فراوانی آنتی ژنهای **HLA** کلاس یک در اهداکنندگان عضو در افراد بومی خوزستان

محمد علی عصاره زادگان*[۱]، سید جلال امام**

چکیده

هدف: مجموعه ژن های HLA [1] بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ٦ (6p21.3)، پلی مورف ترین سیستم آنتی ژنیکی بدن انسان را رمزدهی می نمایند. میزان فراوانی آلل های HLA کلاس I شامل HLA-A ، HLA-B و HLA-C و الگوهای پیوستگی ترجیحی[2] آنها در میان جمعیت های گوناگون بطور چشمگیری متفاوت است که تعیین آن می تواند برای مطالعات مختلف جمعیت شناسی، ارتباط HLA با بیماریها و سازگاری در پیوند عضو مفید واقع شود. با توجه به این مهم، هدف از این مطالعه بررسی میزان فراوانی آلل های H LA-A ، HLA-B و HLA-C بروش سرولوژیک در داوطلبان بومی اهدای عضو در استان خوزستان می باشد.

روش بررسی: ۱٤۲۰ نفر از اهداکنندگان عضو مراجعه کننده به بخش ایمنی شناسی پیوند اداره کل منطقه ای آموزشی انتقال خون خوزستان از نظر میزان فراوانی آنتی ژنهای HLA-A ، HLA-B و HLA-C بروش سرولوژیک (میکرو سایتو توکسیسیته) بررسی گردید.

یافته ها: پس از بررسی آنتی ژنهای HLA مذکور در جمعیت مورد مطالعه بیشترین میزان فراوانی آلل ها HLA کلاس یک در استان خوزستان شامل HLA-A2 (۳۷/۲درصد)، HLA-B35 (٥۱/٤درصد) و HLA-CW4 (۲۹/۱درصد) می‌باشد.

نتیجه‌گیری: اطلاعات بدست آمده از این مطالعه که نخستین گزارش در این مقیاس از میزان فراوانی آنتی ژنهای HLA کلاس یک به روش سرولوژیک در منطقه می باشد قدم اول در مطالعات مردم شناسی، مهاجرت های هر جمعیت و یافتن اهداکننده سازگار عضو و بررسی ارتباط HLA با بیماریهای خودایمن و عفونی در جمعیت مورد مطالعه است.

کلید واژه‌گان: HLA ، فراوانی، خوزستان

مقدمه

مجموعه ژن های HLA بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ٦ (6p21.3) رمزدهنده پلی مورف ترین سیستم آنتی ژنی در انسان است. میزان فراوانی آلل های HLA کلاس I شامل HLA-A ، HLA-B و HLA-C و الگو های پیوستگی ترجیحی آنها در میان جمعیت های گوناگون بطور چشمگیری متفاوت است و هر یک از نژادهای عمده دنیا با درجات بالا و پایین فراوانی آنتی ژنهای HLA و هاپلوتایپ های خاص HLA مشخص شده اند(۱). مطالعه آنتی ژنهای HLA به دلایل متعددی از جمله پیوند بافت و عضو ، مطالعات مردم شناسی، مهاجرت ها، آمیختگی های هر جمعیت و بالاخره اهمیت بالینی سیستم HLA در ارتباط آن با استعداد ابتلا به بعضی از بیماریهای خودایمنی و عفونت ها، ضروری می‌باشد(۲،۳).

1-Major Histocompatibility Complex
2-Linkage Disequilibrium

*مربی،گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
**استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۱- نویسنده مسؤل

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۶/۷ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۴/۳۰ اعلام قبولی: ۱۳۸۶/۹/۷

Archive of SID
www.SID.ir

گروه بندی HLA با استفاده از روش سرولوژیک میکروسایتو توکسیسیته[1]، رایج ترین روش گروه بندی می‌باشد که در این روش لنفوسیت های خون محیطی به عنوان اهداف و آلوآنتی سرم های اختصاصی HLA نیز برای شناسایی آنتی ژنهای HLA مورد استفاده قرار می‌گیرند(٤). با توجه به اهمیت شناسایی آنتی ژنهای HLA در گروههای قومی و جمعیت های مختلف، در این مطالعه ما به بررسی میزان فراوانی آلل های HLA-A ، HLA-B و HLA-C در ساکنین بومی استان خوزستان پرداخته ایم.

روش بررسی

این پژوهش مطالعه ای توصیفی بوده و جامعه مورد مطالعه داوطلبان سالم اهدای عضو مراجعه کننده به بخش ایمنی شناسی پیوند اداره کل منطقه ای و آموزشی انتقال خون خوزستان می باشد. در این مطالعه نتایج آزمایش گروه بندی HLA کلاس یک۱٤۲۰ نفر از داوطلبان اهدای عضو، که با توجه به اطلاعات دموگرافیک موجود، بومی بودن آنها در استان خوزستان محرز شده بود(حداقل سه نسل گذشته آنها ساکن خوزستان بوده اند)، بررسی شد. از ۱٤۲۰ نمونه برای تعیین آنتی ژنهای HLA کلاس یک با روش سرولوژیک، ۱۰ میلی لیتر خون هپارینه (۵۰ میکرولیتر هپارین ۵۰۰۰ واحد) جمع آوری شد. آزمون تعیین آنتی ژن های HLA کلاس یک بر روی نمونه ها به روش استاندارد میکروسایتو توکسیسیته انجام گرفت. تعیین گروه آنتی ژنهای کلاس یک HLA با میکرو پلیت‌های حاوی آنتی سرمهای HLA-A, B, C و شاهد مثبت و منفی انجام شد. این میکروپلیت ها از سازمان انتقال خون ایران تهیه گردید. برای تعیین توزیع فراوانی آنتی ژنهای HLA در جمعیت مورد مطالعه از روش آمار توصیفی (فراوانی و درصد) استفاده شد.

یافته ها

در این مطالعه جداول شماره ۱ ، ۲ و ۳ به ترتیب توزیع فراوانی آنتی ژنهای HLA-A ، HLA-B و HLA-C را در ۱٤۲۰ فرد مورد مطالعه به روش سرولوژیک (میکروسایتو توکسیسیته) نشان می دهند. بیشترین میزان فراوانی آنتی ژنها در گروه HLA-A مربوط به HLA-A2 (۳۷/۲درصد) و کمترین میزان فراوانی مربوط به HLA-A33 (۰/٦درصد) می باشد. در گروه آنتی ژنهای HLA-B اختصاصی، بیشترین میزان فراوانی مربوط به HLA-B35 (۵۱/٤درصد) و کمترین میزان فراوانی مربوط به HLA-B49 (۰/٤درصد) می باشد. همچنین در گروه آنتی ژنهای HLA-C به ترتیب بیشترین و کمترین میزان فراوانی مربوط به HLA-CW4 (۲۹/۱درصد) و HLA-CW1 (٤/۱درصد) می‌باشد.

جدول ۱: توزیع فراوانی آنتی ژنهای HLA-A در جمعیت مورد مطالعه

HLA-A	Positive panel	Antigen frequency	HLA-A	Positive panel	Antigen frequency
A1	۳۵۲	۲٤/۷درصد	A28	۱۳۵	۹/۵درصد
A2	۵۱۵	۳۷/۲درصد	A29 (A19)	٦۹	٤/۸درصد
A3	۲۸۳	۱۹/۹درصد	A30 (A19)	۱۷	۱/۱درصد
A11	۲۷٤	۱۹/۲درصد	A31 (A19)	۱۲	۰/۸درصد
A23 (A9)	۵۹	٤/۱درصد	A32 (A19)	۲۵	۱/۷درصد
A24 (A9)	٤۲۸	۳۰/۱درصد	A33 (A19)	۹	۰/٦درصد
A25 (A10)	۲۳	۱/٦درصد	A34(A10)	۰*	۰درصد
A26 (A10)	۹۷	٦/۸درصد	A66	۱۹	۱/۳درصد

* آنتی سرم مربوطه در پلیت موجود نبوده است.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۲: توزیع فراوانی آنتی ژنهای HLA-B در جمعیت مورد مطالعه

HLA-B	Positive panel	Antigen frequency	HLA-B	Positive panel	Antigen frequency
B5	۵۰۷	۳۵/۷درصد	B44(B12)	۱۱۱	۷/۸درصد
B7	۱۳۳	۹/۳درصد	B45 (B12)	۱۱	۰/۷درصد
B8	۱۵۹	۱۱/۱درصد	B49(B21)	۷	۰/٤درصد
B13	۵۹	٤/۱درصد	B50(B21)	۰*	۰درصد
B14	۱۰۳	۷/۲درصد	B53	۸۱	۵/۷درصد
B17	۱۳۹	۹/۷درصد	B55 (B22)	۲۳	۱/٦درصد
B18	۱۵٤	۱۰/۸درصد	B60 (B40)	۸	۰/۵درصد
B27	۷۷	۵/٤درصد	B62(B15)	۹	۰/٦درصد
B35	۷۳۱	۵۱/٤درصد	B63(B15)	۱۳	۰/۹درصد
B38	۳۸	۲/٦درصد	BW4	٦۹٤	٤۸/۸درصد
B39	٦۵	٤/۵	BW6	۱۱۱٤	۷۸/٤درصد
B40	۵۰	۳/۵درصد			

* آنتی سرم مربوطه در پلیت موجود نبوده است.

جدول ۳: توزیع فراوانی آنتی ژنهای HLA-C در جمعیت مورد مطالعه

HLA-C	Positive panel	Antigen frequency
CW1	۵۹	٤/۱درصد
CW2	۱۳٦	۹/۵درصد
CW3	۱۱٦	۸/۱درصد
CW4	٤۱٤	۲۹/۱درصد
CW5	٦۹	٤/۸درصد

بحث

مجموعه اصلی سازگاری بافتی امروزه بعنوان یکی از اجزای مهم در بررسی آمیختگی های ژنتیکی میان جمعیتهای انسانی در سراسر دنیا می باشد(۲). یکی از خصوصیات فوق العاده سیستم HLA پلی مورفیسم (چند شکلی بودن) بی نظیر آن است. تنوع بسیار زیاد در توالی های رمزدهنده آنتی ژنهای سیستم HLA عامل اصلی تفاوتهای موجود بین نژادها و گروههای مختلف انسانی می باشد(۱).

این مطالعه نخستین گزارش از میزان فراوانی آنتی ژنهای HLA کلاس یک (HLA-I) در منطقه به روش سرولوژیک میکروسایتو توکسیسیته می باشد. اگرچه روش گروه بندی HLA کلاس یک بروش سرولوژیک رایج می باشد اما محدودیت هایی نیز دارد شامل، موجود نبودن همه آنتی سرمهای لازم و آنتی بادیهای مونوکلونال لازم برای شناسایی همه انواع آنتی ژنهای HLA بویژه آنتی ژنهایی که فراوانی کمتری دارند، وجود واکنش متقاطع در بعضی از آنتی سرمها، محدودیت و مشکلات مربوط به استاندارد کردن آنتی سرمها و بالاخره تهیه تعداد کافی سلول زنده مورد نیاز برای انجام آزمایش سرولوژیک(۵).

Archive of SID
www.SID.ir

مقایسه نتایج حاصل از این مطالعه با فراوانی مورد مطالعه در نقاط دیگر ایران نشان داد که در گروه آنتی ژنهای HLA-A ، آنتی ژن HLA-A2 با ۳۷/۲درصد بیشترین فراوانی را در جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش داشته است. این آنتی ژن در اقوام دیگر در ایران (۷،٦) و جوامع مختلف جهان فراوانی بالایی دارد (۱۱–۸) و به همین دلیل در گروه آنتی ژنهای Pan-ethnic قرار می گیرد. در پژوهشی که در سیستان و بلوچستان انجام شده است شایعترین آنتی ژن گروه HLA-A مربوط به HLA-A1 بوده است(۱۲). بطور کلی نتایج بیانگر تفاوت قابل ملاحظه ای بین فراوانی HLA-A1 در جمعیت بومی ایران با اغلب جوامع مشاهده می شود و در سایر کشورها HLA-A1 کمتر دیده می شود(۱۰–۸ ،۱۳). در مورد HLA-A19 بین دو زیر شاخه (HLA-A29,A33)، HLA-A29 نسبت به HLA-A33 بیشتر از زیرشاخه های دیگر مشاهده می گردد؛ در حالیکه در مطالعه ای در ساکنین همدان زیر شاخه HLA-33 بیشتر از HLA-29 بوده است(٦).

در گروه آنتی ژنهای HLA-B ، HLA-B5 در۳۵/۷درصد جمعیت مورد مطالعه مشاهده شد که مشابه مطالعات دیگر در ایران می باشد(۱۲،۷). اما تفاوت چشمگیری با نقاط دیگر جهان دارد(۱۱،۱۰). علاوه بر این در گروه آنتی ژنی HLA-B، HLA-B35 در ۵۱/۴ درصد جمعیت مشاهده گردید که با مطالعات دیگر در ایران تفاوت داشت (۷،۶). هر چند که این آنتی ژن به همراه آنتی ژن HLA-B5 از آنتی ژنهای شایع در مطالعات مزبور گزارش شده است. همچنین در میان گروه آنتی ژنهای عمومی (Public) یعنی HLA-BW4 و HLA-BW6 که دارای چندین آنتی ژن مختلف بوده و واکنش متقاطع می دهند، HLA-BW6 با ۷۸/٤درصد بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده است.

نتایج حاصل از بررسی میزان فراوانی آنتی ژنهای گروه HLA-C در جمعیت مورد مطالعه نشان داد HLA-CW4 بیشترین فراوانی را داشته که مشابه مطالعات قبلی در ایران می باشد(۱۲،۷،٦)، هر چند که تفاوتهایی با فراوانی آنتی ژن مزبور در نقاط دیگر جهان دارد(۹).

اطلاعات این پژوهش که برای نخستین بار در این مقیاس در استان خوزستان انجام شده است، قدم اول برای مطالعات مردم شناسی و ارتباط بین هاپلوتایپ های HLA با بیماریهای خودایمن و عفونی در جمعیت مورد مطالعه می باشد. همچنین از نتایج حاصله می توان در ایمونولوژی پیوند و کمک به شناخت اهداکننده سازگار عضو و در نهایت نایل شدن به اهداف طرح ملی جمع آوری اطلاعات اهداکنندگان عضو و تشکیل بانک های داوطلبان اهدای سلولهای بنیادی خون ساز و پلاکت در ایران استفاده کرد.

قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از همکاریهای صمیمانه کارکنان اداره کل منطقه ای آموزشی انتقال خون خوزستان بویژه سرکار خانم عباسی کارشناس بخش پیوند و دکتر منوچهر صمدی پزشک سازمان انتقال خون مرکز اهواز اعلام می دارند.

منابع

1-Nelson KA. HLA typing. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, editors. Clinical Immunology: Principles and Practice. England: Mosby; 2001. p 126.1.

2- Middleton D C, Williams FA. History of DNA typing for the human MHC.Rev Immunogenet 1999;1(2):135-60.

Archive of SID
www.SID.ir

3-Bodmer JG, Kennedy LJ, Lindsay J, et al. Applications of serology and the ethnic distribution of three locus HLA haplotypes. Br Med Bull 1987; 43:94.

4- Bodmer JG, Bodmer WF, Marsh SGE. HLA nomenclature. In: Lechler R, Warrens A, editors. HLA in health and disease. London: Academic Press; 2000:4-9.

5-Johnson AH, Katorich Hurley C, Hartzman RJ. Human leukocyte antigen (HLA). In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Philadelphila: Saunders Company; 1996: 969.

٦- امینی ر، پور فتح اله ع الف، کم گویان م، سمیعی ش. بررسی فراوانی آنتی ژنهای سازگاری بافتی اصلی یک و دو (HLA-I,II) در قوم بومی همدان و مقایسه روش مولکولی و سرولوژیک در آنتی ژنهای کلاس دو(لکوس DR).فصلنامه پژوهشی خون ١٣٨٤؛ ٢ (٣):٥٢-٤٣ .

7-Khazaei HA, Aghamohammadi A, Rezaei N, Nikbin B, Amirzargar AA, Khosravi F et al. Human Leukocyte ntigen Profile in the Zaboli Ethnic Group Living in the South-East Region of Iran. Iran J Allergy, Asthma Immunol 2004; 3 (1): 13-9.

8-Moscoso J, Seclen S, Serrano-Vela JI, Villena A, Martinez-Laso J, Zamoraa J et al. HLA genes in Lamas Peruvian–Amazonian Amerindians. Mol Immunol 2006; 46: 1881–9.

9-Pédron B, Yakouben K, Guérin V, Borsali E, Auvrignon A, Landman J, et al. HLA Alleles and Haplotypes in French North African Immigrants. Hum Immunol 2006; 67:540–550.

10-Uçar F, Oval E, Pakdemir A, Alver A, Gk I, Kart SS, et al. HLA Alleles and Haplotypes in the East Black Sea Turkish Population. Transplantation Proceedings 2004; 36: 2610–4.

11-Witt C, Sayer D, Christiansen F. HLA-A, -B and -DRB1 Allele Frequencies in a Population from Western Australia. Human Immunol 2004; 65:861.

12-Khazaei HA, Aghamohammadi A, Rezaei N, Nikbin B, Khosravi MA, MiriMoghaddam I. Major Histocompatibility Complex Class I and II Antigens Frequencies in Baloch Ethnic Group Living in the Southeast Region of Iran. Transplant Proceed 2004; 36:1302–4.

13- Moormann1 AM, Cao K, Masaberg C, Sumba OP, Koech D, Ng J et al. HLA-A, -B and -Cw Allele Frequencies in a Luo Population from Kenya. Hum Immun 2004; 65:997.

Archive of SID

www.SID.ir