

# Genetika autoimunskih bolesti

---

Ledinski, Maja

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:107100>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

# **GENETIKA AUTOIMUNOSNIH BOLESTI**

**GENETICS OF AUTOIMMUNE DISEASES**

**SEMINARSKI RAD**

Maja Fabijanić

Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate study of molecular biology)

Mentor: prof.dr.sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2015.

## Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. OPĆENITO O GENETICI AUTOIMUNOSNIH BOLESTI .....	2
2.1. IMUNOSNE KOMPONENTE KLJUČNE U RAZVOJU AUTOIMUNOSNIH BOLESTI .....	3
2.1.1. KOMPLEMENT .....	3
2.1.2. CITOKINI I KEMOKINI.....	3
3. ORGAN-SPECIFIČNE AUTOIMUNOSNE BOLESTI I NJIHOVA GENETIČKA PODLOGA .....	4
3.1. HASHIMOTOV TIROIDITIS .....	4
3.2. MIASTENIJA GRAVIS .....	6
3.3. DIJABETES MELLITUS TIP 1 .....	8
4. SUSTAVNE AUTOIMUNOSNE BOLESTI I NJIHOVA GENETIČKA PODLOGA .....	9
4.1. SISTEMSKI ERITEMATOZNI LUPUS.....	9
4.2. REUMATOIDNI ARTRITIS.....	11
4.3. MULTIPLA SKLEROZA.....	12
5. STATISTIČKA ISTRAŽIVANJA NA RAZINI GENOMA .....	13
6. UTJECAJ OKOLIŠNIH ČIMBENIKA.....	14
7. ZAKLJUČAK.....	15
8. LITERATURA .....	15
9. SAŽETAK .....	18

## 1. UVOD

Autoimunost je nepoželjna pojava imunoreagiranja na vlastite antigene. Organizam reagira na vlastite antigene kao da su strani i dolazi do prekida prirodne imunotolerancije (Andreis i sur., 2010). U normalnim uvjetima organizam ima zaštitne mehanizme od potencijalnih limfocita koji reagiraju na vlastito. Do 1960-tih godina mislilo se kako se svi autoreaktivni limfociti eliminiraju za vrijeme svog razvoja i da nemogućnost organizma da ukloni te limfocite dovodi do autoimunskih bolesti. Od 1970-tih niz eksperimenata je pokazao kako kod autoimunskih bolesti ne dolazi do uklanjanja svih autoreaktivnih limfocita tijekom sazrijevanja. Pokazalo se kako zdravi pojedinci posjeduju zrele autoreaktivne limfocite te da prisutnost tih limfocita ne rezultira pojavom autoimunskih bolesti i da njihova reaktivnost u zdravim jedinkama je regulirana kroz klonalnu anergiju (nemogućnost odgovaranja na antigene imunoreakcijom) i klonsku supresiju. Pogrešni signali u regulaciji mogu dovesti do aktivacije autoreaktivnih klonova T ili B stanica te potaći humoralni ili stanični odgovor na vlastite antigene i uzrokovati ozbiljna oštećenja na stanicama ili organima, ponekad i sa fatalnim posljedicama (Kuby, 1997).

Procjenjuje se kako autoimunosne bolesti pogađaju 5-8% populacije te da je postotak još veći, ali poremećaji nisu prepoznati ili dokumentirani kao autoimunosni. Također, 75% oboljelih su žene. Neke od bolesti se češće javljaju u mlađoj dobi, npr. *dijabetes mellitus* tip 1, sistemski eritematozni lupus, dok su skleroderma i pemfigus vulgaris češći kod odraslih (Bolon, 2012).

Autoimunosne bolesti se međusobno jako razlikuju, a ista bolest kod različitih pojedinaca može pokazivati različite simptome (Bolon, 2012). Stoga se autoimunosne bolesti samo grubo dijele u dvije glavne kategorije (i to prema načinu na koji utječu na organe): organ-specifične i organ-nespecifične bolesti. Međutim danas se sve više govori o spektru autoimunskih bolesti jer je bolesti teško potpuno razdvojiti na organ-specifične i organ-nespecifične, upravo zbog njihovih različitih pojavnosti kod različitih ljudi (Andreis i sur., 2010). Barem jedna autoimunosna bolest je otkrivena za svaki organ i tkivo u organizmu (Bolon, 2012).

Kod organ-specifičnih autoimunskih bolesti, imunski odgovor je usmjeren samo prema jednom organu i simptomi bolesti su vezani samo za taj organ (ali dakako utječu na njegovo djelovanje i samim time može utjecati na sve procese u organizmu koje taj organ regulira). Stanice organa mogu biti izravno napadnute humoralnim ili staničnim mehanizmima, a alternativno, moguće je da dođe do blokiranja funkcije organa preko autoprotutijela (npr. blokiranjem nekog važnog receptora) (Kuby, 1997).

Kod organ-nespecifičnih ili, drugim imenom, sustavnih bolesti, autoimunosni odgovor je usmjeren prema većem broju antigena i uključuje nekoliko tkiva i organa. Kod tih bolesti se radi o cjelokupnom poremećaju imunosti regulacije koja rezultira hiperaktivnim T i B stanicama koje tada oštećuju više tipova tkiva i različite organe. Oštećenja tkiva nisu

lokalizirana nego su proširena po cijelom tijelu i do njih dolazi zbog izravnih oštećenja autoprotutijelima ili zbog nakupljanja imunokompleksa (Kuby, 1997).

Istraživanja provedena u posljednjih dvadeset godina pokazala su kako se određene autoimunosne bolesti nasljeđuju zajedno (npr. reumatoidni artritis i sistemski eritematozni lupus) što ukazuje na činjenicu da genetska podloga igra veliku ulogu u patogenezi autoimunosnih bolesti. S druge strane, pokazano je i kako određene autoimunosne bolesti sprečavaju razvoj drugih (npr. multipla skleroza sprečava razvoj reumatoidnog artritisa) Uočeno je i da članovi nekih obitelji imaju genetsku predispoziciju razvoja autoimunosnih bolesti (Bolon, 2012).

Okolišni čimbenici kao što su kemijski zagađivači okoliša, preveliko korištenje lijekova kao i kronična izloženost hormonalnim stimulacijama (stres) mogu biti potencijalni uzročnici autoimunosnih bolesti. Dodatno objašnjenje su i smanjena izloženost mikrobnim antigenima i poboljšana higijena što je dovelo do toga da se stanice imunskog sustava usmjere na vlastite antigene (Bolon, 2012). Naravno, promjene vanjskih čimbenika utječu i na genom i na epigenetičke modifikacije gena.

Upravo zbog različitosti, a istovremeno i sličnosti autoimunosnih bolesti, njihovih međudjelovanja, pojave da se neke od njih nasljeđuju kao vezani geni, pojave da se neke od njih češće javljaju unutar obitelji i stvaraju predispoziciju za nastanak novih, a također i činjenice da neke autoimunosne bolesti isključuju jedna drugu, važno je dobro razumjeti njihovu genetičku podlogu. Najčešće je upravo aktivnost, odnosno neaktivnost određenih gena uzrok da se javljaju autoimunosne bolesti. Zbog toga će biti lakše razumjeti ih ako se dobro prouči i shvati njihova genetička podloga.

## **2. OPĆENITO O GENETICI AUTOIMUNOSNIH BOLESTI**

Za sada nije jasno što uzrokuje prve autoimune reakcije, okolišni i genetički čimbenici igraju veliku ulogu zbog utjecaja na brojne gene koji su uključeni u imunsku reakciju (predočavanje antigena, aktivacija limfocita B i T, signalizacija citokinima, signalni putevi koji reguliraju urođenu imunost i odgovor na mikrobe...). Kod nekih autoimunosnih bolesti geni ključni za razvoj tih bolesti se poklapaju što znači da isti imunski mehanizmi su odgovorni za razvoj različitih autoimunosnih bolesti koje pokazuju sasvim različite simptome (Feero i sur., 2011).

Veliki napredak u istraživanju genetike autoimunosnih bolesti je postignut s početkom istraživanja na razini genoma (GWAS); usporedba genoma bolesnih i zdravih jedinki omogućiti će otkrivanje ključnih gena u razvoju određene bolesti. Brojna istraživanja ukazuju na lokuse povezane s razvojem više autoimunosnih bolesti kroz poremećaj funkcionalnih unutarstaničnih signalnih puteva koji dovode do aktivacije limfocita B i T, ekspresije citokina i citokinskih receptora kao i pojačane aktivacije urođene imunosti. Potrebno je naglasiti kako

geni unutar MHC kompleksa imaju najveći genetički učinak u razvoju autoimunskih bolesti. Međutim, genetička otkrića predlažu više različitih hipoteza o mutacijama različitih gena koje mogu utjecati na razvoj određene autoimune bolesti (Feero i sur., 2011).

## 2.1. IMUNOSNE KOMPONENTE KLJUČNE U RAZVOJU AUTOIMUNOSNIH BOLESTI

### 2.1.1. KOMPLEMENT

Komplementski sustav je sustav tridesetak spojeva, pretežno enzima, u izvanstaničnoj tekućini, koji se kaskadno aktivira u humoralnoj imunosti, nekim oblicima preosjetljivosti i autoimunskih bolesti. Komponente komplementa u kaskadnom slijedu reakcija (dolazi do amplifikacije signala) ubijaju stanice i pridonose aktivaciji obrambenih mehanizama u organizmu. Uloga protutijela u tim reakcijama je prepoznavanje antigena, vezanje za antigen i potom vezanje komplementa i njegovo aktiviranje. Glavni biološki učinci djelovanja komplementskog sustava su opsonizacija (komponente C3b i C4b), degranulacija mastocita (C3a i C4a), anafilatoksično djelovanje (C5a), kemotaksija (C5a), stanična liza (C5b6789), neutralizacija virusa i uklanjanje imunokompleksa. Regulacija komplementskog sustava je vrlo važna jer sprečava uništenje vlastitih stanica (Andreis i sur., 2010).

### 2.1.2. CITOKINI I KEMOKINI

Ključni elementi u komunikaciji među imunskim stanicama su citokini i kemokini, niskomolekularni glikoproteini. Luče se lokalno, a učinak im brzo nestaje pa ih mnogi smatraju lokalnim hormonima. Većina se luči tek nakon podražaja. Imaju brojne biološke učinke: djeluju na procese aktivacije, proliferacije i diferencijacije stanica, potiču u stanicama nove funkcije, posreduju ili reguliraju imunoreakcije, djeluju kemotaktički i reguliraju upalne procese. Citokini imaju molekularnu masu 15-25 kDa, ali su kasnije otkriveni i znatno manji (8-12kDa) koji su nazvani kemokinima. Citokini svoj učinak na stanicu ispoljavaju vezanjem na odgovarajući receptor.

Tablica 1. Bolesti karakterizirane povećanom razinom proupalnih citokina (Preuzeto i prilagođeno iz: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6453/>)

PROINFLAMATORNI CITOKIN	AUTOIMUNOSNA BOLEST
TNF- $\alpha$	Chronova bolest, RA, MS
RANK ligand	RA
IL-2	Hemolitička anemija
IFN- $\gamma$	SLE, T1D
IFN- $\alpha$	T1D
IL-6	MS,SLE
IL-12	RA, SLE
IL-15	RA

Kratice bolesti: RA – reumatoidni artritis, MS –multipla skleroza, T1D – dijabetes mellitus tip 1, SLE –sistemska eritematozna lupus.

Tablica 2. Bolesti karakterizirane povećanom razinom regulatornih citokina (Preuzeto i prilagođeno iz: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6453/>)

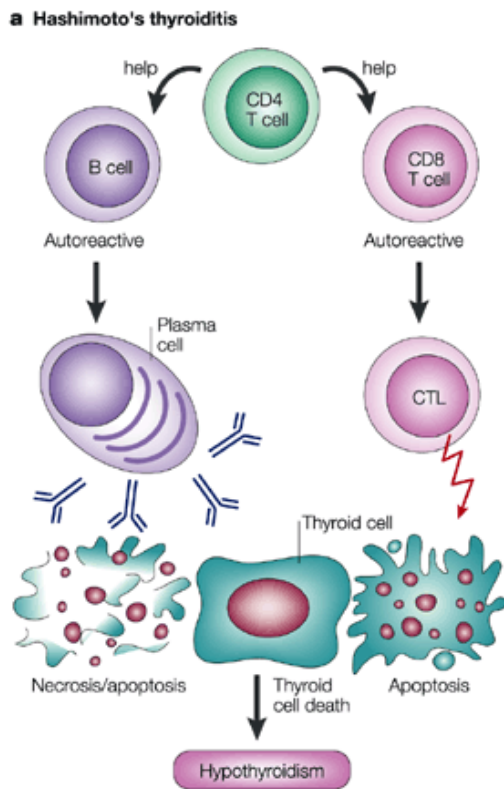
REGULATORNI CITOKIN	AUTOIMUNOSNA BOLEST - POTIČE	AUTOIMUNOSNA BOLEST – SPREČAVA
IL-4	SLE	RA, T1D
IL-10	SLE, RA	T1D
TGF – $\beta$	SLE	T1D
IFN – $\beta$	-	RR-MS

### 3. ORGAN-SPECIFIČNE AUTOIMUNOSNE BOLESTI I NJIHOVA GENETIČKA PODLOGA

Kod organ-specifičnih autoimunskih bolesti dolazi do napada samo na stanice određenog organa. Autoprotutijela su stvorena za antigen koji je karakterističan samo za jedan organ. Budući da su napadnute stanice samo jednog organa, sama bolest se manifestira najviše u neispravnoj funkciji tog organa i ostalih organa koji su s njim povezani i ne dolazi do sustavnog poremećaja u organizmu.

#### 3.1. HASHIMOTOV TIROIDITIS

Hashimotov tiroiditis (HT) je bolest koja se javlja kod žena srednjih godina. Oboljeli stvaraju autoprotutijela i T<sub>DTH</sub> stanice (efektorske limfocite T kasne preosjetljivosti) specifične za tiroidne antigene. Odgođenu imunoreaktivnost ili preosjetljivost (engl. delayed-type hypersensitivity reactions, DTH) karakterizira veliko nakupljanje limfocita, makrofaga i plazma stanica u štitnu žlijezdu (Slika 1.) i stvaranje limfnih folikula i zametnih središta. Kao rezultat tog upalnog procesa dolazi i do velikog povećanja štitne žlijezde (guša). Stvore se protutijela za mnoge proteine štitne žlijezde uključujući i tireoglobulin i tiroidnu peroksidazu, od kojih su oba proteina uključeni u proces uzimanja joda. Vezanjem autoprotutijela na ove proteine dolazi do smanjene proizvodnje hormona štitne žlijezde (hipotireoze) (Kuby, 1997).



Slika 1. Kod Hashimotovog tiroiditisa limfociti T  $CD4^+$  regrutiraju limfocite B i limfociti T  $CD8^+$ . Pretpostavlja se kako autoantitijela i citotoksični limfociti T specifični za tireocite uzrokuju njihovo propadanje (Stassi i sur., 2002)

Istraživanja na obiteljima i blizancima ukazala su da postoji jaka genetska predispozicija za razvijanje ove bolesti; prije 50 godina, 56% bliskih članova obitelji oboljelih od HT imala je autoprotutijela karakteristična za tu bolest. Kada su oba roditelja oboljeli, prisutnost autoprotutijela na tireoglobulin i tiroidnu peroksidazu je 42% kod kćeri i 33% kod sinova, dok, u slučaju kada je samo jedan roditelj bio oboljeli, prisutnost istih autoprotutijela je 28,9% kod kćeri i 16,7% kod sinova.

Prvi genski lokus povezan s HT je bila MHC regija na kromosomu 6p21 koja kodira antigene humanih leukocita (engl. human leukocyte antigen, HLA). Naime, uočena je pojačana ekspresija HLA klase 2 molekula na tireocitima (stanice štitne žlijezde) koje se mogu ponašati kao antigen-predočne stanice te mogu predočavati tireocitne autoantigene i započeti razvoj HT.

Zatim, CTLA-4 gen, koji je drugi veliki imuno-regulatorni gen povezan s HT, nalazi se na 2q33. Ekspresija CTLA-4 na površini limfocita T, potaknuta aktivacijom T-staničnog receptora, rezultira u supresiji aktivacije stanica T. Polimorfizmi ovog gena mogu smanjiti ekspresiju ili funkciju CTLA-4 antigena i mogu doprinijeti smanjenoj inhibiciji proliferacije limfocita T što posljedično dovodi do veće aktivnosti limfocita T.

PTPN22 (proteinska tirozin fosfataza bez receptora 22) je gen koji je tek nedavno prepoznat kao gen povezan s HT, a nalazi se na kromosomu 1p13. Taj gen se najviše



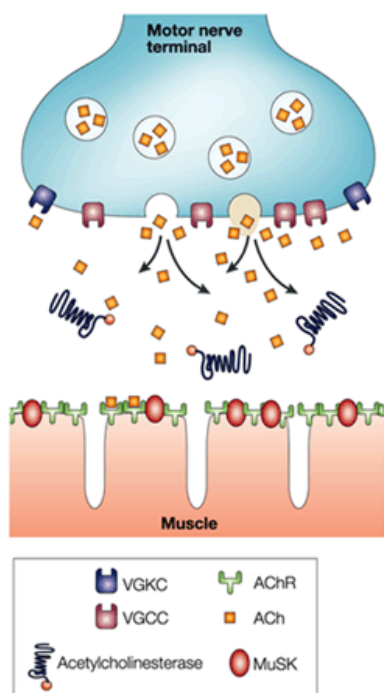
eksplicira u limfocitima i ponaša se kao negativni regulator aktivacije T stanica (slično kao CTLA-4). 1858C/T SNP (polimorfizam jednog nukleotida (engl. single nucleotide polymorphism) tog gena rezultira u supstituciji arginina u triptofan na kodonu 620 (R620W), a to se pokazala kao značajna mutacija kod više autoimunskih bolesti (SLE, T1D, MG) (Siminovitch, 2004). Iako sam mehanizam još nije jasan, pretpostavlja se kako slabija signalizacija među limfocitima T može voditi do pogrešne delecije autoreaktivnih limfocita T za vrijeme selekcije klonova u timusu. S druge strane, povećana PTPN22 ekspresija može rezultirati inhibicijom regulatornih stanica T, a to štiti od autoimunosti.

Otkriveno je i nekoliko gena za citokine koji utječu na bolest. IFN- $\gamma$ , kojeg proizvode pomoćni limfociti T tipa 1, pomaže u staničnoj citotoksičnosti koja uzrokuje oštećenost štitne žlijezde. Kod limfocita T, SNP +847A/T u genu za IFN- $\gamma$  uzrokuje povećanu proizvodnju IFN- $\gamma$ , a to je povezano sa ozbiljnosti hipotireoze kod pacijenata s HT. Isti rezultat daje i mutirani gen za interleukin 4 (CC genotip -590c/T *IL4* SNP), naime, smanjuje se proizvodnja IL-4, jednog od ključnih Th2 citokina koji sprečava staničnu autoimunost. Mutacija 369T/C SNP u genu za TGF- $\beta$ , koji je inhibitor proizvodnje citokina, također se povezuje s HT (Zaletel i sur., 2011).

Važno je napomenuti da su neki od zaključaka o povezanosti gena i bolesti karakteristični samo za određenu populaciju. Tako su različite mutacije HLA-DR gena povezane s HT kod populacija podrijetlom s područja Kavkaza, Japana i Kine. Primjerice, sekvenciranjem gena za koje se smatra da bi mogli biti kritični u razvoju HT (npr. gen za tireoglobulin) nađeno nekoliko SNP-ova koji nisu bili potvrđeni u populaciji Kine i Engleza koji žive u UK (Zaletel i sur., 2011).

### 3.2. MIASTENIJA GRAVIS

Miastenija gravis (MG) je autoimunski neuromuskularni poremećaj koji se odražava u slabosti i umoru skeletnih mišića. U ovoj bolesti dolazi do stvaranja autoprotutijela na vlastite molekule na neuromišićnom spoju što uključuje protutijela na nikotinske acetilkolinске receptore (engl. *nicotinic acetylcholine receptor*, AChR), na mišićno-specifičnu receptorsku tirozin kinazu (engl. *muscle-specific receptor tyrosine kinase*, MuSK) ili na receptor lipoproteina male gustoće - protein 4 (engl. *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP4) (Slika 2). Vezanje anti-AchR protutijela na AchR pogoršava neuromuskularni prijenos tako što dolazi do uništavanja postsinaptičke membrane mehanizmom komplementa. Iako se rijetko prenosi obiteljski, poznat je jedan slučaj mađarske obitelji u kojoj je, unutar dvije generacije, devet članova obitelji razvilo MG. Često se uz pojavu MG razvijaju i RA (reumatoidni artritis) i tiroidni poremećaji što ukazuje na zajednički genetički čimbenik.



Slika 2. Prikazan je prijenos signala sa živca na mišićno vlakno i molekule koje sudjeluju u tom prijenosu. VGKC – naponom regulirani kalcijevi kanali, VGCC – naponom regulirani kalijevi kanali, AchR – acetilkolinski receptor, Ach – acetilkolin, MuSK – mišićno-specifična receptorska tirozin kinaza

Kao i kod većine autoimunskih bolesti, genetska istraživanja pokazala su kako su određeni HLA aleli ključni za razvijanje MG. U mnogim istraživanjima Kavkavske populacije je haplotip HLA-A1-B8-DR3-DQ2, koji je poznat i kao AH8.1 haplotip, povezan sa ranom pojavnošću MG. Taj haplotip je povezan i s drugim autoimunskim bolestima kao što su celijaklija i SLE što podržava teoriju koja kaže da postoje zajednički genetski rizični čimbenici kod različitih autoimunskih bolesti. Unutar HLA lokusa se nalazi gen za čimbenik tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor-alfa, TNF- $\alpha$ ) je jaki upalni citokin koji je jako povezan s AH8.1 haplotipom. Otkriven je SNP na poziciji 308 uzvodno od mjesta inicijacije transkripcije TNF $\alpha$  koji pojačava njegovu transkripciju što rezultira težim simptomima (Avidan i sur., 2014).

U skupini gena koji su izvan HLA kompleksa, važno je spomenuti PTPN22 (proteinska tirozin kinaza nerekceptorskog tipa 22). Ona je unutarstanična proteinska tirozin kinaza koja je fizički vezana za c-src tirozin kinazu (Csk), a ta dva proteina u međudjelovanju posreduju aktivaciju limfocita T. Nedavno je otkriveno kako promjena aminokiseline iz Arg u Trp na položaju 620 ometa međudjelovanje između PTPN22 i Csk. Naime, mutirana PTPN22 se slabije veže za Csk zbog čega limfociti T mogu davati presnažan odgovor i, posljedično, ljudi koji nose mutirani alel mogu biti skloniji autoimunosti. U prilog toj hipotezi ide i činjenica da je kod ljudi koji imaju mutirani PTPN22 alel otkriven viši titar protutijela za anti-AchR (Avidan i sur., 2014).

Mutacije u promotoru CTLA-4 gena (koji je važan za prijenos inhibitornih signala kod limfocita T) nađene su kod oboljelih od MG i pretpostavlja se kako dolazi do nenormalnog prekranja gena za CTLA-4. (Avidan i sur., 2014) Kod oboljelih od MG funkcionalnost reuglatorskih limfocita T je značajno smanjena i imaju smanjenu ekspresiju transkripcijskog faktora Foxp3 koji je bitan za njihovu regulatornu funkciju. Smanjena supresivna aktivnost CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T stanica zajedno sa smanjenom razinom FOXP3 bi mogla biti posljedica mutacije FOXP3 ili SNP u promotoru gena FOXP3 (Balandina i sur., 2005) Vrlo je važno spomenuti i polimorfizme u genima koji kodiraju za neuromuskularni AchR kompleks zato što polimorfizmi u njima povećavaju rizik za razvijanje MG. Posebno su važni polimorfizmi u CHNRA1 ( $\alpha$  lanac) i CHRND ( $\delta$  lanac). U genu CHNRA1 je nađen SNP (rs16862847) koji se nalazi u promotorskoj regiji ovog gena ometa pravilnu transkripciju. U daljnjim istraživanjima će biti ključno utvrditi međudjelovanja gena koji sudjeluju u razvoju i regulaciji regulatornih limfocita T i gena u NF- $\kappa$ B signalizaciji.

### 3.3. DIJABETES MELLITUS TIP 1

Dijabetes mellitus tipa 1 (T1D) je autoimunosna bolest u kojoj dolazi do autoimunog napada na beta stanice gušterače koje proizvode inzulin. Zbog stvaranja autoprotutijela dolazi do uništavanja beta stanica, smanjuje se njihova masa u gušterači (Kawasaki, 2014) i, posljedično, dolazi do smanjene proizvodnje inzulina zbog čega je glukoza u krvi stalno visoka (Kuby, 1997). U Langerhansove otočiće se nakupljaju mononuklearni leukociti i to je glavno obilježje T1D (Kawasaki, 2014). Iako se o pravoj ulozi samih autoprotutijela još raspravlja, zna se da njihova prisutnost ukazuje na nepravilnu regulaciju humoralnog imunskog odgovora (Hampe, 2012). Za normalno funkcioniranje organizma bolesnika s T1D potrebno je uzimati inzulin. Dijabetes tipa 1 je najčešći kod djece i mladih populacija s područja Europe i sjeverne Amerike (kod njih je postotak oboljelih 0.4%). Kod oboljelih od ove bolesti može doći do problema s funkcijom bubrega, do sljepoće, kardiovaskularnih bolesti, a čak i preuranjene smrti (Pociot i sur., 2002).

Genetska istraživanja pokazuju monogenske i oligogenske oblike T1D. T1D se smatra genetski kompleksnom nasljednom bolesti na čiji razvoj utječu različiti genski lokusi i okolišni čimbenici. Veliki broj dokaza pokazuje kako naslijeđeni genetički čimbenici utječu na osjetljivost ili otpornost bolesti. Pojavnost T1D u obiteljima je 6% u odnosu na 0.4% u populaciji. Otkrivene su dvije kromosomske regije uvijek povezane s T1D i potvrđene brojnim istraživanjima. To su HLA regija na kromosomu 6p21.3 i regija gena za inzulin na kromosomu 11p15. Procjenjuje se kako geni HLA regije su odgovorni za 40-50 oboljelih u obiteljima T1D. što ukazuje na zajedničko nasljeđivanje gena HLA regije. Proučavanjem gena HLA klase 2 pokazano je kako su aleli DQA1, DQB1 i DRB1 primarno uključeni u genetsku predispoziciju za razvijanje TD1. Zbog jake težnje tih gena da se nasljeđuju zajedno, teško je proučavati zasebni utjecaj tih gena na razvoj T1D. Za te alele je određeno i točno koje su aminokiseline kritične za funkcioniranje molekule klase 2 pri vezanju peptida. Primjerice, u molekuli HLA-DQB1 Asp se nalazi na 51 poziciji, a to je deveti džep molekule.

Ako se na njegovom mjestu nalaze Ala, Val ili Ser džep za vezanje peptida postaje pozitivno nabijen i peptid se slabije veže. Uz te, pronađeni su još neki lokusi unutar klase 2, a to su geni za procesiranje antigena (TAP1, TAP2, LMP2 i LMP7) (Pocioti i sur., 2002).

Naravno, utvrđeni su i geni izvan HLA regija. Primarno je to IDDM2 – regija gena za inzulin. Kao što je već spomenuto, imunosni proces koji dovodi do razvoja T1D je specifičan za beta stanice gušterače. Budući da se inzulin i njegovi prekursori mogu ponašati kao autoantigeni, gen za inzulin je vrlo vjerojatan kandidat. Također, moguće je da razina inzulina utječe na međureakciju imunosnog sustava i beta stanica gušterače. Na kromosomu 11p15.5 u 5' regulatornoj regiji gena za ljudski inzulin se nalazi jedinstveni mikrosatelit (VNTR) koji proizlazi iz ponavljajućeg oligonukleotidnog slijeda od 14-15bp. Broj tih ponavljanja može varirati od 26 do čak više od 200. VNTR aleli se javljaju u tri različita razreda (prema veličini): prvi razred (26-63 ponavljanja), drugi razred (prosječno 80 ponavljanja) i treći razred (141-209 ponavljanja). Upravo zbog velike heterogenosti unutar VNTR regije može doći do promjene u funkciji INS (gena za inzulin) (Pociot i sur., 2002).

Danas se zna da je T1D autoimunosna bolest posredovana limfocitima T i da su cirkulirajuća autoprotutijela na različite antigene stanica Langerhansovih otočića potaknuta na vezanje za antigene zbog čega dolazi do uništavanja  $\beta$  stanica gušterače. Zbog toga se autoprotutijela na antigene stanica Langerhansovih otočića koriste kao biljeg za T1D. T1D je kompleksna bolest (Pociot i sur., 2002) koja uključuje međudjelovanje 40% do 50% nasljeđenih gena u HLA regiji na kromosomu 6p21 i to najviše lokusi HLA-DRB1, -DQA1 i DQB1 (Kelly i sur., 2015).

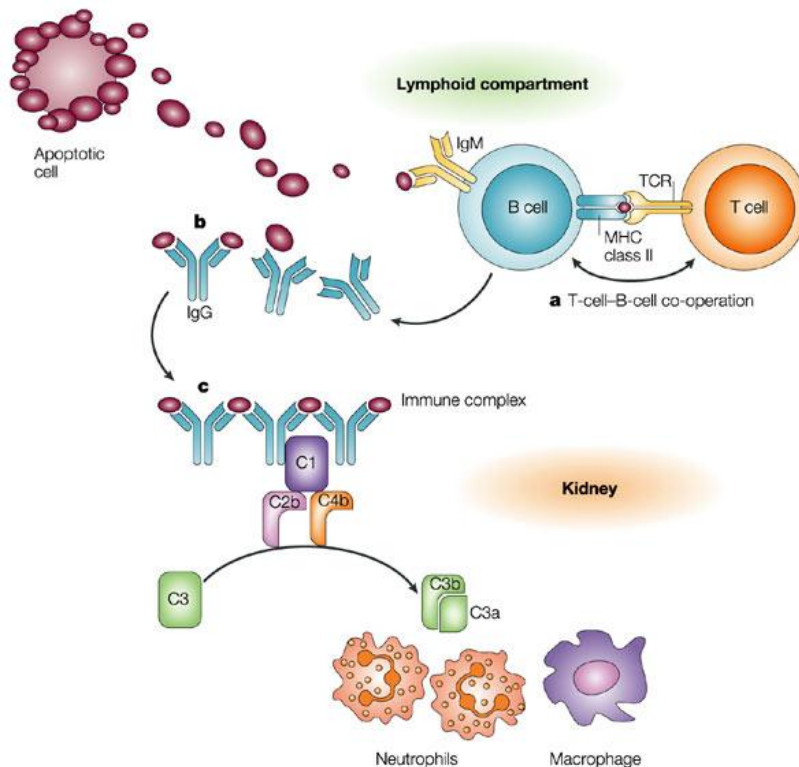
## **4. SUSTAVNE AUTOIMUNOSNE BOLESTI I NJIHOVA GENETIČKA PODLOGA**

Kod sustavnih autoimunosnih bolesti imunosni odgovor je usmjeren prema širem spektru antigena i zbog toga je pogođeno više organa i tkiva. Kod tih bolesti najčešće dolazi do sustavnog poremećaja u imnosnoj regulaciji koji rezultira hiperaktivnim limfocitima B i T. Do oštećenja tkiva dolazi zbog imunosnog odgovora posredovanog stanicama, zbog oštećenja na stanicama nastalih autoprotutijelima i zbog akumulacije imunokompleksa.

### **4.1. SISTEMSKI ERITEMATOZNI LUPUS**

Sistemska eritematozna bolest (SLE) je kronični autoimunosni poremećaj koji pogađa različite organske sustave. Čak 90% oboljelih su žene (Wakeland i sur., 2001). Kod SLE dolazi do stvaranja velikog broja različitih autoprotutijela (Slika 3) od kojih su najvažnija ona protiv različitih sastojaka jezgre (DNA, histoni, jezgrini antigeni). Sama bolest nastaje zbog taloženja kompleksa autoprotutijela i autoantigena (Andreis i sur., 2010). Autoprotutijela specifična za eritrocite i trombocite mogu dovesti do aktivacije komponenti komplementa

čime dolazi do lize stanica, hemolitičke anemije i trombocitopenije. Zbog taloženja imunokompleksa u malim krvnim žilama, razvija se preosjetljivost tipa 3 (Kuby, 1997) kod koje imunokompleksi aktiviraju komplementarni sustav koji privlači fagocitne stanice (Slika 3), a iz njih se oslobađaju enzimi koji oštećuju okolno tkivo (Andreis i sur., 2010).



Slika 3. Prikazano je: a) međudjelovanje autoreaktivnih limfocita B i T b) stvaranje imunokompleksa c) aktivacija komplementa koja potiče aktivaciju neutrofila i makrofaga (Carroll, 2004)

Uočeno je kako je povišena razina IFN-inducibilnih gena povezana sa ozbiljnijom pojavnošću bolesti. Kod pacijenata koji pate od SLE uočene su abnormalno visoke razine  $IFN\alpha$ , a on potiče sazrijevanje dendritičkih stanica i proizvodnju proupalnih citokina što dovodi do različitih posljedica kao što su stimulacija Th1 puteva, poticanje aktivacije limfocita B i drugačije regulacije apoptoze. IRF5 (Interferon regulatorni faktor 5) regulira tip 1 gena koji odgovaraju na IFN i jedan je od najčešćih gena koji su povezani sa SLE izvan MHC kompleksa. Otkriveni su i neki geni koji utječu na signalne puteve IFN, a povezani su sa SLE. IRAK1 je serin/treoninska protein kinaza (gen se nalazi na X kromosomu), a uključen je u Toll/interleukin-1 signalizaciju. IRAK1 povezuje nekoliko receptorskih kompleksa na središnji aktivatorski protein TRAF6 i regulira nekoliko signalizacijskih puteva u urođenim i specifičnim odgovorima (Moser i sur., 2009)

Unutar MHC kompleksa 3 jedan gen je pokazao veliku povezanost sa SLE, to je MSH5 (mutS homolog 5). On je vrlo važan u rearanzmanima DNA koji su potrebni za preslagivanje lanaca imunoglobulina. Uz njega, smatra se i kako bi SKIV2L (engl.superkiller

viralicidic activity 2-like), RNA helikaza koja je visoko eksprimirana u limfocitima B i T i dendritičkim stanicama, mogla biti jedan od rizičnih faktora za razvoj SLE.

U jednoj od GWAS analiza pronađeni su geni BANK1 i BLK koji imaju ulogu u hiperaktivaciji limfocita B i proizvodnji autoprotutijela. Ipak, ostaje pitanje kako genetske varijacije u ovim genima moduliraju signaliziranje citokinima i kako takva pogrešna signalizacija pridonosi razvoju autoimunskih bolesti (Lettre i sur., 2008).

## 4.2. REUMATOIDNI ARTRITIS

Reumatoidni artritis (RA) je poznata autoimunosna bolest čiji je uzrok nepoznat, a koja pogađa sinovijalna tkiva, hrskavice i kosti. RA je najpoznatiji primjer artritisa koji je posredovan imunskim poremećajima. Za RA je karakteristična upala i hiperplazija sinovijalne ovojnice, stvaranje autoprotutijela (reumatoidnog faktora i ACPA (engl. anti-citrullinated protein antibody)), oštećenja i deformacije hrskavice i kosti. Može doći do smetnji i u kardiovaskularnom i plućnom organskom sustavu (Koch, 2007).

Genskom analizom uočeno je kako je poremećaj u imunskim regulatornim čimbenicima temelj ove bolesti. Potvrđena je već davno otkrivena povezanost HLA-DRB1 lokusa s RA. Uočeno je kako zajednički amino-kiselinski motiv (QKRAA, zajednički epitop) u HLA-DR B1 regiji, pridonosi osjetljivosti na razvoj RA. Ova saznanja sugeriraju kako selekcija limfocita T, prezentiranje antigena i promjena u afinitetu za (predočeni) peptid imaju ulogu u razvoju specifičnog autoreaktivnog imunskog odgovora. Druga moguća objašnjenja za povezanost RA i zajedničkog epitopa su molekularna mimikrija za zajednički epitop zbog mikrobnih proteina i pojačano starenje limfocita T zbog HLA molekula koje sadrže zajednički epitop (Koch, 2007).

Na intenzitet RA utječe prisutnost više čimbenika koji bolest mogu učiniti slabijom ili jačom. Primijećeno je kako je intenzitet bolesti jači u slučaju da su pacijenti ACPA-pozitivni (autoprotutijela protiv peptida i proteina koji su citrulinirani). Citrulinirani protein najčešće nastaju u upalnim procesima kada arginin bude modificiran u citrulin. Ako dođe do značajnije promjene u obliku proteina, oni mogu biti prepoznati kao antigeni i dolazi do razvoja imunskog odgovora (Raptopoulou i sur., 2007)

Stvaranje imunoloških kompleksa tijekom infekcija mogu potaknuti indukciju reumatoidnih faktora, visoko-afinitetnih autoprotutijela protiv Fc dijela imunoglobulina IgG. Oni su prisutni kod čak 80% pacijenata oboljelih od RA. Nedavno istraživanje je pokazalo da molekule s DR regijom (engl. DR molecules) stvaraju komplekse s unutarstaničnim proteinima koji su krivo smotani (bez procesiranja) i smješteni u staničnoj membrani. Teški lanac IgG se na sličan način može predočavati preko DR molekula sa različitim alelo-specifičnim afinitetom vezanja. To objašnjava mehanizam kojim nastaju RF i važnu ulogu epitopa koje dijele različiti proteini.

Veliku ulogu u razvoju RA imaju pomoćnički limfociti Th17 koji luče interleukine IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 i TNF- $\alpha$ . Regulatorni limfociti T koji se nalaze u tkivima ljudi oboljelih od RA imaju smanjenu funkcionalnost. Na lošu ravnotežu između Th17 i regulatornih limfocita T može utjecati i TNF- $\alpha$  koji blokira aktivnost regulatornih limfocita T (Furukawa i sur., 2015).

Analizama na razini genoma pronađeni su mnogi geni čije mutacije bi mogle biti ključne za razvoj RA. Osim već spomenutog HLA-DRB1 koji je važan u selekciji limfocita T, uočene su mutacije u genima koji su ključni za normalno funkcioniranje limfocita T: CD28 (kostimulatorna molekula za aktivaciju limfocita T), CD40 (kostimulacijska molekula koja pojačava međudjelovanje limfocita B i T i povećava proizvodnju autoprotutijela), CTLA4 (kostimulacijski supresor koji regulira međudjelovanje limfocita T i antigen predočnih stanica).

Različita učestalost rizičnih alela za RA (genetska heterogenost) u različitim etnitima objašnjava različitu pojavnost RA u različitim populacijama. Pravi imunosni i mehanizmi odgovorni za različitu pojavnost RA još moraju biti razjašnjeni (Furukawa i sur., 2015).

### **4.3. MULTIPLA SKLEROZA**

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna bolest središnjeg živčanog sustava koja dovodi do demijelinizacije i degradacije aksona čime, posljedično, dolazi do neuroloških poremećaja i invalidnosti. Osobe koje obole od MS stvaraju autoreaktivne limfocite T koji sudjeluju u formiranju upalnih lezija u mijelinskim slojevima živčanih vlakana (Kuby, 1997). Neosporan je utjecaj genetske podloge pojedinaca koji razvijaju MS. Najviše pridonose geni HLA regije klase 2, ali nedavno su nađeni i lokusi unutar HLA klase 1. Ipak, zna se kako prisutnost pojedinih HLA alela nije dovoljna kako bi došlo do razvoja MS, brojni drugi čimbenici doprinose razvoju bolesti.

Najviše polimorfizama za koje se sada pretpostavlja da su povezani s MS se nalaze unutar gena koji kodiraju za molekule važne u imunosnom sustavu što potvrđuje kako je MS primarno imunosno posredovana bolest. Interesantno, od svih lokusa koji su pronađeni kao ključni za razvoj MS, čak jedna trećina je povezana s razvojem barem još jedne autoimunosne bolesti (Hillert, 2010).

Kao najznačajniji alel koji se povezuje s razvojem MS, otkriven je HLA-DRB1\*15:01. HLA-DRB1 je protein koji igra ključnu ulogu u imunosnom sustavu pri predočavanju peptida koji nastanu razgradnjom izvanstaničnih proteina. On se nalazi na površini antigen predočnih stanica (limfociti B, dendritičke stanice, makrofazi). Interesantno je kako je gen HLA-DRB1\*15 vrlo rijedak kod skandinavaca i zbog toga smanjuje vjerojatnost za razvijanje MS (Hillert, 2010). Jedan od gena koji se povezuju s razvojem MS je i CYP27B1, gen koji kodira za protein važan u metabolizmu vitamina D. Otkrivena je mutacija koja uzrokuje da na poziciji 389. u proteinu umjesto arginina ima histidin. Zbog

toga dolazi do potpunog gubitka aktivnosti enzima koji pretvara 25-hidroksivitamin D u 1,25-dihidroksivitamin D koji je biološki aktivan oblik vitamina D. Vitamin D regulira više od 80% gena koji su povezani s MS uključujući i HLA-DRB1\*15:01 alel (Hillert, 2010). Nažalost, ostaje nejasno utječe li nedostatak vitamina D štetno na simptome MS (Ascherio i sur., 2014).

GWAS iz 2015. godine je otkrio nove gene unutar HLA regije. Primijećeno je kako su BACH2 (engl. basic leucine zipper transcription factor 2), PTGER4 (prostaglandin E receptor 4) i ZFP36L1 (engl. zinc finger protein 36-C3H-type-like 1) manje eksprimirani u leukocitima kod oboljelih od MS. Ovi geni su uključeni u regulaciji imunskog sustava i imaju protuupalnu ulogu. Budući da dolazi do njihove smanjene ekspresije, MS se lakše razvija (Perga i sur., 2015).

Za sada se zna kako na MS barem djelomično utječe genetika. Mnogi različiti pristupi se koriste kako bi se otkrile genetske determinante MS. MHC regija najviše pridonosi podložnosti za razvoj MS, između 15% i 60%, a vrlo je važan i receptor za interleukin 7 iako njegov utjecaj nije velik. (Sawcer i sur., 2014). Potrebno je dodatno istražiti i MHC regiju i gene izvan MHC regije kako bi se saznalo više o genetskoj podlozi ove bolesti.

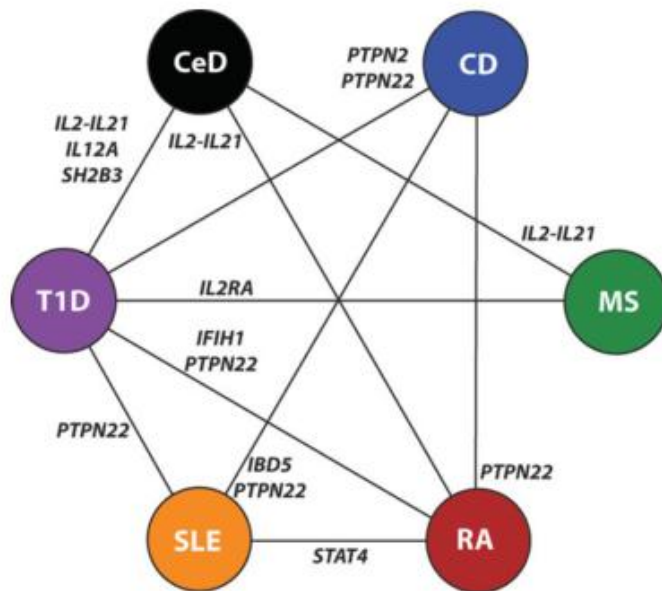
## **5. STATISTIČKA ISTRAŽIVANJA NA RAZINI GENOMA**

Jedno novo poglavlje u istraživanju genetičke podloge autoimunskih bolesti su otvorila statistička istraživanja na razini genoma (engl. genome-wide association studies, GWAS). U takvim istraživanjima se traže poveznice između mnogih (većinom stotina tisuća) različitih genetičkih varijanti koje bi mogle biti povezane s istom bolešću. Najčešće su to SNP-ovi. Neki lokusi otkriveni takvom analizom, koji su bili mutirani kod pacijenata s istom bolesti, pokazali su koji signalni putevi su u toj bolesti oštećeni. Otkivene su neke poveznice među oboljelima u populaciji koje upućuju na određene signalne puteve koji bi mogli biti važni u patogenezi bolesti. Najčešće se radilo o pogrešnoj unutarstaničnoj signalizaciji koja dovodi do aktivacije limfocita T i B, signalizaciji citokinima i reakcijama koje kontroliraju urođenu imunost i odgovor na mikrobe. Važno je naglasiti da su kod većine bolesti mutirani geni MHC kompleksa imali najveći učinak (Bolon, 2012). MHC kompleks ima nekoliko varijanti koje štite organizam ili pak stvaraju predispoziciju za neke autoimunske bolesti (Lettre i sur., 2008).

GWAS istraživanja potvrdila su važnost citokina u prijenosu signala i razvoju autoimunskih bolesti što potvrđuju velike promjene u genima povezanim sa citokinima. Osim njih, otkiveni su polimorfizmi i u interleukinskim genima. Detaljnijim proučavanjem DNA polimorfizama otkrivenih kod različitih bolesti, uočava se da se mnogi geni preklapaju, odnosno da zajednički mehanizmi dovode do razvoja različitih autoimunskih bolesti (Lettre i sur., 2008). Važno je napomenuti kako GWAS imaju „manju moć, ali veću rezoluciju“ (Hillert, 2010), odnosno mogu otkriti mnoge gene i polimorfizme koji bi mogli biti povezani s nekom bolešću, ali ne mogu sa sigurnošću reći da jesu povezani s razvojem te bolesti.



Jedan od najznačajnijih rezultata GWAS analiza je činjenica da se neki polimorfizmi javljaju kod mnogo autoimunih bolesti. Jedan od primjera je PTPN22 (proteinska tirozin fosfataza) čiji je SNP povezan s CD (Chronova bolest), SLE, RA, T1D, GD (Gravesova bolest). Priroda mutacije je već opisana kod RA, ali je vrlo interesatno vidjeti kako jedan SNP (R620W) stvara predispoziciju za GD, RA, SLE i T1D, a štiti od razvoja CD (Slika 4.)



Slika 4. Preklapanje u određenim genskim lokusima između T1D, CeD, CD, MS, RA i SLE. U mrežu nije uključena MHC regija (Lettre i sur., 2008).

GWAS istraživanja su korisna zato što je broj pojedinaca čiji genom može biti istražen vrlo velik i, što je veći broj uzoraka, to će više gena biti proučeno i možda povezano s različitim bolestima (ukoliko se nađu razlike između bolesnih i zdravih) (Sawcer i sur., 2014). Većina GWAS istraživanja je, za sada, provedena na populacijama Europskog podrijetla. Bilo bi vrlo korisno znati jesu li isti aleli za određene bolesti rizični kod različitih populacija na svijetu, razlikuju li se između žena i muškaraca, djece i odraslih. Puno teži zadatak je otkriti svaki od gena i otkriti njegovu funkciju. Naime, samo dio gena koji pokazuju razliku između zdravih i bolesnih u istraživanju ovakvog tipa su doista povezani sa razvojem određene autoimune bolesti (oko 25%). Kako bi se otkrile funkcije svih tih gena koji su odgovorni za neku bolest, potrebne su suradnje između genetičara i eksperimentalnih biologa (Lettre i sur., 2008).

## 6. UTJECAJ OKOLIŠNIH ČIMBENIKA

Budući da je ljudskom genomu potrebno dugo da se promijeni kako bi se te promjene odrazile na razini svjetske populacije, značajne promjene na razini genoma za različite bolesti za sada su uočene upravo u određenim populacijama (Zaletel i sur., 2011) što ukazuje da istraživanja treba usmjeriti na okolišne čimbenike koji mogu utjecati na genom, posebice

toksične kemikalije, infekcije, prehranu i lijekove. Vojdani i sur. u radu iz 2014. navode nekoliko načina na koje otapala i druge kemikalije iz naše okoline mogu djelovati na biokemijskoj i staničnoj razini:

- mogu utjecati na proliferaciju stanica, apoptozu i tkivno-specifične funkcije.
- sposobne su inducirati proteinske ili lipidne veze te aktivirati Th17 stanice i inducirati produkciju IL-17 i IL-21.
- mogu aktivirati HSP90 i inducirati stvaranje anti-HSP90 autoprotutijela.
- sposobne su inducirati DNA-hipermetilaciju i promijeniti stanične funkcije.
- mogu povećati proizvodnju ROS-a i inducirati fragmentaciju DNA.
- mogu kompetirati s tiroidnim hormonima ili u prijenosu joda i inducirati oksidativni stres koji dovodi do upalnog odgovora u štitnoj žlijezdi.
- mogu stimulirati i sintezu dušikovog oksida i dušik-oksida sintaze.

Također, promjena u metilaciji DNA je dodatni mehanizam kojim okolišni čimbenici utječu na promjene u ekspresiji gena. Na primjer, okolišni zagađivači, dim cigareta i konzumacija alkohola povezani su s autoimunošću upravo zbog indukcije metilacije DNA (Vojdani, 2014). Pokazano je kako pojačana metilacija određenih nukleotida DNA u limfocitima T može biti povezana s autoimunošću zato što se onemogućuje vezanje transkripcijskih faktora i sprečava se transkripcija gena (Bolon, 2012). Precizni mehanizmi kojima okolišni čimbenici utječu na autoimunost nisu poznati (Vojdani, 2014). Jedna od hipoteza je stvaranje neo-antigena (novih antigena) konjugacijom haptena (iona metala ili male molekule) s endogenim antigenom (Bolon, 2012).

Poznato je kako populacije u zemljama koje su u razvoju imaju manju učestalost autoimunskih bolesti. Jedno od objašnjenja je i kako ljudi u tim zemljama nisu toliko izloženi kemijskim zagađivačima i lijekovima koji mogu utjecati na ispravno funkcioniranje endokrinog sustava (tzv. endokrini disruptori).

## **7. ZAKLJUČAK**

Autoimunosne bolesti su vrlo kompleksne, između ostalog, i zbog velikog broja gena koji je uključen u njihov razvoj. Zbog sve većeg spektra autoimunskih bolesti koje se javljaju u posljednje vrijeme, osim što je važno dobro proučiti koji su mehanizmi poremećeni kod svake određene autoimunosne bolesti, potrebno je dobro poznavati i njihovu genetičku podlogu. Naime, samo spoznajom koji geni su uključeni u razvoj određene bolesti može se mnogo lakše pristupiti liječenju i može se točnije odrediti na koje načine je potrebno djelovati kako bi se spriječilo daljnje razvijanje same bolesti. Dobro poznavanje genetike autoimunskih bolesti otvara i mnoga vrata za gensku terapiju. Napretkom znanosti i tehnologije, prevencija razvoja i liječenje autoimunskih bolesti će biti sve uspješniji.

## 8. LITERATURA

- Avidan, N., Le Panse, R., Berrih-Aknin, S., i Miller, A. (2014). Genetic basis of myasthenia gravis - A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 52, 146–153.
- Balandina, A., Le, S., Dartevelle, P., Saoudi, A., i Berrih-aknin, S. (2005). Functional defect of regulatory CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Health (San Francisco)*, 105(2), 735–741.
- Bolon, B. (2012). Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Disease. *Toxicologic Pathology*, 40(2), 216–229.
- Feero, W. G., Gutmacher, A. E., Cho, J. H., i Gregersen, P. K. (2011). Genomics and the Multifactorial Nature of Human Autoimmune Disease. *New England Journal of Medicine*, 365(17), 1612–1623.
- Furukawa, H., Oka, S., Shimada, K., Hashimoto, A., i Tohma, S. (2015). Human leukocyte antigen polymorphisms and personalized medicine for rheumatoid arthritis. *Journal of Human Genetics*, (February), 1–6.
- Hampe, C. S. (2012). Protective role of anti-idiotypic antibodies in autoimmunity – Lessons for type 1 diabetes. *Autoimmunity*, 45(4), 320–331.
- Hillert, J. (2010). The genetics of multiple sclerosis. [Review]. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 87–103.
- Kawasaki, E. (2014). Type 1 Diabetes and Autoimmunity. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 23(4), 99–105.
- Kelly, M. A., Rees, S. D., Barnett, A. H., i Bain, S. C. (2015). CHAPTER 30 Molecular genetics of type 1 diabetes, 454–466.
- Koch, A. E. (2007). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *American Journal of Orthopedics (Belle Mead, N.J.)*, 36(7 Suppl), 5–8.
- Lettre, G., i Rioux, J. D. (2008). Autoimmune diseases: Insights from genome-wide association studies. *Human Molecular Genetics*, 17(R2), 116–121.
- Moser, K. L., Kelly, J. a, Lessard, C. J., i Harley, J. B. (2009). Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes and Immunity*, 10(5), 373–379.

- Perga, S., Montarolo, F., Martire, S., Berchiolla, P., Malucchi, S., i Bertolotto, a. (2015). Anti-inflammatory genes associated with multiple sclerosis: A gene expression study. *Journal of Neuroimmunology*, 279, 75–78.
- Pociot, F., i McDermott, M. F. (2002). Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and Immunity*, 3(5), 235–249.
- Raptopoulou, A., Sidiropoulos, P., Katsouraki, M., i Boumpas, D. T. (2007). Anti-citrulline antibodies in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 44(4), 339–363.
- Sawcer, S., Franklin, R. J. M., i Ban, M. (2014). Multiple sclerosis genetics Sup. *Lancet Neurology*, 13(7), 700–709.
- Stassi G. i De Maria R. (2002). Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature reviews immunology*, 195-204
- Vojdani, A. (2014). A potential link between environmental triggers and autoimmunity. *Autoimmune Diseases*, 2014.
- Wakeland, E. K., Liu, K., Graham, R. R., i Behrens, T. W. (2001). Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity*, 15(3), 397–408.
- Zaletel, K., i Gaberscek, S. (2011). Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current Genomics*, 12(8), 576–588.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6453/>

## 9. SAŽETAK

Autoimunosne bolesti su vrlo kompleksne bolesti koje se javljaju kod sve većeg broja ljudi. Budući da nastaju kao posljedica genetičkih poremećaja, ali i utjecaja okolišnih faktora, javljaju se sa vrlo velikim spektrom simptoma što otežava njihovu karakterizaciju i pronalazak pravog uzroka zbog kojeg se bolest javlja. Zato se samo ugrubo dijele na organ-specifične i sustavne. U njihovom razvoju je, osim stanica s poremećenim funkcijama, vrlo važan i utjecaj komponenti komplementa i citokina i kemokina koji u velikoj mjeri utječu na simptome autoimunskih bolesti. Hashimotov tiroiditis, mijastenija gravis i dijabetes mellitus tipa 1 su neki od primjera organ-specifičnih autoimunskih bolesti, dok su sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis i multipla skleroza predstavnici sustavnih autoimunskih bolesti. Većina informacija o njihovoj genetičkoj podlozi je dobivena istraživanjima na razini genoma (engl. *genome-wide association studies*, *GWAS*), no takva istraživanja ne mogu odrediti sa potpunom sigurnošću koji genski lokusi su kritični za razvoj određene bolesti pa će u daljnjim istraživanjima biti ključno odrediti koji su to i koja je njihova funkcija.

## SUMMARY

Autoimmune diseases are very complex diseases that keep affecting more and more people. Since they are the result of genetic disorders and environmental factors, they appear with a large spectrum of symptoms which makes their characterization and discovering their real cause even more difficult. That is why they are only roughly divided into organ-specific and systemic. Besides cells having disrupted functions, influence of components of complement and cytokines and chemokines is very important in their development and affect symptoms of the diseases. Hashimoto's thyroiditis, myasthenia gravis and type 1 diabetes mellitus are some of the organ-specific diseases, while systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis are representatives of systemic autoimmune diseases. Most of the information of their genetic background comes from the genome-wide association studies, however, such research cannot precisely predict which genetic locuses are critical for development of certain diseases, therefore, in further research it will be key to determine which locuses are critical and their functions.