vlivů a spouštěčů onemocnění. Jedním z nejdůležitějších bude i interakce s infekcemi, hlavně virovými, jak nám teď ukazuje i již zmíněná pandemie covidu-19 s autoimunitními komplikacemi zvláště ve formě nazývané long-covid. Na druhou stranu právě oblast autoimunitních onemocnění nejvíce profituje z rozvoje na poli terapií. Biologické terapie zasahují mnoho cílů zánětlivých reakcí, které jsou podkladem klinických příznaků. V oblasti autoimunitních onemocnění i pod vlivem účinku biologických terapií dochází též ke změně kategorizace. Stále existují orgánová a systémová autoimunitní

onemocnění, ale zvláště v oblasti systémových autoimunit se vyčlenila kategorie nazývaná IMIDs, Immune Mediated Inflammatory Diseases, kam spadá celé spektrum revmatologických onemocnění, dále prototyp systémové autoimunity systémový lupus erythematoses (SLE), neurologická a gastroenterologická zánětlivá autoimunitní onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza nebo nespecifické střevní záněty, řadí se sem ale i závažné formy astmatu a atopické dermatitidy. Účinnost biologických terapií je u těchto onemocnění jasně prokázána. Nyní již rutinně používaná blokáda TNF- α je posílena řadou originálních a bio-similárních přípravků. Terapie se v poslední době stává personalizovanou a cílí přesněji na dominantní patologické dráhy Th1, Th2 či Th17. Mezi cílové cytokiny patří zmiňovaný TNF- α (adalimumab, etanercept a další preparáty), dále signální dráhy zánětlivých cytokinů IL-1 (anakinra, canakinumab), IL-6 (tocilizumab), GM-CSF (otilimab), dráha IL-12 a IL-23 (ustekinumab), cytokiny IL-17 rodiny (secukinumab), cytokiny spojené s Th2 odpovědí, jako je IL-4, IL-5 a IL-13 (již zmiňovaný dupilumab, mepolizumab), cíleně je možné zasáhnout i IFN- γ (emapalumab) a další cytokiny spojené například s B lymfocyty. Do spektra možností terapie autoimunitních onemocnění nově přicházejí i další možnosti ve formě cílených blokátorů hlavně signálních molekul, jako jsou JAK inhibitory (ruxolitinib, baricitinib), v některých specifických situacích inhibitory fosfodiesterázy PDE4 (apremilast, využívaný u psoriázy) či blokátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (fingolimod, používaný u roztroušené sklerózy), blokátory cílící do oblasti B lymfocytů včetně BTK inhibitoru a další možnosti. Do celé oblasti postupně vstupují i možnosti buněčných terapií, jako jsou expandované T regulační buňky, CAR-T buňky, tolerogenní dendritické buňky a další možnosti, zatím ve formě klinických studií. Celé pole taktéž začíná profitovat z moderních možností analýzy dat, sofistikované informatiky a metod umělé inteligence, které pomohou nadále personalizovat léčebné postupy. Podobné přístupy, jako jsou buněčné terapie, se objevují i u orgánových autoimunit, jako je například diabetes 1. typu, a i zde se uplatňuje nebyvalý technický pokrok v personalizovaných možnostech longitudinálního monitorování pacientů spojených s řízenou aplikací moderních inzulínových preparátů. Moderní přístupy zahrnující komplexní genetické a imunologické diagnostické přístupy a analytické metody přinášejí také nové poznatky v odhalování příčin některých autoimunitních onemocnění, například u SLE je popsáno již několik genetických příčin vedoucích k poruchám regulace tolerančních procesů. Každé nahlédnutí do etiologie autoimunitních onemocnění umožňuje další zlepšení terapeutických přístupů.

Infekce a vrozená imunita

Celosvětová pandemie viru SARS-CoV-2 testovala od roku 2020 jak naši individuální a populační schopnost odolávat novému infekčnímu patogenu, tak schopnost vědecké komunity využít bezprecedentní situaci ke studiu interakce nového viru s lidským imunitním systémem. Mezi klíčové momenty patřily objevy velkých mezinárodních konsorcií, do nichž se aktivně zapojily i týmy z České republiky. U minimálně 15 % kriticky nemocných pacientů se podařilo prokázat existenci vrozené poruchy imunity v signalizaci interferonů (IFN) I. typu nebo existenci neutralizačních protilátek proti těmto IFN. U dětí se v průběhu pandemie covidu-19 objevilo zcela nové, život ohrožující zánětlivé onemocnění