Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:18 IRDT on Monday June 25th 2012

ارتباط آنتی‌ژنهای HLA با بیماری آرتریت روماتوئید
(در گروه منتخبی از بیماران ایرانی)

دکتر مهدی شکرآبی*
دکتر بهروز نیک بین**
دکتر فریدون دواچی**
فریده خسروی**

چکیده

افزایش آگاهی از فیزیوپاتولوژی بیماری آرتریت روماتوئید ناشی از مشاهده ارتباط شدید برخی از آنتی‌ژنهای HLA با بروز بیماری است. در اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه شیوع آنتی‌ژن DR4 در بیماری آتریت روماتوئید بین ٪۷۵ـ۵۰ گزارش شده است [۳].

در این مطالعه ۳۴ بیمار ایرانی مبتلا به آتریت روماتوئید (Definite and classic) که در مراحل مختلف بیماری و تحت رژیمهای متفاوت داروئی بودند انتخاب، و آنتی‌ژنهای HLA آنها مورد سنجش قرار گرفت.

گروه شاهد ۱۰۰ نفر فرد به ظاهر سالم شاغل در آزمایشگاه انتخاب شدند. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد DR4 در بیماران ایرانی مورد مطالعه با ریسک نسبی ۳/۲۵ (RR=3.25 P<0.01) مشاهده می‌شود.

کلید واژه: آنتی‌ژنهای HLA ـ آرتریت روماتوئید ـ ریسک نسبی

مقدمه:

بیماری آتریت روماتوئید که با تخریب تحت حاد یا مزمن مفاصل همراه است در واقع به اعضای حرکتی و مفاصل محدود نیست و با گستردگی سیستمیک ظاهر می‌گردد اتیولوژی بیماری آرتریت روماتوئید نامشخص است با این وجود اختلالات متعدد ایمونولوژیک از جمله هیپرگاماگلوبولینمی، تولید فاکتور روماتوئید، تجمع لنفوسیتها و ماکروفاژها در مفاصل آسیب دیده و همراهی بروز این‌ضایعات با بعضی آنتی‌ژنهای سیستم HLA از جمله HLA–DR احتمال دخالت فاکتورهای ایمونوژنتیک را در اتیوپاتوژنز بیماری مطرح می‌کند. علاوه بر همراهی آنتی‌ژن HLA–DR4 با بروز بیماری آرتریت روماتوئید که در نژادهای مختلف گزارش شده است اطلاعات مختلفی مبنی بر کاهش وفور بعضی از این آنتی‌ژنها در بیماران مبتلا وجود دارد. وجود ژنهای مستعد کننده مرتبط با سیستم HLA تا حدودی شدت بروز علائم بالینی و پاراکلینیکی را توجیه

*ـ استادیار گروه ایمونولوژی و میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران
**ـ اعضاء هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-16]

می‌کند. بر اساس گزارشات مختلف: شدت تخریب ضایعات مفصلی، بروز علائم خارجی مفصلی، ظهور عوارض ناشی از مصرف داروها (مثل مسمومیت با طلا) با وجود بعضی از آنتی‌ژنهای HLA-DR رابطه مستقیم دارد.

مواد و روش بررسی:

بیماران: ۳۴ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی انتخاب شده و تمامی آنها بر اساس معیارهای تشخیصی انجمن روماتیسم آمریکا در یکی از دو گروه آرتریت روماتوئید کلاسیک یا Definite قرار گرفتند. از نظر مرحله بیماری و رژیم داروئی و درمانی بیماران در طیفی وسیع قرار داشتند. از ۳۴ بیمار مورد مطالعه، ۲۳ نفر زن (۶۰ـ۶ ساله) و ۹ نفر مرد (۶۵ـ۳۵ ساله) بودند.

جدول ۱ ـ فراوانی ژنها و آنتی‌ژنهای کلاس یک HLA گروه شاهد

نام آنتی‌ژنی	تعداد کل پانل	پانل مثبت	فراوانی آنتی ژن	فراوانی ژنی
A1	۱۰۰	۳۰	۰/۳۰۰۰۰	۰/۱۶۳۳۴
A2	۱۰۰	۳۵	۰/۳۵۰۰۰	۰/۱۹۳۷۷
A3	۱۰۰	۲۱	۰/۲۱۰۰۰	۰/۱۱۱۱۸
A4	۱۰۰	۳۵	۰/۳۵۰۰۰	۰/۱۹۳۷۷
A23	۸۵	۳	۰/۳۵۰۰۰	۰/۱۹۳۷۷
A24	۸۵	۱۸	۰/۲۱۱۷۶	۰/۱۱۲۱۷
A25	۱۰۰	۳۰	۰/۳۰۰۰۰	۰/۱۶۳۳۴
A26	۱۰۰	۱	۰/۰۱۰۰۰	۰/۰۰۵۰۱
B5	۱۰۰	۴۱	۰/۴۱۰۰	۰/۲۳۱۸۹
B51	۹۹	۲۹	۰/۲۹۲۹۳	۰/۱۵۹۱۳
B14	۹۹	۱۵	۰/۱۵۱۵۲	۰/۰۷۸۸۷
B15	۹۵	۲۵	۰/۲۵۲۵۳	۰/۱۳۵۴۷
B27	۱۰۰	۶	۰/۶۰۰۰	۰/۰۳۰۴۶
B35	۱۰۰	۳۵	۰/۳۵۰۰۰	۰/۰۱۹۳۷۷
Bw54	۱۰۰	۵	۰/۰۵۰۰۰	۰/۰۲۵۳۲
Bw55	۱۰۰	۷	۰/۰۷۰۰۰	۰/۰۳۵۶۳
Bw56	۱۰۰	۴	۰/۰۴۰۰۰	۰/۰۲۰۲۰
Cw1	۱۰۰	۷	۰/۰۷۰۰۰	۰/۳۵۶۳
Cw2	۹۸	۱۱	۰/۱۱۲۲۴	۰/۰۵۷۷۹
Cw3	۱۰۰	۳۸	۰/۳۸۰۰۰	۰/۲۱۲۶۰
Cw4	۱۰۰	۳۷	۰/۳۷۰۰۰	۰/۲۰۲۶۷
Cw5	۹۸	۴	۰/۰۴۰۸۲	۰/۰۲۰۶۲
Cw6	۹۸	۱۳	۰/۱۳۲۶۵	۰/۰۶۸۶۷
Cw7	۱۰۰	۲۰	۰/۲۰۰۰۰	۰/۱۰۵۵۷

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:18 IRDT on Monday June 25th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-16]

گروه شاهد: از ۱۰۰ داوطلب بـه ظـاهر سـالم از جـمع کارکنان آزمایشگاه بیمارستان محل انجام تـحقیق انـتخاب گردید.

روش: آنتی ژنـهای سـطحی HLA-A,B,C ، بـا روش سرولوژیک میکروسیتوتوکسیسیتهٔ Microcytotoxicity بـا استفاده از لنفوسیتهای جدا شده از خون محیطی بـه کـمک فیکول انجام پذیرفت.

برای سنجش آنتی ژنهای DR ابتدا با عبور دادن سلولهای تک هسته‌ای شسته شده از ستونهای پشم شیشه لنفوسیتهای B خون محیطی از سایر لنفوسیت‌ها جدا شده و لنفوسیتهای B بدست آمده در محیط کشت مایع، پس از شستشوهای مکرّر، به کمک روش سرولوژیک مـیکروسیتوتوکسیسیته مـورد آزمایش قرار گرفت.

نتایج:

نتایج حـاصله در جـداول زیـر خـلاصه شـده و وفـور آنتی‌ژنهای کلاس یک و دو HLA در گروه شاهد و بیماران به شرح زیر ارائه می‌گردد.

سنجش فراوانی ژنی و آنتی ژنی ژنهای کلاس یک HLA در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ندارد. فقط در مورد آنتی‌ژنهای BW4 – CW6 A24 – B15 – ارتباط منفی بین آنتی‌ژنها و بیماری دیده شد که بهتر است در مطالعات بعدی مورد توجه قـرار گـیرد (جدول یک).

نتیجه‌گیری و بحث:

بیماری آرتریت روماتوئید بیماری نسبتاً شایعی است که در واقع اتیولوژی آن نامشخص و زمینه‌های استعداد افراد به

جدول ۲ ـ فراوانی ژنها و آنتی‌ژنهای کلاس دو HLA گروه شاهد

نام آنتی‌ژنی	تعداد کلی پانل	تعداد پانل مثبت	فراوانی آنتی ژن	فراوانی ژنی
DR1	۱۰۰	۱۲	۰/۱۲۰۰۰	۰/۰۶۱۹۲
DR2	۱۰۰	۳۷	۰/۳۷۰۰۰	۰/۰۲۰۶۲
DR3	۱۰۰	۲۴	۰/۲۴۰۰۰	۰/۱۲۸۲۲
DR4	۱۰۰	۳۷	۰/۳۷۰۰۰	۰/۰۲۰۶۲۷
DR5	۱۰۰	۳۳	۰/۳۳۰۰۰	۰/۱۸۱۴۶
DRw6	۱۰۰	۴	۰/۰۴۰۰۰	۰/۰۲۰۲۰
DR7	۱۰۰	۱۹	۰/۱۹۰۰۰	۰/۱۰۰۰۰
DRw8	۱۰۰	۵	۰/۰۵۰۰۰	۰/۰۲۵۳۲
DRw9	۱۰۰	۷	۰/۰۷۰۰۰	۰/۰۳۵۶۳
DRw10	۱۰۰	۳	۰/۰۳۰۰۰	۰/۰۱۵۱۱
DRw52	۱۰۰	۶۶	۰/۶۶۰۰۰	۰/۴۱۶۹۰
DRw53	۱۰۰	۵۵	۰/۵۵۰۰۰	۰/۳۲۹۱۸
DQw1	۱۰۰	۶۵	۰/۶۵۰۰۰	۰/۴۰۸۳۹
DQw2	۹۹	۴	۰/۰۴۰۴۰	۰/۰۲۰۴۱
DQw3	۱۰۰	۵۰	۰/۵۰۰۰۰	۰/۲۹۲۸۹

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:18 IRDT on Monday June 25th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-16]

ابتلاء به این بیماری نامعلوم است. در بسیاری از موارد فراوانی آنتی‌ژن DR4 در بیماران مبتلا بین ۷۵ـ۵۰ درصد[۳] گزارش شده در حالی که فراوانی این آنتی‌ژن در گروه شاهد در حدود ۳۵ـ۲۵ درصد است.

آمار فوق نشان دهنده آن است که احتمالاً یک فاکتور ژنتیکی مستعد کنندهٔ ابتلا به آرتریت روماتوئید وجود دارد که در ارتباط با HLA است. این فاکتور فرضی ممکن است DR4 و یا عاملی که در ارتباط نزدیک (closelink) با این آنتی‌ژن است باشد. البته بدیهی است که زمینه‌های مستعد کننده ابتلا به آرتریت روماتوئید به یک عامل بستگی ندارد و به صورت پلی ژنتیک (Polygenic) است، در این میان نقش عوامل محیطی را نمی‌توان نادیده گرفت.

بطور کلی نقش HLA در بیماریها به ارتباط این آنتی‌ژن در شناخت عوامل بیگانه و چگونگی تنظیم پاسخ ایمنی بستگی دارد. آنتی ژنهای کلاس دو از جمله HLA – D/DR در این زمینه نقش مهم و اولیه دارد زیرا در همکاری سلولهای ایمنی مانند ماکروفاژ، لنفوسیت B و T به عنوان واسط عمل می‌کنند. همراهی HLA – DR4 و بیماریهای مختلف معمولاً در مواردی دیده می‌شود که اختلال در کنترل پاسخ ایمنی هومورال بروز می‌کند. در ایران در دو دهه گذشته رابطه HLA با برخی از بیماریها بررسی شده است.

دکتر نیک‌بین و همکاران [۶] ارتباط آنتی‌ژن ژنهای کلاس یک و ۳۲ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید را مطالعه و فراوانی آنتی ژن A9 (۵۶ درصد) و B5 (۵۰ درصد) گزارش شده است در حالیکه در گروه شاهد این آنتی ژنها به ترتیب با فراوانی ۲۵ و ۳۳ درصد دیده می‌شود. تحقیق اخیر که نتایج آن در جداول یک تا سه ارائه شده در واقع اولین بررسی آنتی ژنهای کلاس دو HLA در بیماران ایرانی مبتلا به

جدول ۳ ـ ریسک نسبی و تفسیر همراهی آنتی‌ژنهای DR و DQ در نمونه مورد بررسی

نام آنتی‌ژن بیماران	تعداد پانل مثبت	فراوانی آنتی‌ژنها	ریسک نسبی	X^2	p Value	p Fischer	تفسیر
DR1	۲	۰/۰۶۲۵۰	۰/۴۸۸۸	—	—	NS	—
DR2	۸	۰/۲۵۰۰۰	۰/۵۶۷۵۶	۱/۰۶۵	NS	—	—
DR3	۳	۰/۰۹۳۷۵	۰/۳۲۷۵۸	۲/۳۵۱	NS	—	—
DR4	۲۱	۰/۶۵۶۲۵	۳/۲۵۰۶۱	۶/۹۴۴	<۰/۰۱	—	Pos
DR5	۳	۰/۲۵۰۰۰	۰/۲۱۰۰۳	۵/۶۸۳	<۰/۰۲۵	—	Neg
DR7	۴	۰/۱۲۵۰۰	۰/۶۰۹۰۲	۰/۳۳۲	NS	—	—
DRw56	۱۱	۰/۳۴۳۷۵	۰/۲۶۹۸۴	۸/۷۱۷	<۰/۰۰۵	—	Neg
DRw53	۱۹	۰/۵۹۳۷۵	۱/۱۹۵۸۰	۰/۰۵۳	NS	—	.....
DQw1	۱۳	۰/۴۰۶۲۵	۰/۳۶۸۲۴	۴/۹۹۳	<۰/۰۵	—	Neg
DQw2	۰	۰/۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰	—		NS	—
DQw3	۱۱	۰/۳۴۳۷۵	۰/۵۲۳۸۰	۱/۷۹۴	NS	—	—

– NS = Nonsignificant
– Pos = Positive Association
– Neg = Negative Association

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:18 IRDT on Monday June 25th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-16]

آرتریت روماتوئید و اولین بررسی سرواپیدمیولوژیک آنتی ژنهای کلاس دو HLA در گروه شاهد ایرانی است.

تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات نشان دهنده آنست که بیشتر بودن همراهی DR4 و بیماری آرتریت روماتوئید مشابه آنچه در سایر جمعیتهای سفید پوست دیگر دنیا وجود دارد مورد تأئید است (RR =۳/۲۵ P<۰/۰۱) (جدول ۳).

این آنتی ژن در ۰/۳۷ درصد جمعیت نرمال دیده می‌شود در حالیکه در بیماران مبتلا در ۶۵ درصد موارد – HLA DR4 مثبت است. وفور آنتی‌ژنهای DR2 و DR7 در بیماران در مقایسه با جمعیت سالم کاهش یافته که در این زمینه اطلاعات گزارش شده در دنیا متناقض است. همراهی DR4 و بیماری در زنان و مردان تفاوت معنی‌دار آماری ندارد.

علاوه بر ارزش سرواپیدمیولوژیک به علت اهمیت فاکتورهای ایمونوژنتیک در فیزیوپاتوژی بیماریها امروزه می‌توان HLA – DR4 را به عنوان یک شاخص مهم در تشخیص و پیش آگهی بیماری معرفی کرد در بسیاری از گزارشات شدت تغییرات علائم رادیولوژیک انگشتان دست و پا با DR4 رابطه مستقیم دارد [۲].

بنابراین با سنجش DR4 می‌توان پیشرفت بیماری را پیش‌بینی و احیاناً رژیم خاص درمانی را نیز انتخاب کرد. بر اساس گزارش آلارکان و همکاران (Alarcon etal) در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با فاکتور روماتوئید منفی و HLA– DR4 مثبت خطر نسبی بروز علائم التهابی تخریب مفصلی بالا است. میزان و شدت بروز عوارض داروئی نیز با حضور برخی آنتی‌ژنهای HLA مرتبط است. از جمله، عوارض ثانویه کلیوی ناشی از درمان با ترکیبات طلا و پنی‌سیلامین در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با $DR4^+$ بیشتر است.

مطالعات مختلف هیستوپاتولوژیک و برداشتهای بافتی از مفاصل و رنگ آمیزی توسط آنتی بادیهای مونوکلونال اختصاصی برای HLA – DR، وجود DR4 بر سطح سلولهای عرضه کننده آنتی‌ژن در مفصل را تأئید کرده است [۴]. احتمالاً وجود DR4 در موضع تخریب، شرایط لازم را برای تحریک سلولهای تولید کننده آنتی‌بادی فراهم می‌سازد و به دنبال آن ترشح این آنتی بادیها در مایع سینویال و تشکیل کمپلکس ایمنی پاتولوژی کلاسیک ضایعات مفصلی بیماری را نمایان می‌کند.

□

REFERENCES:

1– Alarcon G.S.; et al. "Seronegative Rheumatoid Arthritis. A distinct Immunogenetic Disease" Arth. Rheum, (25, 5, 1982): 506–507

2– Calin, A; Elswood, J.; Klouda P. "Destructive arthrits, Rheumatoid factor and H.L.A DR4 "Arth. Rheum, (32, 1989): 1221–1231.

3– jaraquemeda, D; etal. "HLA and Rheumatoid Arthritis, A combined analysis of 440 British patients". (Ann. Rhum. Dis, (45, 1989): 627–636.

4– Mc cusker, Ct.; Sugal, DP. "Molecular relationship between the class II antigens and susceptibility to RA" J. Rheumatol, (15, 1988):1050–3

5– Mody, GM.; Hammond, M.G.; Naidoo, DD. "HLA–association with RA in African Blacks". J. Rheumatol., (16, 1989): 1326–8

6– Nikbin B.; Davatchi, F. " HLA antigens in Rheumatic Diseases in Iran" .J. Rheum, (Suppl. 30, 1972)

7– Salvarani, carlo; et al. "Extra–articular manifestation of RA and HLA antigens in Northern Italy. "J. Rheumat, (19, 2, 1992): 242–246

8– Zachary, A.A. ; W.E. Breaun Laboratory Manual of Histocompatibility Testing. (AACHT press, 1987)

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:18 IRDT on Monday June 25th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-16]

Association of HLA in Selected Group of Iranian Patients with Rheumatoid Arthritis

M. Shekarabi M.D.* B. Nikbin M.D.** F.Davachi M.D.** F.Khosravi**

Close relation of rheumatoid arthritis (RA) and HLA antigen DR4 has been reported with incidence as high as 50–75% (3)

In this study 34 patients in different stages of RA and treated with different drugs were studied for HLA DR4 antigen. 100 healthy individuals working in the lab. were tested as controls. DR4 were noted in patients with 3/25 risk, RR = 3.25 ($P < 0.01$)

These findings will increase knowledge on RA pathophysiology.

Key words:

Rheumatoid arthritis (RA)

HLA Antigen

Relative risk (R.R)

* Assistant Professor of immunology and Microbiology; Iran university of Medical sciences. Tehran. Iran.

** Faculty members of Tehran university of Medical sciences. Tehran. Iran.

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 12:18 IRDT on Monday June 25th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-04-16]