

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Alexandra Karasová

HLA komplex a asociace s autoimunitními chorobami

Bakalářská práce

Školitel: MUDr. Antonij Slavčev, Csc.

Praha, 2012

Poděkování

Ráda bych poděkovala MUDr. A. Slavčevovi, Csc. za pomoc, cenné připomínky a rady, věnovaný čas a trpělivost. Dále bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za pomoc a podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, dne 9. 5. 2012

Podpis

Abstrakt

Autoimunitní onemocnění jsou závažná, někdy i život ohrožující choroby, které postihují přibližně 5 % světové populace, a proto představují velký socio-medicínský problém. HLA komplex je nejlépe prostudovaný úsek lidského genomu, kóduje HLA antigeny, jejichž funkcí je předkládat peptidy imunitnímu systému (T-lymfocytům). V průběhu zkoumání HLA komplexu bylo zjištěno, že některé HLA antigeny jsou silně asociovány s výskytem autoimunitních chorob, avšak i přes velký pokrok v objasnění etiopatogeneze onemocnění se dosud nepodařilo úplně vysvětlit mechanismus těchto asociací. Někdy je asociace autoimunitních onemocnění s HLA komplexem velice silná, například u M. Bechtěrev nebo celiakie, u jiných je asociace relativně slabá, což svědčí o roli dalších genetických faktorů, a / nebo faktorů prostředí. Cílem této práce je krátce vysvětlit strukturu a funkci HLA komplexu a jeho asociace s některými závažnějšími autoimunitními onemocněními.

Klíčová slova: HLA komplex, autoimunitní onemocnění, revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylartritida, glutenová enteropatie, insulin-dependentní diabetes mellitus, narkolepsie, psoriasis, roztroušená skleróza

Abstract

Autoimmune diseases are serious and sometimes life-threatening disorders that affect approximately 5 % of the world population and therefore represent a major socio-medical problem. The HLA complex is the best studied part of the human genome that encodes the HLA antigens, whose function is to present peptides to immune system (T-lymphocytes). During the study of the HLA complex it has been found that certain HLA antigens are strongly associated with the occurrence of autoimmune diseases, despite the great progress in clarifying disease etiopathogenesis the mechanism of these associations is, however, not fully explained. Sometimes the association of autoimmune disease with the HLA complex is very strong, such as in ankylosing spondylitis or celiac disease, while in other diseases the association is relatively weak, suggesting a role of other genetic and / or environmental factors. The aim of this work is to briefly explain the structure and function of the HLA complex and its association with some severe autoimmune diseases.

Key words: HLA complex, autoimmune disease, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, gluten enteropathy, insulin-dependent diabetes mellitus, narcolepsy, psoriasis, multiple sclerosis

Obsah

1. ÚVOD	6
2. HLA KOMPLEX	6
2.1. HLA komplex	6
2.2. Struktura antigenů I. a II. třídy	8
2.3. Nomenklatura HLA komplexu	9
3. AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ	10
3.1. Autoimunitní onemocnění	10
3.2. Revmatoidní artritida	12
3.3. Juvenilní idiopatická artritida	13
3.4. Ankylozující spondylartritida	15
3.5. Glutenová enteropatie	16
3.6. Insulin-dependentní diabetes mellitus	18
3.7. Narkolepsie	19
3.8. Psoriasis	20
3.9. Roztroušená skleróza	21
4. ZÁVĚR	22
5. SEZNAM ZKRATEK	24
6. POUŽITÁ LITERATURA	25

1. ÚVOD

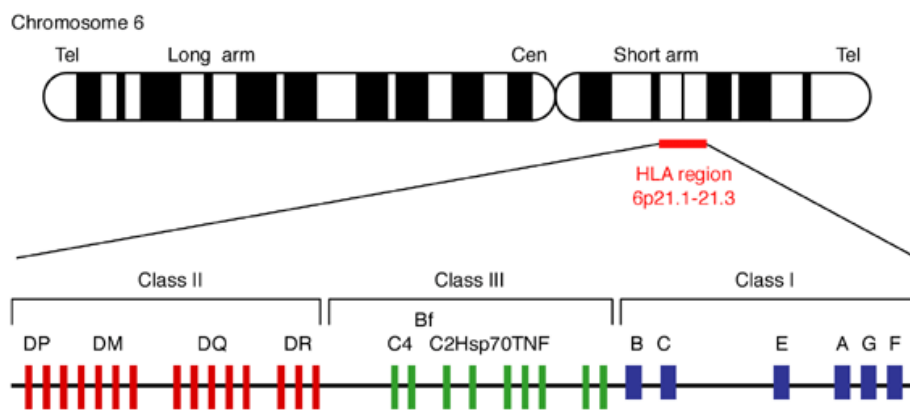
Jedna ze základních funkcí imunitního systému je udržovat toleranci vůči vlastním antigenům. Občas se ale může stát, že se tato tolerance prolomí, čímž vznikají autoimunitní onemocnění. Jako velice důležité faktory asociovány s autoimunitními onemocněními se ukazují genetické faktory, zvláště geny lokalizované v HLA komplexu. Ten kóduje širokou škálu genů, které mohou k onemocnění buďto přispívat nebo naopak poskytovat určitou protektivitu před jejich vznikem. Mezi onemocnění asociovaná s HLA komplexem patří například revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylartritida, glutenová enteropatie, insulin-dependentní diabetes mellitus, narkolepsie, psoriasis, roztroušená skleróza a další. Na jejich vzniku se podílejí také faktory prostředí, například infekce, způsob života a další neznámé faktory. U pacientů, kterým bylo diagnostikováno takovéto onemocnění, je někdy pravděpodobnější, že se projeví i další autoimunitní onemocnění. Občas pro zmírnění symptomů autoimunitních chorob stačí jen vyvarování se určitého vnějšího faktoru, např. vyloučení lepku z potravy u glutenové enteropatie. U většiny z nich ale léčba dokáže onemocnění pouze zmírnit a s jejich následky pacienti někdy bojují po celý život.

2. HLA KOMPLEX

2.1. HLA komplex

Komplex Human Leukocyte Antigen (HLA) je lidskou verzí komplexu tkáňové slučitelnosti (Major Histocompatibility Complex – MHC). Jedná se o geneticky velmi komplexní úsek nacházející se na chromozómu 6 (6p21.3) (Obr. 1), který obsahuje přibližně 7,6 Mbp (Thorsby and Lie, 2005) a přes 200 genů, ovšem jen přes 40 genů kóduje leukocytární antigeny (Forbes and Trowsdale, 1999; Klein, 1986, cit. dle Klein and Sato, 2000). Ostatní geny nejsou s HLA komplexem evolučně spojené, ale mohou ovlivňovat jeho

funkčnost (Klein and Sato, 1998). Geny HLA komplexu se dědí jako celá sada (haplotyp), díky kodominanci se projevuje jak alela zděděná od otce, tak i alela zděděná od matky (Roitt and Delves, 2001). HLA antigeny, které mají vliv na imunitní odpověď, lze rozdělit do dvou tříd, I. a II., které se liší strukturou i funkcí. Jejich úkolem je prezentovat krátké peptidy (antigeny) T-buňkám, tímto se iniciuje adaptivní imunitní odpověď (Klein and Sato, 2000).

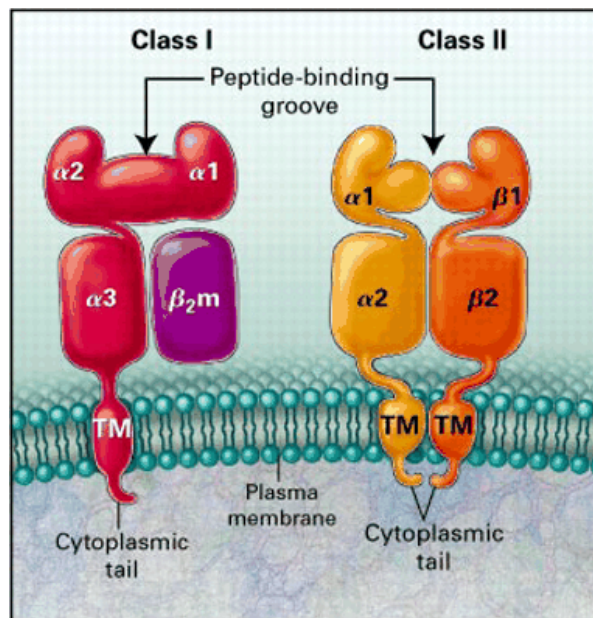


Obr. 1. Genová mapa HLA komplexu. Třída I., II. a III. jsou lokalizovány od centromery (Cen) do telomery (Tel). (Převzato a upraveno z http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_07/S1462399403005957sup002.htm)

Molekuly I. třídy prezentují ve svých kapsách peptidy získané z virových antigenů nebo jiných proteinů v buňce, zatímco molekuly II. třídy prezentují ve svých kapsách exogenní peptidy, například pocházející z mikrobiálních antigenů (Parham, 1999 cit. dle Klein and Sato, 2000). Při selekci T-buněk v thymu se uplaňují obě třídy HLA komplexu. U thymocytů (nezralé T-lymfocyty), které se váží na antigeny HLA I. třídy, vznikají CD8 receptory (jsou na antigeny I. třídy navázané) a zaniká CD4 receptor, vznikají tak cytotoxické T-lymfocyty. U vazby s molekulami II. třídy je to naopak a vznikají T-pomocné buňky (Klein and Sato, 2000).

2.2. Struktura antigenů I. a II. třídy

Geny I. třídy kódují α polypeptidový řetězec molekul I. třídy, β -řetězec molekul I. třídy, tzv. beta₂-mikroglobulin, je kódován genem na chromozómu 15. α -řetězec má pět částí: dvě formují kapsu vážící peptid ($\alpha 1$ a $\alpha 2$), jednu imunoglobulinovou ($\alpha 3$), transmembránovou část a cytoplazmatický konec (Obr. 2) (Klein and Sato, 2000). Tyto molekuly jsou exprimovány hlavně somatickými buňkami, ale stupeň exprese závisí na typu tkáně (Klein, 1986, cit. dle Klein and Sato, 2000).



Obr. 2. Struktura HLA molekul I. a II. třídy. Beta₂-mikroglobulin (β_2m) je lehký řetězec molekul I. třídy. α -řetězec molekul I. třídy má dvě peptidovazebné domény ($\alpha 1$ a $\alpha 2$), imunoglobulinovou doménu ($\alpha 3$), transmembránovou část a cytoplazmatický konec. Každý z α a β řetězců molekul II. třídy má čtyři domény: peptidovazebnou doménu ($\alpha 1$ nebo $\beta 1$), imunoglobulinovou doménu ($\alpha 2$ nebo $\beta 2$), transmembránový region a cytoplazmatický konec. (Přezvato a upraveno od Klein and Sato, 2000).

Geny II. třídy kódují α a β polypeptidový řetězec molekul II. třídy. Každý řetězec má čtyři domény: peptidovazebnou ($\alpha 1$ nebo $\beta 1$), imunoglobulinovou doménu ($\alpha 2$ nebo $\beta 2$), transmembránovou oblast a cytoplazmatický konec (Klein and Sato, 2000). Molekuly II. třídy jsou normálně exprimovány podskupinou imunitních buněk, jako B-lymfocyty, aktivovanými T-lymfocyty, makrofágy, dendritickými buňkami a thymickými epiteliálními buňkami

(DeSandro et al., 1999). Avšak v přítomnosti interferonu- γ mohou i jiné buňky exprimovat HLA molekuly II. třídy, například tubulární a endoteliální buňky v ledvině. (Klein and Sato, 2000).

2.3. Nomenklatura HLA komplexu

HLA geny se dělí na klasické (HLA-A, -B, -C, -DR, -DP, -DQ) a neklasické (HLA-E, -F, -G). Geny klasické se pak rozdělují do dvou tříd: geny I. třídy, které jsou zastoupeny lokusy HLA-A, -B, -C a geny II. třídy HLA-DR, -DP, -DQ (Petřek, 2000). U genů druhé třídy je nomenklatura složitější, protože kódují jak α -, tak i β -řetězec: první písmeno (D) označuje třídu, druhé (M, O, P, Q nebo R) označuje rodinu a třetí A nebo B řetězec (resp. α nebo β). Například HLA-DRB označuje molekulu II. třídy, R rodiny, kódující β -řetězec (Klein and Sato, 2000). Geny neklasické se do tříd nerozdělují, oproti klasickým genům mají omezenou buněčnou distribuci a nižší stupeň polymorfizmu. Uvnitř HLA regionu můžeme také nalézt geny, které mají důležité imunologické funkce, např. geny pro složky komplementu. Zde se nacházejí také geny pro mediátory zánětu (např. TNF). Klasické geny HLA komplexu jsou velmi polymorfní, existuje více než 2500 alel těchto genů, proto alely musí být přesně označeny. Nejdříve se definuje písemným označením lokusu, poté následuje hvězdička (např. HLA-DPB1*) a poté následuje kombinace čtyř někdy i více číslic (např. 0201). První dvojčíslí většinou značí, ke které sérologické skupině přísluší daná alela, druhé dvojčíslí označuje alelu podle její aminokyselinové sekvence. Někdy se přidávají i další čísla (např. 02:01:01), které znamenají tzv. „tichou“ variantu dané alely, tj. záměna nukleotidů bez změny aminokyselinové sekvence (Petřek, 2000).

3. AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

3.1. Autoimunitní onemocnění

Autoimunita je jev, kdy je porušena imunologická tolerance vůči vlastním antigenům (autoantigenům) a vznikají tak autoimunitní onemocnění, která postihují kolem 4 % západní populace (Gough and Simmonds, 2007). Jedná se někdy (ne vždy) o závažné chronické stavy, které mohou sdílet klinické znaky a symptomy (tj. subfenotypy), fyziopatologické mechanismy a genetické faktory (Anaya, 2010).

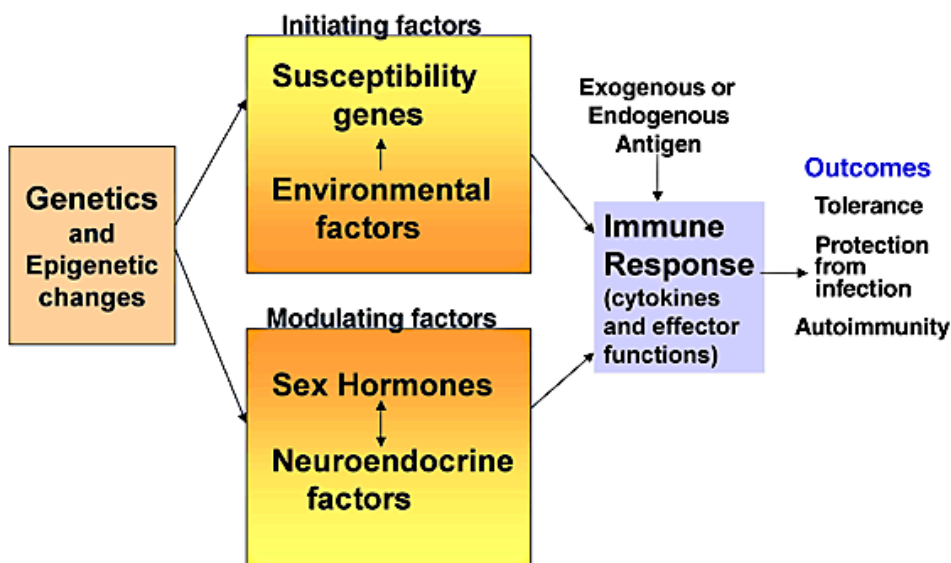
Souhrnný název „autoimunitní onemocnění“ reprezentuje heterogenní skupinu nemocí:

- orgánově specifická onemocnění, kde je reakce na autoantigeny typická pro určitý orgán, např. Hashimotova nemoc štítné žlázy
- systémová nespecifická onemocnění, u kterých jsou autoantigeny orgánově nespecifické a je postiženo více orgánů, např. systémový lupus erythematosus (Roitt and Delves, 2001).

Mezi těmito dvěma skupinami můžeme nalézt i nemoci, které ani do jedné skupiny nezapadají, lze je lokalizovat v určitém samostatném orgánu, ale protilátky jsou orgánově nespecifické, např. primární biliární cirhóza (Roitt and Delves, 2001). U orgánově specifických onemocnění jsou postiženy například pankreatické ostrůvky, štítná žláza, nadledviny, gonády, adenohipofýza, kůže a žaludek. U orgánově nespecifických to jsou například kůže, cévy, ledviny, klouby a svaly (Kukreja and Maclaren, 1999). Téměř 5 % světové populace je těmito onemocněními postiženo a z těchto pěti procent přibližně 78 % jsou ženy (Fairweather et al., 2008). Ženy vykazují jiný věk vzniku a průběh onemocnění než muži. Zdá se, že to souvisí s hormonálními změnami, které se odehrávají v ženském těle v pozdějším dospívání a v těhotenství a s rozdílností X chromozomu u mužů a u žen (Quintero et al., 2012).

Etiologie autoimunitních onemocnění je multifaktoriální (Obr. 3), podílejí se na ní jak vnitřní (genetické, hormonální), tak i vnější faktory (infekce, kouření, chemikálie, UV záření). Genetické faktory mají nepochybně vliv na vývoj některých autoimunitních onemocnění (Davidson and Diamond, 2001); o tom svědčí například rodinné clastrování (skupina nemocí, které se vyskytují v rámci rodiny) a také to, že výskyt stejných autoimunitních onemocnění je větší u jednovaječných dvojčat, než u dvouvaječných (Ortonne, 1999). Jen zřídka jsou

autoimunitní onemocnění způsobena mutací v jediném genu (např. autoimunitní polyglandulární syndrom), ve většině případů onemocnění jsou způsobena několika geny, navíc závažnost choroby může být ovlivněna dalšími genetickými faktory a faktory prostředí (Davidson and Diamond, 2001). Dá se říct, že většinou pacienti dědí pouze predispozice k určitému onemocnění a pro jeho vznik jsou potřeba exogenní stimuly (Ortonne, 1999). Genetický polymorfismus je naprosto obvyklý u zdravých lidí a je slučitelný s normální funkcí imunitního systému (Davidson and Diamond, 2001). Když se geny kódující náchylnost k určitému onemocnění dědí s jinými geny, které přispívají k těmto onemocněním, pak pravděpodobnost vzniku autoimunitního onemocnění je vyšší (Encinas and Kuchroo, 2000). Některé z těchto genů přispívají k riziku onemocnění větší měrou než jiné, např. MHC (Davidson and Diamond, 2001).



Obr. 3. Model znázorňující multifaktoriální povahu autoimunitních onemocnění. Pohlavní hormony představují důležitý modulační faktor v imunitní a autoimunitní odpovědi. Pohlavní hormony se liší mezi muži a ženami, proto mají i jiný vliv na vznik autoimunitního onemocnění. (Převzato a upraveno z Whitacre, 2001)

Většina autoimunitních onemocnění je asociována s molekulami HLA II. třídy (DR,DQ), méně často s molekulou I. třídy (např. HLA-B27) (Gough and Simmonds, 2007). Tato asociace ale někdy může být obtížně prokazatelná z důvodu vazebné nerovnováhy genů v HLA komplexu (linkage disequilibrium) (Cooper et al., 1999). Některé alely HLA nebo kombinace

alel, tzv. haplotypy, mají protektivní efekt – například u diabetu 1. typu haplotyp DRB1*0403-DQB1*0302 je protektivní (RR 0.3), zatímco haplotyp DRB1*0401-DQ*0302 je silně rizikový (RR 8,5) (Undlien et al., 2001), avšak mechanismus zatím není dostatečně vysvětlen.

3.2. Revmatoidní artritida

Revmatoidní artritida (RA) je chronické zánětlivé onemocnění, které je typické dlouhotrvajícími záněty postihujícími četné klouby, způsobuje destrukci kloubních spojení a kostí, a proto se řadí mezi systémová onemocnění. Její celosvětová prevalence se odhaduje kolem 0,25 - 0,5 %. Patogeneze je multifaktoriální a genetické faktory mohou přispívat 40 % - 60 % k celkovému riziku (Barnetche et al., 2008). Přestože má RA určité genetické zázemí, její dědičnost je zatím neznámá.



Obr .4. Pacient s revmatoidní artritidou. (Převzato a upraveno z http://www.cedars-sinai.edu/Patients/Health-Conditions/Images/354031_Adv_Rheumatoid_Arthritis-2sm.jpg)

Toto onemocnění je asociováno s HLA II. třídy, respektive s geny HLA-DRB1 (Newton et al., 2004). Gregersen a kol. prokázali, že RA je asociována se specifickými alelami HLA-DRB1, které kódují konzervovanou sekvenci aminokyselin ($^{70}\text{QRRAA}^{74}$, $^{70}\text{RRRAA}^{74}$ nebo $^{70}\text{QKRAA}^{74}$) obsahující rezidua 70-74 ve třetím hypervariabilním regionu (HVR3) na řetězci DR β 1 (Gregersen et al., 1987 cit. dle Newton et al., 2004), což se označuje

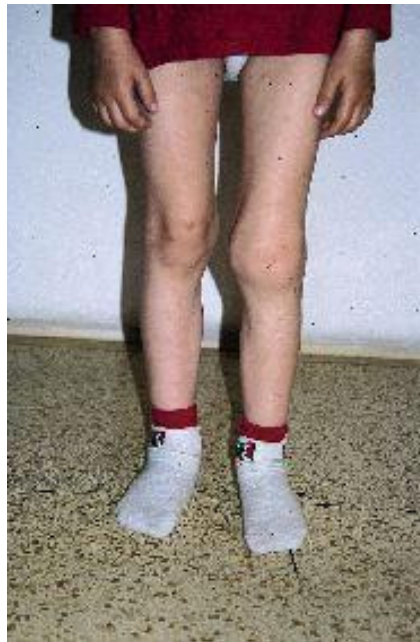
jako „sdílený epitop“ (shared epitope). Tato rezidua vytvářejí α -helixovou doménu, která vytváří místo, kam se váže peptid. Alely, které mají tuto nukleotidovou sekvenci, jsou: DRB1*0401, *0404, *0405, *0408, *0101, *0102, *1402, *09 a *1001. Predominance alel asociovaných s RA se liší v závislosti na etnické skupině: alely *0401 a *0404 jsou převažující u bělochů, *0405 u Japonců a *0101 u izraelských Židů (Newton et al., 2004). Byly objeveny také alely, které jsou negativně asociovány s RA a mají tedy protektivní účinek (DRB1*0103, *0402, *0802, *1302) (Milicic et al., 2002 cit. dle Newton et al., 2004). Později se ukázalo, že dělení podle RAA reziduí na pozicích 72 a 74 není úplně přesné. Tezenas du Montcel a kol. navrhli nový typ klasifikace pro HLA-DRB1, kde vzali v úvahu i aminokyseliny v pozici 70 a 71 a takto definovali 5 skupin HLA-DRB1 alel: S₁, S₂, S_{3P}, S_{3D} a X (du Montcel et al., 2005). Později se ukázalo, že alely S₂ a S_{3P} jsou pozitivně asociovány se vznikem RA a alely S₁ a X jsou celkově negativně asociovány (Barnetche et al., 2008).

3.3. Juvenilní idiopatická artritida

Juvenilní idiopatická artritida (JIA) je souhrnný název zahrnující několik příbuzných onemocnění. Diagnostikována je u dětí před 16. rokem věku, které trpí nejméně 6 týdnů trvající artritidou, kde jiné příčiny vzniku artritidy jsou vyloučené. Jedná se o nejběžnější chronické revmatoidní onemocnění u dětí, jehož etiologie je prozatím neznámá. Prevalence a výskyt toho onemocnění se podstatně liší v různých etnických skupinách (Førre and Smerdel, 2002). Obecná klinická klasifikace je založena na počtu zúčastněných kloubů a přítomnosti systematických symptomů a znaků (Borchers et al., 2006). Rozlišujeme 3 hlavní typy: oligoartikulární JIA, polyartikulární JIA a systémová JIA; ostatní typy, přestože jsou idiopatické, doprovázejí jiná onemocnění, např. psoriatickou artritidu (Borchers et al., 2006). Oligoartikulární forma JIA je jediná, která nemá žádný ekvivalent u dospělých a její četnost je 8,4/100 000 dětí za rok (Peterson et al., 1996; Guillaume et al., 2000). Postihuje ne více než 4 klouby, obvykle velké klouby na dolních končetinách. Polyartikulární JIA postihuje na začátku 5 a více velkých a malých kloubů, nejběžněji metakarpofalangeální klouby a zápěstí (Minden et al., 2000, cit. dle Borchers et al., 2006). Symetrické zapojení větších i menších kloubů na ruku i nohu je typické pro pozitivní revmatoidní faktor (RF+) polyartikulární JIA, jedná se o pediatrický ekvivalent dospělé RA. Systematická JIA je charakteristická horečkou, typickou vyrážkou, lymfadenopatií (zvětšení uzlin)

a hepatosplenomegalií (abnormální zvětšení jater a sleziny). Klinicky se podobá dospělé Stillově nemoci a u většiny pacientů se později projeví polyartikulární onemocnění s účastí jak velkých, tak malých kloubů, nejčastěji zápěstí a kotníků (Minden et al., 2000, cit. dle Borchers et al., 2006).

Je dobře známo, že JIA je asociováno s HLA geny, ale ty se liší od HLA genů asociovaných s RA. JIA je asociována převážně s HLA geny II. třídy, ale oligoartikulární JIA a juvenilní ankylozující spondylitida jsou asociovány s HLA I. třídy (HLA-B27). Existují také geny mimo HLA oblast, které náchylnost k JIA ovlivňují (Førre and Smerdel, 2002). Oligoartikulární JIA je pozitivně asociována s DRB1*01, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*13, DPB1*02 a DQB1*04 (Thomson et al., 2002; Prahalad and Glass, 2008). Jako protektivní se ukázaly být alely DRB1*07 a DRB1*04 (Ploski et al., 1993, cit. dle Førre and Smerdel, 2002). A HLA-A2 při asociaci s geny I. třídy (Oen et al., 1982, cit. dle Førre and Smerdel, 2002). RF-positivní polyartikulární JIA je asociována alelami DRB1*04, DQA1*03 a DQB1*03 (Thomson et al., 2002; Prahalad and Glass, 2008). A systematická JIA je asociována s DRB1*04, DRB1*11, DQA1*05 (Prahalad and Glass, 2008).



Obr. 5. Pacient s juvenilní idiopatickou artritidou. (Převzato a upraveno z <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/terapie-juvenilni-idiopaticke-artritidy-135282>)

3.4. Ankylozující spondylartritis

Ankylozující spondylartritis (AS), známá též jako Morbus Bechtěrev, se řadí mezi spondyloartritidy. Jedná se o zánětlivé chronické progresivní onemocnění, které postihuje více mladé muže než ženy. Postižen je zejména axiální skelet a křížový kloub, zánětem jsou postiženy i synoviální tkáň, páteřní vazy, meziobratlové ploténky a facetové (meziobratlové) klouby. Postižení křížového kloubu je často považováno za známku vzniku onemocnění. U některých pacientů AS postihuje také periferní klouby a také se mohou projevit mimokloubní projevy onemocnění, jako např. akutní anterior uveitis a srdeční problémy. AS se vyskytuje celosvětově, ale častější je u bělochů (Dagfinrud et al., 2005). Etiologie je prozatím neznámá. Celková prevalence se pohybuje mezi 0,1 % a 1,4 % (Braun and Sieper, 2007), ale liší se v rámci etnických skupin. Klinicky je AS častěji diagnostikovaná u mužů, s poměrem 2-3:1 (Will et al., 1990, cit. dle Dagfinrud et al., 2005). Nejčastěji se nemoc projevuje mezi 20-30 rokem života (Dakwar et al., 2008). Pacienti se liší ve stupni funkční limitace. Mezi nejčastější klinické projevy patří bolest a ztuhlost zad, omezení míšní pohyblivosti a únava. Charakteristické jsou i radiologicky zjištěné změny v kloubech, v křížovém kloubu a často na páteři (Gran and Skomsvoll, 1997).



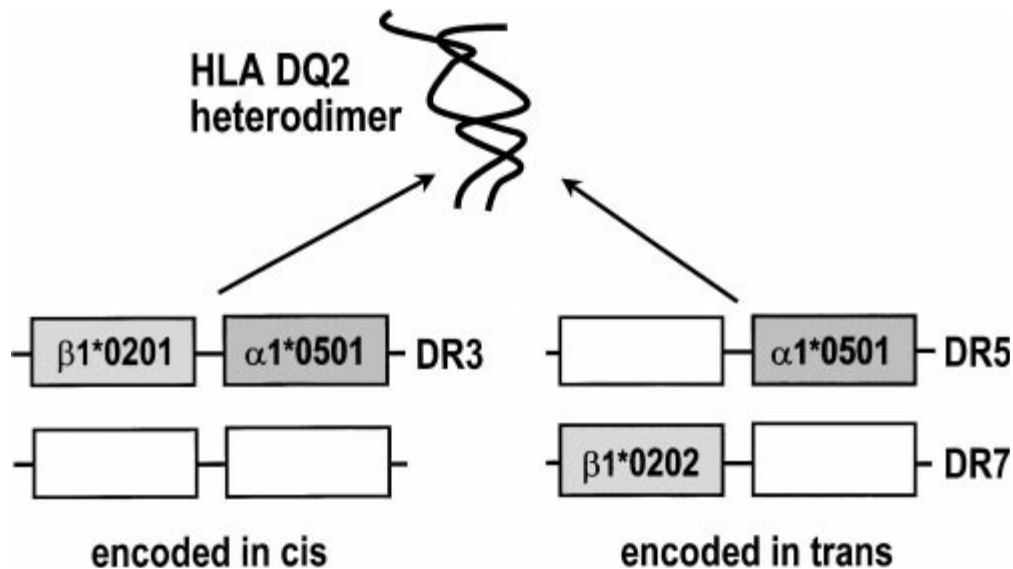
Obr. 6. Rentgenový snímek pacienta trpícího ankylozující spondylartritidou. (Převzato a upraveno z http://www.medicabaze.cz/index.php?&sec=term_detail&termId=154&tname=Ankylozuj%ADc%AD+spondylitida)

AS je nejsilněji asociována s geny HLA I. třídy (Braun and Sieper, 2007), přičemž 90 % pacientů jsou nositeli HLA-B27 (Brewerton et al., 1973, cit. dle Gran and Skomsvoll, 1997). HLA-B27 obsahuje alespoň 31 příbuzných alel (subtypů), ne však všechny jsou s AS asociovány (Smith et al., 2006; Dakwar et al., 2008). Mezi nejběžněji se vyskytující alely patří: HLA-B*2701, B*2702, B*2703, B*2704, B*2705, B*2707 a B*2708, všechny jsou asociovány s AS. Naopak alela B*2709 je slabě asociována s AS a uvažuje se, že má protektivní účinek u sardinské populace. U alely B*2706 bylo potvrzeno, že má protektivní účinek u thajské (López-Larret et al., 1995, cit. dle Chen et al., 2002) a singapurské čínské populace (Ren et al., 1997). Většina subtypů HLA-B27 je výsledkem záměny jedné nebo více aminokyselin (Dakwar et al., 2008), např. rozdíl mezi pozitivně asociovanou alelou B*2705 a negativně asociovanou alelou B*2709 je v záměně jedné aminokyseliny Asp za His v pozici 116. Toto vedlo k úvaze o možném mechanismu patogeneze HLA-27, je totiž možné, že peptid z artritogenní bakterie je homologní endogennímu peptidu, který je od HLA-B27 odvozen (Chen et al., 2002). V klinických laboratořích se provádí HLA typizace antigenu B27 pomocí molekulárně-biologických technik z důvodu vyloučení diagnózy AS, tj. v případě, že pacient antigen B27 nemá, s největší pravděpodobností (>95%) se nejedná o AS, nebo o vzácnou formu B-27-negativní AS.

3.5. Glutenová enteropatie

Glutenová enteropatie (GE) neboli celiakální sprue je autoimunitní onemocnění, které je charakterizováno poškozením střevní sliznice tenkého střeva, kdy jsou zničeny klky a střevní krypty podléhají hyperplazii. Na jejím vzniku se podílejí genetické faktory (asociace s geny v HLA komplexu) a enviromentální faktory (přítomnost glutenu v potravě). GE je vyvolána nesnášenlivostí na gluten (lepek), který je obsažen v pšenici a na prolaminu (v alkoholu rozpustné proteiny), které jsou součástí ječmenu a žita. Klinické příznaky GE mají mnoho podob a výrazně se liší podle věku pacienta, délkou a závažností onemocnění a patologickými podmínkami mimo střevní oblast pacienta (Fasano et al., 2001). Celikaie je asociována se vznikem jiných onemocnění, např. anemií, osteoporózou, rakovinou, neurologickou a přidanou autoimunitní nemocí, např. diabetes (Alaedini and Green, 2005). GE může mít různé klinické formy, od asymptomatické přes střední až po těžkou. Nejběžnější projevy při vzniku onemocnění v dětství jsou: chronický průjem, břišní distenze a špatné

prospívání. Zatímco při vzniku onemocnění v dospělosti to jsou: anemie, hubnutí, průjem a neurologické symptomy. Prevalence je přibližně 1:200 ve většině populací (Kim et al., 2004). Základní princip léčby pacientů trpících celiakií, je doživotní vyloučení glutenu ze stravy.



Obr.7. Celiakie je asociována s HLA-DQ2 lokusem, Více než 95% pacientů jsou heterozygoti pro DR3 nebo pro DR5 a DR7, kódující HLA-DQ2 v cis nebo trans pozici. (Převzato a upraveno od Schuppan, 2000).

GE je silně asociová s geny HLA II. třídy, a to s antigeny HLA-DQ2 (v 95 % případů) a HLA-DQ8 (většina zbývajících pacientů) (Howell et al., 1986). DQ molekuly jsou heterodimery, to znamená, že jsou složeny ze dvou polypeptidových řetězců – α a β . Alely, které antigen HLA-DQ2 kódují, jsou DQA1*05:01 nebo DQA1*02:01 (řetězec α) a DQB1*02 (řetězec β). A alely kódované HLA-DQ8 jsou DQA1*03 nebo DQB1*0302 (Kim et al., 2004). Tyto geny mohou být lokalizovány na stejném chromozómu (cis pozice) nebo na různých chromozómech (trans pozice) (Obr. 7). Ve zdravé populaci je prevalence pro HLA-DQ2 celkem vysoká (25 % - 30 %), což naznačuje, že v patogenezi GE hrají roli i jiné faktory, které nemusí být s HLA nijak asociovány (Schuppan, 2000).

3.6. Insulin-dependentní diabetes mellitus

Insulin-dependentní diabetes mellitus (IDDM), neboli diabetes 1. typu, je autoimunitní onemocnění, jehož vznik je určen genetickými (především HLA komplex) i enviromentálními faktory. Postihuje muže i ženy v jakémkoli věku, ale začátek je nejčastěji v dětství. Nejvíce onemocnění je v Severní Evropě (1 % - 1,5 % ve Finsku), poté se výskyt snižuje směrem do jižních a tropických oblastí (Tisch and McDevitt, 1996). IDDM je charakterizován autoimunitní destrukcí β -buněk Langerhansových ostrůvků v pankreatu, které produkují insulin (Marron et al., 1997) s následnou metabolickou poruchou – pacienti musejí doživotně užívat insulin. Typickým projevem IDDM je hyperglykémie (vysoká hodnota cukru v krvi). IDDM se může projevit buď před pubertou, nebo až v dospělosti, tzv. LADA diabetes (polovina pacientů) (Kawabata et al., 2000). Než onemocnění propukne, mohou být diagnostikovány protilátky v cytoplasmě Langerhansových ostrůvků, tyrosin-fosfátový protein (IA-2 nebo IA-2 β) a další markery (Bach et al., 1994 cit. dle Imagawa et al., 2000). Závažnými orgánovými komplikacemi IDDM jsou retinopatie (nezánětlivé onemocnění sítnice), šedý zákal, nefropatie, neuropatie (postižení funkce a struktury periferních nervů) a srdeční onemocnění (Kaufman et al., 1992).

Nejprve bylo zjištěno, že je diabetes asociován s geny HLA I. třídy (kvůli vazebné nerovnováze HLA komplexu), a to konkrétně s antigeny B8 a B15 (Signal and Blajchman, 1973, cit. dle Undlien et al., 2001). Později se ukázalo, že dvě hlavní genetické oblasti jsou asociovány se vznikem onemocnění. První lokus – IDDM1 se nachází v II. regionu HLA komplexu. Druhý lokus – asociován s IDDM2 je lokalizován na chromozómu 11p15 v 5'flanking regionu insulinového genu (INS VNTR) a vyznačuje se polymorfním variabilním počtem tandemových repetitiv (Van der Auwera et al., 1997). Diabetes je ovlivněn i jinými geny, které jsou roztroušeny po celém genomu. V II. třídě HLA komplexu je IDDM asociován s DR3 a DR4. Nejsilnější asociaci s IDDM mají ale DQ alely, které jsou s DR alelami asociovány silnou vazebnou nerovnováhou. Některé alely v DQ haplotypu zvyšují náchylnost k IDDM, některé jsou protektivní a některé neutrální (viz výše) (Undlien et al., 2001). Ukázalo se, že nejdůležitější při náchylnosti a rezistenci proti IDDM jsou geny DQB1, DQA1 a DRB1 (Thorsby, 1997). V bělošské populaci se jako nejvyšší k náchylnosti vzniku diabetu ukázal haplotyp DQB1*0201-DQA1*0501-DRB1*03 a DQB1*0302-DQA1*03-DRB1*04, zvláště když se vyskytují společně (Johansson et al., 2003).

3.7. Narkolepsie

Narkolepsie je těžké neurologické autoimunitní onemocnění, které se projevuje ospalostí a abnormálním rychlým pohybem očí (REM; rapid eye movement), kataplexií (ztráta svalového napětí), hypnotickými halucinacemi a spánkovou obrnou (Chabas et al., 2003; Dauvilliers et al., 2003). Onemocnění je způsobeno selektivní ztrátou hypocretinu (orexinu), který je produkován neurony v perifornikálním hypothalamu (Overeem et al., 2008). Začíná se projevovat v období puberty, přetrvává po celý život. Muži i ženy jsou postiženi stejnou měrou. Prevalence se pohybuje mezi 0.03-0,1 % celosvětově. Narkolepsie se skládá ze dvou hlavních abnormalit: neschopnost udržet se v bdělém stavu v denní dobu a rychlé buzení během spánkové REM-fáze do bdělosti (hypnotické halucinace, paralýza a možná kataplexie) (Chabas et al., 2003). Pacienti si stěžují na celkovou ospalost během dne společně s výskytem stavů, kdy do spánku upadají, nedokáží udržet pozornost delší dobu a nejsou schopni udržet se vzhůru během dne. V noci je to právě naopak, pacienti nemohou spát po celou noc. Katalapsie je jediný specifický symptom narkolepsie, kdy se ztrácí vnitřní svalové napětí, příčinou může být krátkodobý podmět, který způsobí emoční změnu u pacienta, např. smích nebo náhlé setkání s někým známým (Overeem et al., 2008).

Narkolepsie má silnou asociaci s HLA komplexem, tedy s alelou HLA-DQB1*0602 (Overeem et al., 2008). Tato alela je běžná napříč etnickými skupinami (Mignot et al., 1994). Protože DR a DQ geny jsou v úzké vazebné nerovnováze (dělí se často celý holotyp). S narkolepsií asociuje celý haplotyp DR2, který vypadá takto: DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602 (Overeem et al., 2008). Přibližně 85-95 % pacientů s narkolepsií je nositelem tohoto haplotypu. Pacienti homozygotní pro alelu DQB1*0602 mají 2-4 x větší riziko získání onemocnění, než heterozygoti (Pelin et al., 1998). Ukázalo se, že při společném výskytu alely DQB1*0301 s alelou DQB1*0602 se projevuje větší náchylnost k narkolepsii. Další alely zvyšující riziko narkolepsie jsou: DQA1*06, DRB1*04, DRB1*11 nebo DRB1*12 (Chabas et al., 2003). Naopak alely DQB1*05:01 a DQB1*06:01 mají protektivní účinek (Overeem et al., 2008; Hor et al., 2010). Uplatňují se ale i jiné geny, které jsou lokalizovány v HLA regionu, např. TNF (region III) (Vgontzas et al., 1997).

3.8. Psoriasis

Psoriasis neboli lupenka je závažné zánětlivé kožní a kloubní onemocnění. Postihuje přibližně 2 % bělošské populace (Capon et al., 2002). Příčinou lupenky je hyperproliferace keranocytů v pokožce způsobená autoreaktivními T-lymfocyty (Gudjonsson et al., 2004), jejímž výsledkem jsou červená šupinatá místa, která postihují hlavně skalp, lokty a kolena. Nejběžněji se projevuje mezi 20-40 rokem života, průměrný věk vzniku je 27 let (Bhalerao and Bowcock, 1998). Psoriasis je celoživotní onemocnění (Enlund et al., 1999), které má negativní vliv na kvalitu života. U více než 40 % pacientů se rozvíjí psoriatická artritida, u 5 % pacientů je tato artritida vážná a deformující (Glandman, 1994, cit. dle Nair



Obr.8. Pacient s psoriasis. (Převzato z <http://en.wikipedia.org/wiki/Psoriasis>)

et al., 2006). Lupenka se může vyskytnout s ostatními zánětlivými onemocněními (např. Crohnova choroba – zánětlivé onemocnění trávicího traktu) a v asociaci s lidskou imunodeficiencí způsobenou virovou infekcí (HIV) (Duvic, 1990). Projevy onemocnění ovlivňují genetické faktory, především asociace s HLA komplexem a environmentální faktory, např. streptokokové infekce krku, poranění kůže nebo stres (Samuelsson et al., 1999).

Ukázalo se, že nejsilněji s lupenkou asociovaný lokus se nachází v HLA komplexu a byl pojmenován jako PSORS1 (psoriasis susceptibility 1) (Nair et al., 2006), přibližně 300kbp velká oblast, která obsahuje lokus HLA-C a alespoň dalších 10 genů (Bhalerao and Bowcock, 1998). Z toho tedy vyplývá, že psoriasis asociuje s geny HLA I. třídy. Uplatňuje se zde vazebná nerovnováha, proto určení správných genů, které

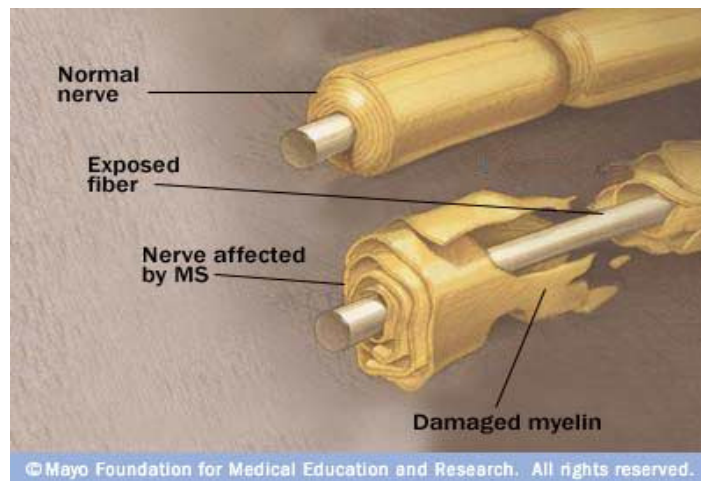
s psoriasis asociují, není jednoduché. Postupně byly také určeny geny PSORS1-5, které leží na jiných chromozomech a jsou většinou typické pro určitou etnickou skupinu. Lupenka je jediné autoimunitní onemocnění, u něhož byla prokázána silná asociace s HLA-C, přibližně dvě třetiny pacientů jsou nositeli alely HLA-Cw*0602. Bylo potvrzeno, že právě tato alela má největší podíl na náchylnosti k lupence (Veal et al., 2002). Jedinci, kteří jsou homozygoti pro alelu HLA-C*0602 mají 2,5 x vyšší riziko vzniku onemocnění než heterozygoti (Gudjonsson et al., 2003). Pacienti s pozitivním účinkem alely HLA-C*0602 mají nižší věk vzniku, více rozsáhlé postižení na jejich rukách, nohách a trupu, větší riziko vzniku Koebnerova fenoménu (vznik nových ložisek rozsevem kožního onemocnění), jejich onemocnění se většinou zhorší po prodělání krční infekce a mají příznivou odpověď na sluneční záření. Naproti tomu negativní vliv alely HLA-C*0602 se projevuje jako dystrofická změna nehtů a psoriatickou artritidou (Guðjónsson et al., 2002).

3.9. Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (multiple sclerosis, MS) je chronické zánětlivé progresivní onemocnění centrální nervové soustavy, které se projevuje demyelinizací, astrogliózou (zmnožení podpurných buněk nervové tkáně) a různými stupni axonální patologie (Barcellos et al., 2006). Etiologie onemocnění je prozatím neznámá. Prevalence se velmi liší v rámci etnických skupin, zasahuje převážně ženy v mladém věku. Obvyklé příznaky jsou paralýza, smyslové poruchy, nedostatek koordinace a zrakové postižení. Nemoc obvykle začíná krátkou fází, která trvá několik dní až týdnů, poté následuje klidová fáze, která trvá několik měsíců až let. Tato fáze často trvá 5 – 10 let, ale 30 % pacientů vstupuje do chronicko-progresivní fáze. Ta je obvykle charakterizovaná ztrátou chůze a pacienti jsou upoutáni na vozík. Občas roztroušená skleróza začíná progresivní fází, toto se nazývá „primární-progresivní roztroušená skleróza“ (Steinman, 2001). Je známo, že faktory vnějšího prostředí i jiné genetické faktory hrají roli při vzniku onemocnění, zatím je ale jednoznačně prokázána pouze asociace s HLA komplexem (Lang et al., 2002).

MS je asociována s geny HLA II. třídy, konkrétně s haplotypem HLA-DR2, který obsahuje geny DRB1*1501, DRB5*0101 a DQB1*0602. Všechny tyto tři geny jsou v silné vazebné nerovnováze, proto bude těžké určit, který z těchto genů je rozhodující při vzniku onemocnění (Krogsgaard et al., 2000). Ostatní geny uvnitř HLA komplexu mohou také

přispívat k patogeneze MS, např. tumor necrosis factor- α (TNF α), komponenty komplementové kaskády a také myelinový oligodendroglální protein (Steinman, 2001). Uplatňuje se zde i proces tzv. molekulárních mimiker, kdy virus či bakterie (např. herpesvirus 6, Epstein-Barr Virus) má podobné antigeny jako tělu vlastní antigeny. Imunitní systém pak reaguje jak na cizí (mimické), tak i na vlastní antigeny, což může rozvoji MS napomoci (Wucherpfenning and Strominger, 1995). Náchyllost k MS ovlivňují také geny HLA I. třídy, např. HLA-A*0301 alela zvyšuje riziko projevu MS nezávisle na DRB1*15 a DQB1*06 alelách. HLA-A*0201 snižuje celkové riziko vzniku MS a zároveň tato alela redukuje riziko vzniku MS i za přítomnosti alel DRB1*15 a DQB1*06 (Fogdell-Hahn et al., 2000).



Obr. 9. Normální (zdravé) a poškozené nervové vlákno.

Spodní nervové vlákno má myelinový obal poškozený a přerušovaný – přenos vzruchu po tomto vlákně proto není možný.

(Převzato a upraveno z <http://www.stefajir.cz/?q=roztrousena-skleroza>)

4. ZÁVĚR

I přes veliký pokrok molekulární biologie a medicíny je určení příčin autoimunitních onemocnění pořád velkou neznámou. Víme, že při jejich vzniku dochází k prolomení imunologické tolerance, na tom se podílejí vnější i vnitřní faktory. Vnější faktory mohou být např. životní styl, UV záření, infekce a další. Vnitřní faktory jsou hormonální nebo genetické. Právě genetické faktory se ukázaly být důležité při studiu vzniku autoimunitních onemocnění.

Pozornost byla zaměřena na HLA komplex, který je nejlépe prostudovaným úsekem v lidském genomu. Zjistilo se, že různá onemocnění jsou asociována s alelami HLA komplexu silněji či slaběji, většinou se ale jedná o asociaci s HLA geny II. třídy. HLA komplex se dělí na tři regiony (třídy). Alel genů I. a II. třídy je známo velké množství a stále se objevují další, některé jsou charakteristické pro určitá onemocnění i etnické skupiny. Liší se také podle toho, zda zvyšují náchylnost k určitému onemocnění, či zda jedince před vznikem tohoto onemocnění nějakým způsobem chrání. Postupem času bylo odhaleno velké množství jiných genů po celém genomu, které k náchylnosti k autoimunitě přispívají. U většiny nemocí zatím nejsou úplně známy molekulární mechanismy etiogeneze.

Dalším zkoumáním molekulárních mechanismů, HLA komplexu i enviromentálních faktorů bude jistě přínosné pro včasější diagnostiku a kvalitnější léčbu těchto závažných onemocnění.

5. SEZNAM ZKRATEK

HLA	Human Leukocyte Antigen
MHC	Major Histocompatibility Complex
CD4	receptor pomocných T-lymfocytů
CD8	receptor cytotoxických T-lymfocytů
TNF	Tumor Necrosis Factor
RR	relative risk
RA	revmatoidní artritida
HVR3	3. hypervariabilní region
JIA	juvenilní idiopatická artritida
RF	revmatoidní faktor
AS	ankylozující spondylartritida
GE	glutenová enteropatie
IDDM	insulin-dependentní diabetes mellitus
INS VNTR	insulinový gen
REM	rapid eyed movement
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDDM1, 2	insulin-dependentní diabetes mellitus 1,2 (gen)
PSORS1-5	psoriasis susceptibility 1-5 (gen)
MS	roztroušená skleróza

6. POUŽITÁ LITERATURA

* sekundární citace

Aleadini A., Green P. H. R. (2005) Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder. *Annals of Internal Medicine*, 142: 289-298

Anaya J.-M. (2010) The Autoimmune Tautology. *Arthritis Research & Therapy*, 12: 147-149

***Bach J.F.** (1994) Insulin-dependent Diabetes Mellitus as an Autoimmune Disease. *Endocrine Reviews*, 15: 516-542

Barcellos L. F., Sawcer S., Ramsay P. P., Baranzini S. R., Thomson G., Briggs F., Cree B. C. A., Begovich A. B., Villoslada P., Montalban X., Uccelli A., Savettieri G., Lincoln R. R., DeLoa C., Haines J., Pericak-Vance M. A., Compston A., Hauser S. L., Oksenberg J. R. (2006) Heterogeneity at the HLA-DRB1 Locus and Risk for Multiple Sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 15: 2813-2824

Barnetche T., Constantin A., Cantagrel A., Cambon-Thomsen A., Gourraud P.-A. (2008) New Classification of HLA-DRB1 Alleles in Rheumatoid Arthritis Susceptibility: a Combined Analysis of Worldwide Samples. *Arthritis Research & Therapy*, 10: 26-33

Bhalerao J., Bowcock A. M. (1998) The Genetics of Psoriasis: a Complex Disorder of the Skin and Immune System. *Human Molecular Genetics*, 7: 1537-1545

Borchers A. T., Selmi C., Cheema G., Keen C. L., Shoenfeld Y., Gershwin M. E. (2006) Juvenile Idiopathic Arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 5: 279-298.

Braun J., Sieper J. (2007) Ankylosing Spondylitis. *Lancet*, 369: 1379-1390

***Brewerton D. A., Hart F.D., Nicholls A., Caffrey M., James D. C. O., Sturrock R. D.** (1973) Ankylosing Spondylitis and HL-A 27. *Lancet*, 301: 904-907

Capon F., Munro M., Barker J., Trembath R. (2002) Searching for the Major Histocompatibility Complex Psoriasis Susceptibility Gene. *The Journal of Investigative Dermatology*, 118: 745-751

Cooper S. G., Miller F. W., Pandey J. P. (1999) The Role of Genetic Factors in Autoimmune Disease: Implications for Environmental Research. *Environmental Health Perspectives*, 107: 693-700

Dagfinrud H., Kvien T. K., Hagen K. B. (2005) The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, 32: 1899-1906

Dakwar E., Reddy J., Vale F.L., Uribe J. S. (2008) A Review of the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Neurosurgical Focus*, 24: 1-5

Dauvilliers Y., Billiard M., Montplaisir J. (2003) Clinical Aspects and Pathophysiology of Narcolepsy. *Clinical Neurophysiology*, 114: 2000-2017

Davidson A., Diamond B. (2001) Autoimmune Diseases. *The New England Journal of Medicine*, 345: 340-350

DeSandro A., Nagarajan U. M., Boss J.M. (1999) The Bare Lymphocyte Syndrome: Molecular Clues to the Transcriptional Regulation of Major Histocompatibility Complex Class II Genes. *The American Journal of Human Genetics*, 65: 279-286

du Montcel S. T., Michou L., Petit-Teixeira E., Osorio J., Lemaire I., Lasbleiz S., Pierlot C., Quillet P., Bardin T., Prum B., Cornelis F., Clerget-Darpoux F. (2005) New Classification of HLA-DRB1 Alleles Supports the Shared Epitope Hypothesis of Rheumatoid Arthritis Susceptibility. *Arthritis & Rheumatism*, 52: 1063-1068

Duvic M. (1990) Immunology of AIDS Related to Psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 95: 38-40

Encinas J. A., Kuchroo V. K. (2000) Mapping and Identification of Autoimmunity Genes. *Current Opinion In Immunology*, 12: 691-697

Enlund F., Samuelsson L., Enerbäck Ch., Inerot A., Wählström J., Yhr M., Torinsson Å, Martinsson T., Swanbeck G. (1999) Analysis of Three Suggested Psoriasis Susceptibility Loci in a Large Swedish Set of Families: Confirmation of Linkage to Chromosome 6p (HLA Region), and to 17q, but not to 4q. *Human Heredity*, 49: 2-8

Fairweather D., Frisancho-Kiss S., Rose N. R. (2008) Sex Differences in Autoimmune Disease from a Pathological Perspective. *The American Journal of Pathology*, 173: 600-609

Fasano A., Catassi C. (2001) Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. *Gastroenterology*, 120: 636-651

Fogdell-Hahn A., Ligers A., Grønning M., Hillert J., Olerup O. (2000) Multiple Sclerosis: a Modifying Influence of HLA Class I Genes and HLA Class II Associated Autoimmune Disease. *Tissue Antigens*, 55: 140-148

***Forbes S. A., Trowsdale J.** (1999) The MHC quarterly report. *Immunogenetics*, 50: 152-155

Førre Å., Smerdel A. (2002) Genetic Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 31: 123-128

***Glandman D. D.** (1994) Natural History of Psoriatic Arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 8: 379-394

Gough S. C. L., Simmonds M. J. (2007) The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Current Genomics*, 8: 453-465

Gran J.T., Skomsvoll J.F. (1997) The Outcome of Ankylosing Spondylitis: a Study of 100 Patients. *Rheumatology*, 36: 766-771

***Gregersen P. K., Silver J., Winchester R.J.** (1987) The Shared Epitope Hypothesis. An Approach to Understanding the Molecular Genetics of Susceptibility to Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 30: 1205-1213.

Guðjónsson A., Kárason A., Antonsdóttir A. A., Rúnarsdóttir E. H., Gulcher J. R., Stefánsson K., Valdimarsson H. (2002) HLA-Cw6-Positive and HLA-Cw6-Negative Patients with Psoriasis Vulgaris have Distinct Clinical Features. *The Journal of Investigative Dermatology*, 118: 362-365

Gudjonsson J. E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. (2004) Immunopathogenic Mechanisms in Psoriasis. *Clinical & Experimental Immunology*, 135: 1-8

Gudjonsson J.E., Karason A., Antonsdottir A., Runarsdottir E. H., Hauksson V. B., Upmanyu R., Gulcher J., Stefansson K., Valdimarsson H. (2003) Psoriasis Patients Who Are Homozygous for the

HLA-Cw*0602 Allele have a 2.5-fold Increased Risk of Developing Psoriasis Compared with Cw6 Heterozygotes. *British Journal of Dermatology*, 148: 233-235

Guillaume S., Prieur A.-M., Coste J., Job-Deslandre Ch. (2000) Long-term Outcome and Prognosis in Oligoarticular-onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 43: 1858-1865

Hor H., Kutalik Z., Dauvilliers Y., Valsesia A., Lammers G. J., Donjacour C. E. H. M., Iranzo A., Santamaria J., Peraita Adrados R., Vicario J. L., Overeem S., Arnulf I., Theodorou I., Jennum P., Knudsen S., Bassetti C., Mathis J., Lecendreux M., Mayer G., Geisler P., Benetó A., Petit B., Pfister C., Bürki J. V., Didelot G., Billiard M., Ercilla G., Verduijn W., Claas F. H. J., Vollenwider P., Waeber G., Waterworth D.M., Mooser V., Heinzer R., Beckmann J. S., Bergmann S., Tafti M. (2010) Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nature Genetics*, 42: 786-789

Howell M. D., Austin R.K., Kelleher D., Nepom G. T., Kagnoff M. F. (1986) An HLA-D Region Restriction Fragment Length Polymorphism Associated with Celiac Disease. *The Rockefeller University Press*, 164: 333-338

Chabas D., Taheri S., Renier C., Mignot E. (2003) The Genetics of Narcolepsy. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 4: 459-483

Chen I.-H., Yang K.L., Lee A., Huang H. H., Lin P.Y., Lee T.D. (2002) Low Frequency of HLA-B*2706 in Taiwanese Patients with Ankylosing Spondylitis. *European Journal of Immunogenetics*, 29: 435-438

Imagawa A., Hanafusa T., Miyagawa J.-I., Matsuzawa Y. (2000) A Novel Subtype of Type 1 Diabetes Mellitus Characterized by a Rapid Onset and an Absence of Diabetes-Related Antibodies. *The New England Journal of Medicine*, 342: 301-307

Johansson S., Lie B. A., Todd J. A., Pociot F., Nerup J., Cambon-Thomsen A., Kockum I., Akselsen H. E., Thorsby E., Undlien D. E. (2003) Evidence of at Least Two Type 1 Diabetes Susceptibility Genes in the HLA Complex Distinct from HLA-DQB1, -DQA1 and -DRB1. *Genes and Immunity*, 4: 46-53

Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M., Atkinson M. A., Maclaren N. K., Tobin A. J. (1992) Autoimmunity to Two Forms of Glutamate Decarboxylase in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Journal Of Clinical Investigation*, 89: 283-292

Kawabata Y., Ikegami H., Kawaguchi Y., Fujisawa T., Hotta M., Ueda H., Shintani M., Nojima K., Ono M., Nishino M., Taniguchi H., Noso S., Yamada K., Babaya N., Ogihara T. (2000) Age-Related Association of MHC Class I Chain-Related Gene A (MICA) with Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Human Immunology*, 61: 624-629

Kim, C.-Y., Quarsten H., Bergseng E., Khosla C., Sollid L. M. (2004) Structural Basis for HLA-DQ2-Mediated Presentation of Gluten Epitopes in Celiac Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101: 4175-4179

***Klein J.** (1986) Natural History of the Major Histocompatibility Complex. New York: John Wiley

Klein J., Sato A. (1998) Birth of the Major Histocompatibility Complex. *Scandinavian Journal of Immunology*, 47: 199-209

Klein J., Sato A. (2000) The HLA system. *The New England Journal of Medicine*, 343: 702-709

Krogsgaard M., Wucherpfenning K. W., Canella B., Hansen B. E., Svejgaard A., Pyrdol J., Ditzel H., Raine C., Engberg J., Fugger L. (2000) Visualization of Myelin Basic Protein (MBP) T Cell Epitopes in Multiple Sclerosis Lesions using a Monoclonal Antibody Specific for the Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)-DR2-MBP 85-99 Complex. *The Rockefeller University Press*, 191: 1395-1412

Kukreja A., MaClaren N. K. (1999) Autoimmunity and Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84: 4371-4378

Lang H. L. E., Jacobsen H., Ikemizu S., Andersson Ch., Harlos K., Madsen L., Hjorth P., Sondergaard L., Svejgaard A., Wucherpfennig K., Stuart D. I., Bell J. I., Jones E. Y., Fugger L. (2002) A Functional and Structural Basis for TCR Cross-reactivity in Multiple Sclerosis. *Nature Immunology*, 3: 940-943

***López-Larrea C., Sujirachato K., Mehra N. K., Chiewsilp P., Isarangkura D., Kanga U., Dominguez O., Coto E., Peña M., Setién F., Gonzalez-Roces S.** (1995) HLA-B27 Subtypes in Asian Patients with Ankylosing Spondylitis Evidence for New Associations. *Tissue Antigens*, 45: 169-176.

Marron M. P., Raffel L. J., Garchon H.-J., Jacob Ch. O., Serrano-Rios M., Lrrand M. T. M., Teng W.-P., Park Y., Zhang Z.-X., Goldstein D. R., Tao Q.-W., Beaurain G., Bach J.-F., Huang H., Luo D.-F., Zeidler A., Rotter J. I., Yang M. C. K., Modilevsky T., Maclaren N. K., She J.-X. (1997) Insulin-dependent Diabetes Mellitus (IDDM) is Associated with CTLA4 Polymorphisms in Multiple Ethnic Groups. *Human Molecular Genetics*, 6: 1275-1282

Mignote., Lin X., Arrigoni J., Macaubas C., Olive F., Hallmayer J., Underhill P., Guilleminault C., Dement W. C., Grumet F. C. (1994) DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) Are Better Markers Than DR2 for Narcolepsy in Caucasian and Black Americans. *Sleep*, 17: 60-67

***Milicic A., Lee D., Brown M. A., Darke C., Wordsworth B. P.** (2002) HLA-DR/DQ Haplotype in Rheumatoid Arthritis: Novel Allelic Associations in UK Caucasians. *The Journal of Rheumatology*, 29: 1821-1826.

***Minden K., Kiessling U., Listing J., Niewerth M., Döring E., Meincke J., Schöntube M. Zink A.** (2000) Prognosis of Patient with Juvenile Chronic Arthritis and Juvenile Spondylarthropathy. *The Journal of Rheumatology*, 27: 2256-2263

Nair R. P., Stuart P. E., Nistor I., Hiremagalore R., Chia N. V. C., Jenisch S., Weichenthal M., Abecasis G. R., Lim H. W., Christophers E., Voorhees J. J., Elder J. T. (2006) Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene. *The American Journal of Human Genetics*, 78: 827-851

Newton J. L., Harney S. M. J., Wordsworth B. P., Brown M. A. (2004) A Review of the MHC Genetics of Rheumatoid Arthritis. *Genes and Immunity*, 5, 151-157

***Oen K., Petty R. E., Schoeder M.L.** (1982) An Association Between HLA-A2 and Juvenile Rheumatoid Arthritis in Girls. *The Journal of Rheumatology*, 9: 916-920

Ortonne J.-P. (1999) Recent Developments in the Understanding of the Pathogenesis of Psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 140: 1-7

Overeem S., Black J. L., Lammers G. J. (2008) Narcolepsy: Immunological Aspects. *Sleep Medicine Reviews*, 12: 95-107

***Parham P.** (1999) Pathways of Antigen Processing and Presentation. *Immunological reviews*, 172

Pelin Z., Guilleminault C., Risch N., Grumet F.C. (1998) HLA-DQB1*0602 Homozygosity Increases Relative Risk for Narcolepsy but not Disease Severity in two Ethnic Groups. *Tissue Antigens*, 51: 96-100

- Peterson L. S., Mason T., Nelson A. M., O'Fallon W. M., Gabriel S. E.** (1996) Juvenile Rheumatoid Arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis & Rheumatism*, 39: 1385-1390
- Petřek M.** (2000) Hlavní histokompatibilní komplex člověka (HLA) v klinické imunologii: nomenklatura a možnosti laboratorní diagnostiky. *Alergie*, 2: 155-160
- *Ploski R., VINJE O., Rønningen K. S., Spurkland A., Sørskaar D., Vartdal F., Førre Ø.** (1993) HLA Class II Alleles and Heterogeneity of Juvenile Rheumatoid Arthritis. DRB1*0101 May Define a Novel Subset of the Disease. *Arthritis & Rheumatism*, 36, 465-472
- Prahalad S., Glass D. N.** (2008) A Comprehensive Review of the Genetics of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 6: 11-26
- Quintero O. L., Amador-Patarroyo M. J., Montoya-Ortiz G., Rojas-Villarraga A., Anaya J.-M.** (2012) Autoimmune Disease and Gender: Plausible Mechanisms for the Female Predominance of Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 38: 109-119
- Ren E. C., Koh W. H., Sim D., Boey M. L., Wee G. B., Chan S. H.** (1997) Possible Protective Role of HLA-B*2706 for Ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens*, 49: 67-69
reviews, 172: 21-28
- Roitt I. M., DELVES P. J.** (2001) *Roitt's essential immunology*. 10th ed. Malden, MA: Blackwell Science, ISBN 06-320-5902-8
- Samuelsson L., Enlund F., Torinsson Å., Yhr M., Inerot A., Enerbäck C., Wahlström J., Swanbeck G., Martinson T.** (1999) A Genome-wide Search for Genes Predisposing to Familial Psoriasis by Using a Stratification Approach. *Human Genetics*, 105: 523-529
- Schuppan D.** (2000) Current Concepts of Celiac Disease Pathogenesis. *Gastroenterology*. 2000, 119: 234-242
- Singal, D. P., Blajchman, M. A.** (1973) Histocompatibility (HL-A) Antigens, Lymphocytotoxic Antibodies and Tissue Antibodies in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 22: 429-432
- Smith J. A., Märker-Hermann E., Colbert R. A.** (2006) Pathogenesis of Ankylosing spondylitis: Current Concepts. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20: 571-591
- Steinman L.** (2001) Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nature Immunology*, roč. 2: 762-764
- Thomson W., Barrett J. H., Donn R., Pepper L., Kennedy L. J., Ollier W. E. R., Silman A. J. S., Woo P., Southwood T.** (2002) Juvenile Idiopathic Arthritis Classified by the ILAR Criteria: HLA Associations in UK Patients. *Rheumatology*, 41: 1183-1189
- Thorsby E.** (1997) Invited Anniversary Review: HLA Associated Diseases. *Human Immunology*, 53: 1-11
- Thorsby E., Lie B. A.** (2005) HLA Associated Genetic Predisposition to Autoimmune Diseases: Genes Involved and Possible Mechanisms. *Transplant Immunology*, 14: 175-182
- Tisch R., McDevitt H.** (1996) Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Cell*, 85: 291-297
- Undlien D.E., Lie B. A., Thorsby E.** (2001) HLA Complex Genes in Type 1 Diabetes and Other Autoimmune Diseases. Which Genes Are Involved?. *Trends in Genetics*, 17: 93-100
- Van der Auwera B. J., Vandewalle C. L., Schuit F. C., Winnock F., De Leeuw I. H., Van Imschoot S., Lamberigts G., Gorus F. K.** (1997) CTLA-4 Gene Polymorphism Confers Susceptibility to Insulin-

dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Independently from Age and from Otehr Genetic or Immune Disease Markers. *Clinical & Experimental Immunology*, 110: 98-103

Veal C. D., Capon F., Allen M. H., Heath E. K., Evans J. C., Jones A., Patel S., Burden D., Tillman D., Barker J. N. W. N., Trembath R. C. (2002) Family-Based Analysis Using a Dense Single-Nucleotide Polymorphism-Based Map Defines Genetic Variation at PSORS1, the Major Psoriasis-Susceptibility Locus. *The American Journal of Human Genetics*, 71: 554-564

Vgontzas A. N., Papanicolaou d. A., Bixler E. O., Kales A., Tyson K., Chrousos G. P. (1997) Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82: 1313-1316

Whitacre C. C. (2001) Sex differences in autoimmune disease. *Nature Immunology*, 2: 777-780

Will R., Edmunds L., Elswood J., Calin A. (1990) Is There Sexual Inequality in Ankylosing Spondylitis? A Study of 498 Women and 1202 Men. *The Journal of Rheumatology*, 17: 1649-1652

Wucherpfenning K. W., Strominger J. L. (1995) Molecular Mimicry in T Cell-Mediated Autoimmunity: Viral Peptides Activate Human T Cell Clones Specific for Myelin Basic Protein. *Cell*, 80: 695-705