

# HLA asociované choroby

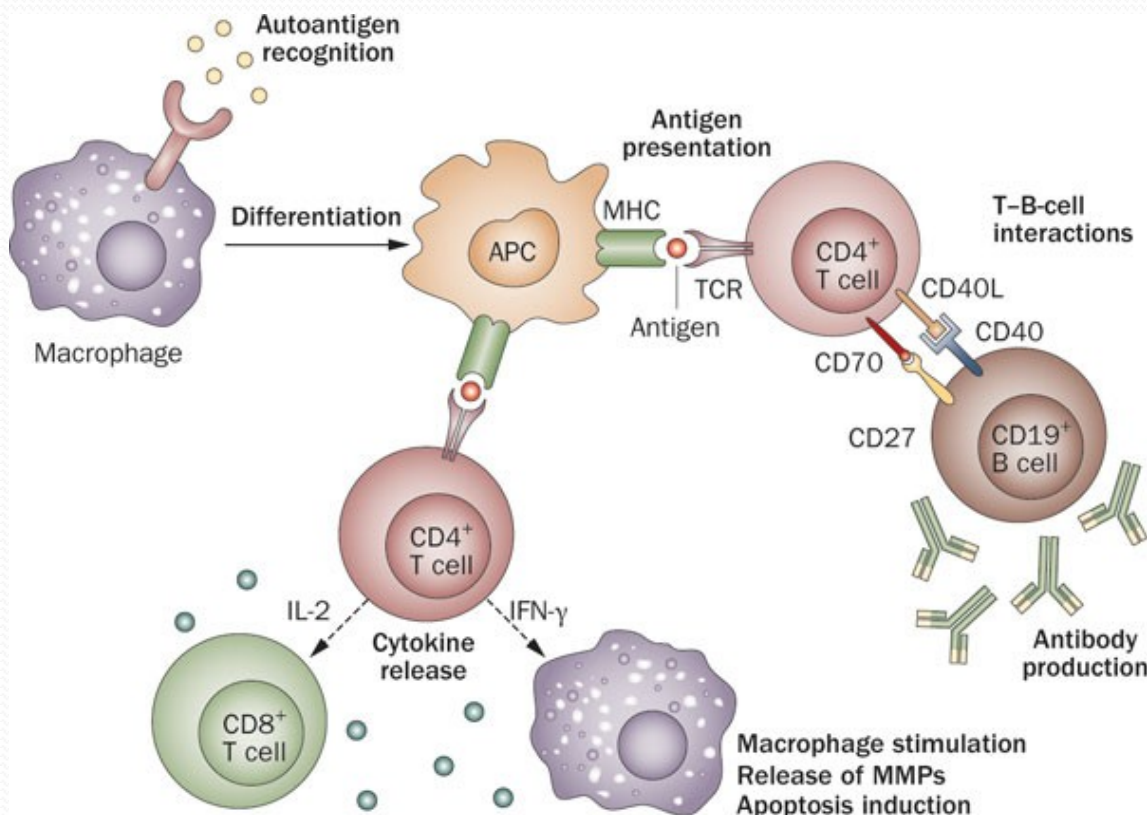
RNDr. Libor Kolesár, Ph.D.

Oddělení imunogenetiky

Institut klinické a experimentální medicíny

Praha

# Mechanismus imunitní odpovědi



Předpokládaný mechanismus autoimunitního procesu je prezentace vlastních peptidů CD4 T lymfocytům. Z toho důvodu hraje hlavní roli vazebná kapsa HLA molekul (její objem, hydrofobicita, elektrické náboje).

# Proč je identifikace genu/ů složitá?

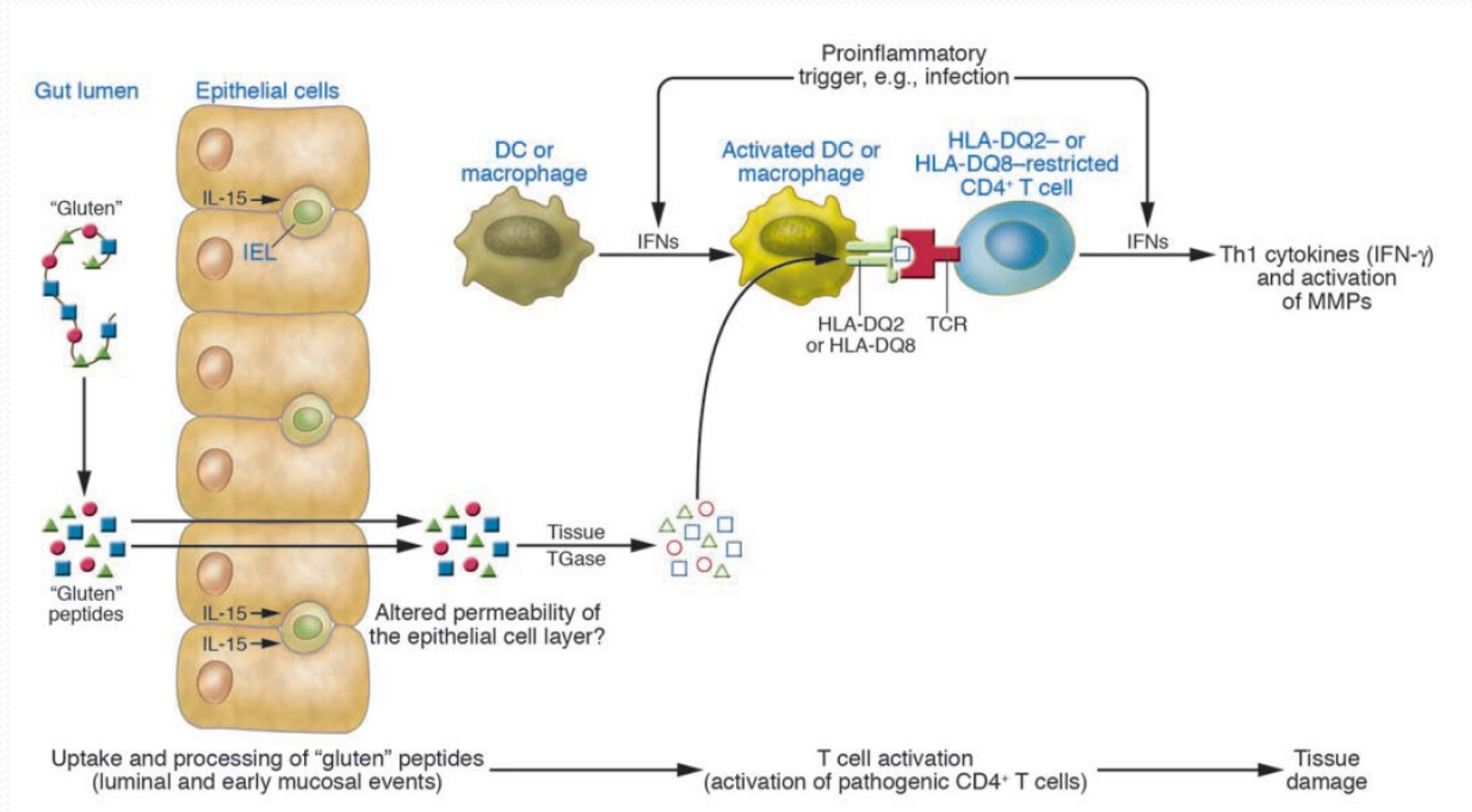
- Nelze snadno určit primárně asociovaný gen/y HLA kvůli vazebné nerovnováze v rámci HLA oblasti. Navíc HLA asociovaná onemocnění mohou být výsledkem spíše kombinací různých HLA molekul z různých lokusů (I. a/nebo II. tř.).
- Často multifaktoriální a polygenní.
- Ve většině případů nejsou známy relevantní autoantigeny.
- Fenotypově extrémně heterogenní ve smyslu klinických příznaků, věku nástupu, asociace s jinými autoimunitními chorobami, závažnosti a rychlosti rozvoje a je velice pravděpodobně, že různé alely nebo alelické kombinace v různých lokusech budou predisponovat k různým formám nemoci.

# Celiakie

- Onemocnění charakterizované poškozením sliznice tenkého střeva způsobené neadekvátní odpovědí na gluten z pšenice, žita nebo ječmene.
- Postiženy jsou střevní villy, hyperplazie střevních krypt, infiltrace lymfocytů do epitelu a lamina propria, což vede ke snížené absorpční funkci střeva a/nebo chronickému průjmu.
- Silná vazba na DQ2 (DQB1\*02:01 i DQB1\*02:02 s DQA1\*05) a DQ8 (DQB1\*03:02 s DQA1\*03:01) antigen
- 90-95% DQ2+ pacientů má celiakii
- HLA komplex přispívá k celkové genetické citlivosti cca 40%, existují další kandidátní geny na chromosomech 4, 5, 6, 9, 11, 18 a 19.



# Celiakie – molekulární mechanismus



# Diabetes mellitus 1. typu (T1D)

- Inzulin dependentní diabetes mellitus (IDDM)
- Multifaktoriální a polygenní onemocnění postihující asi 1% populace.
- Autoimunitní destrukce pankreatických  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků.
- Cirkulující protilátky specifické k antigenům ostrůvků.
- Autoantigeny: **(pro)inzulin**, dekarboxylasa kyseliny glutamové (GAD65), příbuzný protein katalytické podjednotky glukóza-6-fosfatázy (IGRP).

# Diabetes mellitus 1. typu (T1D)

- Nejvíce exprimovaný je proinzulin.
- Detekovatelné protilátky proti proinzulinu.
- U geneticky citlivých jedinců je to silný rizikový faktor.
- 50% genetického rizika je přisuzováno HLA genům.
- Nejvyšší riziko je asociováno s DR3-DQ2 a DR4-DQ8 haplotypy v bělošské populaci.
- Důležitá je ale i alelická varianta: DRB1\*04:01-DQB1\*03:02 má relativní riziko vzniku T1D 8,5x vyšší hodnotu oproti variantě DRB1\*04:01-DQB1\*03:01, ovšem DRB1\*04:03-DQB1\*03:02 má spíše protektivní vliv (RR = 0,3)

# Diabetes mellitus 1. typu (T1D)

- DQ8 přináší vyšší riziko než DQ2.
- Protektivní haplotyp DRB1\*15:01-DQA1\*01:02-DQB1\*06:02: alela DQB1\*06:02 přináší téměř absolutní protektivní vliv dokonce i v přítomnosti rizikové DQB1\*03:02.
- Ačkoliv molekuly DQ a DR jsou rizikové, některé studie ukazují na další lokusy a antigeny asociované s T1D, jako např. A24 a B39. CD8 specifické T klony jsou totiž detekovatelné u prediabetiků nebo raně diagnostikovaných diabetiků.



# Diabetes mellitus 1. typu (T1D)

- Předpokládaný mechanismus, proč některé alely jsou protektivní a některé predisponující. Problém je v centrální toleranci, která se tvoří v thymu. Predisponující alely chybně umožňují, aby autoreaktivní klony unikly negativní selekci v thymu, zatímco protektivní alely zpřísňují negativní selekci potenciálně autoreaktivních klonů.

# Ankylozující spondylitida (AS)

- Jiným příkladem jsou onemocnění, kde není znám autoantigen, ale je prokázána silná asociace s HLA variantami: ankylozující spondylitida (AS, Bechtěrevova choroba) a narkolepsie.
- 90-95% pacientů je B27 pozitivních, prevalence 0,1 – 1,5 %, riziko u B27+ jedinců je jen kolem 5%
- U B27+ jednovaječných dvojčat je riziko rozvoje 63%, u dvojvaječných 23%.
- Celkové genetické riziko je 20-30%, z toho HLA oblast přispívá 40-50%, navíc asociace s B27 je pozorována v různých populacích a etnických skupinách.
- B\*27:02, B\*27:04 a B\*27:05 jsou asociované s AS.
- B\*27:06 a B\*27:09 nejsou asociované s AS.

# Molekulární podklad však zůstává stále neznámý

- **Teorie artritogenního peptidu** – HLA-B27 prezentuje mikrobiální peptid, který aktivuje cytotoxické T, které zkříženě reagují s vlastními antigeny.
- **Misfolding teorie** – B27 molekuly mají přirozenou tendenci ke špatnému složení svého polypeptidu, což vede k akumulaci proteinu v ER a indukci stresu v ER. To má za následek indukci prozánětlivých cytokinů.
- **Teorie povrchového homodimeru** – B27 molekula má tendenci vytvářet kovalentně vázané homodimery, které se exprimují na buněčném povrchu a mohou tak hrát imunomodulační roli narušující normální vývoj HLA-I zprostředkované imunitní odpovědi.

# Narkolepsie

- Chronická porucha spánku charakterizovaná převážně nadbytečným spaním ve dne a kataplexií.
- Velice silně asociovaná s DQB1\*06:02 (90-100% pacientů s kataplexií má tuto alelu).
- Naproti tomu DQB1\*06:01 (liší se jen 11 AMK zbytky) je protektivní – to napovídá tomu, že peptid-vazebné rozdíly určují predisponující nebo protektivní vliv k narkolepsii.

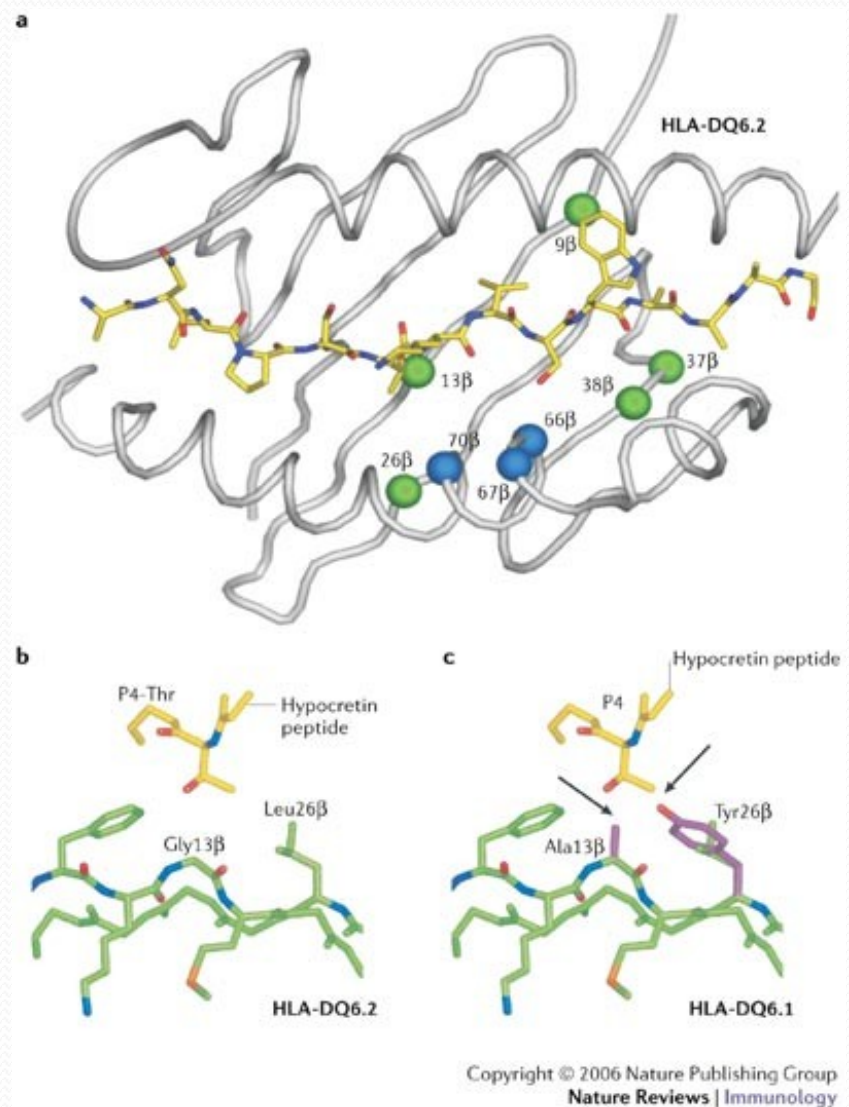


# Narkolepsie

- Pravděpodobný mechanismus je porucha v neuropřenosu hypokretinu – způsobuje to nedostatek hypokretin-sekretujících neuronů v hypothalamu, které jsou autoimunitním útokem eliminovány, zatímco sousedící neurony jsou zachované.
- Předpokládá se, že exprese predisponující alely DQB1\*06:02 je na hypokretin-sekretujících neuronech.
- DQB1\*06:02 přináší paradox – na jedné straně přináší nositeli ochranu před T1D, na druhé straně silnou predispozici k narkolepsii. Díky krystalografii bylo možné zjistit, že objem P4 kapsy ve vazebné jamce je asociovaná s narkolepsií, zatímco objem P6 a specificita P9 kapes je asociována s protekcí před T1D.

# Narkolepsie

- Srovnání krystalických struktur DQ6.2 (DQA1\*01:02-DQB1\*06:02) a DQ6.1 (DQB1\*06:01), které se liší 11 AMK zbytky v beta řetězci, z nichž nejvýznamnější je v pozici P<sub>4</sub> vazebné jamky, ukazuje, že protektivní DQ6.1 je uzavřená a stéricky limitovaná k vazbě velkého proteinu jako je hypokretin. Toto neplatí pro DQ6.2.



# Revmatoidní artritida (RA)

- RA je poměrně časté chronické zánětlivé onemocnění, které atakuje kloubní synovii.
- Neexistuje jednoznačný diagnostický marker, zvýšené hladiny revmatoidních faktorů v krvi.
- Asociace s HLA-DR<sub>4</sub> a HLA-DR<sub>1</sub>: varianty DRB\*04:01, \*04:04 a DRB1\*01:01 . Více než 90% bělochů s RA má jednu z těchto alel.
- Na druhé straně alela DRB1\*04:02 má protektivní vliv.

# Léková hypersenzitivita

- Abacavir je běžně používaný lék ve spojení s dalšími antiretrovirálními léky, jedná se o nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy.
- Bývá dobře snášen, ale u 5-8% pacientů může vyvolat přecitlivělost během prvních 6 týdnů. Hypersenzitivita se projeví vyrážkou, horečkou, gastrointestinálními syndromy, respiračními syndromy. Pokud se pokračuje v léčbě, příznaky se zhoršují a mohou být i život ohrožující.
- Hypersenzitivita je řízena prezentací a aktivací HLA-B\*57:01, která aktivuje CD8+ T a indukuje hypersenzitivitu opožděného typu.
- Negativní prediktivní hodnota dosahuje 100% a pozitivní prediktivní hodnota 50%, tzn. že bez přítomnosti alely je vysoce nepravděpodobné, že dojde k přecitlivělosti a v případě přítomnosti alely je 50% šance, že dojde k přecitlivělosti.



# Další HLA-asociované choroby

- Behcetova choroba, Addisonova choroba, ulcerativní kolitida, Crohnova choroba, Gravesova choroba, hemochromatóza, HIV infekce, myasthenia gravis, osteoartróza, polyartralgie, polyartritida, psoriáza vulgaris, sklerodermie, Sjogrenův syndrom, systémový lupus erythematosus, uveitida, chorioretinopatie, prurigo
- ...a další

# Závěr

- Na rozvoji autoimunitního onemocnění se podílí (ne)známý autoantigen/y a zčásti genetické pozadí konkrétního jedince.
- U HLA asociovaných chorob velkou roli hraje vazebná kapsa (kritické vazebné jamky) – její velikost, hydrofobicita, elektrické náboje.
- U nemocí jako je AS, narkolepsie nebo celiakie lze s výhodou použít HLA typizaci jako pomocného diagnostického prostředku.