

Biologie a imunopatologie selhání kostní dřeně a kombinované autoimunitní cytopenie (Evansova syndromu) u dětí

NV18-07-00430

Řešitel: prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice Olomouc; Fakultní nemocnice v Motole

Spolupracovníci: doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.; MUDr. Ester Mejstříková, Ph.D.; MUDr. Michal Svatoň, Ph.D.

Hlavními cíli projektu byla identifikace genetického pozadí u pacientů se selháním kostní dřeně a s Evansovým syndromem a detailní popis složení imunitního kompartmentu pomocí pokročilých cytometrických technik.

Vrozená a získaná selhání kostní dřeně a chronické autoimunitní cytopenie jsou v dětském věku závažná a v některých případech i život ohrožující onemocnění. Moderní molekulárně genetické metody v kombinaci s imunofenotypovým vyšetřením krvetvorby a imunity průtokovou cytometrií vedou k upřesnění diagnózy a mohou prokázat vrozenou dispozici ke vzniku těchto vzácných nemocí. Správná diagnóza může usnadnit závažná léčebná rozhodnutí, jako je indikace k transplantaci krvetvorných buněk. V neposlední řadě mohou takto být diagnostikovány dosud nepopsané nové monogenní nemoci a prohloubeno poznání biologie nemocí již popsaných.

S využitím metod sekvenování nové generace (NGS) řešitelé vyšetřili soubor 38 dětí s chronickými kombinovanými autoimunitními cytopeniemi (Evansův syndrom), které mohou být fenotypovým projevem vrozené imunodysregulace. Celkově jsme našli varianty genů ovlivňující funkci imunitního systému u 58 % vyšetřených pacientů. U tří dětí jsme se na základě diagnózy primární imunodeficience a nepříznivého průběhu nemoci rozhodli k transplantaci kostní dřeně. U jednovaječných dvojčat se závažným průběhem imunitních cytopenií a autoinflamatorních projevů řešitelé molekulárním vyšetřením a funkčními testy diagnostikovali dosud nepopsaný na X-chromozom vázaný primární imunodeficit postihující gen pro Toll-like receptor 8. Závažněji postiženého chlapce řešitelé vyléčili transplantací kostní dřeně, u druhého sourozence na základě znalosti biologie nemoci nasadili farmakologickou léčbu a dosáhli remise nemoci. Výsledky výzkumu byly publikovány v časopisu *American Journal of Hematology* (IF 10,047).

V průběhu řešení grantu řešitelé vyšetřili 62 dětí se selháním kostní dřeně. Odhalili dosud nepopsanou příčinu anemie z poruchy metabolismu folátů způsobenou mutací genu kódujícího transportér redukovaného folátu. Kausalitu mutace řešitelé ověřili rozsáhlými funkčními testy a pacientovi nasadili účinnou léčbu. Studie byla publikována v časopisu *Blood* (IF 25,476). Ve výzkumu zárodečných mutací predisponujících k rozvoji myelodysplastického syndromu u dětí se řešitelé zaměřili na gen *SAMD9* a jeho homolog *SAMD9L*. Řešitelé prokázali patogenní mutace u čtyř jejich pacientů, jednu mimořádnou kazuistiku rozšiřující fenotypové projevy těchto mutací publikovali ve *Frontiers in Immunology* (IF 7,561) a svým výzkumem přispěli k zásadní publikaci shrnující genotyp a fenotyp postižených dětí v časopisu

Nature Medicine. Mimořádným příspěvkem k poznání klinického spektra vrozené sferocytární anemie byl průkaz dvou dosud nepopsaných mutací genu spektrinu-alfa, způsobujících neobvykle těžké onemocnění u dítěte, u kterého selhala splenektomie i transplantace kostní dřeně (Blood Cells Mol Dis, IF 3,039).

V rámci řešení grantu řešitelé vytvořili a zavedli do klinické praxe diagnostický algoritmus pro diferenciální diagnostiku selhání kostní dřeně a primárních imunodeficitů, který využívá průtokovou cytometrii a NGS. Řešitelé došli k závěru, že ideální formou vyšetření NGS je široký panel genů (v současnosti 507), který kombinuje geny pro primární imunodeficity a vrozená selhání kostní dřeně. U nejasných případů přichází na řadu celoxomová sekvenace. Výsledkem řešení grantu jsou čtyři publikace s celkovým impakt faktorem 57,651. Řešitelé popsali a publikovali dvě nová monogenní onemocnění a přispěli k volbě optimální léčby u nemocných dětí.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2022