

Mutace v promotoru genu SAA1 způsobuje primární hereditární AA amyloidózu

Jakub Sikora¹, Tereza Kmočová¹, Dita Mušálková¹, Michal Pohludka², Petr Příklad², Hana Hartmannová¹, Kateřina Hodaňová¹, Helena Trešlová¹, Lenka Nosková¹, Lenka Mrázová¹, Viktor Stránecký¹, Mariia Lunová³, Milan Jirsa³, Eva Honsová⁴, Surendra Dasari⁵, Ellen D. McPhail⁵, Nelson Leung⁵, Anthony J. Bleyer⁶, Ivan Rychlík⁷, Romana Ryšavá⁸, Martina Živná¹, Stanislav Kmoch¹

¹Laboratoř pro studium vzácných nemocí, KPDPM, 1.LF UK a VFN v Praze; ²Ústav patologické fyziologie, 1.LF UK v Praze; ³IKEM, Praha; ⁴Aeskulab, Praha; ⁵Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA; ⁶Section on Nephrology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, USA; ⁷Interní klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha; ⁸Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Sérový amyloidní protein 1 (SAA1) je jedním z hlavních reaktantů akutní fáze (RAF) zánětu. Systémová depozice agregovaného SAA1 (AA amyloidóza) je závažnou a obtížně léčitelnou sekundární komplikací řady chronických zánětlivých onemocnění. Primární hereditární AA amyloidóza z důvodu patogenních/í variant/y v SAA1 genu nebyla doposud popsána.

Cíle: V letech 2006-2021 jsme sledovali rodinu, jejíž někteří členové byli postiženi progresivní AA amyloidózou. Žádný netrpěl chronickým zánětlivým onemocněním. Dědičnost měla v rodině AD povahu. Cílem bylo identifikovat genetickou příčinu a objasnit základní patogenezi tohoto fenotypu.

Metodika: Členové rodiny byly klinicky a klinicko-biochemicky sledovány. AA amyloidóza v tkáních postižených byla histopatologicky, imunohistochemicky a proteomicky charakterizována. Kandidátní vzácné (<1x10⁻³) varianty byly u nemocných identifikovány kombinací celogenomového sekvenování a IBD (identity-by-descent) analýz s navazujícím cíleným genotypováním.

Výsledky: Identifikovali jsme variantu (chr11:18287683 T>C) v promotoru genu SAA1. U postižených byla varianta nalezena v cis s amyloidogenní SAA1.1 isoformou. Kritický haplotyp významně (LOD skóre>5) segregoval s postižením a v tkáních se deponovala výlučně SAA1.1 isoforma. Aberantní promotor měl v experimentálním buněčném systému dvakrát vyšší transkripční aktivitu. Vybraným nemocným z rodiny byla/je s úspěchem experimentálně podáván monoklonální blokátor receptoru pro interleukin-6 (Tocilizumab).

Závěr: Jako první jsme charakterizovali primární hereditární AA amyloidózu. Uvedené AD onemocnění nebylo u nemocných asociováno s jiným zánětlivým onemocněním, sérové/plasmatické elevace SAA u nich nebyly provázeny změnami hladin jiných RAF. Kauzální byla (heterozygotní) promotorová varianta SAA1 genu, nalézaná u postižených členů rodiny v cis s amyloidogenní SAA1.1 isoformou. Demonstrujeme podíl amyloidní a zánětlivé složky v patogenezi AA amyloidózy. Pozitivní terapeutický efekt Tocilizumabu dokládá zásadní potenciál transkripční modulace SAA1 genu v léčbě AA amyloidózy.

Práce byla podpořena granty NU21-07-00033 a NV19-08-197 MZd ČR.