

Těžká kombinovaná imunodeficeience

Těžké kombinované imunodeficeience (SCID – Severe Combined Immunodeficiency Diseases) jsou **nejzávažnější** z primárních imunodeficiencí. Představují skupinu heterogenních genetických onemocnění, která postihují buněčnou i protilátkovou složku imunitního systému. Postižení jedinci jsou **extrémně citliví** vůči široké škále patogenů (zejména intracelulárních), včetně **oportunních mikroorganismů** (např. *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii*). Závažnou komplikací může být **očkování pacienta živou vakcínou** (BCG vakcína). Těžké, chronické **infekce** jsou tak prvním a nejzávažnějším projevem těchto chorob, které bez adekvátní léčby (v současné době jde pouze o **transplantaci** kostní dřeně; genová terapie je stále ve stadiu experimentů) končí **letálně** do jednoho roku věku. Přes shodné projevy je příčina u jednotlivých typů těžké kombinované imunodeficeience různá, způsobená různými mutacemi lidského genomu. Nicméně 50–60 % mutací je lokalizováno na X chromosomu, což způsobuje znatelně vyšší procentuální **zastoupení chlapců** mezi pacienty s těžkou kombinovanou imunodeficiencí. Od 1. 1. 2022 probíhal dvouletý pilotní projekt screeningu SCID u novorozenců pomocí PCR stanovení TREC (T-cell Receptor Excision Circle), tedy excizních kroužků DNA, které vznikají při VDJ přestavbě receptorů T lymfocytů, od 1. 1. 2024 již je tento screening zahrnut do běžného novorozeneckého screeningu.

Typy SCID

SCID způsobený deficiencí adenosindeaminasy

(SCID T-, B-, NK- OMIM: 102700 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=102700>)) Jde o autosomálně recesivně dědičnou formu, kterou nacházíme přibližně u 15 % pacientů s diagnózou SCID (a u přibližně třetiny pacientů s autosomálně recesivně dědičnou formou SCID). **Adenosindeaminasa (ADA)** je enzym zúčastňující se metabolismu purinů, který je kódován genem na chromosomu 20 (20q13.11). Přesný mechanismus působení není doposud znám, předpokládá se, že vznikající alternativní metabolity (2-deoxyadenosin a jeho deriváty) působí **toxicky** na vyvíjející se lymfocyty, především na T typ. Hlavním a nejzávažnějším projevem je tak **těžká lymfopenie**. Další asociované projevy zahrnují různé **kostní deformity**, především abnormality hrudního koše a různé defekty osteochondrálních spojení. **Častější je forma s časným nástupem**, ale známe i formy s opožděným nebo dokonce pozdním nástupem, u kterých může být aktivita ADA i částečně zachována.

SCID T-, B-, NK+

(OMIM: 601457 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=601457>)) Tato forma těžké kombinované imunodeficeience je charakteristická **absencí** T i B-lymfocytů a přítomností NK buněk (T-B-NK+). Onemocnění je autosomálně recesivně dědičné, způsobené mutací RAG1 (RAG1 – Recombination activating gene-1; lokalizace 11p13) či RAG2 (RAG2 – Recombination activating gene-2; lokalizace 11p13) genu. Rekombinázy produkované těmito geny aktivují **proces V(D)J rekombinace** (přeskupování genových segmentů V, J případně i D) a jsou tedy zodpovědné za **tvorbu TCR** (T cell receptor) a **BCR** (B cell receptor) receptorů.

SCID citlivý vůči ionizačnímu záření

(SCID T-, B-, NK+ citlivý vůči ionizačnímu záření, RS-SCID, Athabaskan SCID OMIM: 602450 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=602450>)) Tato, relativně nedávno popsaná, forma těžké kombinované imunodeficeience je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, způsobené mutací genu **Artemis** (lokalizace 10p; produktem je DCLRE1C – DNA cross link repair protein 1C). Buňky (zejména fibroblasty a kmenové buňky kostní dřeně) pacientů s touto mutací vykazují **zvýšenou citlivost** vůči ionizačnímu záření. Důvodem je neschopnost opravovat přerušenu dvoušroubovice DNA (takovéto přerušování nastává i u V(D)J rekombinace, kdy dochází k sestřihu DNA).

SCID X-vázaný

(SCIDX1, SCID T-, B+, NK- OMIM: 300400 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=300400>)) U této nejčastější X-vázané formy SCID nacházíme mutaci v genu pro gama řetězec **receptoru interleukinu-2**. Tento gen je označován jako **IL2RG** a je lokalizován do oblasti Xq13.1. Ukázalo se, že tento řetězec je společný i pro receptory dalších interleukinů (jmenovitě IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 a IL-21). Nejzávažnějším se ukazuje defekt v receptoru pro IL-7, jelikož tento interleukin je u člověka důležitý pro **vývoj buněk lymfocytové řady**, zejména však prekursorů T-lymfocytů. Následkem je minimální počet T-lymfocytů, a ačkoli je počet B-lymfocytů většinou normální, je jejich **funkce omezena** právě díky absenci lymfocytů T.

SCID způsobený deficiencí JAK3 kinasy

(SCID T-, B+, NK- OMIM: 600802 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600802>)) Tato forma SCID je fenotypově velmi podobná předcházející X-vázané formě (nízké nebo dokonce žádné T a NK buňky, **B buňky přítomny**). Na rozdíl od ní je však tato forma autosomálně recesivně dědičná a způsobená mutací **JAK3** genu (19p13.1), kódujícího Janusovu kinasu 3. Tento enzym je proteinkinasa, která je zodpovědná za přenos a realizaci biosignálu po navázání patřičné signální molekuly na receptor, jehož součástí je i gama řetězec cytokinových receptorů (právě s ním je asociována aktivita JAK3 kinasy, což vysvětluje fenotypovou shodu této formy s výše popsanou mutací IL2RG genu).

SCID T-, B+, NK+

(OMIM: 608971 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=608971>)) Jde o autosomálně recesivně dědičnou formu SCID, která se od dvou výše uvedených variant liší **zachovanou přítomností NK buněk**. Může být způsobena mutací v různých genech – např. mutací genu pro receptor interleukinu-7 (IL-7R, lokalizace 5q17), pro CD45 antigen (LCA, lokalizace 1q31-q32) a pro CD3 delta (CD3D, lokalizace 11q23) či CD3 epsilon antigen (CD3E, lokalizace 11q23).

Odkazy

Související články

- CVID
- Retikulární dysgeneze
- Primární imunodeficience

Zdroj

- ŠÍPEK, Antonín. *Geneticky podmíněné poruchy imunitního systému* [online]. Poslední revize 9. 6. 2006, [cit. 16. 12. 2009]. <<http://www.genetika-biologie.cz/primarni-imunodeficience>>.

Použitá literatura

- BARTŮŇKOVÁ, Jiřina. *Imunodeficience*. 3. vydání. Praha : Grada, 2021. 228 s. ISBN 80-271-1273-9.