The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

March 17, 2016 Vol. 374 No. 11

CVID – heterozygotní mutace IKAROS

CVID (běžná variabilní imunodeficience) bývají spojené s hypogammaglobulinémií a odchylkami v počtu B lymfocytů a plazmatických buněk. Genetické změny stojící za CVID nejsou ve většině případů známé, odhalené, a jen asi 10 % pacientů pochází z rodiny, kde se CVID už vyskytuje.

Autoři články využili celogemonové sekvenování a array-CGH (komparativní genomová hybridizace na čipech umožňuje celogenomový skríning nebalancovaných změn) k vyhodnocení vzorků získaných od pacientů s CVID a nízkým počtem B lymfocytů, aby odhalili možné subsety této nemoci. Bylo nalezeno 6 různých mutací v IKZF1, genu, který kóduje transkripční faktor IKAROS, u 29 lidí ze 6 rodin. U dvou rodin vznikly mutace de novo u testovaných probandů.

Všechny mutace, substituce 4 aminokyselin, intragenová delece a 4.7-Mb multigenová delece měly vliv na DNA vážící doménu faktoru IKAROS. Proteiny vytvořené těmito missence mutacemi selhaly ve vazbě na cílové DNA sekvence. Tyto mutace byly spojené s progresivním snižováním počtu B lymfocytů a sérové koncentrace imunoglobulinů. U dvou pacientů bylo v aspirátu z kostní dřeně navíc zjištěno, že mají snížené počty prekurzorů B lymfocytů, ale plazmatické buňky přítomné byly. U 2 z 29 pacientů pak došlo k přesmyku do akutní lymfoblastické leukémie.

Autoři shrnují, že heterozygotní mutace v transkripčním faktoru IKAROS stojí za vznikem autozomálně dominantní formy CVID, která je spojená s výrazným poklesem počtu B lymfocytů.

Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS
NEJM, Vol. 374 No. 11, 17 March 2016

Top Articles:

- Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis
- A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth
- Transfusion of Red Cells