

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**ГЕНЕТИКА НА ГЛУТЕНОВАТА НЕПОНОСИМОСТ***Олга Антонова**Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, МУ-София***GENETICS OF GLUTEN INTOLERANCE***Olga Antonova**Department of Medical Genetics, Medical Faculty, Medical University of Sofia***РЕЗЮМЕ**

Цьолиакията или крайната степен на глутеновата непоносимост е аутоимунно заболяване, което предимно води до увреждане на тънките черва. Тя се предизвиква от поетия чрез храната глутен при генетично предразположени индивиди. Симптомите на цьолиакията могат да бъдат единични и да засягат само храносмилателния тракт с диария и последваща загуба на тегло или множествени – желязодефицитна анемия, намалена костна плътност, както и неспецифични неврологични симптоми.

Доскоро диагнозата „цьолиакия“ се поставяше след специфични серологични изследвания, инвазивно изследване на тънкочревната лигавица и редуциране на симптомите под действие на безглутенова диета.

След установяването на специфичните за заболяването гени, известни като HLA-DQ2 и DQ8, генетичното изследване се възприе като „златен стандарт“ при диагностиката на заболяването, т.к. наличието на специфичния генотип е задължително условие за развитие на цьолиакия. Рисковите генетични варианти HLA-DQ2 и DQ8 се откриват в около 30% от общата европейска популация. Поради тази причина установяването на генетичния статус позволява вземането на последващи правилни клинични решения. Липсата на предразполагащите към цьолиакия генетични варианти води до изключване на цьолиакия, докато откриването на високорискови индивиди води до последващото им мониториране чрез редица серологични и инвазивни изследвания. Така въвеждането на генетичния анализ доведе до значителното намаляване на количеството инвазивни чревни изследвания (биопсии).

Целта на тази статия е да се представи съвременният практически подход при диагностика на цьолиакията, който включва задължителен генетичен анализ и да се обясни природата на това аутоимунно заболяване от генетична гледна точка.

Ключови думи: цьолиакия, глутен, генетичен анализ, нутригенетика

ABSTRACT

Celiac disease, or extreme gluten intolerance, is an autoimmune disease that primarily causes damage to the small intestine. It is caused by dietary intake of gluten in genetically predisposed individuals. The presentation of celiac disease consists of digestive tract symptoms, mainly diarrhea and subsequent weight loss. Other related symptoms and findings are iron deficiency anemia, decreased bone density, and some nonspecific neurological symptoms.

In the recent past, the diagnosis of celiac disease was made based on specific serological tests, small intestinal mucosa biopsy results, and fading away of symptoms after gluten-free diet is applied.

After the identification of the disease-specific genes HLA-DQ2 and DQ8, genetic testing was considered the gold standard for the diagnosis of celiac disease, because the presence of a specific genotype is a prerequisite for the development of this disease. Risk variants of HLA-DQ2 and DQ8 are found in about 30% of the general European population. Determining the genetic status allows adequate subsequent clinical decisions. The lack of genetic variants predisposing to celiac disease leads to the exclusion of the diagnosis, while the detection of high-risk variant(s) in an individual prompts additional diagnostic steps through a number of serological and

invasive tests. The introduction of genetic analysis has led to a significant reduction in the number of invasive intestinal tests (biopsies).

The purpose of this article is to present the current practical approach in the diagnosis of celiac disease, which includes mandatory genetic analysis, and to explain the nature of this autoimmune disease from a genetic point of view.

Keywords: celiac disease, genetic analysis, nutrigenetics

ВЪВЕДЕНИЕ

Цьолиакията, глутеновата непоносимост и алергията към пшеница са състояния, които се дължат на действието на протеина глутен, нормално съществуващ в зърнените култури. Цьолиакията е наследено аутоимунно разстройство, което засяга храносмилателния процес на тънките черва. Алергията към пшеница е имунна реакция към който и да е от протеините, открити в пшеницата. Глутеновата непоносимост е състояние, което в момента все още не е добре дефинирано в медицинската общност и се описва като неаутоимунна и неалергична реакция към глутена, която, за разлика от цьолиакията, не се свързва с увреждане на лигавицата на тънките черва. В момента не съществува диагностичен тест или биомаркер, който да се използва за идентифициране на глутеновата непоносимост.

Макар трите състояния да са с клинично сходни прояви, съществуват големи разлики в диагностиката и лечението им. Целта на тази статия е да се представи съвременният практически подход при диагностика на цьолиакията, който включва задължителен генетичен анализ и да се обясни природата на това аутоимунно заболяване от генетична гледна точка.

Цьолиакия – обща характеристика на заболяването

Цьолиакията представлява системно аутоимунно заболяване, при което глутенът – протеин, открит в зърнените култури – пшеница, ечемик и ръж, създава симптоми както на стомашно-чревен, така и на системен дискомфорт при генетично предразположени индивиди (1). Тя може да се развие във всяка възраст, след като генетично предразположен индивид започне да консумира глутен-съдържащи храни, като пикът на диагностиката сред възрастните е между 30 и 50 години.

Разпространението на цьолиакията е най-високо сред европейската раса, като засяга приблизително 1-2% от популацията (2). При други етнически групи тя се среща по-рядко. Роднините от първа степен на хора с цьолиакия имат 10% риск за изява на това заболяване (3,4), като степента на конкордантност¹ е 50% - 80% при монозиготните близнаци и

10% при дизиготните близнаци (5). Основен рисков фактор за развитието на цьолиакия е носителството на специфични генетични варианти в *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* гени, като този риск се увеличава, ако индивидът е от женски пол (6). Пациенти, страдащи от диабет тип 1, заболявания на щитовидната жлеза и синдрома на Даун, също са изложени на по-висок риск от цьолиакия.

Класическите симптоми на цьолиакията са резултат от възпаление, засягащо стомашно-чревния тракт. Това възпаление уврежда функционално-активната повърхност на тънкото черво, където се осъществява окончателното смилане и всмукване на хранителните вещества. Последва хронична диария и поява на симптоми, свързани с функцията на много други органи и системи на тялото при засегнатите индивиди (7) (Фиг. 1, Табл. 1). Симптомите от страна на стомашно-чревния тракт включват: диария, стеаторея, малабсорбция на мазнини, загуба на тегло, спазми, подуване на корема, метеоризъм и коремна болка (8,9). Нестомашно-чревните симптоми се характеризират с умора, болки в ставите, отклонения в резултатите на чернодробни тестове, желязодефицитна анемия, понижена минерализация на костите, кожни заболявания (херпетиформен дерматит) и раздразнителност (10). Част от болните с цьолиакия имат т.н. неекласическа форма на заболяването – т.е. споделят за един или повече разнообразни здравословни проблеми, но без стомашно-чревни оплаквания. При други пациенти с т.нар. „тиха“ или безсимптомна цьолиакия увреждането на тънкочревния епител не се съпровожда с клинична изява на симптоми на заболяването. Диагнозата на заболяването обикновено се поставя в период от 6 до 10 години след началото на симптомите, но поради неспецифичните оплаквания на цьолиакията 90% от случаите все още остават недиагностицирани. Доскоро диагнозата цьолиакия се поставяше след специфични серологични изследвания (Табл. 1), хистологична оценка на дуоденална биопсия и клинично подобрене след въвеждането на безглутенова диета (11,12). Характерно е, че биопсията се прави преди премахването на глутена от диетата. Ако глутенът се отстрани преди биопсията, тън-

Табл. 1. Симптоми и лабораторни находки при цьолиакия

Стомашно-чревни симптоми	Симптоми, несвързани със стомашно-чревни прояви	Лабораторни находки
диария	неврологични симптоми: периферна невропатия, атаксия, припадъци, мигрена, дефицит на вниманието и пр.	*повишена серумна тъканна трансглутаминаза (tTG) – IgA
малабсорбция	пациенти с нарушения, свързани с цьолиакия: например синдром на Даун, синдром на Търнър, синдром на Уилямс, селективен IgA дефицит, инсулинозависим захарен диабет, синдром на Съогрен, тиреоидит и пр. автоимунни заболявания.	*повишени серумни антидезамидирани, свързани с глиадин пептиди (a-DGP) – IgA и IgG
коремна болка	херпетиформен дерматит	*повишени серумни IgA ендомизидни антитела (EMA);
подуване на корема	хронична умора / болки / възпалени стави	желязодефицитна анемия
повръщане	необяснимо безплодие и/или повтарящи се аборти, затруднен растеж/забавен пубертет	дефицит на витамин D, витамин B9 (фолиева киселина), B12 пр.
загуба на тегло	остеопороза / остеопения / дефекти на зъбния емайл	дефицит на минерали: Ca, Fe



Фиг. 1. Основни симптоми при цьолиакията

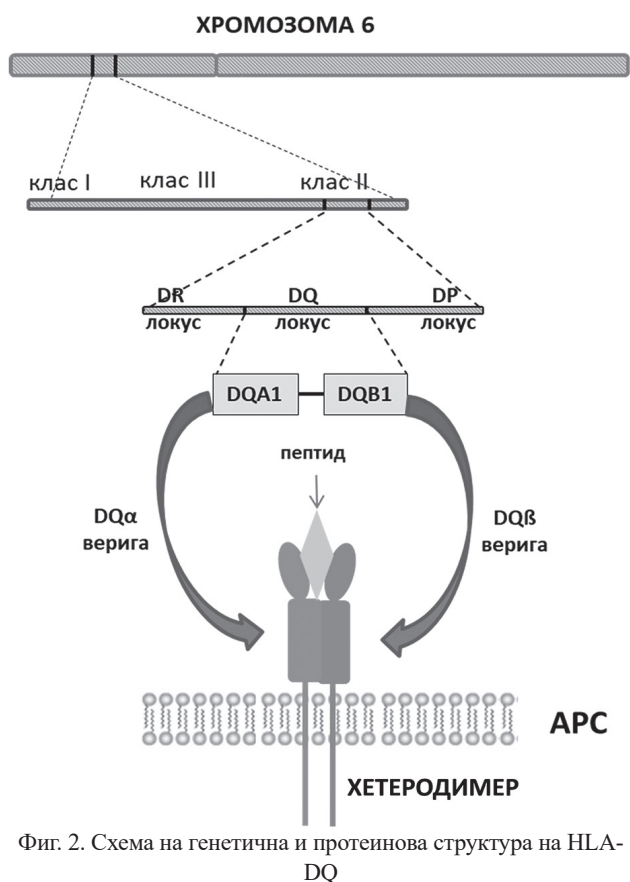
кочревшите въси могат да се възстановят и да се получи фалшиво отрицателен резултат от теста.

На таблицата са представени най-често срещаните стомашно-чревни и системни прояви, както и лабораторни находки при цьолиакията. Лабораторните находки, отбелязани с „*“ се установяват само при пациенти, които не спазват безглутенова диета.

Генетика на цьолиакията: Генетиката на цьолиакията е изключително сложна. За разлика от класическите генетични болести, при които точно се изчислява рискът за унаследяване на мутантните варианти (а съответно и рискът за развитие на болестта), при цьолиакията се унаследява предразположение към заболяването. Установените специфични генетични варианти, които се свързват с повишен риск за развитие на цьолиакия *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* се срещат при 30% от населението с европиден произход, но само около 5% от тези рискови индивиди развиват симптоми. Това се дължи на мултифакторната природа на заболяването, като тук генетичната предиспозиция е основното, но не достатъчно условие за развитието на болестен процес.

Необходими са и други фактори от външната среда, за да се прояви болестта. Тези фактори включват стомашно-чревни бактериални или вирусни инфекции, промени в чревния микробиом, възрастта на бебето при въвеждане на глутена, продължителност на кърменето и други все още недотам изучени фактори.

HLA система: Гените, свързани с предразположение към цьолиакията, са компоненти от комплекса за тъканната съвместимост или HLA – комплекс (Human Leucocyte Antigen). Функцията му е да подпомогне имунната система да прави разлика между собствените протеини на тялото и чужди, потенциално вредни такива, като свързва чуждите протеини и ги представя на други имунни структури за унищожаване. Гените от този комплекс се разполагат на късото рамо на хромозома 6 и се отличават със своето изключително разнообразие (13). В етиологията на цьолиакията участват алелните варианти *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* от клас II в локуса DQ (от които са известни седем) (Фиг. 2). Приблизително 99% от хората с цьолиакия и 60% от тези с нецелиакийна глутенова чувствителност притежават рисковите варианти на DQ2 или DQ8, в сравнение със само 30% от общата популация (14,15). Конкретните комбинации от гени, които предразполагат към риск от цьолиакия, включват гените *DQ2.2*, *DQ2.5* и *DQ8*. Протеините, кодирани от тези гени, имат особен афинитет за свързване на променените в червата глутенови частици, които придобиват отрицателни заряди. Това взаимодействие може да се представи като магнитно привличане между положителния и отрицателния полюс. Свързаният по този начин с



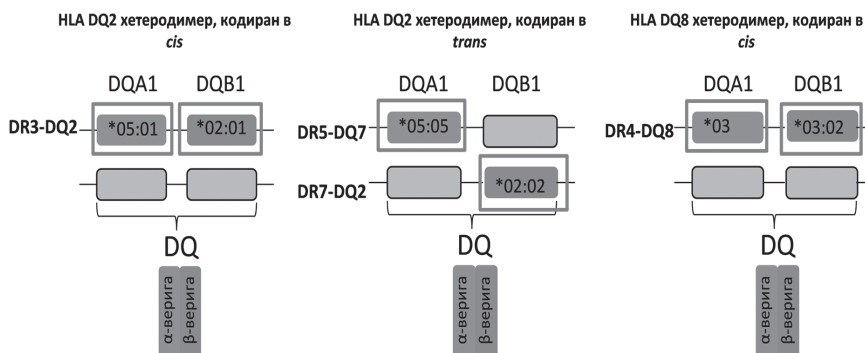
Фиг. 2. Схема на генетична и протеинова структура на HLA-DQ

HLA протеините глутен се представя на имунната система като „чужд агент“ и предизвиква специфична имунна реакция, водеща до развитие на възпаление и последващо увреждане на чревната лигавица.

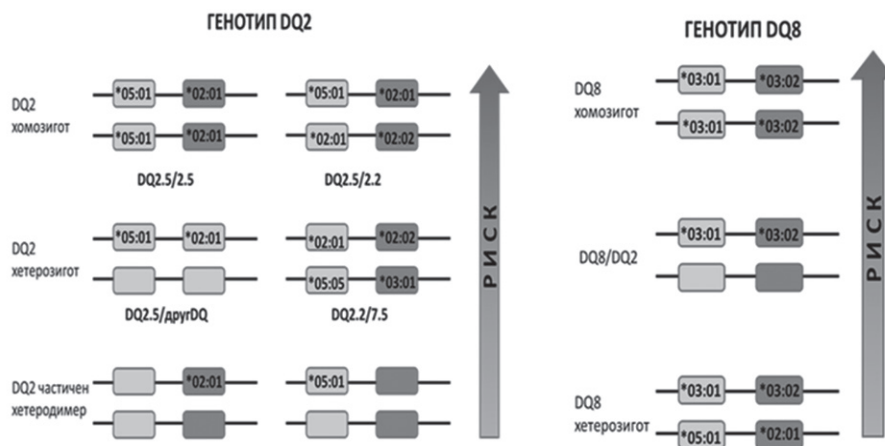
Гените, кодиращи HLA молекули, се намират в МНС комплекса на хромозома 6. HLA молекулите, участващи в етиологията на цьолиакия, са кодирани в регион, известен като DQ локус в клас II. Тези локуси включват HLA-DQA1 и DQB1 и кодират съответно α- и β-вериги, които се асоциират като хетеродимери на повърхността на антиген-представящи клетки (APC). Протеиновите хетеродимери, образувани от тези вериги, образуват място за контакт за свързване на пептидни антигени.

Унаследяване на генетичните варианти, свързани с развитието на глутенова непоносимост HLA-DQ2 и -DQ8: Два алаела DQA1 и DQB1 се разполагат на хромозома 6. Тъй като всеки човек има по два броя от всяка хромозома, включително и хромозома 6, то ние имаме по два DQA1 и два DQB1 алаела или общо четири алаела свързани с предразположение към цьолиакията. Това означава, че всеки индивид има възможност за формиране на четири различни хетеродимери (Фиг. 2 и Фиг. 3). Хетеродимер, кодиран от алаели DQA1 и DQB1, които се разполагат на една хромозома (наследена от един родител), е кодиран в *cis* позиция, а хетеродимер, образуван от алаели върху различни хромозоми (по една от всеки родител), е кодиран в *trans* позиция (Фиг. 3) (16). Така всеки един родител поотделно (дори да не кодира рисков хетеродимер) може да предаде половината от хетеродимера, която да участва при формирането на рисков генотип при поколението. Това е причината унаследяването на предразположението към цьолиакия да не следва класическото Менделово унаследяване.

Рискът за развитие на глутенова непоносимост или цьолиакия е свързан и с това какви и колко DQ2 и/или DQ8 гени има. Генетичните варианти, свързани с формиране на рисковите хетеродимери DQ2 и DQ8, са посочени на Фиг. 4. При хомозиготни носители на HLA-DQ2 (има само DQ2 и няма други DQ молекули) рискът за развитие на цьолиакия е най-висок от всички генетични профили. По-често срещаният генетичен профил е хетерозиготното носителство на DQ2, т.е. наличие на DQ2 и друг DQ вариант 4, 5, 6, 7 или 9 (наречен хетерозигот). По-малък брой хора имат хомозиготно носителство на DQ8, докато още по-малко са хетерозиготни носители на DQ2 и DQ8 (Фиг. 4). Честотата на носителството на рисковите за развитие на глутенова непоносимост е различна за различните етнически групи. Така HLA-DQ2 вариант е с най-висока честота в Европа, докато HLA-DQ8 е с най-висока честота в Централна и Южна Америка.



Фиг. 3. Формиране на DQ2 и DQ8 хетеродимери



Фиг. 4. Генетични профили на HLA-DQ2 и –DQ8, предразполагащи към поява на свързаните с предразположение към цьолиакия рисков HLA варианти. Вариантите са подредени по степен на риска

Така получените протеинови хетеродимери DQ2 и DQ8 имат повишен афинитет към свързване на глютенови частици, които в червата се променят и получават отрицателни заряди. Това се случва вследствие на дезаминиране под действие на ензима тъканна трансглутаминаза 2 (TTG2) (17,18). Последва представяне на свързания с HLA-DQ2 или DQ8 дезаминиран глютен на действието на имунната система и формирането на глютен-специфичен CD41 Т-клетъчен отговор (19). Това води до възпаление, чревно увреждане и нарушено всмукване на микро- и макронутриенти. Трябва да се отбележи обаче, че този патогенетичен процес не се наблюдава при всички носителни на DQ2 или DQ8 варианти, т.к. е установено, че само около 3%-5% от тях развиват цьолиакия (20,21).

HLA-DQ2: Хетеродимерът HLA-DQ2.5 е най-рисковият вариант, предразполагащ към цьолиакия, и се открива при 90% от пациентите (6,21). HLA-DQ2.5 са кодирани от алелите DQB1*02 и DQA1*05, като „2“ и „5“ съответстват на цифрите в „DQ2.5“ (Фиг. 4). Хетеродимерът DQ2.5 може да бъде кодиран, както в цис, така и в транс позиция (Фиг. 3) (21,22).

Хетеродимерът HLA-DQ2.2 е подобен на хетеродимера DQ2.5, с изключение на това, че α -веригата (DQ α) е кодирана от алел DQA1*02, вместо от алел DQA1*05. Те се различават и по риска за развитие на цьолиакия, като DQ2.2 е със значително по-нисък афинитет към свързване на глютенови пептиди в сравнение с хетеродимера DQ2.5 (23,24). Хомозиготно носителство на DQ2.2 (без носителство на DQ2.5 и DQ8) се наблюдава само при 5% от болните с цьолиакия (22,25). Честотата на DQ2.2 в комбинация с DQ2.5 и DQ8 се открива при 35% от пациентите с цьолиакия (21).

HLA-DQ8: Хетеродимерът HLA-DQ8 е кодиран от алелите DQB1*03:02 и DQA1*03. Протеинът DQ8, кодиран от алела DQB1*03:02, е рисков за цьолиакия и се открива при приблизително 20% от пациентите с цьолиакия (6,21).

Установяването на който и да е от хетеродимерите DQ2.5, DQ8 или DQ2.2 излага пациента на повишен риск от развитие на цьолиакия. В същото време, при пациентите с два от тези варианта рискът нараства пропорционално на броя варианти (Фиг. 4) (20,21). Най-висок риск за развитие на цьолиакия се установява при пациенти – хомозиготни за DQ2 и DQ8 (Фиг. 4), като хомозиготните за DQ2.5 пациенти проявяват и по-тежки симптоми на заболяването (26-29). Това се обяснява с ефект на „генна доза“ и се дължи на повишения афинитет на DQ2.5-хомозиготни индивиди към глютена, а съответно и увеличеното представяне на получените от глютена пептиди на имунната система (26).

Приложение на генетичните тестове за цьолиакия в клиничната практика: Генотипирането на HLA вариантите при съмнение за цьолиакия вече широко се използва в клиничната практика. Това се постига чрез изолиране на ДНК от кръв или букална лигавица. Пациентите и техните роднини се тестват за носителство на специфичен хаплоген HLA-DQ2 и DQ8. Така според получените генетични резултати се постига класифициране на индивидите в предварително дефиниран рисков групи за глютенова непоносимост. Клиничните показания за провеждане на генетични изследвания за цьолиакия са представени в Табл. 2.

На таблицата са представени показанията за провеждане на генетично изследване за установяване на носителство на генетични варианти, предразполагащи към развитие на глютенова непоносимост и цьолиакия.

Табл. 2. Показания за генетично изследване

КЛИНИЧНИ ПОКАЗАНИЯ ЗА ПРОВЕЖДАНЕТО НА ГЕНЕТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ЦЪОЛИАКИЯ
Пациенти със симптоми на глутенова непоносимост.
Пациенти, спазващи безглутенова диета, без предварително проведени тестове за наличие на антитела.
Гранични или нееднозначни резултати, получени при серологично изследване и/или биопсия.
Пациенти с неясни или нехарактерни за цъолиакия симптоми.
Пациенти от рисковни групи с: диабет тип I, автоимунен тиреоидит, необяснима чернодробна дисфункция, остеопороза с ранно начало и други.
Роднини на индивиди с потвърдена цъолиакия.

С помощта на генетичен анализ се определят рисковите за развитие на глутенова непоносимост и цъолиакия индивиди. За разлика от широко прилаганите серологични тестове, при генетичния анализ не е необходимо да се спазва богата на глутен диета и той се прави еднократно в живота, т.к. генетичният статус не се променя през целия живот и не се влияе от количеството консумиран глутен. Ако не се установи наличие на HLA-DQ2 и/или -DQ8, индивидът почти няма риск за развитие на цъолиакия и ще може да продължава спазването на здравословна диета, при която не е наложително да се подлага на стресовата ситуация да съставя безглутеново меню и да изключва глутена от диетата си. Наличието на HLA-DQ2 и/или -DQ8 показва повишен пожизнен риск за развитие на цъолиакия. Това е основание за дългосрочно наблюдение на пациента и провеждане на инвазивно изследване с биопсия на чревна лигавица след глутеново натоварване за определен период от време (при наличие на симптоми).

Допълнителна причина за провеждане на генетичния анализ са „двусмислените“ резултати от други тестове за цъолиакия; за определяне на рисковите членове от семейството на вече диагностициран с това заболяване пациент; или за определяне на високорискови индивиди с водещи заболявания като диабет тип I, автоимунен тиреоидит и пр. Например, ако при дете на майка с цъолиакия след генетично изследване не се установи носителство на HLA-DQ2 или -DQ8 варианти – бъдещият скрининг на антитела не е показан. Така от 2012 г. генетичното изследване на HLA статуса сред високорискови групи вече е включено в препоръките на Европейската асоциация за педиатрична гастроентерология, хепатология и хранене (30). Нещо повече, в изследване на колеги от Финландия бе установено, че само 17,6% от преките родственици на пациента (роднини първа степен) са негативни за DQ2 или DQ8. В този случай HLA тестването може да бъде клинично полезно за тези пациенти (30,31). „Позитивните“ индивиди ще трябва да направят серологични тестове за антитела, последвано от допълнителни

тестове, за да се потвърди диагнозата. За деца под 10 години се препоръчва провеждане на няколко последователни серологични изследвания, докато за юноши и възрастни е достатъчно само еднократно изследване (3).

Лечението на цъолиакията се основава на спазването на строга безглутенова диета, като глутенът трябва да се елиминира от храната само и единствено при доказана непоносимост. Преустановяването на глутеновата консумация обикновено подобрява състоянието в рамките на няколко дни, води до възстановяването на чревните въси за период от шест месеца и в крайна сметка минимизира симптомите на заболяването. Поради автоимунната природа на цъолиакията, т.е. нарушение, при което имунната система функционира абнормално и атакува собствените тъкани и органи на тялото, безглутеновата диета трябва да се спазва цял живот. Консумацията на каквото и да е количество глутен може да повреди отново чревните въси, да доведе до нарушение в усвояването на хранителни вещества и като резултат – до възраждане на симптомите. В ограничен брой случаи цъолиакията не се подобрява от безглутенова диета и прогресира до хронично възпаление на стомашно-чревния тракт, нарушена абсорбция на хранителни вещества и повишен риск от развитие на Т-клетъчен лимфом (29).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследствеността играе важна роля при развитието на цъолиакията, като HLA е генетичната система с най-силна асоциация към болестта. Генетичното изследване за откриване на рисковите генотипи DQ2 и DQ8 е скриниращо изследване и се прави само веднъж в живота, независимо от наличието или липсата на глутен в диетата. Установяване на подобни рискови варианти вече е задължителна част от диагностичните критерии за поставяне на диагнозата. Поради специфичния механизъм на унаследяване и ефекта на генната доза, се изисква изключително внимателно и комплексно и тълкува-

не на получените резултати от сертифицирани специалисти по медицинска генетика. Установяването на генетичния HLA статус позволява вземането на последващи правилни клинични решения – изключване на цьолиакия и придържане към стандартен хранителен режим или откриване на високорискови индивиди с последващ серологичен анализ, чревна биопсия и спазване на строга безглутенова диета при установяване на цьолиакия. В заключение, генетичното изследване играе важна роля в оценката на цьолиакията и не трябва да се подхожда с тревога. Важно е обаче тестването да се извършва, използва и интерпретира правилно.

**Степен на конкордантност – наличие на една и съща болест при близнаци*

ЛИТЕРАТУРА

- Troncone, R. and B. Jabri, Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Intern Med*, 2011. 269(6): p. 582-90.
- Mustalahti, K., et al., The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*, 2010. 42(8): p. 587-95.
- Wessels, M.M.S., et al., Towards an individual screening strategy for first-degree relatives of celiac patients. *Eur J Pediatr*, 2018. 177(11): p. 1585-1592.
- Singh, P., et al., Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(11): p. 1539-48.
- Nistico, L., et al., Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*, 2006. 55(6): p. 803-8.
- Liu, E., et al., Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med*, 2014. 371(1): p. 42-9.
- Parzanese, I., et al., Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2017. 8(2): p. 27-38.
- Rampertab, S.D., et al., Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*, 2006. 119(4): p. 355 e9-14.
- Ludvigsson, J.F. and P.H. Green, Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med*, 2011. 269(6): p. 560-71.
- Lebwohl, B., D.S. Sanders, and P.H.R. Green, Coeliac disease. *Lancet*, 2018. 391(10115): p. 70-81.
- Husby, S., et al., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012. 54(1): p. 136-60.
- Rubio-Tapia, A., et al., ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*, 2013. 108(5): p. 656-76; quiz 677.
- Mungall, A.J., et al., The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. *Nature*, 2003. 425(6960): p. 805-11.
- Wolters, V.M. and C. Wijmenga, Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(1): p. 190-5.
- Sapone, A., et al., Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med*, 2011. 9: p. 23.
- Habig, D.F., et al., Donor-specific antibody to trans-encoded donor HLA-DQ heterodimer. *Hum Immunol*, 2015. 76(8): p. 587-90.
- Molberg, O., et al., Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*, 1998. 4(6): p. 713-7.
- van de Wal, Y., et al., Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol*, 1998. 161(4): p. 1585-8.
- Jabri, B. and L.M. Sollid, Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006. 3(9): p. 516-25.
- Megiorni, F., et al., HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*, 2009. 70(1): p. 55-9.
- Almeida, L.M., et al., Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. *Autoimmune Dis*, 2016. 2016: p. 5409653.
- Mubarak, A., et al., Human leukocyte antigen DQ2.2 and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. 56(4): p. 428-30.
- Fallang, L.E., et al., Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2.5 or HLA-DQ2.2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nat Immunol*, 2009. 10(10): p. 1096-101.
- Bodd, M., et al., T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology*, 2012. 142(3): p. 552-61.
- Karell, K., et al., HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*, 2003. 64(4): p. 469-77.
- Vader, W., et al., 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 U S A*, 2003. 100(21): p. 12390-5.
- Karinen, H., et al., Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*, 2006. 41(2): p. 191-9.
- Biagi, F., et al., Influence of HLA-DQ2 and DQ8 on severity in celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*, 2012. 46(1): p. 46-50.
- Al-Toma, A., et al., Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. 4(3): p. 315-9.
- Brown, N.K., et al., A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Am J Gastroenterol*, 2019. 114(10): p. 1587-1592.
- Karinen, H., et al., HLA genotyping is useful in the evaluation of the risk for celiac disease in the 1st-degree relatives of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*, 2006. 41(11): p. 1299-304.



Адрес за кореспонденция:

гл. ас. д-р Олга Антонова, д.б.

Катедра по медицинска генетика,

Медицински факултет, МУ-София

ул. „Здраве“ 2

София 1431

e-mail: contact.drolgaantonova@gmail.com

www.olgaantonova.bg