

# Úvod do nonHLA-DQ genetiky celiakie

*František Mrázek*

HLA laboratoř, Ústav Imunologie LF UP a FN Olomouc



FAKULTNÍ NEMOCNICE  
OLOMOUC



Lékařská  
fakulta

# Celiakie

- časté chronické zánětlivé onemocnění tenkého střeva s autoimunitní a systémovou složkou

odhad prevalence - 0,5-1% v rozvinutých evropských zemích

výrazná genetická predispozice (HLA)

Vyvolávající faktor:

**lepek** (gluten) v pšenici, žitu a ječmeni

Pšenice – Gliadiny / Gluteniny

Žito – Hordeliny

Ječmen – Secaliny

**Léčba:** trvalé vyloučení lepku z potravy (bezlepková dieta)

# Imunitní systém

Rozeznání

“bezpečného” a “nebezpečného”



Tolerance



Eliminace

## Podmíněnost imunitního systému

### Podmíněnost nemocí s imunitní složkou *astma, diabetes I. typu, celiakie*

**Genetická složka**

**Epigenetická složka**



**Faktory prostředí**

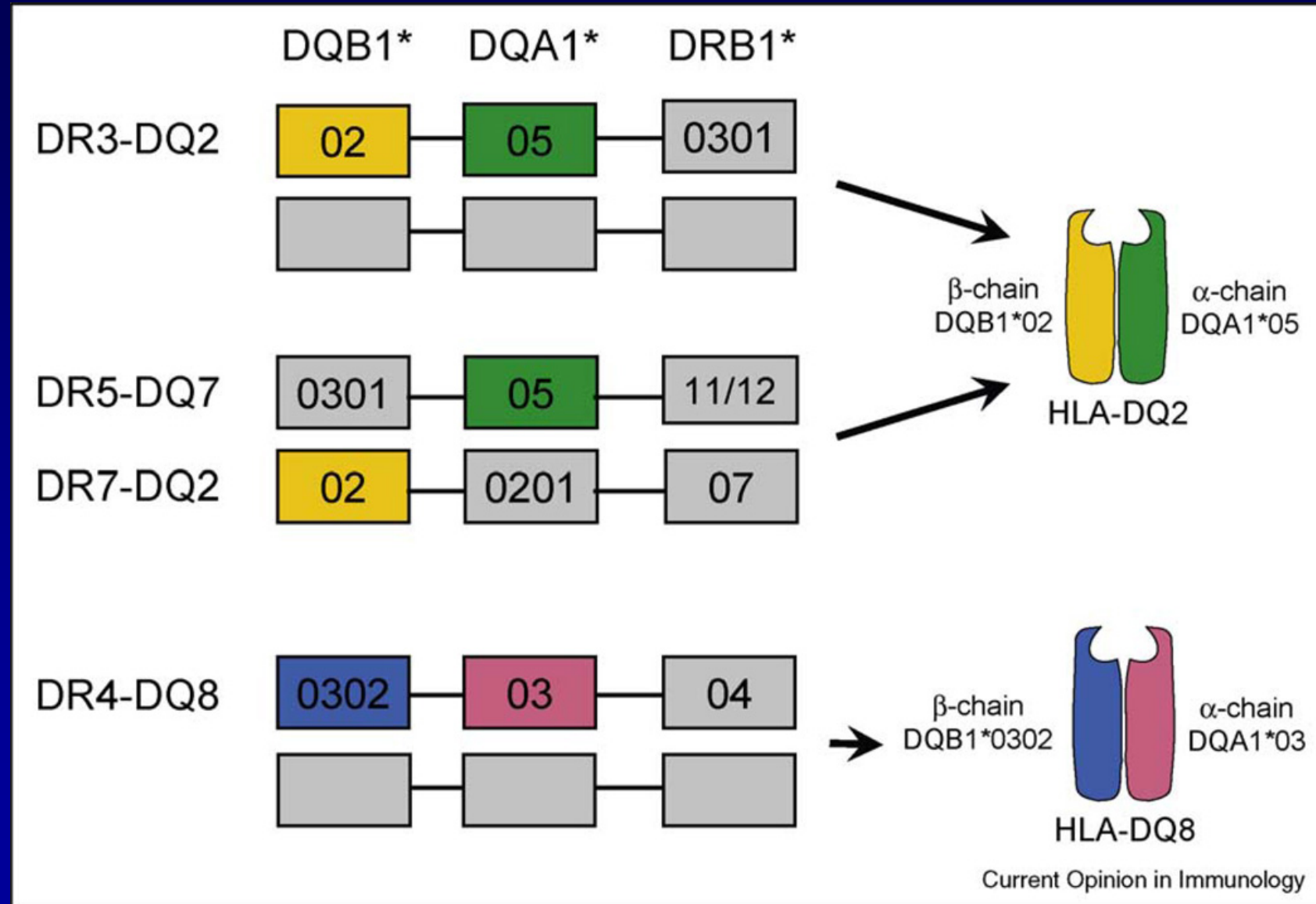
„mikrobiologická zkušenost“ (také „mikrobiom“)

?

# Genetika celiakie (CD)

- velmi silná dědičná složka
- konkordance CD mezi **jednovaječnými** dvojčaty asi **80%**
- konkordance CD mezi **dvojvaječnými** dvojčaty asi **20%**
- relativní riziko nemoci pro **sourozence** s CD mezi **20-60**
- polygenní choroba s komplexní „nemendelovskou“ dědičností
- účast **MHC** i **nonMHC** genové variability

# Genetická podmínka pro vznik celiakie !!!



# Riziko celiakie závisí na přítomnosti a kombinacích rizikových alel

DQ2.5 and DQ8	Very high
DQ2.5 (with a double dose of <i>DQB1*02</i> )	Very high
DQ8	High
DQ2.5 (with a single dose of <i>DQB1*02</i> )	High
DQ2.x (with a double dose of <i>DQB1*02</i> )	High
DQ2.x (with a single dose of <i>DQB1*02</i> )	Low
DQX.5	Extremely low
DQX.x	Extremely low

# Populace - Evropa

60% - bez predispozice

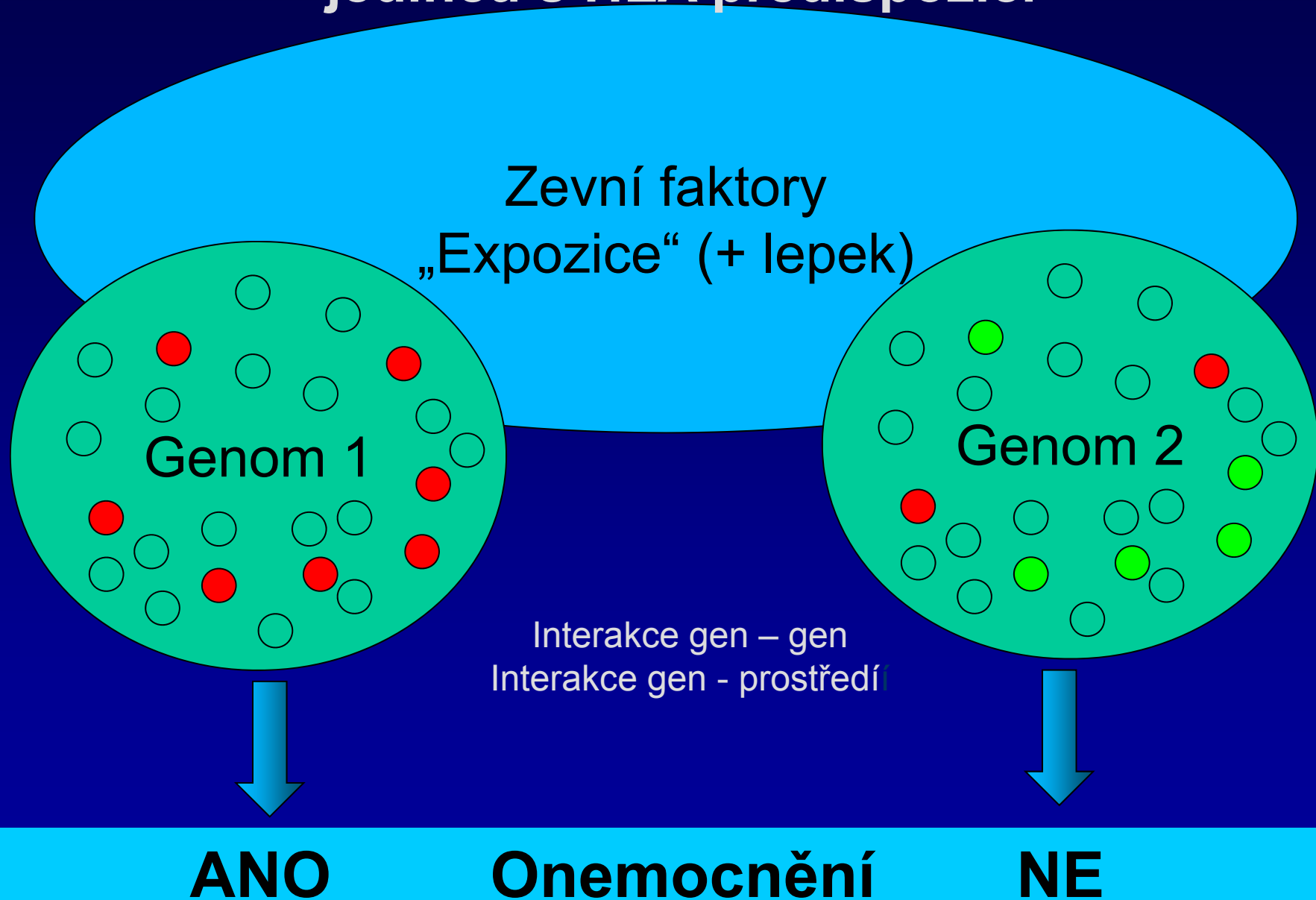
**40%** - HLA-DQ predispozice

**????????**

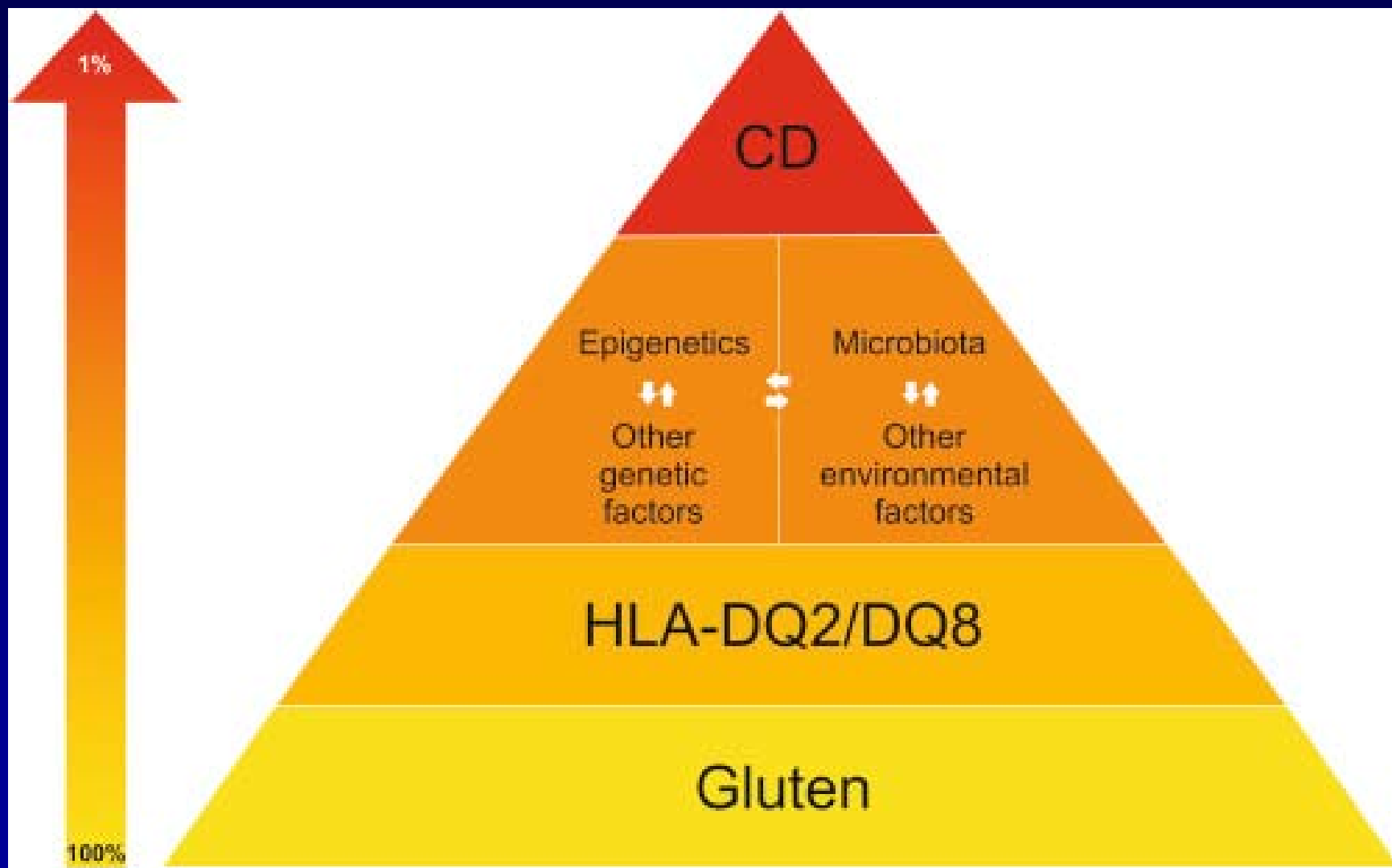
**1%** - celiakie



# Multigenní model dědičnosti celiakie – u jedinců s HLA predispozicí



# Model „stupňovité“ etiopatogeneze celiakie



# První GWAS u celiakie

A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21.

van Heel et al. Nat Genet. 2007 Jul;39(7):827-9.

310 605 SNPs

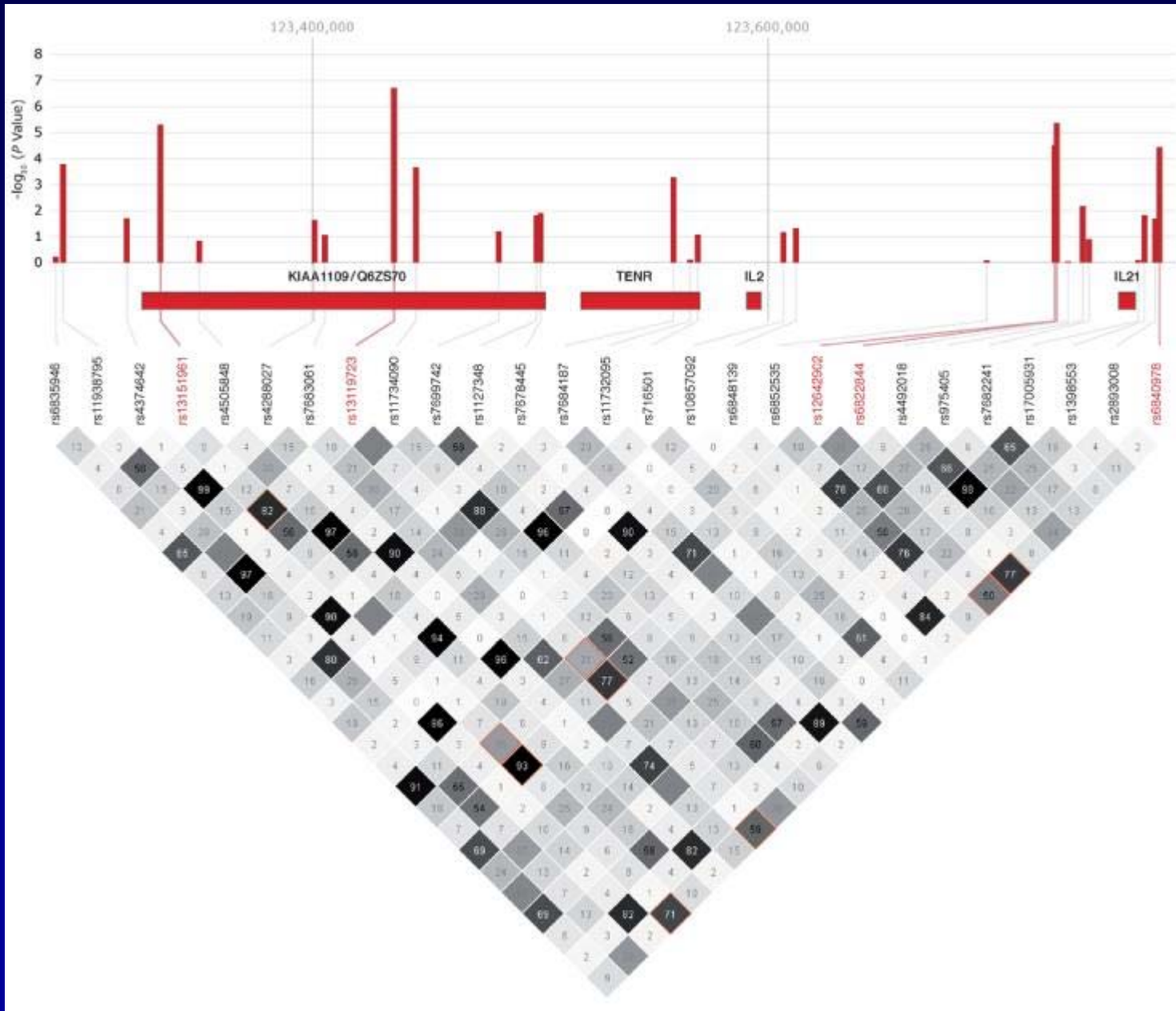
778 pacientů s celiakií

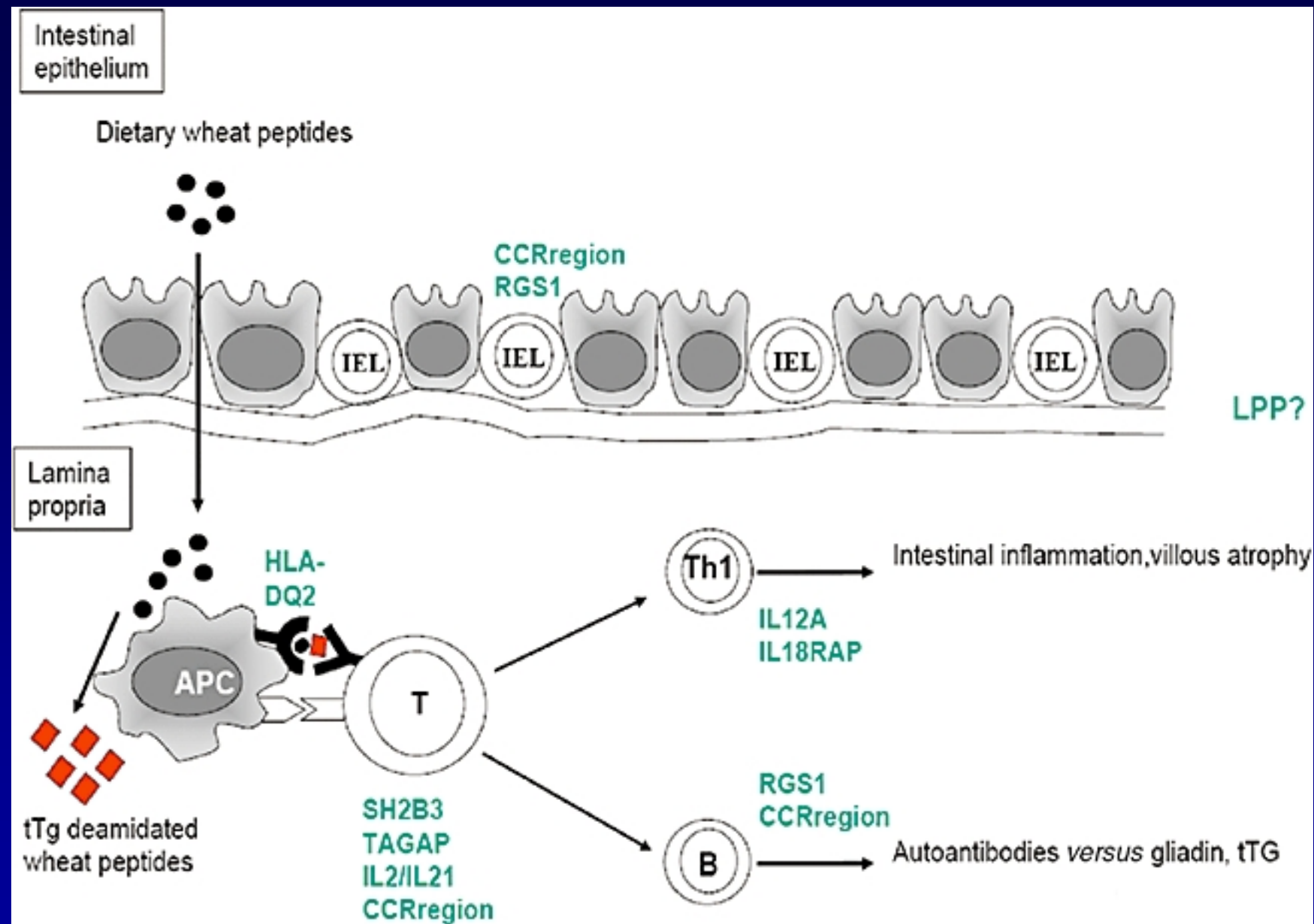
1422 kontrol

Nejsilnější asociace: podle očekávání MHC (HLA-DQA1)

Mimo MHC: 4q21 – geny *IL2*, *IL21*

# Celiakie a 4q21





# GWAS – jemné mapování MHC

Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease.

Gutierrez-Achury et al. Nat Genet. 2015 Jun;47(6):577-8.

6 kohort z pěti zemí

12016 pacientů s celiakií

11920 kontrol

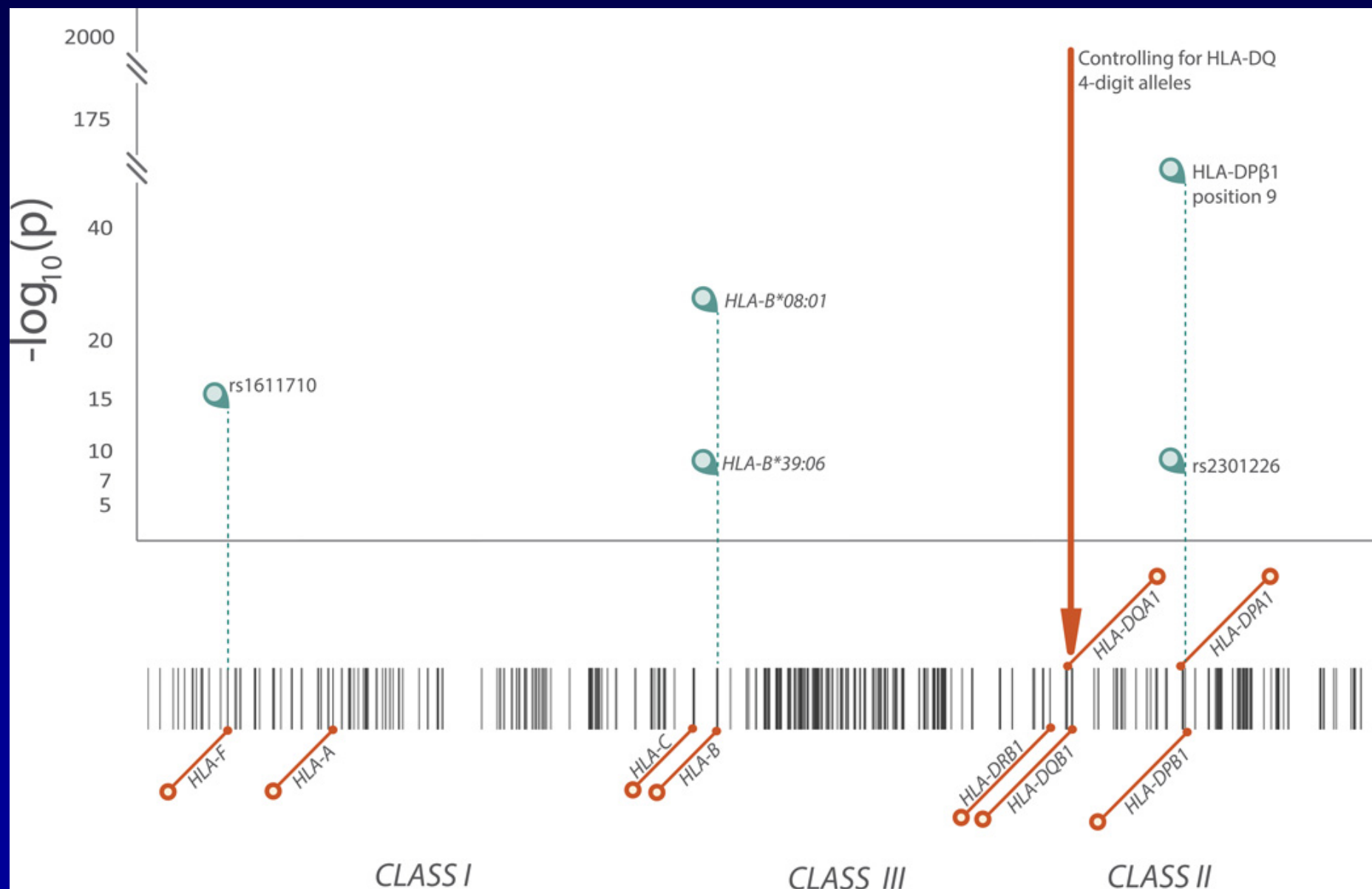
Podle očekávání:

HLA-DQ2.5 OR=21.56,  $P=10^{-1801}$

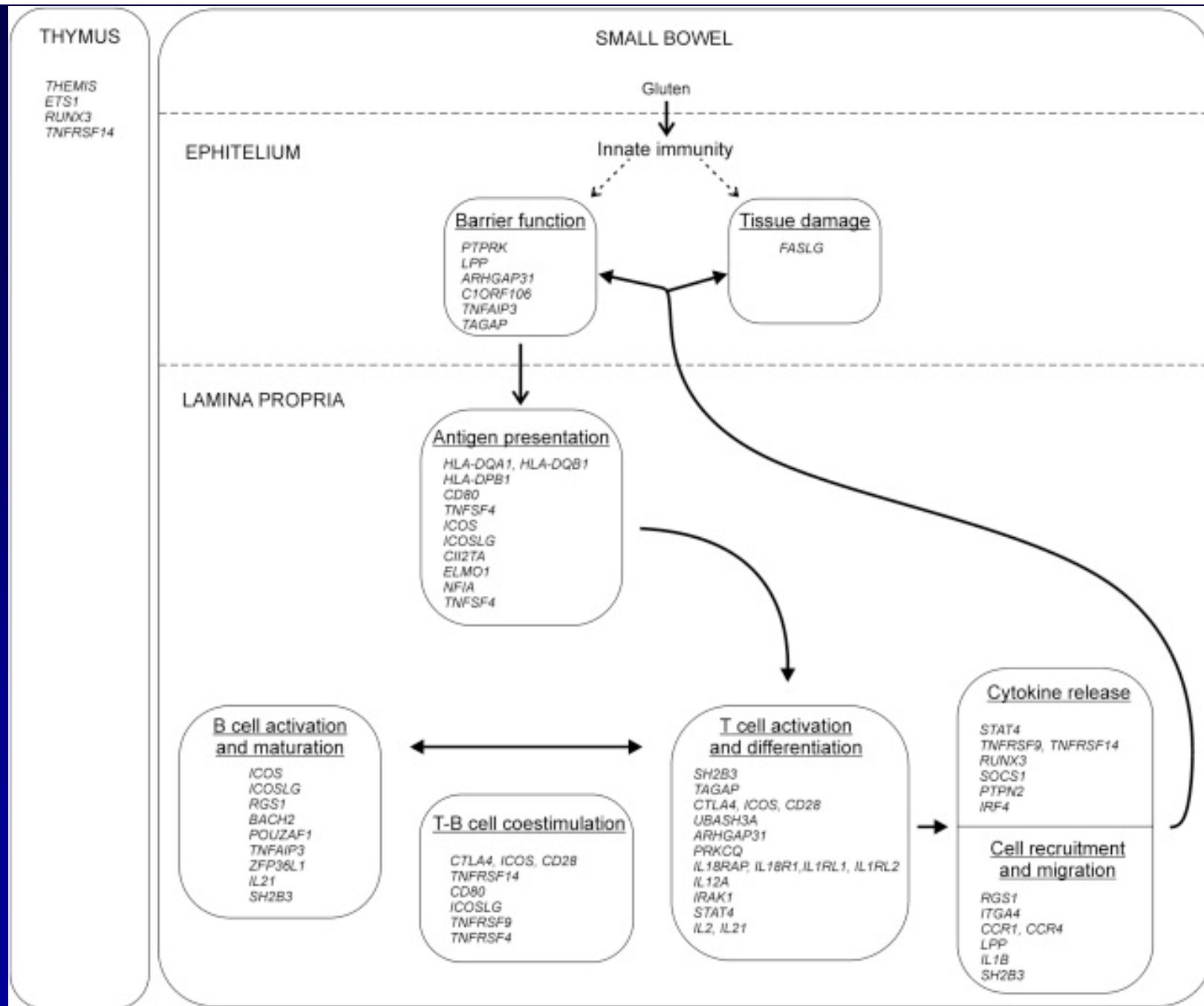
HLA-DQA1-Tyr25/Cys47 a HLA-DQB1-Ala57/Ala74

Další signály: HLA-DPB1, HLA-B (B\*08:01,\*39:06), rs1611710 (HLA-F), rs2301226

# Jemné mapování MHC oblasti



Gutierrez-Achury et al. Nature Genetics 2015;47:577-578.





# Genetika celiakie

Vysvětleno asi 48% dědičné složky  
HLA *versus* nonHLA

MHC –

„klasické“ alely HLA-DQ : 23,2 %

MHC –

pět dalších nezávislých variant mimo HLA-DQ: 18 %

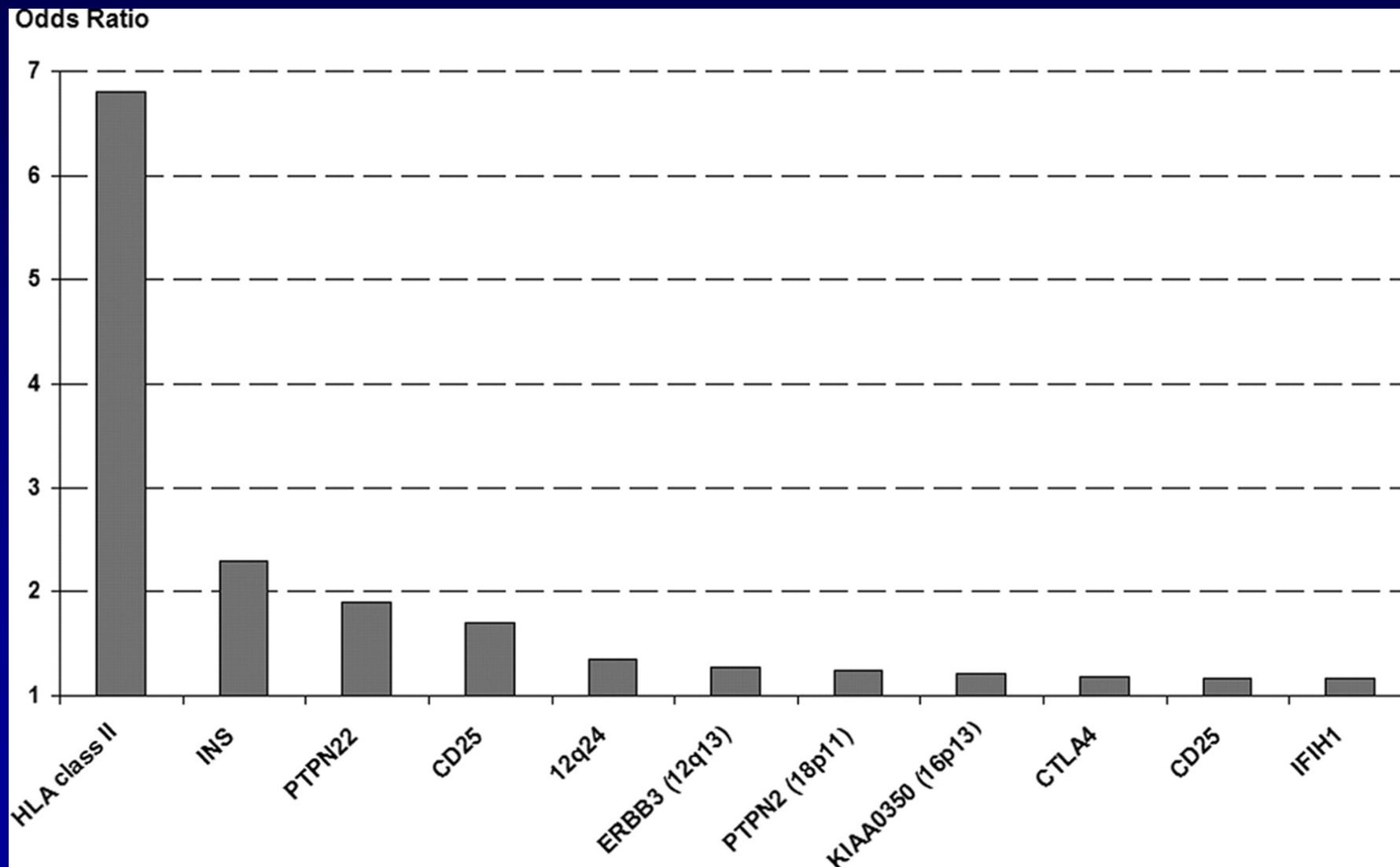
nonMHC –

39 lokusů, 57 variant (SNPs): 6,5%

52 % - „missing heritability“ - vzácné varianty ? CNV ?

*Gutierrez-Achury et al. Nature Genetics 2015;47:577-578.*

## Asociace genových variant s diabetem I. typu – komplexní onemocnění



Steck AK, Rewers MJ. Clin Chem. 2011 Feb;57(2):176-85.

## K čemu nonHLA genetika celiakie ?

- Přímé **diagnostické využití** (vyhledávání jedinců v riziku, negativní prediktivní hodnota) asociovaných nonHLA variant **není pravděpodobné**
- Příspěvek k pochopení **patogenetických mechanismů** na molekulární i buněčné úrovni
- **Identifikace** dosud neznámých **zúčastněných molekul** s možným využitím k predikci, monitorování a léčbě choroby
- **Identifikace** neznámých **environmentálních faktorů** (+ vliv mikrobiomu a epigenetických faktorů)?
- Příspěvek k **prognózování** (predikce fenotypu nemoci) a profylaxi – individualizovaná medicína

## Další důležité otázky

- **Modifikující genetické varianty** – ovlivnění fenotypu nemoci („klasické“ a „neklasické“ klinické obrazy)
- **Sdílení** části genetické složky autoimunitních nemocí
- **Jemné mapování** asociovaných lokusů – identifikace kauzálních variant
- **Funkční studie** – vliv na expresi genů stejného lokusu (*cis* konfigurace) a vzdálených genů (*trans* konfigurace), eQTL („expression quantitative trait loci“) – identifikace kauzálních genů
- **Nekódující asociované varianty** – regulační význam (ncRNA) často pro vzdálené geny
- Chybějící genetická složka (missing heritability) celiakie

# Závěry

- Celiakie má **významnou genetickou složku**, **známe** reálný podklad (genové varianty) pro její necelou **polovinu**.
- Genová oblast **MHC** (HLA) má zcela **výsadní postavení** v predispozici k celiakii (asi 40% genetické složky).
- Vyšetření rizikových HLA variant má u celiakie **vynikající negativní prediktivní hodnotu**
- Dosud **identifikovaná nonMHC složka** dědičnosti celiakie je **malá** – tvoří asi 6,5% celkové dědičnosti a je tvořena malými efekty velkého množství genů.
- Znalosti o nonMHC genetice celiakie významně přispěly a přispějí k **pochopení patogenetických mechanismů** a identifikaci dosud neznámých kandidátních molekul s možným využitím k predikci, monitorování a léčbě choroby

