رابطه HLA کلاس I وII با پیش اگهی عفونت ویروس هپاتیت B

آمیتیس رمضانی[1*] ،آرزوآقاخانی[2]، محمد بنی فضل [3]، ابراهیم کلانتر[4]، ژاله تائب [5] ،لطیف گچکار[6] و علی اکبر ولایتی [7]

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران
۲. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران
۳. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۴. دکترای علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران
۵. فوق لیسانس بیوشیمی، انستیتو پاستور ایران
۶. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۷. فوق تخصص عفونی اطفال، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری

* **نشانی برای مکاتبه:** تهران ،خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران،گروه تحقیقات بالینی، تلفن:۰۲۱۶۶۹۶۸۸۵۲، نمابر: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷، iiccom@iiccom.com

دریافت مقاله: فروردین هشتاد و هفت پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و هفت

چکیده

سابقه و هدف: *فاکتورهای ژنتیک میزبان و عوامل محیطی در تظاهرات بالینی متفاوت عفونت HBV دخیل می باشند. انتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) می تواند واکنش های میزبان نسبت به عفونت HBV را تحت تاثیر قرار دهد.هدف از این مطالعه بررسی ارتباط اللهای HLA-A, B,DRB1 با عفونت HBV می باشد.*

روش کار: *۳۳ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن B و ۳۱ ناقل سالم مجموعا به عنوان گروه دارای عفونت تداوم یافته HBV (persistent group) و ۳۰ فرد بهبود یافته از عفونت HBV (recovered group) در این مطالعه وارد شدندو با استفاده از روش Low resolution PCR-sequence specific primer (PCR-SSP) مورد بررسی قرار گرفتند.*

یافته ها: *فراوانی HLA-A*33 در گروه persistent بالاتر از گروه recovered بود(۱۰/۱۶٪ در برابر صفر درصد، $P < ۰/۰۰۸$).*
*فراوانی الل DRB1*13 در گروه persistent پایین تر از گروه recovered بود(۳/۱۳٪ در برابر ۱۱/۶۷٪ ، $P < ۰/۰۳$).*

نتیجه گیری: *HLA-A*33 با تداوم عفونت HBV و HLA-DRB1*13 با بهبودی عفونت HBV مرتبط می باشد. این یافته ها بر نقش HLA به عنوان یک فاکتور مهم در تعیین پیش اگهی HBV تاکید می نماید.*

واژگان کلیدی : انتی ژن لکوسیت انسانی (HLA)، HBV

مقدمه

عفونت HBV مشکل بهداشتی عمده ای در سراسر جهان است. عوامل محیطی و فاکتورهای میزبان در تظاهرات بالینی این عفونت دخیل می باشد. انتی ژن لکوسیت انسانی (HLA) از عوامل مهم ژنتیکی موثر در طیف تظاهرات بالینیHBV است(۱).

ارتباط پولی مورفیسم الل های HLA با عفونت HBV ثابت شده ولی این اللها در جمعیت های مختلف، متفاوت می باشند. به عنوان مثال در Caucasians (۲) و کره ای ها(۳) HLA-DRB1*1301-02 با هپاتیت حاد خود محدود شونده در ارتباط می باشد. در تایوانی ها HLA-DRB1*0406 با بهبودی از عفونت HBV همراه است. درحالیکه HLA-A*0206 سبب ازمان عفونت HBV در آنها می گردد(۴). HLA A*01- B*08- DRB1*03, B-44-Cw1601وB*44-Cw*0501 در Caucasians ساکن امریکا بیماران را به HBV حساس می سازد (۵). هدف از این مطالعه بررسی ارتباط اللهای HLA-A, B,DRB1 با عفونت HBV درشمال ایران می باشد.

روش کار

۹۴ بیمار ساکن شمال ایران شامل ۵۵ مرد و ۳۹ زن با سن متوسط ۳۲/۹ ±۱۰/۵ سال در این مطالعه وارد شدند. این افراد به ۳ گروه تقسیم شدند :

گروه ۱: افراد بهبود یافته از عفونت HBV (recovered group) [۳۰ نفر ,(+) AntiHBs ,(+) AntiHBc ,(-) HBsAg]

گروه ۲: ناقلین سالم[۳۱ نفر، (+) HBsAg بیش از ۶ ماه با سطوح طبیعی ترانس امینازها]

گروه ۳: مبتلایان به هپاتیت مزمنB [۳۳ نفر، (+) HBsAg بیش از ۶ ماه با سطوح افزایش یافته ترانس امینازها(بیشتر یا مساوی ۲ برابر طبیعی) یا (+) HBsAg بیش از ۶ ماه با علائم هپاتیت مزمنB در بیوپسی کبد].

گروه ۲و ۳ مجموعا در یک گروه تحت عنوان گروه دارای عفونت تداوم یافته HBV (persistent group) قرار گرفتند و با گروه ۱(recovered group) از نظر اللهای HLA مقایسه شدند.

HBsAg, AntiHBc , AntiHBs توسط روش الایزا با استفاده از کیت های (Hepanostika, bioMerieux, Boxtel, Netherlands) بررسی شد.

DNA ژنومیک با استفاده از روش Miller and Dykes از خون محیطی استخراج شد(۶). سپس اللهایHLA با استفاده از روش Low resolution PCR sequence-specific-primer (PCR-SSP) بر اساس دستورات سازنده کیت (HLA-ABDR SSP kit; Biotest, Dreieich, Germany) تعیین شدند. نتایج با استفاده از نرم افزار تهیه شده توسط Biotest انالیز گردیدند.

یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمونهای اماری t و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی P<۰/۰۵قرار داده شد. داده ها به صورت means ± standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند.(OR) odds ratio و ضریب اطمینان ۹۵ ٪(95 %CI) نیز محاسبه گردید.

یافته ها

توزیع فراوانی الل های HLA-A, B,DRB1 در گروه های persistent وrecovered در جدول ۱ نشان داده شده است. فراوانی HLA-A*33 در گروه persistent به طور معنی داری بالاتر از گروه recovered بود(۱۰/۱۶٪ در برابر صفر درصد ، P <۰/۰۰۸). فراوانی الل DRB1*13 در گروه persistent به صورت معنی داری پایین تر از گروه recovered بود(۳/۱۳٪ در برابر ۱۱/۶۷٪، OR = ۰/۲۲ ، ۰/۸۲۳ – ۰/۰۶ : CI ۹۵٪ ، P <۰/۰۳). فراوانی اللHLA- B*52 در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن به طور معنی داری بیش از گروه ناقلین سالم بود(۷/۵۸٪ در برابر صفر درصد ، P <۰/۰۵). اختلاف معنی داری بین سایر اللهای HLA-A و HLA-DRB1 و HLA-B بین ۲ گروه مشاهده نشد.

بحث

الل های HLA در پاسخ میزبان نسبت به HBV دخیل می باشند(۷) اما این الل ها در جمعیت های مختلف متفاوت هستند(۱).

Cotrina و همکارانش نشان دادند که HLA-DRB1*1301و DRB1*1302 با پاکسازی HBV همراه می باشند (۸).

Yang نشان داد که HLA-DRB1*03 و HLA-DRB1*07 با ازمان HBV و DRB1*15 با بهبودی HBV در چین همراه می باشد (۱).

Hwang و همکارانش نشان دادند که HLA-A*3303و DRB1*0701 با ازمان HBV در کره ای ها همراه می باشد (۹).

Thursz گزارش کرد فراوانی HLA-DRB1*1301 در افراد مبتلا به عفونت تداوم یافته HBV کمتر از بیماران دچار عفونت گذرا می باشد (۱۰).

در مطالعه Thio و همکاران HLA-DRB1*1301-02 با پاکسازی عفونت HBV همراه بود (۵).Diepolder نشان داد HLA-DR13 با عفونت خود محدود شونده HBV مرتبط می باشد(۱۱). Shen و همکارانش مطرح کردند که حساسیت به HBV قویا با HLA-DRB1*10 در ارتباط می باشد(۱۲). یافته های Jiang نشان دهنده ارتباطHLA-DRB1*0301 و DQA1*0501 وDQB1*0301 با ازمان عفونت HBV است او گزارش کرد کهHLA-DRB1*1101/1104 و DQA1*0301 در مقاومت نسبت به ازمان HBVدخیل می باشد (۱۳).

در این مطالعه برای اولین بار در ایران ارتباط بین الل های HLA و عفونت HBV بررسی گردید. مطالعه ما نشان داد فراوانی HLA-A*33 در گروه persistent بالاتر از گروه recovered بود که با یافته های Hwang (۱۰) هماهنگی دارد. در بررسی ما فراوانی الل DRB1*13 در گروه persistent پایین تر از گروه recovered بود که با یافته های Cotrina (۸)، Diepolder(۱۱)وThio (۵) همخوانی دارد. در این مطالعه نشان داده شد که فراوانی اللHLA- B*52 در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمنB به طور معنی داری بیش از گروه ناقلین سالم بود که یافته جدید و قابل تاملی می باشد.محدودیت مطالعه ما HLA typing توسط روش Low resolution PCR-SSP می باشد که بررسی بیشتر با روشHigh resolution PCR-SSP می تواند ساب تایپ های الل های HLA را نیز تعیین نماید.

نتیجه گیری

به طور خلاصه این مطالعه نشان داد HLA-A*33 با تداوم عفونت HBV و HLA-DRB1*13 با بهبودی عفونت HBV مرتبط می باشد.این یافته ها بر نقش HLA به عنوان یک فاکتور مهم در تعیین پیش اگهی HBV تاکید می نماید.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از انستیتو پاستور ایران و مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به جهت حمایت مالی طرح فوق قدردانی می نمایند.

جدول ۱. توزیع گروه های با عفونت مداوم و بهبود یافته HBV بر اساس آلل های HLA

		گروه با عفونت مداوم		گروه بهبود یافته			
آلل های HLA		فراوانی (۶۴ نفر)	فراوانی آلل	فراوانی (۳۰ نفر)	فراوانی آلل	نسبت شانس	حدود اطمینان ٪۹۵
A	۰۱	۱۰	۷/۸۱	۵	۸/۳۳	۰/۹۳	۰/۲۹-۳
	۰۲	۱۹	۱۴/۸۴	۱۰	۱۶/۶۷	۰/۸۴	۰/۳۳-۲/۱۳
	۰۳	۲۱	۱۶/۴۱	۷	۱۱/۶۷	۱/۶۱	۰/۵۹-۴/۳۴
	۱۱	۹	۷/۰۳	۶	۱۰	۰/۶۶	۰/۲۱-۲/۰۴
	۲۳	۲	۱/۵۶	۲	۳/۳۳	۰/۴۵	۰/۰۶-۳/۳۷
	۲۴	۱۴	۱۰/۹۴	۱۱	۱۸/۳۳	۰/۴۸	۰/۱۹-۱/۲۵
	۲۳-۲۴	۰		۱	۱/۶۷	۱/۰۳	۰/۹۷-۱/۱۱
	۲۶	۷	۵/۴۷	۲	۳/۳۳	۱/۷۲	۰/۳۴-۸/۸۲
	۲۹	۴	۳/۱۳	۰			
	۳۰	۸	۶/۲۵	۲	۳/۳۳	۲	۰/۴-۱۰/۱
	۳۱	۱	۰/۷۸	۲	۳/۳۳	۰/۲۲	۰/۰۲-۲/۵۵
	۳۲	۸	۶/۲۵	۵	۸/۳۳	۰/۷۱	۰/۲۱-۲/۴
	❋۳۳	۱۳	۱۰/۱۶	۰			
	۶۸	۷	۵/۴۷	۲	۳/۳۳	۱/۷۲	۰/۳۴-۸/۸۲
B	۰۷	۸	۶/۲۵	۱	۱/۶۷	۴/۱۴	۰/۴۹-۳۷/۷۵
	۰۸	۲	۱/۵۶	۲	۳/۳۳	۰/۴۵	۰/۰۶-۳/۳۷
	۱۳	۸	۶/۲۵	۱	۱/۶۷	۴/۱۴	۰/۴۹-۳۴/۷۵
	۱۴	۲	۱/۵۶	۲	۳/۳۳	۰/۴۵	۰/۰۶-۳/۳۷
	۱۵	۲	۱/۵۶	۰			
	۱۸	۹	۷/۰۳	۲	۳/۳۳	۲/۲۹	۰/۴۶-۱۱/۳۳
	۲۷	۵	۳/۹۱	۳	۵	۰/۷۶	۰/۱۷-۳/۴۲
	۳۵	۲۸	۲۱/۸۸	۱۳	۲۱/۶۷	۱/۰۲	۰/۴۲-۲/۴۴
	۳۵-۴۸	۳	۲/۳۴	۰			
	۳۵-۷۸	۱	۰/۷۸	۰			
	۳۸	۸	۶/۲۵	۲	۳/۳۳	۲	۰/۴-۱۰
	۳۹	۲	۱/۵۶	۱	۱/۶۷	۰/۹۴	۰/۰۸-۱۰/۷۶
	۴۰	۲	۱/۵۶	۰			
	۴۱	۸	۶/۲۵	۴	۶/۶۷	۰/۹۳	۰/۲۶-۳/۳۶
	۴۴	۴	۳/۱۳	۱	۱/۶۷	۱/۹۳	۰/۲۱-۱۸/۰۸
	۴۹	۲	۱/۵۶	۲	۳/۳۳	۰/۴۵	۰/۰۶-۳/۳۷
	۵۰	۳	۲/۳۴	۱	۱/۶۷	۱/۴۳	۰/۱۴-۱۴/۳۱
	۵۱	۱۲	۹/۳۸	۷	۱۱/۶۷	۰/۷۶	۰/۲۶-۲/۱۷
	۵۱-۵۲	۲	۱/۵۶	۰			
	۵۱-۵۳	۰		۲	۳/۳۳		
	۵۲	۵	۳/۹۱	۴	۶/۶۷	۰/۵۵	۰/۱۴-۲/۲۲
	۵۴	۰		۱	۱/۶۷		
	۵۵	۴	۳/۱۳	۶	۱۰	۰/۲۷	۰/۰۷-۱/۰۳
	۵۵-۵۶	۰		۱	۱/۶۷		
	۵۷	۳	۳/۱۳	۰			
	۵۸	۰		۱	۱/۶۷		
	۷۳	۱	۰/۷۸	۲	۳/۳۳	۰/۲۲	۰/۰۲-۲/۵۵
	۷۸	۱	۰/۷۸	۰			
DRB1	۰۱	۶	۴/۶۹	۵	۸/۳۳	۰/۵۲	۰/۱۴-۱/۸۵
	۰۳	۶	۴/۶۹	۷	۱۱/۶۷	۰/۳۴	۰/۱-۱/۱۲
	۰۴	۱۶	۱۲/۵	۱۱	۱۸/۳۳	۰/۵۸	۰/۲۱-۱/۴۶
	۰۷	۱۱	۸/۵۹	۱	۱/۶۷	۶/۰۲	۰/۷۴-۴۸/۹۸
	۰۸	۱	۰/۷۸	۱	۱/۶۷	۰/۴۶	۰/۰۳-۷/۶۱
	۱۰	۱۶	۱۲/۵	۴	۶/۶۷	۲/۱۷	۰/۶۶-۷/۱۶
	۱۱	۲۶	۲۰/۳۱	۸	۱۳/۳۳	۱/۸۸	۰/۷۳-۴/۸۷
	۱۲	۲	۱/۵۶	۱	۱/۶۷	۰/۹۴	۰/۰۸-۱۰/۷۴
	❋❋۱۳	۴	۳/۱۳	۷	۱۱/۶۷	۰/۲۲	۰/۰۶-۰/۸۲
	۱۴	۱۶	۱۲/۵	۶	۱۰	۱/۳۳	۰/۴۶-۳/۸۴
	۱۵	۱۲	۹/۳۸	۸	۱۳/۳۳	۰/۶۴	۰/۲۳-۱/۷۷
	۱۶	۲	۱/۵۶	۰			

❋P<۰/۰۰۸ , ❋❋P<۰/۰۳

REFERENCES

1. Yang G, Liu J, Han S, Xie H, Du R, Yan Y, et al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DRB1 genotyping in Shaanxi Han patients in northwestern China. Tissue Antigens. 2007; 69:170-175.

2.Hohler T, Gerken G, Notghi A, Lubjuhn R, Taheri H, Protzer U, et al. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B. J Hepatol 1997; 26: 503-507

3.Ahn SH, Han KH, Park JY, Lee CK, Kang SW, Chon CY, et al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. Hepatology 2000; 31: 1371-1373.

4.Wu YF, Wang LY, Lee TD, Lin HH, Hu CT, Cheng ML, et al. HLA phenotypes and outcomes of hepatitis B virus infection in Taiwan. Journal of Medical Virology 2004; 72: 17-25.

5.Thio CL, Thomas DL, Karacki P, Gao X, Marti D, Kaslow RA ,et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. Journal of Virology 2003; 77: 12083-12087.

6.Miller S.A, Dykes D.D and Polesky H.F.A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Research. 1988; 16:1215.

7.Dieye A, Obami-Itou V, Barry MF, Raphenon G, Thiam A, Ndiaye R, et al. Association between Class I HLA alleles and HBs antigen carrier status among blood donors in Senegal .Dakar Med 1999; 44: 166-170

8.Cotrina M, Buti M, Jardi R, Rodríguez-Frías F, Campins M, Esteban R, et al. Study of HLA-II antigens in chronic hepatitis C and B and in acute hepatitis B. Gastroenterology Hepatology 1997; 20: 115-118.

9.Hwang SH, Sohn YH, Oh HB, Hwang CY, Lee SH, Shin ES, et al. Human leukocyte antigen alleles and haplotypes associated with chronicity of hepatitis B virus infection in Koreans. Archive Pathology and Laboratory Medicine. 2007; 131:117-121.

10.Thursz MR, Kwiatkowski D, Allsopp CE, Greenwood BM, Thomas HC, Hill AV. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. N Engl J Med 1995; 332: 1065-1069

11.Diepolder HM, Jung MC, Keller E, Schraut W, Gerlach JT, Grüner N, et al. A vigorous virus-specific CD4+ T cell response may contribute to the association of HLA-DR13 with viral clearance in hepatitis B. Clinical Experimental Immunology 1998; 113: 244-251.

12.Shen JJ, Ji Y, Guan XL. The association of HLA-DRB1*10 with chronic hepatitis B in Chinese patients. Linchuang Weishengwuxue Yu Mianyixue Zazhi 1999; 19: 58-59.

13 Jiang YG, Wang YM, Liu TH. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. World Journal of Gastroenterology 2003; 9: 2221-2225.