

HLA geassocieerde auto-immuunziekten

F.H.J. CLAAS¹ en B.M.E. von BLOMBERG²

Het feit dat het optreden van bepaalde auto-immuunziekten geassocieerd is met specifieke HLA-antigenen suggereert een oorzakelijk verband met de functie van de HLA-moleculen: peptidepresentatie aan T-lymfocyten. Normaal zullen T-lymfocyten niet reageren tegen lichaamseigen peptiden in de eigen HLA-moleculen omdat de meeste T-cellen die dergelijke complexen kunnen herkennen in de thymus worden geëlimineerd of, indien dat niet het geval is, hun destructieve activiteit onderdrukt wordt door regulatoire T-cellen. Auto-immuniteit houdt dus in het doorbreken van deze tolerantie voor zelf. Onderzoek richt zich op de identificatie van de relevante peptiden en de immunologische mechanismen, die leiden tot de met HLA-geassocieerde pathogene auto-immunreacties. Als voorbeeld wordt de associatie tussen HLA-DQ2 en HLA-DQ8 met coeliakie in detail besproken omdat voor deze auto-immuunziekte al veel bekend is over de peptiden en het pathogene immuunmechanisme.

Trefwoorden: HLA; auto-immuunziekte; coeliakie; gluten

De HLA-antigenen zijn oorspronkelijk ontdekt als bloedgroepen die voorkwamen op de witte bloedcellen. Met behulp van de leukocytenagglutinatie-test werd gevonden dat de sera van patiënten die eerdere bloedtransfusies hadden gehad en van vrouwen die zwanger waren geweest antistoffen bevatten die in staat waren om de witte bloedcellen te doen samenklonteren (figuur 1). De naam HLA (humane leukocytenantigenen) verwijst dan ook naar deze oorspronkelijke bevindingen. Later bleek HLA aantoonbaar te zijn op vrijwel alle cellen van het lichaam. Tevens bleken er twee typen van HLA moleculen te bestaan. De HLA-klasse-I-moleculen, die voorkomen op alle kernhoudende cellen van het lichaam en op bloedplaatjes, en de HLA-klasse-II-moleculen, die een beperkte weefseldistributie hebben. HLA-klasse-II-moleculen komen met name voor op cellen die van belang zijn bij de antigeenpresentatie, zoals dendritische cellen, monocyt en B-lymfocyten. Aanvankelijk werd HLA enkel beschouwd als een nieuw type bloedgroep en werd gezocht naar hun rol in bloedtransfusie en transplantatie. Het bleek al snel dat niertransplantaties, verricht met donoren die

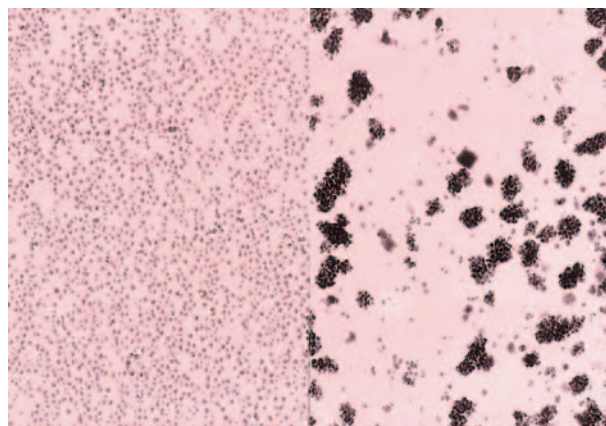
HLA-identiek waren met de patiënt, een veel betere prognose hadden dan transplantaten van HLA-gemismatchte donoren. Deze bevinding was de basis voor de oprichting van Eurotransplant in 1967 door professor Jon van Rood, met als doelstelling om door internationale samenwerking de kans op een HLA-identieke donor te vergroten.

Eenzelfde gunstige effect van HLA-matches werd ook gevonden in relatie tot de resultaten van beenmergtransplantaties. Hoe groter de overeenkomst tussen donor en patiënt, hoe minder graft-versus-hostziekte er optreedt en hoe beter de patiëntenoverleving. Geleidelijk aan bleek dat het HLA-systeem in veel sterkere mate polymorf was dan andere bloedgroepsystemen. Inmiddels zijn er meer dan duizend verschillende HLA-moleculen beschreven en aangezien elk individu een aantal van die verschillende HLA-moleculen tot expressie brengt, is de kans erg klein dat twee onverwante individuen HLA-identiek zijn. Dit blijkt onder andere uit het feit dat het bestand van meer dan 10 miljoen HLA-getypeerde potentiële beenmergdonoren die geregistreerd zijn in de wereld, lang niet voldoende is om voor iedere patiënt een geschikte HLA-identieke donor te kunnen selecteren.

De enorme complexiteit van het HLA-systeem kan echter niet ontstaan zijn of bedoeld om orgaan- of beenmergtransplantatie moeilijk te maken. De werkelijke biologische functie van de HLA-moleculen ligt in het presenteren van antigenen aan het immuunsysteem.

Functie van de HLA-moleculen

De rol van de HLA-moleculen werd pas echt duidelijk toen uit hun kristalstructuur bleek dat elk HLA-molecuul een peptide bevatte. HLA-klasse-I-moleculen bevatten peptiden die afkomstig zijn van eiwitten die gemaakt worden in de betreffende cel, terwijl HLA-



Figuur 1. Agglutinatie van leukocyten door HLA-antistoffen (links zonder, rechts met HLA-antistoffen).

Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leiden¹ en VUMC, Medische Immunologie, Pathologisch Instituut, Amsterdam²

Correspondentie: prof.dr. F.H.J. Claas, Leids Universitair Medisch Centrum, Afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.
E-mail: fhjclaas@lumc.nl

klasse-II-moleculen beladen worden met peptiden die afkomstig zijn van eiwitten, die door antigeenpresenterende cellen uit de omgeving opgenomen waren.

Met andere woorden, de HLA-klasse-I-moleculen laten aan de buitenwereld zien welke eiwitten in een bepaalde cel gemaakt worden, terwijl de HLA-klasse-II-moleculen laten zien welke eiwitten zich op een bepaalde plaats in het lichaam bevinden (1).

In een gezond individu zullen de HLA-moleculen dus enkel peptiden presenteren die afkomstig zijn van afgebroken lichaamseigen eiwitten. Dit zal niet leiden tot een afweerreactie, omdat het immuunsysteem zodanig opgevoed is dat er in principe geen reactiviteit plaatsvindt tegen lichaamseigen structuren. De rol van het HLA bij de afweer wordt duidelijk wanneer er vreemde eiwitten in het lichaam terechtkomen, zoals tijdens een virale infectie. Het virus zelf bestaat uit lichaamsvreemde eiwitten, die in de circulatie terechtkomen en zodra cellen in het lichaam geïnfecteerd worden met het virus zullen er in die cel ook virale eiwitten geproduceerd gaan worden. Het uiteindelijke resultaat is dat er vreemde peptiden in de HLA-moleculen terecht zullen komen.

De aanwezigheid van lichaamsvreemde peptiden in HLA-klasse-II zal leiden tot activatie van CD4⁺-T-lymfocyten, terwijl de aanwezigheid van vreemde peptiden in HLA-klasse-I-moleculen zal leiden tot herkenning door CD8⁺-T-lymfocyten. In eerste instantie zullen HLA-klasse-II-moleculen op antigeenpresenterende cellen laten zien dat er ergens in het lichaam vreemde eiwitten in de circulatie zijn. Dit leidt tot activatie van CD4⁺-T-lymfocyten. Daardoor zullen onder andere CD8⁺-T-lymfocyten aangetrokken worden die in de betreffende omgeving op zoek gaan naar cellen, die door het virus geïnfecteerd zijn en dus virale peptiden presenteren in hun HLA klasse I. De CD8⁺-T-cellen zullen vervolgens deze geïnfecteerde cellen vernietigen.

Aangezien verschillende HLA-moleculen verschillende peptiden kunnen presenteren, zal de immunrespons variëren van individu tot individu. Dit is de reden waarom sommige mensen wel effectief tegen een bepaalde virusinfectie kunnen reageren en andere mensen niet. Dit is de basis voor de associatie die gevonden wordt tussen bepaalde HLA-moleculen en infectieziekten.

HLA en auto-immuniteit

Normaal gesproken zullen T-lymfocyten niet reageren met eigen HLA-moleculen waarin zich lichaamseigen peptiden bevinden. Deze tolerantie voor lichaamseigen structuren wordt via verschillende mechanismen gereguleerd. De thymus speelt een belangrijke rol bij de inductie van centrale tolerantie (2). Hierbij worden T-cellen waarvan de receptoren een hoge affiniteit voor zelf-HLA en lichaamseigen peptiden geëlimineerd (klonale deletie). Deze deletie is echter niet absoluut, waardoor er toch een aantal potentieel autoreactieve cellen in de circulatie terechtkomen. Als deze cellen gezond weefsel tegenkomen zouden zij dit kunnen vernietigen, maar er zijn verschillende mechanismen om dit te voorkomen. Vanuit de thymus komt ook een populatie van CD4⁺ CD25⁺ -regulatorische T-cellen in de circulatie vrij. Deze zo-

genaamde natuurlijke regulatorische cellen zijn in staat de reactiviteit van autoreactieve T-cellen te onderdrukken (3). Bovendien zal confrontatie met gezond weefsel niet onmiddellijk tot activatie van autoreactieve T-cellen leiden omdat voor activatie van T-cellen zowel de aanwezigheid van het specifieke HLA-peptidecomplex als een tweede signaal dat verloopt via costimulatorische moleculen noodzakelijk zijn (2).

Aangezien de meeste weefsels geen of nauwelijks costimulatorische moleculen tot expressie brengen zal activatie van naïeve autoreactieve T-cellen vrijwel altijd voorkómen worden. Interactie van de T-celreceptor met HLA-peptidecomplex in de afwezigheid van costimulatie leidt tot anergie van de betreffende T-cel, waardoor deze tolerant wordt en zelfs regulatorische eigenschappen krijgt. Deze vorm van tolerantie-inductie wordt perifere tolerantie genoemd.

Het optreden van een auto-immuunziekte houdt dus in het doorbreken van een of meerdere van deze vormen van tolerantie. Factoren die hierbij een rol spelen zijn o.a. virale infecties en trauma, waardoor een milieu kan ontstaan dat leidt tot activatie van deze potentieel autoreactieve cellen.

Hoewel het exacte mechanisme dat leidt tot auto-immuniteit niet bekend is, zijn er verschillende hypothesen. De cytokineproductie tijdens een immunrespons tegen een virus kan leiden tot expressie van HLA en costimulatorische moleculen op gezond weefsel, waardoor dit meer immunogeen wordt voor autoreactieve cellen. Tevens zijn er aanwijzingen dat T-cellen die reactief zijn tegen een vreemd (b.v. viraal) peptide kunnen kruisreageren met lichaamseigen peptiden.

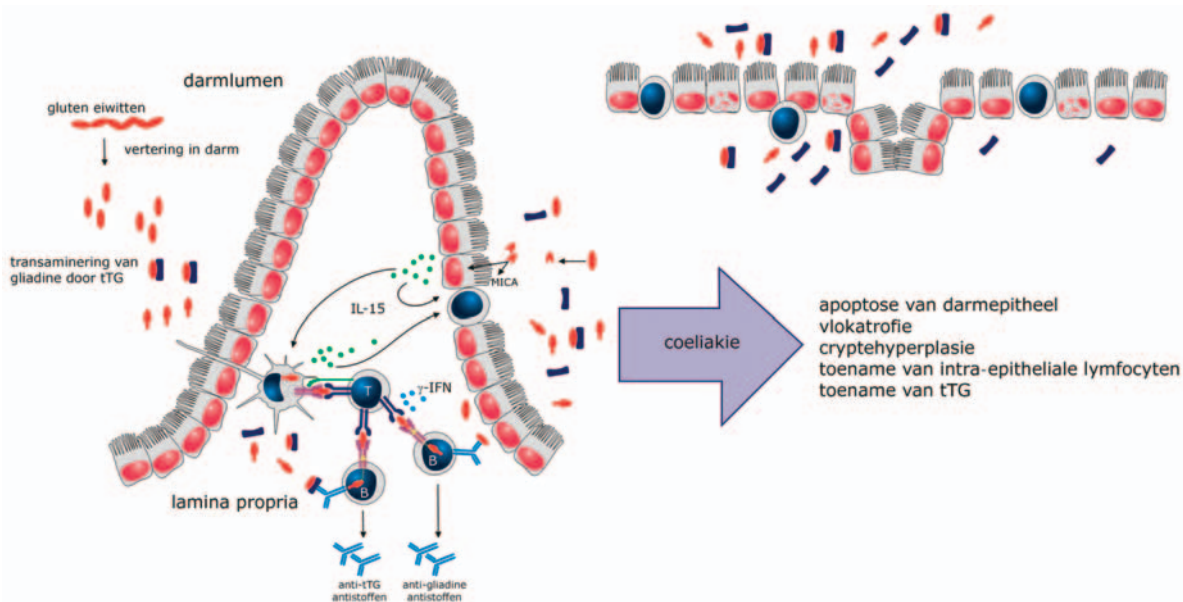
Het HLA-systeem blijkt een belangrijke genetische factor, die mede bepalend is voor het optreden van auto-immuunziekten. HLA-identieke broers en zussen van patiënten met een auto-immuunziekte hebben een grotere kans om de betreffende ziekte te ontwikkelen, terwijl op populatieniveau significante associaties gevonden worden tussen het optreden van een bepaalde auto-immuunziekte en specifieke HLA-antigenen (tabel 1).

Aangezien de reactiviteit van CD4⁺-T-cellen een belangrijke factor is bij de initiatie van een immunrespons is het niet verwonderlijk dat de meeste associaties gevonden worden met de HLA-klasse-II-moleculen. Deze associaties suggereren dat de auto-immuniteit geïnduceerd wordt door herkenning van

Tabel 1. Associatie van HLA met auto-immuunziekten

Ziekte	HLA allel	Relatief risico*
Ankyloserende spondylitis	B27	>150
Diabetes	DQ8 en DQ2	14
Multipele sclerose	DQ6	12
Reumatoïde artritis	DR4	9
Psoriasis	Cw6	7
Diabetes	DQ6	0,02

*Een relatief risico groter dan 1 geeft aan dat de kans op de betreffende ziekte bij mensen met het betreffende HLA-allel zoveel maal groter is dan in de populatie, terwijl een relatief risico kleiner dan 1 aangeeft dat het betreffende allel beschermt tegen het optreden van de auto-immuunziekte (gegevens beschikbaar gesteld door Erik Thorsby, Oslo).



Figuur 2. Pathogenese van coeliakie.

een zelf-peptide in een HLA-klasse-II-molecuul door CD4⁺-T-cellen. Associaties die gevonden worden met HLA klasse I suggereren een belangrijke rol voor CD8⁺-T-cellen die reageren met een zelf-peptide in HLA klasse I.

In sommige gevallen wordt er een negatieve associatie gevonden tussen een bepaald HLA-type en het optreden van een auto-immuunziekte, hetgeen erop wijst dat er ook beschermende immunresponsen zijn die voorkomen dat er een pathogene auto-immunreactie optreedt. Ook hier zullen waarschijnlijk peptiden in HLA-moleculen herkend worden door de regulatorische T-cellen die het auto-immuunproces onderdrukken.

Het is de grote uitdaging om voor de verschillende ziektebeelden na te gaan om welk specifieke peptiden het hier gaat en welk immunologisch mechanisme betrokken is bij de inductie van het pathogene auto-immuunproces (4). Enkel indien het mechanisme bekend is, zal men in staat zijn om in te grijpen en eventueel in een vroeg stadium het optreden van een dergelijke auto-immuunziekte kunnen voorkomen.

HLA-DQ en coeliakie

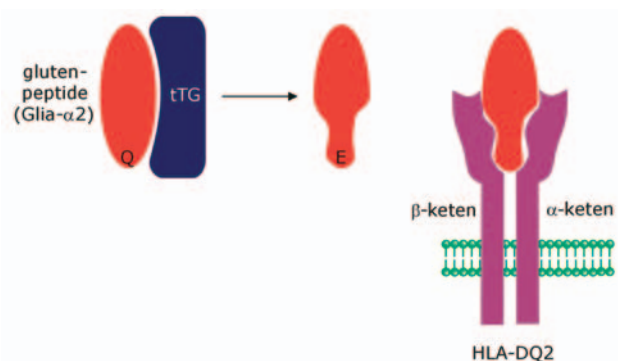
Het meest duidelijke voorbeeld van een HLA-gerelateerde ziekte is coeliakie. Coeliakie komt n.l. vrijwel uitsluitend voor bij individuen die drager zijn van het HLA-DQ2- of -DQ8-complex. De wijze waarop deze HLA-restrictie tot stand komt wordt in onderstaand pathogenetisch overzicht toegelicht. De pathogenese van coeliakie laat bovendien zien hoe de immunrespons op een lichaamsvreemd eiwit (gluten, in dit geval) kan leiden tot een destructieve auto-immunreactie.

Patiënten met coeliakie hebben een irreversibele intolerantie voor gluten ontwikkeld, met als gevolg afbraak van de villi in de dunne darm en malabsorptie. De ziekte manifesteert zich meestal op jonge leeftijd, maar kan zich ook pas op oudere leeftijd openbaren. Typische klinische symptomen zijn groeiachterstand, diarree, chronische vermoeidheid, bloedarmoede, hormonale stoornissen en op latere leeftijd osteoporose. Een immunologische overgevoeligheidsreactie

voor gluten vormt de basis van de ziekte. Patiënten herstellen dan ook compleet op een glutenvrij dieet. Hiertoe moeten ze alle tarwe-, gerst- en roggeproducten permanent en volledig uit hun voedsel weren.

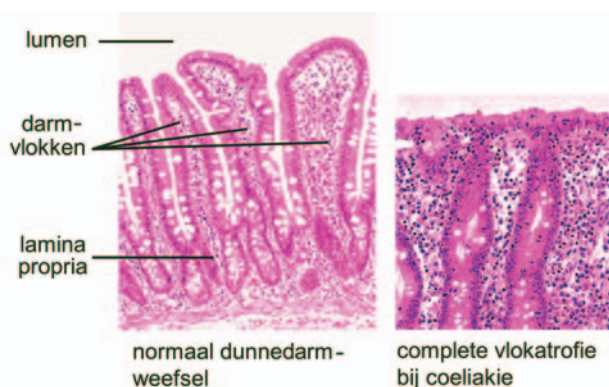
In de pathogenese van coeliakie staan glutenspecifieke T-cellen centraal (figuur 2). Deze dragen zorg voor de levenslange ‘memory’ respons op gluten. Het betreft hier met name pro-inflammatoire, CD4⁺-T-cellen, met een Th1-cytokineprofiel, die in de lamina propria geactiveerd worden door glutenpeptiden. Glutenpeptiden, m.n. afkomstig van het alcoholoplosbare eiwit gliadine, kunnen op verschillende manieren doordringen tot de lamina propria. Zo kunnen ze onder meer direct door antigeen presenterende cellen (APC) uit het darmlumen ‘gesampeld’ worden.

De herkenning van glutenpeptiden door T-cellen vindt niet zonder meer plaats en het is jarenlang een immunologisch raadsel geweest waarom T-cellen, geïsoleerd en opgekweekt uit darmbiopten van patiënten met coeliakie, niet konden worden geactiveerd met glutenpeptiden. Een tweede, maar mogelijk verwant probleem, was dat de bindingsgroeven van zowel het HLA-DQ2- als HLA-DQ8-molecuul een sterke voorkeur hebben voor negatief geladen aminozuren, terwijl die nauwelijks voorkomen in gluteneiwitten. Het enzym ‘tissue’-transglutaminase (tTG) bleek de sleutel



Figuur 3. Modificatie van gliadinepeptiden door ‘tissue’-transglutaminase maakt de peptiden ‘passend’ voor HLA-DQ2.

te zijn die bijdroeg aan de oplossing van beide raadsels (5). Dit enzym is onder meer van belang voor herstel van weefselchade en wordt bij coeliakiepatiënten in de darm verhoogd tot expressie gebracht. tTG vindt in de glutaminerijke glutenpeptiden een ideaal substraat; het vormt hiermee complexen en zet vervolgens glutamineresiduen om in (het negatief geladen) glutaminezuur. De hierdoor ontstane peptiden worden uitstekend gebonden door HLA-DQ2 (figuur 3) en HLA-DQ8 aan het oppervlak van de APC, maar niet door andere MHC-klasse-II-moleculen. In HLA-DQ2- of DQ-8-positieve individuen kunnen deze APC vervolgens de glutenpeptiden aan specifieke, CD4⁺-T-cellen presenteren (6, 7), die behalve het pro-inflammatoire interferon-gamma ook de benodigde cytokinen produceren om die B-cellen te activeren die, net als de professionele APC, glutenpeptiden in de context van HLA-DQ2 en HLA-DQ8 kunnen presenteren. Het betreft hier niet alleen gliadinespecifieke B-cellen maar ook tTG-specifieke B-cellen, die het tTG-glutencomplex hebben opgenomen en daaruit glutenpeptiden presenteren aan de glutenspecifieke T-cel. Dientengevolge kunnen zowel gliadinespecifieke als tTG-specifieke plasmacellen uitrijpen, en uiteindelijk leiden tot meetbare plasmaspiegels van tTGa (tTG-antistoffen) en AGA (anti-gliadineantistoffen). Het HLA-DQ-complex heeft, in tegenstelling tot b.v. HLA-DR, zowel een polymorfe α - als β -keten; deze ketens dragen samen, als heterodimeer, zorg voor de presentatie van glutenpeptiden aan T-cellen. De HLA-DQ2-heterodimeer wordt gevormd door de α -keten DQA1*05 en de β -keten DQB1*02; HLA-DQ8 wordt gevormd door DQA1*03 en DQB1*0302. Doordat zowel een paternale als een maternale α - en β -keten geërfd en tot expressie gebracht wordt, en de 4 ketens aan het oppervlak van antigeen presenterende cellen vrijelijk kunnen associëren, is het in principe mogelijk dat bij een kind combinaties van HLA-DQ-ketens voorkomen, die niet bij de ouders aanwezig zijn. Naast het dragerschap van de HLA-DQ2- en HLA-DQ8-heterodimeer, kan ook de verdere samenstelling van het HLA-DQ-complex informatie verschaffen over het risico op (gecompliceerde) coeliakie. Zo blijkt homozygotie voor het DQB1*02-allel de kans op coeliakie te verhogen (8, 9). Het totale aantal DQ-combinaties aan het T-celoppervlak dat gluten kan presenteren is kennelijk van belang voor ziektemanifestatie (gendoserings-effect; 10). Ook binnen de



Figuur 4. Histologie van de darm bij coeliakie.

Tabel 2. HLA-DQ2-expressie in relatie tot het beloop van coeliakie

	n	% DQ2 positief	% DQ2 homozygoot
Gezonde controles	183	28,9	2,1
Coeliakie	148	91,7	20,7
Refractaire coeliakie	86	88,4	34,8
EATL	27	96,6	53,3

Gegevens ontleed aan Al-Toma et al. (13). EATL: 'enteropathy associated T-cell lymphoma'

Tabel 3. HLA-DQ2 en DQ8 in coeliakiepatiënten en in de algemene Nederlandse populatie

HLA-DQ2: DQA1*05 en DQB1*02
HLA-DQ8: DQA1*03 en DQB1*0302

90% van de coeliakiepatiënten is drager van HLA-DQ2
98% van de coeliakiepatiënten is drager van HLA-DQ2 of -DQ8

20-30% van de algemene populatie in Nederland is HLA-DQ2
40% van de algemene populatie in Nederland is HLA-DQ2 of -DQ8

1% van de HLA-DQ2/8-dragers krijgt coeliakie

groep van coeliakiepatiënten lijkt het hebben van meerdere relevante DQ-allelen, b.v. in DQ2-homozygote patiënten, geassocieerd te zijn met ernstige complicaties, zoals refractaire coeliakie (RCD) en het voorkomen van enteropathie-geassocieerde T-cel-lymfomen (EATL; zie tabel 2; 8).

Naast de glutenpeptiden die na omzetting door tTG een specifieke T-celrespons opwekken zoals hierboven beschreven, bestaan er nog andere glutenpeptiden (het zogenaamde 31-43 peptide uit α -gliadine) die direct het darmepitheel stimuleren. Via een nog onbekende receptor op enterocyten stimuleren deze glutenpeptiden de productie van IL-15, waardoor de enterocyt het 'MHC class I related A protein' (MICA) tot expressie brengt en de intra-epitheliale T-lymfocyten (IEL) de expressie van hun NKG2D-receptor verhogen. De interactie tussen MICA op de enterocyt en NKG2D op de IEL leidt tot activatie van de IEL die vervolgens de enterocyten doden (11; zie ook figuur 2). De responsen die optreden in de lamina propria en intraepitheliale staan niet geheel los van elkaar. De APC's in de lamina propria produceren, na activatie, eveneens IL-15, wat de IEL-respons versterkt. Anderzijds kan het IL-15 geproduceerd door enterocyten de activatie van APC's versterken.

De klinische diagnose coeliakie berust nog altijd op histologische afwijkingen in de dunne darmmucosa, gerelateerd aan glutengebruik (figuur 4). De histologische afwijkingen worden geklassificeerd volgens Marsh, waarbij de toename van IEL, de hyperplasie van de crypten en de mate van vlokatrofie bepalend zijn voor de gradering (12). Daarnaast wordt het bepalen van antistoffen in de diagnostische 'work up' van coeliakie terrein. Hoewel de antistoffen tegen tTG en endomysium vooralsnog beschouwd moeten worden als epifenomeen nemen ze, wegens hun hoge sensitiviteit (85-95%) en specificiteit (>95%), een belangrijke plaats in de diagnostiek in (14). In veel gevallen

vormt de antistofbepaling dan ook een eerste stap bij verdenking op coeliakie. Antistofbepalingen kunnen daarnaast met succes ingezet worden bij het monitoren van glutenonthouding en glutenchallenge en voor screening van (risico)populaties (15).

De rol van HLA-DQ-bepalingen bij patiënten verdacht voor coeliakie is met name van belang ter uitsluiting van coeliakie. Ongeveer 90% van de coeliakiepatiënten is HLA-DQ2-positief, en 98% is DQ2- of DQ8-positief; in de algemene populatie is ca 25% DQ2- en 40% DQ2- of DQ8-positief. Het diagnostisch belang ligt dus vooral in de hoge negatief-voorspellende waarde. Derhalve kan HLA-typering van nut zijn in twijfelgevallen en in patiëntengroepen met een verhoogd risico op coeliakie, zoals individuen met het syndroom van Down. Wie geen drager van HLA-DQ2/8 is hoeft dan vervolgens niet blijvend serologisch gescreend te worden.

Niettemin is het goed zich te realiseren dat er coeliakiepatiënten bestaan die noch drager van HLA-DQ2, noch van HLA-DQ8 zijn. In welk opzicht deze zeer kleine minderheid zich onderscheidt van de HLA-DQ2- of -DQ8-positieve coeliakiepatiënten is een nog onbeantwoorde vraag, die zeker aandacht verdient de komende jaren. Een andere nog onbeantwoorde vraag is waarom minder dan 1% van alle personen die HLA-DQ2- of -DQ8-dragers zijn, en dagelijks worden blootgesteld aan glutenpeptiden, uiteindelijk coeliakie krijgen. Dit geeft aan dat er nog andere factoren betrokken moeten zijn bij de ontwikkeling van coeliakie. Die factor is niet het tTG enzym zelf: bij coeliakiepatiënten zijn geen mutaties of anderszins veranderingen in substraat-specificiteit aantoonbaar. Er wordt gespeculeerd over een mogelijke rol van costimulatoire moleculen betrokken bij T-celactivatie (zoals CTLA-4) (16) en recent is een variant van myosine IXB aangetoond bij coeliakie (17). Myosine IXB is betrokken bij actine-remodeling van enterocyten en mogelijk speelt dus een verminderde darmbarrièrefunctie mede een rol bij het ontwikkelen van coeliakie. In de komende tijd zal duidelijk worden of en hoe stoornissen in darmpermeabiliteit bijdragen aan de etiologie en pathogenese van coeliakie.

Literatuur

1. Parham P. Putting a face to MHC restriction. *J Immunol* 2005; 174: 3-5.
2. Rijkers GT, Prakken BJ. Verstoorde immuunregulatie bij auto-immuniteit. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2006; 31: 248-256.
3. Sakaguchi S, Sakaguchi N. Regulatory T-cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease. In *Rev Immunol* 2005; 24: 211-226.
4. Thorsby E, Lie BA. HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol* 2005; 14: 175-182.
5. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 373-387.
6. Molberg O, Mcadam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Noren O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjoström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998; 4: 713-717.

7. Wal Y van de, Kooy Y, Veelen P van, Pena S, Mearin L, Papadopoulos G, Koning F. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T-cell reactivity. *J Immunol*. 1998; 161: 1585-1588.
8. Belzen MJ van, Koeleman BP, Crusius JB, Meijer JW, Bardeol AF, Pearson PL, Sandkuijl LA, Houwen RH, Wijmenga C. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive celiac disease patients. *Genes Immun* 2004; 5: 215-220.
9. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for celiac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Tissue Antigens* 2004; 63:
10. Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, van Rood JJ, Spaenij L, Koning F. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 12390-12395.
11. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, Picard J, Osman M, Quarantino S, Londei M. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T-cells in celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 30-37.
12. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 389-400.
13. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pena AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 315-9
14. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S38-46.
15. Csizmadia CGDS, Mearin ML, Von Blomberg BME, Brand R, Verloove-van Horick SP. An iceberg of childhood celiac disease in the Netherlands. *The Lancet* 1999; 353: 813-814.
16. Kristiansen OP, Larsen ZM, Pociot F. CTLA-4 in autoimmune diseases--a general susceptibility gene to autoimmunity? *Genes Immun*. 2000; 1: 170-84.
17. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, Zhernakova A, Bevova MR, Strengman E, Franke L, van't Slot R, van Belzen MJ, Lavrijsen IC, Diosdado B, Daly MJ, Mulder CJ, Mearin ML, Meijer JW, Meijer GA, van Oort E, Wapenaar MC, Koeleman BP, Wijmenga C. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet*. 2005; 37: 1341-1344.

Summary

HLA associated autoimmune diseases. Claas FHJ, von Blomberg BME. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2006; 31: 296-300.

The observation that the occurrence of several autoimmune diseases is associated with specific HLA antigens suggests a causative relationship with the original function of the HLA molecules, which is peptide presentation to T-lymphocytes. Normally T-cells will not react to self peptides in MHC because T-cells with receptors for such complexes are deleted in the thymus or, if they escape thymic deletion, their destructive activity is prevented by regulatory mechanisms. Autoimmunity implies breaking tolerance for self.

The challenge is to find the target-peptides and immune mechanism involved in the pathogenesis of HLA associated autoimmune diseases. In this review celiac disease is discussed as a model because many details on the relationship between its association with HLA-DQ2 and HLA-DQ8 and the pathogenic immune mechanism have been clarified recently.

Keywords: HLA; autoimmune disease; celiac disease; gluten