Genetika autoimunih bolesti i mehanizam preosjetljivosti

Josipović, Goran

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:732406

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

GENETIKA AUTOIMUNIH BOLESTI I MEHANIZAM PREOSJETLJIVOSTI

GENETICS OF AUTOIMMUNE DISEASES AND HYPERSENSITIVITY MECHANISM

SEMINARSKI RAD

Goran Josipović
Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)
Mentor: doc. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2014

SADRŽAJ

1. AUTOIMUNE BOLESTI 1

1.1.UVOD 1

1.2. CELIJAKIJA 2

1.3. MIASTENIA GRAVIS 4

1.4. NARKOLEPSIJA 6

1.5. ZAKLJUČAK 7

2. MEHANIZAM PREOSJETLJIVOSTI 8

2.1 UVOD 8

2.2 ASTMA 9

2.3 URTIKARIJA 10

2.4. ZAKLJUČAK 11

3. LITERATURA 12

4. SAŽETAK 18

5. SUMMARY 18

1. AUTOIMUNE BOLESTI

1.1.UVOD

Autoimune bolesti su kompleksna skupina bolesti koja je uzrokovana reakcijom imunološkog sustava, limfocita T i B te antitijela, s vlastitim, tkivnim autoantigenima. Glavne karakteristike autoimunosti su proizvodnja autoreaktivnih limfocita T i B, proizvodnja autoantitjela te posljedično oštećenje tkiva. Patologija i simptomi autoimunih bolesti variraju ovisno o mjestu djelovanja autoimunih komponenti u organizmu. Brojni intrinzični faktori pospješuju nastanak ovih bolesti, a najvažniju ulogu imaju dob, spol i genetska predispozicija. Dosadašnja istraživanja pokazala su da i ekstrinzični faktori mogu potaknuti nastanak autoimunosti. (1)

U organizmu postoji mehanizam koji sprječava nastanak autoimunih limfocita, tzv. mehanizam vlastite tolerancije. Glavna značajka toga mehanizma je razlikovanje autoreaktivnih limfocita od limfocita reaktivnih na strane antigene tijekom njihovog razvoja. Zbog toga što tijekom razvoja limfocita ponekad dolazi do grešaka, mogu se razviti autoreaktivni limfociti koji kasnije tijekom života mogu biti aktivirani i uzrokovati autoimunost. Do sada nije poznat točan mehanizam kako imunološki sustav razlikuje svoje od stranoga, stoga postoje različiti postulati koji to objašnjavaju. Jedan od najranijih postulata koji je pokušao objasniti kako imunološki sustav razlikuje svoje od stranoga, govori da ukoliko nezreli limfociti koji su tek razvili antigenske receptore prepoznaju antigene, dolazi do negativnog signala što dovodi do inaktivacije limfocita. Negativni signal stoga sprječava nastanak autoimunih limfocita, pošto različiti antigeni mogu biti prepoznati od strane nezrelih limfocita, kao što su antigeni na površini vlastitih stanica, što može dovesti do autoimunosti. Prema spomenutom postulatu u organizmu se „svoje“ sastoji od antigena koji su prepoznati od nezrelih limfocita, dok „strano“ čine antigeni prepoznati od strane zrelih limfocita. Drugi postulat objašnjava da je u svakoj stanici eksprimiran konstantan broj vlastitih antigena koji daju konstantan i jak signal na koji zreli limfociti postanu tolerantni. Ukoliko u organizam uđe patogen, njegovim umnažanjem dolazi do naglog povećanja količine stranog antigena što onda prepoznaju zreli limfociti kao infekciju te reagiraju. Mehanizmi koji sprječavaju nastanak autoimunosti i koji sudjeluju u razlikovanju „svojeg“ od „stranog“ ipak mogu biti narušeni intrinzičnim i/ili ekstrinzičnim faktorima koji onda prouzroče nastanak autoimunosti. (2)

Autoimune bolesti se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine. Jedna skupina su autoimune bolesti specifične za pojedine organe, dok drugu skupinu čine sistemske autoimune bolesti. Autoimune bolesti specifične za pojedine organe uzrokovane su autoimunim reakcijama koje su ograničene na pojedini organ ili sustav, dok su sistemske autoimune bolesti nastale zbog reakcije autoantitijela s brojim autoantigenima različitih tkiva u organizmu. (3) Neki od primjera organsko specifičnih bolesti su: multipla skleroza i miastenija gravis, dok su primjeri sistemskih autoimunih bolesti: skleroderma i reumatoidni artritis. Postoje i autoimune bolesti koje se ne mogu svrstati samo u jednu od ovih kategorija. Pokazalo se da pojedinac može imati više organsko specifičnih bolesti koje mogu dolaziti u tzv. klasterima. Također se otkrilo da pojedina osoba može imati organsko specifičnu i sistemsku autoimunu bolesti. Primjer za to je autoimuna hemolitička anemija koja pripada u organsko specifične autoimune bolesti, pa može biti prisutna kao zasebna bolest, ali se može pojaviti i u kombinaciji sa sistemskim eritemskim lupusom koji je sistemska autoimuna bolest. (2)

1.2. CELIJAKIJA

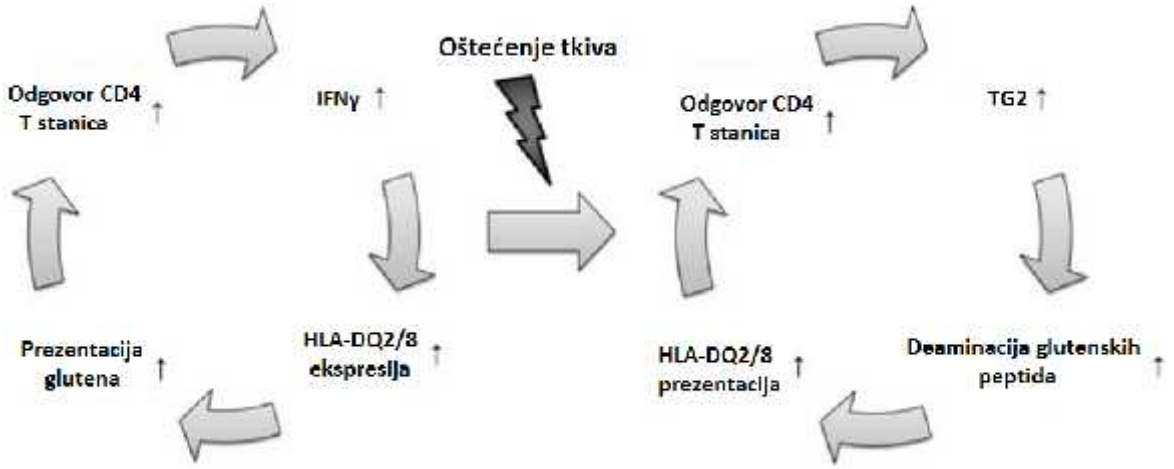
Celijakija je kronična upalna bolest crijeva koja se pojavljuje kod osoba koje konzumiraju hranu bogatu glutenom, a često imaju i genetičku predispoziciju za ovu bolest. Simptomi su raznoliki, od gubitka težine, anemije, dijareje, umora, depresije do osteoporoze. Glavna karakteristika bolesti je veliko oštećenje crijevne strukture koje je vidljivo kao kriptična hiperplazija, intraepitelna limfocitoza te atrofija resičave strukture crijevne stijenke. (4)

Dosadašnja istraživanja pokazala su da celijakija ima snažnu genetsku podlogu. Vjeruje se da su geni humanih leukocitnih antigena klase II (*HLA* geni) vezani za razvoj celijakije. Dva najznačajnija gena uključena u razvitak bolesti su *HLA-DQ2* i *HLA-DQ8*. (5) Geni *HLA* kodiraju glavni histokompatibilni kompleks (MHC) u ljudima. (2) MHC kompleks se može podijeliti u tri klase (I, II, III) prema klasteru gena na kromosomu 6 koji za njih daju informaciju, pri čemu *HLA-DQ* geni kodiraju MHCII skupinu (glavni histokompatibilni kompleks II).

αβ heterodimer koji čini kompleks MHC II kodiraju geni *HLA-DQA1* i *HLA-DQB1*. Dokazano je i da su za razvoj bolesti važni broj, tip i konfiguracija alela *DQA1* i *DQB1*. (6) *HLA-DQ2* heterodimer, sačinjen je od β lanca koji kodira alel *HLA-DQB1*02* (ili *HLA-*

*DQB1*0201/*0202*) i α lanca koji kodira alel *HLA-DQA1*05*. *HLA-DQ8* heterodimer sadrži α lanac koji kodira alel *HLA-DQA1*03* dok je β lanac kodiran alelom *HLA-DQB1*0302*. (7) Vjeruje se da razvoj bolesti uključuje i mnoge druge komponente. Od 25-30 % Europljana koji imaju *HLA-DQ2* gen, najčešće povezan s celijakijom, svega 4% razvije bolest, što potvrđuje ulogu dodatnih faktora u razvoju ove bolesti. (5) Osim *HLA-DQ2* u 5-10 % pacijenata nađen je i *HLA-DQ8*. Najveći rizik za razvoj bolesti imaju pacijenti koji naslijede jednu ili obje kopije *DQ2 i DQ8* alela. Naslijede li se obje kopije alela *DQ2/DQ8*, vjeruje se da je tada i predispozicija za stvaranje bolesti najveća . (8)

Prilikom konzumiranja hrane bogate glutenom, prva faza je razgradnja glutena. Uz pomoć probavnih enzima gluten se razgrađuje na peptide različitih duljina. Kada nedostaje enzim prolil endopeptidaza, nije moguće razgraditi relativno velike peptide dobivene iz glutena, bogate prolinom i glutaminom. Kod *HLA-DQ2/DQ8* pojedinaca djelomično razgrađeni peptidi, nastali od glutena, transepitelnim prijenosom prođu kroz epitelne stanice tankog crijeva i uđu u laminu propriu. (9) Tkivna tranglutaminaza (tTG), koja je tamo prisutna, uzrokuje deaminaciju glutamina u glutaminsku kiselinu, koja je negativno nabijena pri fiziološkom pH. (10) Proteini kodirani alelima *HLA-DQ2/DQ8* sadrže pozitivno nabijene funkcionalne skupine te vežu negativno nabijene glutenske peptide koje prezentiraju CD4+ T stanicama te ih aktiviraju. (11, 12) Njihovom proliferacijom nastaju T- pomoćničke stanice 1 (Th1) ili 2 (Th2). Th1 stvaraju veliku količinu citokina kao što je interferon gama (IFNγ). Sinteza citokina uzrokuje otpuštanje drugih enzima kao što su matriksne metaloproteinaze koje luče epitelne stanice, a koje narušavaju strukturu crijevne sluznice i uzrokuju oštećenja. (13) Th1 citokini ujedno povećavaju propusnost enterocita za glutenske peptide, što uzrokuje još veći prodor peptida, vezanje na molekule koje prezentiraju antigen, što na kraju rezultira kroničnom upalnom reakcijom sve dok su u lumenu crijeva prisutni glutenski peptidi. Unutar lamine proprie glutenski peptidi mogu stvarati interakcije s makrofazima, dendritičkim stanicama ili epitelnim stanicama što uzrokuje prekomjernu ekspresiju interleukina 15 (IL-15) čime se povećava broj intraepitelnih limfocita kao što su Th1 te se narušava mukozni matriks. (14) Th1 stance isto tako potiču citotoksičnost CD8+ T stanica i NK stanica što dovodi do razaranja enterocita. Th2, također nastale proliferacijom CD4+ T stanica, stimuliraju ekspresiju B stanica i njihovu diferencijaciju u plazma stanice koje onda luče antitijela: anti-gliadine (protiv glutenskih peptida) te anti-tTG (protiv tkivne tranglutaminaze). (15) Autoantitijela (IgA i IgG) uništavaju tkivnu tranglutaminazu. IgA se veže na aktivno mjesto enzima te sprječava transaminaciju i tako inaktivira enzim, dok se IgG veže na druga mjesta u enzimu. (16) (Slika 1)



Slika 1. Amplifikacijski događaji u celijakiji.
Prezentacijom glutenskih peptida od strane produkta alela *HLA DQ2/8*, dolazi do aktivacije CD4+ stanica te sinteze INFγ koji regulira sintezu enzima koji narušavaju crijevnu strukturu. Glutenske peptide koji prodiru u laminu propriju deaminira TG2 što još više pojačava odgovor.
(Preuzeto iz: Tjon JM, Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics.* 2010; 62:641-51.) (17)

1.3. MIASTENIA GRAVIS

Miastenia gravis (MG) je autoimuna bolest koja narušava glavne komponente neuromuskularne veze te time blokira sam prijenos signala na postsinaptičku membranu mišića. (18) U velikom broju slučajeva bolest se razvije djelovanjem autoantitijela reaktivnih na acetilkolinske receptore koji se nalaze na skeletnim mišićima. (19) U nekolicini pacijenata pronađeno je i da autoantitijela reagiraju na tirozin kinazne receptore specifočne za mišiće (MUSK) (20) Do sada nije poznat glavni uzrok nastanka ovog autoimunog odgovora. Vjeruje se da su u podlozi razvoja bolesti poremećaji timusa, kao što su hiperplazije i različite neoplazije, ali i potencijalna genetička predispozicija. (21, 22)

Glavna podjela MG temelji se na dobi pacijenata pri postavljanju dijagnoze. Rana pojava bolesti događa se prije 40-te godine najčešće kod žena. (23) U ovim slučajevima pronađena je prisutnost autoantitijela za acetilkolinske receptore te hiperplazija timusa. (24) Kasna pojava bolesti, nakon 40-te godine života, češća je kod muškaraca, a tada su i simptomi bolesti teži. (25) U tim je oblicima nađeno više različitih tipova autoantitijela, od anti-AchR antitijela (protiv acetil-kolinskih receptora) do autoantitijela reaktivnih na

rijanodinski receptor u mišićnim stanicama te titin, protein koji sudjeluje u organizaciji debelog filamenta mišića. (26)

U pacijenata kod kojih je dokazana prisutnost autoantitijela IgG1 i IgG3, zabilježena je destrukcija acetilkolinskih receptora, pri čemu se autoantitijela direktno vežu na ekstracelularnu domenu receptora ili aktiviraju sustav komplementa koji uzrokuje destrukciju receptora. (27) Postoji više mehanizama kojima dolazi do gubitka funkcionalnih acetilkolinkih receptora. (28) Jedan je temperaturno ovisna destrukcija receptora uzrokovana vezanjem velikog broja autoantitijela na receptor, a drugi je inaktivacija receptora vezanjem autoantitijela na vezno mjesto za acetilkolin. (29, 30) Kako nastaju autoantitijela reaktivna na vlastite receptore još nije poznato, ali u rano oboljelim pacijentima postoji naznaka povezanosti hiperplazije timusa i nastanka bolesti. (31) Unutar hiperplastičnog timusa nalaze se, T i B stanice, plazma stanice te mioidne stanice (stanice u timusu slične mišićnim stanicama s acetilkolinskim receptorima), potrebne za nastanak autoimunog odgovora prema vlastitim acetil-kolinskim receptorima. (32) Kod kasno oboljelih pacijenata mehanizam nastanka autoimunosti u potpunosti je nepoznat. (33) Poznato je samo da dolazi do narušavanja receptora za acetilkolin. Gubitak receptora za acetilkolin (AchR, od eng. *acetylcholine receptor*) rezultira padom akcijskog potencijala, koji se širi na mišić ispod razine ekscitacije, što rezultira nemogućnošću pobuđivanja odgovora mišića na živčani impuls. (19) Osim anti-AchR kod nekih pacijenata nađena su i autoantitijela na mišićno specifične tirozin kinazne receptore (anti-MUSK). MUSK je transmembranski polipeptid uključen u signalne puteve i održavanje integriteta neuromuskularne veze. (34) Autoantitijela reaktivna na protein MUSK su IgG4 koja ne mogu aktivirati sustav komplementa za razliku od IgG1 i IgG3. (35) Destrukcija MUSK proteina direktno utječe na održavanje organizacije AchR-a u neuromuskularnoj vezi, što rezultira smanjenjem broja funkcionalnih receptora. (22)

Genetička predispozicija, kao i u većini autoimunih bolesti, uključuje *HLA* gene. (36) Kod rano oboljelih pacijenata otkrivena je povezanost MG s alelima *HLA-DR3* i *HLA-DR8*, dok je kod kasno oboljelih otkrivena povezanost s *HLA-DR2* i *HLA-DR7*. (37, 38) Dokazano je da *HLA-DR3* i *HLA-DR7* imaju suprotan učinak na MG - *DR3* je povezan s rano oboljelim pacijentima i anti-AchR, a ima negativan učinak kod kasno oboljelih pacijenata, dok je kod *DR7* efekt suprotan. (39) Osim ovih *HLA* gena, u pacijenata oboljelih od MG u Aziji otkrivena je povezanost nastanka bolesti s alelom *HLA-DR9*. (40) Kod pacijenata, kod kojih je osnovna posljedica autoimunosti stvaranje autoantitijela na MUSK proteine, nedavno je dokazana povezanost s alelom *HLA-DQ5*. (36) Vjeruje se i da je pojavljivanje autoantitijela

reaktivnih na MUSK proteine ograničeno samo na određene geografske lokacije kao npr. Kinu. (41) Osim *HLA* gena, genetska predispozicija uključuje i gene: *PTPN22*, *FCGR2* i *CHRNA1*. (42)

1.4. NARKOLEPSIJA

Izraz narkolepsija prvi se puta koristio 1880. godine kako bi se opisalo stanje pacijenata koji su patili od pretjeranog dnevnog umora (EDS, od eng. *excessive daytime sleepiness*) i pospanosti, katapleksije ili mišićne slabosti koja je inducirana emocijama poput smijeha. (43) Ostali simptomi koji se pojavljuju rjeđe su paralize u snovima te hipnagoške halucinacije koje se javljaju neposredno nakon sna. (44) Bez obzira na to što je pojavnost same bolesti sporadična, genetska predispozicija i razni okolišni čimbenici mogu utjecati na razvoj bolesti. (45)

Pretjerani dnevni umor može se manifestirati tijekom odmaranja osobe oboljele od narkolepsije, ali i tijekom nekih aktivnih radnji, kao što je razgovor ili bilo koja druga aktivnost, što može dovesti do stvarnog utonuća oboljele osobe u san. (46) Katapleksija se najčešće opisuje kao iznenadna mišićna slabost, koja traje kraće vrijeme i koja je potaknuta emocionalnim faktorima. Najčešće se potakne pozitivnim emocijama kao što je smijeh, no može nastati i djelovanjem negativnih emocija poput frustracije. Učinci same katalepsije su raznoliki te mogu biti i jednostavniji te gotovo neprimjetni, ali i takvi da mogu dovesti do kolapsa osobe te ozljede prilikom pada budući da slabost zahvaća sve mišiće osim mišića respiratornog sustava i očiju. (47) Starenjem, jačina simptoma katapleksije opada te su zabilježeni slučajevi u kojima je došlo do potpunog nestanka. (48) Paraliza tijekom sna, koja je još jedan od važnijih simptoma bolesti, najčešće je povezana s hipnagoškim halucinacijama. Sama paraliza očituje se nemogućnošću osobe da učini voljne radnje tijekom buđenja, bilo ujutro ili tijekom noći. Paraliza obično traje nekiliko minuta i prekida se djelovanjem egzogenih faktora kao što je buka. (49) Hipnagoške halucinacije koje se javljaju kod bolesnika najčešće su neugodne i povezane sa strahovima pojedinca te obuhvaćaju različite vizualne i auditivne percepcije. (50)

Hipokreatini ili oreksini hipotalamusni su neuropeptidi koji su iznimno bitni u određenim funkcijama hipotalamusa poput neuroendokrine funkcije i energetske homeostaze Ovi su neuropeptidi nazvani hipokreatini zbog sličnosti s hormonom sekretinom i same lokalizacije u hipotalamusu, dok ime oreksini dolazi zbog toga što je pokazano da aplikacija

tih peptida povećava apetit kod štakora. Hipokreatin 1 i hipokreatin 2 nastaju cijepanjem zajedničkog prekursora preprohipokreatina. (51, 52) Pokazana je različita distribucija G-protein vezujućih receptora za hipokreatin 1 i 2 nazvanih Hcrtr 1 i Hcrtr 2 u mozgu. (53) Hipokreatine 1 i 2 proizvodi posebna skupina neurona smještena u lateralnom dijelu hipotalamusa za koje se vjeruje da su uključeni u regulaciju spavanja. (54) Nedavno je pokazano da su hipokreatinski neuroni aktivni tijekom budnog stanja dok im aktivnost opada prilikom sporovalnog dijela sna. (55) Nakon brojnih istraživanja kod pacijenata oboljelih od narkolepsije, otkrivena je deficijencija hipokreatina 1, tj. smanjena količina hiporeatina 1 u cerebrospinalnoj tekućini, uzrokovana gubitkom neurona koji ih stvaraju.

U Japanu je pokazano da 100 % pacijenata oboljelih od narkolepsije ima gen *HLA-DR2* što se kasnije potvrdilo i u ostalim zemljama. (56, 57). S nastankom narkolepsije povezan je DR2 haplotip zvan *DR15-DQ6*. (58) Svi ispitanici oboljeli od narkolepsije na Kavkazu imaju iste alele: *DRB1*1501*, *DQA1*0102* i *DQB1*0602*. (59) Kod Afroamerikanaca uz nastanak narkolepsije povezan je *DQ6* podtip. (60) Nakon brojih analiza postalo je jasno da je u svim etničkim grupama oboljelih prisutan DQ subtip zvan *DQB1*0602*. (61) Kod pacijenata koji nisu imali katapleksiju utvrđen je *DQ* podtip kod samo 40 % ispitanika. (62) Tako je pokazano da homozigoti *HLA-DQB1*0602* imaju najveći rizik za nastanak narkolepsije dok je vjerojatnost nastanka bolesti manja kod heterozigota. (63, 64)

Budući da narkolepsija pokazuje usku povezanost s genima HLA sustava, vjeruje se da je autoimunost osnovna podloga bolesti. Do sada nisu prikupljeni direktni dokazi točnog mehanizma nastanka bolesti, stoga autoimuna hipoteza i dalje vrijedi kada se opisuje patofiziologija bolesti. (65)

1.5. ZAKLJUČAK

Autoimune bolesti su bolesti koje nastaju zbog poremećaja u vlastitom imunološkom sustavu koji dovodi to nemogućnosti razlikovanja „svoga“ od „stranoga“, pri čemu limfociti prepoznavaju vlastite antigene kao strane. Postoje mnoge autoimune bolesti koje nastaju u različitim organima i/ili organskim sustavima te u većini slučajeva završavaju smrću. Brojni ekstrinzični te intrinzični faktori utječu na njihov razvoj, od kojih je najsnažnija genetska podloga. Više različitih gena te njihova interakcija uključena je u inicijaciju i daljnju progresiju autoimunosti, a najznačajniji su geni *HLA* skupine. Mehanizmi autoimunih bolesti su većinom nepoznati te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se unaprijedilo znanje o

njima. Postoje brojne hipoteze koje se još moraju potvrditi kako bi bilo moguće razviti čim uspješnije terapijske postupke.

2. MEHANIZAM PREOSJETLJIVOSTI

2.1 UVOD

Drugi česti oblik poremećaja imunološkog sustava čine reakcije preosjetljivosti. Reakcija je u ovom slučaju izazvana stranim antigenom ili autoantigenom prisutnim u organizmu pri čemu dolazi i do nastanka autoimunih bolesti. Bez obzira što se mehanizam preosjetljivosti i autoimune bolesti djelomično preklapaju uzrocima i simptomima, potrebno ih je istraživati kao zasebne kategorije poremećaja imunološkog sustava. Mehanizmi preosjetljivosti mogu se podijeliti u četiri glavne skupine od kojih svi mehanizmi nisu prisutni u autoimunim bolestima, kao npr. prvi mehanizam koji uključuje IgE, stoga je preosjetljivost širi pojam koji uključuje brojne poremećaje.

Reackije preosjetljivosti mogu se prema Coombu i Gellu podijeliti u četiri glavna tipa. Odgovor organizma tipa 1 karakterizira proizvodnja IgE antitijela kao odgovor na antigen što onda dovodi do aktivacije mastocita. Za razliku od tipa 1, odgovor tipa 2 i tipa 3 karakterizira antitijelo IgG, koje može aktivirati fagocite ili sustav komplementa. IgG antitijela se vežu na receptore na površini stanica te time blokiraju njihovu staničnu funkciju. Različiti antigeni mogu potaknuti tip 2 ili tip 3 reakcije preosjetljivosti. Topivi antigeni, kao npr. oni topivi u krvnoj plazmi, potiču reakciju preosjetljivosti tipa 3. Reakcija tipa 2 je potaknuta samo antigenima koji se nalaze na površini stanica ili su povezani s matriksom. Odgovor organizma tipa 4 može se podijeliti u tri podskupine. Zajednička im je karakteristika da osnovu reakcija tipa 4 čine T stanice. Prva podskupina obuhvaća reakciju u kojoj Th1 stanice aktiviraju makrofage, što rezultira upalnom reakcijom. Th2 stanice su karakteristične za drugu podskupinu, pri čemu dolazi do aktivacije eozinofila te također upalnog odgovora. Zadnju podskupinu karakterizira direktan napad citotoksičnih T limfocita (CTL, od eng. *cytotoxic T-lymphocyte*) na antigene. (2) (Tablica 1)

Tablica 1. Reakcije preosjetljivosti

(Preuzeto iz: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M, 2005. Immunobiology: the immune system in health and disease. eds. Bushell G, Morales M, Garland Science Publishing, New York, USA.)

	Tip I	Tip II		Tip III	Tip IV		
IMUNOLOŠKI REAKTANT	IgE	IgG		IgG	T_H1 stanice	T_H2 stanice	CTL
ANTIGEN	Topivi antigen	Stanični ili matriksni antigeni	Stanični antigeni	Topivi antigeni	Topivi antigeni	Topivi antigeni	Stanični antigeni
EFEKTORNI MEHANIZAM	Aktivacija mastocita	Sustav komplementa, FcR^+ stanice	Antitijela	Fagociti, sustav komplementa	Aktivacija makrofaga	Aktivacija eozinofila	Citotoksičnost
PRIMJER HIPERSENZITIVNE REAKCIJE	Astma, alergijski rinitis	Alergija na penicilin	Kronična urtikarija	„Bolest seruma“	Dermatitis	Kronična astma	Dermatitis

2.2 ASTMA

Astma je heterogena bolest karakterizirana kroničnom upalom u donjim dišnim putovima. Najčešći poremećaji koji se javljaju kao rezultat oboljenja od astme su: obstrukcija protoka zraka te preosjetljivi odgovor bronha (BHR, od eng. *bronchial hyperresponsiveness*). Simptomi su različiti, od otežanog disanja, zadihanosti, do stezanja u prsima. (66, 67) U podlozi astme je kronična upalna reakcija koja je najčešće alergijska te koja nastaje kao odgovor na određeni alergen. Postoji i nealergijski tip astme koju mogu potaknuti različiti čimbenici, od fizičkog napora do udisanja hladnog ili suhog zraka. (68) Okolišna izloženost i interakcije različitih gena bitno utječu na razvoj te progresiju astme. (69)

Patogeneza nije u potpunosti poznata, stoga ne postoje definirani testovi ili biomarkeri koji bi omogućili dijagnozu bolesti. Pokazano je da je alergijska osnova prisutna u 80% djece te 60% odraslih oboljelih od astme. (70) Prilikom izloženosti oboljele osobe alergenu, inicijacija alergenskog odgovora započinje zbog epitelnih stanica dišnih puteva koje luče citokinin zvan timusni stromalni limfopoetin (TSLP, od eng. *thymic stromal lymphopoietin*), interleukin 33 (IL-33) i interleukin 25 (IL-25). TSLP aktivira dendritičke stanice, antigen prezentirajuće stanice, čija je glavna uloga prezentacija antigena T stanicama imunološkog sustava. Proliferacijom T stanica nastaju T pomoćničke stanice 2 (Th2) koje utječu na

stvaranje imunoglobulina E (IgE) od strane B stanica. IgE se veže na bazofile i mastocite u dišnim putovima što dodatno pojačava alergijsku reakciju. IL-33 i IL-25 omogućavaju otpuštanje dodatnih IL-5 i IL-13 preko aktivacije receptora IL-25 (IL-25R) (71-73), što rezultira diferencijacijom Th2 pomoćničkih stanica te dodatnom produkcijom IL-4, IL-5 i IL-13. (74-76) Izloženost IL-13 kod osobe oboljele od astme uzrokuje metaplazije epitelnih stanica koje proizvode mukozni sekret, što rezultira većom količinom mukoze, dok je moguć ishod i hiperosjetljiv odgovor glatkih mišića dišnih puteva . (77-81)

Istraživanja na 5,416 oboljelih dokazala su povezanost astme s različitim genskim lokusima. Prvobitno su otkrivene 4 kromosomske regije koje uzrokuju nastanak astme u različitim etničkim grupama (Afro- i Euroamerikanci). Lokus u regiji *ORMDL3* 17. kromosoma (17q21), lokus receptora interleukina 18 (IL1RL/IL18R) na kromosomskoj regiji 2q, gen za interleukin 33 (IL33) u regiji 9p24 i gen *TSLP* (od eng. *thymic stromal lymphopoietin*) na 5q22. (82) Novija istraživanja provođena na oboljelima od astme porijeklom iz Azije pokazala su genetske varijacije HLA regije, pri čemu se različitim varijacijama HLA regije ograničava odgovor na alergene specifičan za IgE te se potiče nespecifičnost. (83,84) Pokazano je i da su varijacije u *HLA-DP* i *HLA-DQ/DR* regiji povezane s razvitkom bolesti. (85-87) Istraživanja na oboljelima porijeklom iz Afrike sugeriraju povezanost lokusa koji se nalazi blizu gena *PYHIN1* na 1q23 s nastankom astme. (82) Također, vjeruje se da predispoziciju za razvoj astme čini polimorfizam gena: *ADRA1B* na 5q33, *DPP10* na poziciji 2q12.3-q14.2 te *PRNP*. (88)

2.3 URTIKARIJA

Urtikarija je kožna, često bezopasna bolest koja pogađa 25-30% osoba u nekom periodu života. (89) Karakterizira je pojava promjena na koži, koje variraju u veličini i obliku. (90) 25% oboljelih pokazuje sklonost kroničnoj urtikariji, koja traje duže od 6 tjedana, pri čemu se simptomi pojavljuju do dva puta tjedno. (91) Utvrđivanje uzroka bolesti je teško, a pokazano je da su žene češće pogođene ovom bolešću. (92, 93) Podjela urtikarije je kompleksna te se temelji na unutarnjim i vanjskim čimbenicima koje se smatra uzrokom. Različiti fizikalni faktori, kao što su hladnoća i izloženost vodi ili suncu mogu potaknuti razvoj bolesti u 15% slučajeva. (94) Ujedno, utikarija se može povezati i s autoimunim bolestima. 1988. godine otkrivena su funkcionalna autoantitijela protiv imunoglobulina E (IgE) te njegovog receptora, što potvrđuje autoimune osnove bolesti. (95, 96) Urtikarija može

biti uzrokovana i različitim infekcijama, kao što je infekcija virusom hepatitisa B, bakterijama roda *Streptococcus* ili *Mycobacterium tuberculosis*. (97, 98) Novija istraživanja pokazala su i da pseudoalergijska reakcija može biti jedan od uzroka bolesti. Pseudoalergijska reakcija nastaje zbog odgovora na određene sastojake u prehrani, kao što su: sastojci soka od naranče, trave ili alkohola, pri čemu dolazi do alergijske reakcije bez lučenja specifičnih IgE antitijela. (99)

Glavne stanice koje uzrokuju urtikariju su mastociti, stanice imunološkog sustava koje nastaju u koštanoj srži te cirkulacijom dospjevaju u tkiva. Aktivacijom kožnih mastocita, oslobađa se histamin, što dovodi do povećane permeabilnosti kapilara i venula. (100) Do povećane permeabilnosti dolazi zbog interakcije dva histaminska receptora (H1 i H2). Prilikom aktivacije H1 histaminskog receptora dolazi do crvenila, svrbeži te do kontrakcije glatkih mišića dišnog te gastrointestinalnog trakta. Ukoliko dođe do aktivacije H2 receptora dolazi do još veće reakcije na koži te nastanka eritema i ostalih promjena. (101) Također je dokazano da do nastanka urtikaije može doći i zbog polivalentnih, specifičnih antigena koji reagiraju s IgE, vezanima na receptore (FcεRI) na površini mastocita. (102,103) Novija su istraživanja pokazala da je nastanak kronične utikarije povezan s tumor nekroznim faktorom α (TNFα), citokinom koji sudjeluje u upalnim reakcijama, a kojeg mogu lučiti različite vrste stanica poput CD4+ stanica, NK stanica ili mastocita. Za razliku od kronične urtikarije, u akutnoj urtikariji TNFα ne igra važnu ulogu. Oboljeli od kronične urtikarije ne reagiraju na terapije koje pomažu oboljelima od akutne urtikarije. (104)

U razvoju bolest sudjeluju geni: *FcεRI*, *HNMT*, *HRH1*, *HRH2*, *TNF-α*, *TGFβ1*, *ADORA3*, i *IL-10*, povezani s aktivacijom mastocita i lučenjem histamina, ali i mnogi drugi geni, npr. *UGT1A6, CYP2C9, NAT2, ACE* i *PTPN22*. (103)

2.4. ZAKLJUČAK

Preosjetljivost je definirana kao pretjerani odgovor imunološkog sustava ili na vanjske antigene, ili na autoantigene koji su prisutni u organizmu. Postoji više tipova reakcija preosjetljivosti koje se međusobno razlikuju na temelju prisutsva ili odsutsva određenog antitijela te prema mehanizmu reakcije organizma. Mehanizmi reakcija preosjetljivosti nisu u potpunosti razjašnjeni. Genetska podloga ima značajan utjecaj na nastanak poremećaja, ali potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdile pretpostavke i međusobno povezali mehanzimi nastanka ove bolesti

3. LITERATURA

1. Pollard KM, Hultman P, Kono DH. Toxicology of Autoimmune Diseases. *Chem Res Toxicol*. 2010; 23:455-66.

2. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M, 2005. Immunobiology: the immune system in health and disease. eds. Bushell G, Morales M, Garland Science Publishing, New York, USA.

3. Tan EM, Chan EK, Sullivan KF, Rubin RL. Antinuclear antibodies (ANAs): diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol.* 1988; 47:121–41.

4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007; 357:1731–43.

5. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut.* 1983; 24:532–537.

6. Marsh SG. Nomenclature for factors of the HLA system, update January 2012. *Tissue Antigens*. 2012; 79:393–397.

7. Kagnoff MF, 2000. HLA genes in coeliac disease. u: Coeliac disease. eds. Auricchio S, Greco L, Maiuri L, Troncone R, JCG Editions, Naples, Italy , pp. 5-14.

8. Megiorni F, Mora B, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol.* 2009; 70:55–59.

9. Rescigno M, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat. Immunol.* 2001; 2:361–367.

10. Barone MV, Caputo I, Ribecco MT, Maglio M, Marzari R, et al. Humoral immune response to tissue transglutaminase is related to epithelial cell proliferation in celiac disease. *Gastroenterology .* 2007; 132: 1245-1253.

11. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2 mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:4175–4179.

12. Molberg O, Mcadam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998; 4:713–717.

13. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005; 128:10–18.

14. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in celiac disease. *Lancet.* 2003; 362: 30–37.

15. Byrne G, Ryan F, Jackson J, Feighery C, Kelly J. Mutagenesis of catalytic triad of tissue transglutaminase abrogates coeliac disease serum IgA autoantibody binding. *Gut.* 2007; 56:336-341.

16. Rescigno M. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest.* 2009; 119: 2441-2450.

17. Tjon JM, Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics.* 2010; 62:641-51.
18. Gomez AM, Broeck J, Vrolix K, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at then neuromuscular junction. *Autoimmunity.* 2010; 43:353-70.

19. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptors. *Science.* 1973; 180:871–72.

20. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001; 7:365–68.

21. Roxanis I, Micklem K, Willcox N. True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol.* 2001; 112:163–73.

22. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM, et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology.* 2001; 57:1555–60.

23. Compston DAS, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain.* 1980; 103:579–601.

24. Christensen PB. Associated autoimmune disease in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand.* 1995; 91:192–95.

25. Aarli JA. Late onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol.* 1999; 56:25–27.

26. Romi F, Skeie GO, Gilhis NE. Striational antibodies in myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2005; 62:442–46.

27. Vincent A, Willcox N, Hill M, Curnow J, MacLennan C, Beeson D. Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Immunol Rev.* 1998; 164:157–68.

28. Drachman DB, Adams RN, Stanley EF, Pestronk A. Mechanisms of acetylcholine receptor loss in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry .* 1980; 43:601–10.

29. Heinemann S, Bevan S, Kullberg R, Lindstrom J, Rice J. Modulation of acetylcholine receptor by antibody against the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977; 74:3090–94.

30. Burges J, Wray DW, Pizzighella S, Hall Z, Vincent A. A myasthenia gravis plasma immunoglobulin reduces miniature endplate potentials at human endplates in vitro. *Muscle Nerve.* 1990; 13:407–13.

31. Leite MI, Jones M, Ströbel P, et al. Myasthenia gravis thymus. *Am J Pathol.* 2007; 171:893–905.

32. Schluep M, Willcox N, Vincent A, Dhoot GK. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells

33. in situ: an immunohistochemical study. *Ann Neurol.* 1987; 22:212–22.

34. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CM, Coles DT. Thymoma. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68:1110–23.
35. Valenzuela DM, Stitt TN, DiStefano PS, et al. Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury. *Neuron.* 1995;15:573–84.

36. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2004; 55:580–84.

37. Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol*. 2008; 63:782–89.

38. Janer M, Cowland A, Picard J, et al. A susceptibility region for myasthenia gravis extending into the HLA-class I sector telomeric to HLA-C. *Hum Immunol* 1999; 60:909–17.

39. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1132:180–92.

40. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM, et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology.* 2001; 57:1555–60.

41. Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, et al. HLA antigens in Japanese patients with myasthenia gravis. *J Clin Invest.* 1990; 86:392–99.

42. Niks EH, Kuks JBM, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006; 66:1772–74.

43. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:417–18.

44. Gélineau JBE. De la narcolepsie. Gazette des hôpitaux. 1880; 53:626–628.

45. Billiard M, Besset A, Cadilhac J, 1983. The clinical and polygraphic development of narcolepsy. u: Sleep/wake disorders: natural history, epidemiology and longterm evolution. eds. Guilleminault C, Lugaresi E, Raven Press, New York, p. 171-185.

46. Guilleminault C, Mignot E, Grumet FC. Familial patterns of narcolepsy. *Lancet.* 1989; 2:1376–9.

47. Guilleminault C, 1987. Narcolepsy and its differential diagnosis. u: Sleep and it disorders in children. ed. Guilleminault C, Raven Press , New York, p. 181-194.

48. Gelb M, Guilleminault C, Kraemer H, Lin S, Moon S, Dement WC, et al. Stability of cataplexy over several months-information for the design of therapeutic trials. *Sleep.* 1994; 17:265–273.

49. Rosenthal L, Merlotti L, Young D, Zorick F, Wittig R, Roehrs T, et al. Subjective and polysomnographic characteristics of patients diagnosed with narcolepsy. *Gen Hosp Psychiatry.* 1990; 12:191–197.

50. Rosenthal C. Uber das aufreten von halluzinatorisch-kataplektischem angstsyndrom, wachanfallen und ahnlichen storungen bei schizophrenen. *Mschr Psychiat* 1939; 102:11.

51. Hishikawa Y, 1976. Sleep paralysis. u: Narcolepsy. eds. Guilleminault C, D, WC, Passpouant P, Spectrum, New York, p. 97-124.
52. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:322–327.

53. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998; 92:573–585.

54. Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Neurosci.* 2001; 435:6–25.

55. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*. 1998; 18:9996–10015.

56. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 2005; 46:787–98.

57. Langdon N, Welsh KI, Van Dam M, Vaughan RW, Parkes D. Genetic markers in Narcolepsy. *Lancet* 1984; 2:1178–1180.

58. Billiard M, Seignalet J. Extraordinary assoication between HLA-DR2 and narcolepsy. *Lancet* 1985; 1:226–227.

59. Honda Y, Matsuki K, 1990. Genetic aspects of narcolepsy. u: Handbook of Sleep Disorder. ed. Thorpy M, Marcel Dekker, Inc, New York, p. 217-234.

60. Kuwata S, Tokunaga K, Jin F, Juji T, Sasaki T, Honda Y. To the editor: "NARCOLEPSY". *New engl j med.* 1991: 270–272.

61. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Guilleminault C, Dement WC. DQ rather than DR gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet.* 1992; 339:1052.

62. Mignot E, Lin X, Arrigoni J, et al. DQB1*0602 and DQA1*0102 (DQ1) are better markers than DR2 for narcolepsy in Caucasian and black Americans. *Sleep*. 1994; 17:S60–S67.

63. Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA Class II studies in 509 narcoleptic patients. *Sleep Res.* 1997; 26:433.

64. Pelin Z, Guilleminault C, Rish N, Grumet FC, Mignot E. HLA-DQB1*0602 homozygosity increases relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups. *Tissue Antigens.* 1998; 1998: 96–100.

65. Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:686–99.

66. Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, et al. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 2007; 30:13-26.

67. FitzGerald JM, Bateman ED, et al., 2014. Global stratetgy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA).

68. National Heart, Lung, and Blood Institute and the National Asthma Education ad Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis Ober and Yao. *Immunol Rev*. Page 17

69. Jarvis D, Burney P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ.* 1998; 316:607–610.

70. Slager RE, Li, X, Meyers DA, et al., 2011. Recent developments in the genetics of asthma susceptibility and severity. u: Difficult-to-Treat Severe Asthma. eds. Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, Sheffield: European Respiratory Society Journals, p. 82-96.

71. Johansson SG, Lundahl J. Asthma, atopy, and IgE: what is the link? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001; 1:89–90.

72. Fort MM, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2001; 15:985–995.

73. Moro K, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature.* 2009; 463:540–544.

74. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Eisley CJ, Erle DJ, Locksley RM. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107:11489–11494.

75. Grunig G, et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science.* 1998; 282:2261–2263.

76. Humbert M, et al. Elevated expression of messenger ribonucleic acid encoding IL-13 in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99:657–665.

77. Wills-Karp M, Luyimbazi J, Xu X, Schofield B, Neben TY, Karp CL, Donaldson DD. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998; 282:2258–2261.

78. Shim JJ, Dabbagh K, Ueki IF, Dao-Pick T, Burgel PR, Takeyama K, Tam DC, Nadel JA. IL-13 induces mucin production by stimulating epidermal growth factor receptors and by activating neutrophils. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 280:L134–140.

79. Akiho H, Blennerhassett P, Deng Y, Collins SM. Role of IL-4, IL-13, and STAT6 in inflammation-induced hypercontractility of murine smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002; 282:G226–232.

80. Eum SY, Maghni K, Tolloczko B, Eidelman DH, Martin JG. IL-13 may mediate allergen-induced hyperresponsiveness independently of IL-5 or eotaxin by effects on airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005; 288:L576–584.

81. Grunstein MM, Hakonarson H, Leiter J, Chen M, Whelan R, Grunstein JS, Chuang S. IL-13-dependent autocrine signaling mediates altered responsiveness of IgE-sensitized airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002; 282:L520–528.

82. Tliba O, Deshpande D, Chen H, Van Besien C, Kannan M, Panettieri RA Jr, Amrani Y. IL-13 enhances agonist-evoked calcium signals and contractile responses in airway smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2003; 140:1159–1162.
83. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* 2011; 43:887–92.

84. Fang Q, Zhao H, Wang A, et al. Association of genetic variants in chromosome 17q21 and adult-onset asthma in a Chinese Han population. *BMC Med Gen.* 2011; 12:133.

85. Johnston ST, Holgate ST, 2008. Asthma: Critical debates. Wiley, pp. 154.

86. Fang Q, Zhao H, Wang A, et al. Association of genetic variants in chromosome 17q21 and adult-onset asthma in a Chinese Han population. *BMC Med Gen.* 2011; 12:133.

87. Booth M, Shaw MA, Carpenter D, et al. Carriage of DRB1*13 is associated with increased posttreatment IgE levels against Schistosoma mansoni antigens and lower long-term reinfection levels. *J Immunol.* 2006; 176:7112–8.

88. Munthe-Kaas MC, Carlsen KL, Carlsen KH, et al. HLA Dr-Dq haplotypes and the TNFA-308 polymorphism: associations with asthma and allergy. *Allergy.* 2007; 62:991–8.

89. Mathias RA, Grant AV, Rafaels N, et al. A genome-wide association study on African-ancestry populations for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:336–346.

90. Matthews KP. Urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 1983; 72:1-14.

91. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med*. 2002; 346:175–9.

92. Clive EH, Ruth A, Malcom W. Chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:645–57.

93. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. *Clin Exp Immunol.* 2008; 153:151–61.

94. Uguz F, Engin B, Yilmaz E. Quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria: The impact of Axis I and Axis II psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2008; 30:453-7.

95. Wedi B, Raap U, Wieczorek, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009; 5:10.

96. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE auto antibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol.* 1988; 90:213–7.

97. Wai YC, Gordon LS. Evaluating chronic urticaria patients for allergies, infections, or autoimmune disorders. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 23:185–93.

98. Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4:387–96.

99. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter.* 2007;12:567–71.

100. Burks W. Skin Manifestations of food Allergy. *Pediatrics.* 2003; 111:1617–24.

101. Khalaf AT, Li W, Jinquan T. Current advances in the management of urticaria. *Arch Immunol Ther Exp.* 2008; 56:103–14.
102. Fox RW. Chronic urticaria and/or angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 23:143–5.

103. Sheffer AL. Anaphylaxis. *J Allegy Cain Immunol.* 1985; 75:227-33.

104. Luquin E, Kaplan AP, Ferrer M. Increased responsiveness of basophils of patient with chronic urticaria to sera but hypo-responsiveness to other stimuli. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35:456-60.

105. Fox RW. Chronic urticaria and/or angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*.2007; 23:143–5.

4. SAŽETAK

Autoimune bolesti i reakcije preosjetljivost česti su poremećaji imunološkog sustava. Autoimunost je izazvana odgovorom imunološkog sustava na vlastite antigene uz pomoć autoantitijela. Preosjetljivost je širi pojam, karakteriziran jakim odgovorom imunološkog sustava na vanjske antigene ili na autoantigene prisutne u organizmu. Mehanizmi autoimunosti i preosjetljivosti djelomično se preklapaju, iako u preosjetljivosti postoje i drugi mehanizmi koji nisu zastupljeni u autoimunosti, stoga je navedena dva poremećaja potrebno sagledavati zasebno. Genetska podloga pokazala se ključnom za razvoj i progresiju ovih poremećaja, stoga je potrebno istraživanja usmjeriti u pravcu detekcije „ključnih gena“ pokretača poremećaja s posebnim osvrtom na gene *HLA* skupine.

5. SUMMARY

Autoimmune diseases and hypersensitivity reactions are common disorders of the immune system. Autoimmunity is caused by immune response to self antigens with the help of autoantibodies. Hypersensitivity reactions are a broader group of disorders, characterized by strong immune responses to external antigens or autoantigens present in organism. The mechanisms of autoimmunity and hypersensitivity reactions partially overlap, although the hypersensitivity reactions include additional mechanisms that are not present in autoimmunity, therefore these two disorders should be investigated separately. Genetic background was shown to be the most critical part of development and progression of these disorders. It is needed to uncover „key genes“ that trigger these disorders with special emphasis on *HLA* genes.