

## Polygenní mutace v genech souvisejících s cytotoxickými imunitními reakcemi vede k vzniku HLH u myši

Hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH) je vzácné „hyperzánětlivé“ onemocnění, které může mít fatální průběh. Provázejí ho dlouhotrvající horečky, heptatosplenomegalie, hypercytokinémie, zvýšená hladina ferritinu, hypofibrinogemie aj. Při nemoci často dojde k jaternímu selhání a neurologickým komplikacím. Objevuje se familiárně, pacienti jsou nositeli null mutací děděných autozomálně recesivně (bialelicky), a to v genech PRF1, UNC13D, STXBP2, STX11, RAB27 a LYST. Tyto mutace mají za následek, že nedochází ke správnému odstraňování patogenů z organismu, jejich zabíjení cytotoxickými T lymfocyty a NK buňkami (narušení na cytotoxických granulích závislé cytotoxicity). U pacientů, kteří mají získanou formu, např. při rakovině, autoimunitních nemocech, infekcích, je genetický podklad rozdílný, a to monoalelicky a patrně polygenní. Právě na genetický podklad získané HLH se zaměřili autoři ve své studii. Jejich cílem bylo prokázat, že tato nemoc má polygenní monoalelický základ. K určení toho, zda se skutečně jedná o akumulaci genetických defektů, vytvořili myši, které byly dvojité, trojitě heterozygotní co se týká mutací genů spojených s HLH, a to těch, které kódují perforin (PRF1), RAB27 a syntaxin-11 (STX11).

Prokázali, že akumulace monoalelických mutací zvyšuje riziko rozvoje HLH po infekci virem lymfocytární choriomeningitidy (v případě, že jsou myši nositelkami pouze jedné mutace uvedených genů, HLH se u nich nevyvine). Pokud jsou mutace v RAB27 a STX11, je narušena dynamika a sekrece cytotoxických granulí na imunologických synapsích u T lymfocytů a u 20 % myši se rozvine HLH, v případě poškození všech tří genů se narušuje i cytotoxicita NK buněk až u 30 % myši. Myši infekci podlehnou. Dvojité a trojitě mutace jsou tedy spojené se zvýšenou aktivitou imunitního systému, dochází k nárůstu koncentrace cytokinů, např. IFN $\gamma$ , IL-6, TNF $\alpha$ , společně s narušením uvolňování cytotoxických granulí (jejich pohyb v buňce a exocytóza) CTL a NK buňkami. Vážnost a průběh navozené HLH koreluje s „genovou dávkou“.

[Polygenic mutations in the cytotoxicity pathway increase susceptibility to develop HLH immunopathology in mice](#)

*Blood, Volume 127, Issue 17, 28 April 2016*



Image courtesy of ddpavumba  
/ FreeDigitalPhotos.net

### Top Articles:

- [HLH susceptibility: genetic lesions add up](#)
- [Optimizing therapy for nodal marginal zone lymphoma](#)
- [A dynamic intron retention program in the mammalian megakaryocyte and erythrocyte lineages](#)