

**Bc. Klára Horáčková**

## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Mechanismy imunitní dysregulace vedoucí k nespecifickému střevnímu zánětu

### **Abstrakt**

Nespecifický střevní zánět (IBD) je chronické zánětlivé onemocnění gastrointestinálního traktu. Klasický IBD má multifaktoriální charakter s nástupem v dospělosti nebo pozdním dětství. Dětsí pacienti s velmi brzkým nástupem (VEO-IBD, do 6 let věku) jsou ale specifickou podskupinou, jejíž onemocnění je často způsobené závažnými mutacemi v genech souvisejících s imunitní homeostázou ve střevech.

Cílem této práce bylo identifikovat kauzální genetické varianty u 20 pacientů s pediatrickým IBD (s nástupem onemocnění od 3 do 154 měsíců) s využitím celoexomového sekvenování. Vyhodnocovali jsme použití několika bioinformatických postupů pro zpracování celoexomových dat. To zahrnovalo porovnání rozdílů v identifikaci variant pomocí dvou bioinformatických postupů využívajících v prvním případě nástroje VarScan2 nebo ve druhém případě založeném na GATK4. Také jsme srovnávali úspěšnost filtrování nalezených kauzálních variant pomocí čtyř virtuálních panelů genů, z nichž jeden panel byl vytvořen speciálně pro účely této diplomové práce.

Identifikovali a validovali jsme 5 kauzálních variant ve 4 genech (*DUOX2* složený heterozygot, *FOXP3*, *NLRP3* and *NOD2*), které zastupují 20 % z analyzované kohorty pacientů. Varianta *NOD2* (p.A755V) byla už dříve popsána v literatuře jako kauzální u IBD, ale varianty v *DUOX2* (p.R1216W + p.A1131T), *FOXP3* (p.H400L) a *NLRP3* (p.V200M) jsou popsány poprvé. Navíc jsme navrhli dalších 6 variant v 5 genech jako možné kauzální varianty pro validaci. Tyto informace přispějí k poznání genetické podstaty VEO-IBD. Úspěšnost při identifikaci kauzálních variant byla u bioinformatického postupu využívajícího GATK4 stejná jako u staršího postupu založeném na VarScan2. Tím jsme potvrdili použitelnost nově vytvořeného bioinformatického nástroje pro analýzu klinických dat. Určili jsme, že nejúčelnějším přístupem pro identifikaci variant u pacientů s VEO-IBD je použití virtuálního panelu s geny způsobujícími primární imunodeficiency a také aktualizovaného panelu s kauzálními geny popsány v případových studiích pacientů s projevy VEO-IBD.

Z výsledků vyplývá, že část případů VEO-IBD je možné chápat jako střevní projevy primárních imunodeficitů. Nicméně je nutné více funkčně charakterizovat a prozkoumat genetické i negenetické příčiny patogeneze k pochopení tohoto onemocnění.

**Klíčová slova:** celoexomové sekvenování, nespecifický střevní zánět, primární imunodeficiency, imunitní dysregulace