

systémy shodují a protínají v identifikaci **čtyř základních biologických klastrů**, které vykazují vysokou shodu napříč kohortami i typy infekce. Tyto čtyři tzv. „**konsenzuální endotypy**“ lze popsat podle dvou klíčových biologických os, myeloidní a lymfoidní.

Hi-DEF: kvantitativní rámec pro hodnocení imunitní dysregulace

Na základě těchto poznatků byl vytvořen nový model označený jako **Hi-DEF (Human Immune Dysregulation Evaluation Framework)**. Tento rámec umožňuje u každého pacienta kvantitativně vyjádřit stupeň dysregulace v myeloidní a lymfoidní složce imunity. Pomocí zjednodušeného skórovacího systému, založeného na expresi 104 klíčových genů specifických pro tyto buněčné linie, lze pacienta zařadit do jedné ze **čtyř biologických kategorií**:

- **vyvážená odpověď** (normální myeloidní i lymfoidní aktivita)
- **myeloidní dysregulace**
- **lymfoidní dysregulace**
- **systémová dysregulace** (porucha obou složek)

Takto definovaný skórovací systém pro tíži myeloidní a lymfoidní deregulace byl následně extenzivně testován na veřejně dostupných databázích i konormalizovaných kohortách SUBSPACE. Zvýšené skóre v kterékoli složce bylo silně asociováno se závažným průběhem nebo úmrtím (OR až 7,1; $p < 2,2 \times 10^{-16}$). Systémová dysregulace (myeloidní a lymfoidní současně) představovala biologicky nejvíce rizikový fenotyp s korespondující významnou mortalitou.

Přesah do dalších kritických stavů a klinická relevance

V dalších analýzách autoři validovali Hi-DEF rámec i u pacientů s ARDS, těžkými úrazy a popáleninami, ale také u imunosuprimovaných nemocných. Ve všech případech platilo, že zvýšené skóre dysregulace korelovalo se závažností orgánové dysfunkce a mortalitou. Hi-DEF také umožňuje prediktivní stratifikaci léčebné odpovědi. Analýzy tří

randomizovaných studií (SAVE-MORE, VICTAS, VANISH) [7–9] ukázaly, že pacienti s lymfoidní dysregulací měli výrazný benefit z léčby anakinrou (SAVE-MORE; snížení mortality z 21 % na 2 %; $p = 0,02$) i hydrokortizolem (VICTAS; snížení mortality z 39 % na 11 %; $p = 0,03$). Naproti tomu u pacientů bez dysregulace nebo s dominancí myeloidní dysregulace se efekt neprojevil, a v případě léčby kortikosteroidy mohl být dokonce škodlivý (VANISH; zvýšení mortality z 16 % na 42 %; $p = 0,02$). Tato data silně podporují myšlenku, že imunitní profil pacienta by mohl být užitečným vodítkem pro volbu adjuvantní imunomodulační terapie vybraných skupin septických nemocných.

Shrnutí a význam pro budoucnost výzkumu a klinické praxe

Studie představuje nejrozsáhlejší integrovanou analýzu genové exprese v intenzivní medicíně a zároveň první krok k biologicky definované klasifikaci sepsy a souvisejících syndromů. Hi-DEF poskytuje univerzální jazyk a kvantitativní rámec, který může sjednotit terminologii a biologické členění kritických stavů napříč studiemi, zlepšit návrh klinických studií umožněním přesného výběru pacientů podle typu imunitní dysregulace, umožnit personalizovanou léčbu kriticky nemocných a v budoucnu vést k vývoji rychlých bedside analytických nástrojů pro kvantifikaci imunitní dysregulace (stratifikační a prognostický nástroj). Hi-DEF není konečným řešením, ale společným základem pro biologicky ukotvenou definici sepsy (a dalších syndromů). Jeho flexibilní struktura umožňuje začlenit další buněčné linie (např. endoteliální, trombocytární) a další „omics“ vrstvy – proteom, metabolom nebo epigenetiku.

Nový rámec Hi-DEF sjednocuje dosavadní roztříštěné poznatky o imunitní dysregulaci v sepsi, ARDS a dalších kritických stavech do jednoho biologicky srozumitelného systému. Umožňuje nahlížet na kritickou nemoc nikoli jako na jednorozměrný syndrom, ale jako na kontinuum imunitních fenotypů, které lze měřit, kvantifikovat a potenciálně cíleně ovlivňovat. Publikace představuje významný milník v oblasti precizní intenzivní medicíny a potvrzuje rostoucí roli českých vědců v mezinárodním výzkumu imunologie kritických stavů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Prohlášení o použití AI:** Autor prohlašuje, že při psaní tohoto odborného článku nepoužil žádnou formu umělé inteligence. Všechny informace a analýzy jsou výsledkem jeho vlastního výzkumu, zkušeností a úsudku s důrazem na relevantní literaturu, primární zdroje a konzultace s odborníky v oboru. **Střet zájmů:** Autor nedeklaruje jakýkoliv střet zájmů v souvislosti s tímto manuskriptem. **Podíl autorů:** TK – editace a revize manuskriptu.

LITERATURA

1. Moore AR, Zheng H, Ganesan A, Hasin-Brumshtein Y, Maddali MV, Levitt JE, et al. A consensus immune dysregulation framework for sepsis and critical illnesses. *Nat. Med.* 2025;31(12): 4084-4096. doi: 10.1038/s41591-025-03956-5.
2. Wong HR, Cvijanovich NA, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191(3):309-315. doi: 10.1164/rccm.201410-1864OC.
3. Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, Humburg P, Hutton P, Mills TC, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2016;4(4):259-271. doi: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
4. Scicluna BP, van Vught LA, Zwiderman AH, Wiewel MA, Davenport EE, Burnham KL, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet. Respir. Med.* 2017;5(10):816-826. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1.
5. Sweeney TE, Azad TD, Donato M, Haynes WA, Perumal TM, Henao R, et al. Unsupervised Analysis of Transcriptomics in Bacterial Sepsis Across Multiple Datasets Reveals Three

- Robust Clusters. *Crit. Care Med.* 2018;46(6):915-925. doi: 10.1097/CCM.0000000000003084.
6. Yao L, Rey DA, Bulgarelli L, Kast R, Osborn J, Van Ark Emily, et al. Gene Expression Scoring of Immune Activity Levels for Precision Use of Hydrocortisone in Vasodilatory Shock. *Shock.* 2022;57(3):384-391. doi: 10.1097/SHK.0000000000001910.
7. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat. Med.* 2021;27(10):1752-1760. doi: 10.1038/s41591-021-01499-z.
8. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, Bernard GR, Brown SM, Buchman TG, et al. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(8):742-750. doi: 10.1001/jama.2020.24505.
9. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(5):509-518. doi: 10.1001/jama.2016.10485.