# آنتی ژن‌های لکوسیتی انسانی (HLA) و ارتباط آن با بیماری ها

• سمیه نجفی
کارشناس ارشد زیست شناسی، گرایش میکروب شناسی دانشگاه آزاد واحد تنکابن، تنکابن، ایران
somy.najafi@yahoo.com

• دکتر علی ناظمی
استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد واحد تنکابن تنکابن، ایران

**چکیده**

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC)، یک قسمت از ژنوم است که نقش اساسی در بروز پاسخ ایمنی نسبت به آنتی ژن‌های پروتئینی ایفا می‌کنند و در بازوی کوتاه کروموزوم ٦ واقع شده است که در انسان این کمپلکس را تحت عنوان آنتی ژن‌های لکوسیتی انسان (HLA) می‌شناسند. HLA بر اساس ساختمان توزیع بافتی و عملکرد به سه ناحیه مشخص کلاس I (دارای جایگاه A،B، C) و HLA کلاسII (DR, DQ, DP) و کلاس III تقسیم می‌شود. بررسی‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک و جمعیت شناسی نشان دهنده ارتباط ویژه‌ای بین برخی بیماری‌ها مانند سندرم بهجت، میاستنی گراویس، اسکلروز متعدد (MS)، ایدز، HTLV، مالاریا، لیشمانیا، توکسوپلاسما و آنتی ژن‌های خاص HLA است. فهمیدن ارتباط آلل‌های خاص HLA با حساسیت یا مقاومت به یک بیماری می‌تواند در تولید و توسعه داروها، شناسایی جمعیت‌های در معرض خطر بالا و یا مقاوم به بیماری‌ها و همچنین در برنامه ریزی و پیشگیری موثر باشد.

**کلمات کلیدی:** آنتی ژن‌های لکوسیتی انسانی، بیماری ها

**آنتی ژن‌های لکوسیتی انسانی(HLA)**

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC)، یک قسمت از ژنوم است که اولین بار در سال ١٩٥٤ به دنبال رد پیوند پوست در موش‌های غیر همسان از نظر ژنتیکی شناسایی شد. این سیستم در پیوند عضو، سازگاری بین دهنده و گیرنده را تعیین می‌کند و در نتیجه به عنوان اصلی (ماژور) نامیده می‌شود. در دهه‌های ١٩٦٠ و ١٩٧٠ مشخص شد که ژن‌های MHC نقش اساسی در بروز پاسخ ایمنی نسبت به آنتی ژن‌های پروتئینی ایفا می‌کنند. امروزه مشخص شده است که ژن‌های پاسخ ایمنی، در حقیقت همان ژن‌های MHC هستند که مولکول‌های MHC را تولید می‌کنند. مولکول‌های MHC نیز قادر به اتصال به برخی پپتیدهای آنتی ژنی هستند، بنابراین نژادهای پاسخ دهنده، آلل‌های مربوط به MHC را به ارث برده اند که محصولات آن می‌توانند به پپتید مزبور متصل شوند. پس از این اتصال، کمپلکس اختصاصی پپتید-MHC قابل شناسایی توسط لنفوسیت‌های B بوده و موجب تولید آنتی بادی می‌شوند. در نژادهای غیر پاسخ دهنده MHCها قادر به اتصال به پپتید نبوده، لذا کمپلکس پپتید-MHC تشکیل نشده، سلول T اختصاصی فعال نگردیده و آنتی بادی تولید نمی‌شود. بدین ترتیب نقش ژن‌های پاسخ ایمنی روشن می‌گردد. (١)

در انسان ناحیه MHC در بازوی کوتاه کروموزوم 6 (6p21) واقع شده است و در حدود ٤ مگا باز از DNA را اشغال می‌کند. جایگاه ژنی MHC حاوی بیشترین اطلاعات برای عرضه مناسب آنتی ژن‌ها می‌باشد. در انسان این کمپلکس را تحت عنوان آنتی ژن‌های لکوسیتی انسان (HLA) می‌شناسند که بر اساس ساختمان توزیع بافتی و عملکرد به سه ناحیه مشخص کلاس HLA کلاس I (دارای جایگاه A،B، C) و HLA کلاسII (DR, DQ, DP) و HLA کلاس III است. (٢)

ژن‌های کد کننده مولکول‌های HLA-I و HLA-II پلی‌مورف ترین سیستم ژنتیکی در ژنوم انسان هستند، به



[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]

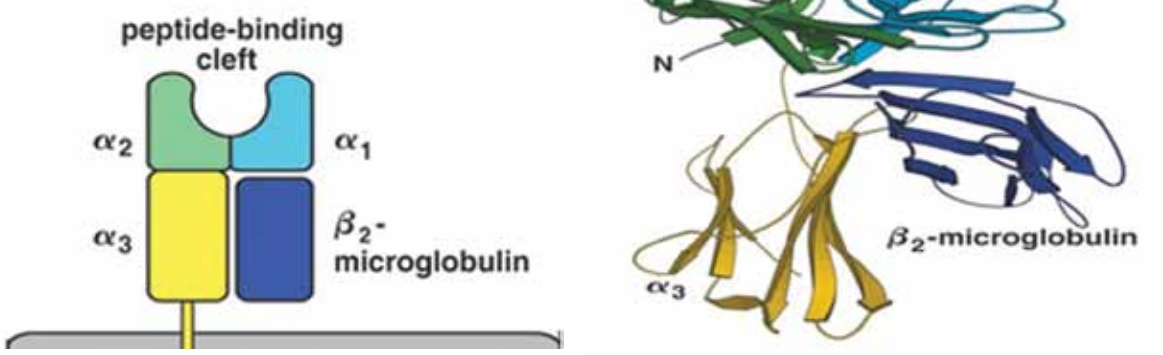
طـوری که برخی از لوکوس‌ها (مثلا لوکوس B یا DRB1) بیـش از ۳۰۰ آلل دارند. این تفاوت‌های جزیی در توالی‌های زنجیرهDNA در حقیقت عامل به وجود آورنده تنوع ژنتیکی در بین افراد مختلف محسوب می‌شوند. (۳)

## کلاس‌های مختلف آنتی ژن HLA

### HLA-I

آنتـی ژن‌هـای کلاس یـک (HLA-I) را به سـه گروه HLA-C، HLA-B، HlA-A تقسـیم می‌کننـد. هر یک از گروه‌های آنتی ژنی توسـط یک سـری ژن که با همان نام مشـخص شده و به روی کروموزوم شماره ٦ قرار دارند، کد می‌شـوند. این گروه‌های آنتـی ژنی به صورت یک مجموعه در کنـار هم قـرار دارند. هر کدام از ژن‌ها دارای اشـکال و آلل‌های گوناگون می‌باشند. به طوری که تا کنون بیش از ده‌ها نوع آنتی ژن HLA-C، HLA-B، HLA-A شناخته شده است، که هر یک فرآورده ژن خاصی می‌باشند. این آنتی ژن‌ها را به کمک آنتی سـرم مربوط و به روش سیتوتوکسیسـیتی سلولی[1] می‌توان نشان داد. (۱)

از نظر بیوشـیمیایی آنتی ژن‌هـای HLA-A، HLA-B و HLA-C شـبیه H2K، D- و L- موشـی بـوده و از نظر سـاختمانی از زنجیره α (با ۳۳۸ اسـید آمینه) و زنجیره β2 میکروگلوبین تشکیل شده‌اند. زنجیره α با وزن مولکولی ٤٤۰۰۰ دالتون از پنج دومین تشـکیل شده است، سه دومین زنجیره در داخل سـلول قـرار دارد که به ترتیب از خارج به داخل α1، α2 و α3 نامیده می‌شـوند و هر یک شـامل ۹۰ اسـید آمینه‌اند، دمین چهارم در بین غشـاء قرار دارد و از ۲۵ اسید آمینه تشکیل شده است. دمین پنجم نیز دارای ۳۱ اسید آمینه بوده و در داخل سیتوپلاسـم قرار دارد. بین اسـیدهای آمینه قطعات α2 و α3 یک پیوند دی سولفیدی قرار دارد، هر یک از دمین‌های α1 و α2 حاوی دو زنجیره پلی ساکاریدی مشـتمل بر گالاکتـوز، مانوز، فوکوز و گلوکز آمین هسـتند. این زنجیره‌های پلی سـاکاریدی بر روی ویژگی آنتی ژنیک زنجیره تاثیری ندارد. بخش‌های α1 و α2 زنجیره بیشـترین نقـش را در خاصیت آنتی ژنیک مولکول ایفا می‌کنند. به این خاطر ردیف اسـیدهای آمینه این دو ناحیه در انواع HLA و افراد مختلف، متفاوت است، اما ترتیب اسیدهای آمینه دمین α3 تقریبا ثابت است (تصویر ۱) . (۱)




**تصویر ۱: ساختمان و نحوه استقرار آنتی ژن HLA-I در سطح سلول‌های انسان**

1- Cell Cytotoxicity

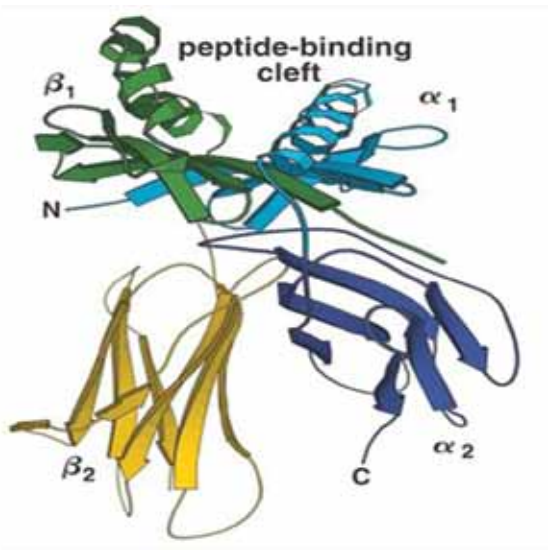
[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]

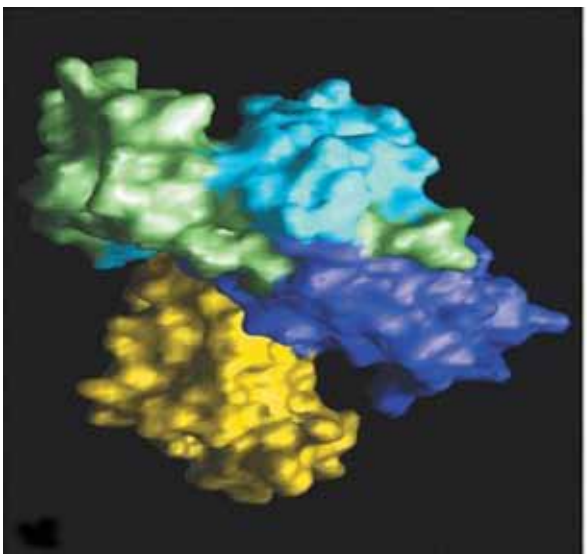
β2 میکروگلوبین پروتئینی است با وزن مولکولی ۱۲۰۰۰ دالتون و ۱۹۹ اسید آمینه، ژن‌های سازنده این پروتئین در انسان بر روی کروموزوم شماره ۱۵ قرار دارد. ردیف اسیدهای آمینه این پروتئین در انواع HLA کلاس I ثابت و یکسان است. اتصال آنتی ژن‌های HLA-I به غشاء سلول تنها از طریق زنجیره α صورت می‌گیرد و زنجیره β2 - میکروگلوبین به طور غیرمستقیم و به واسطه اتصال با قطعه α3 به غشاء متصل می‌شود. هر یک از دمین‌های α1 و α2 زنجیره α از چهار صفحه بتا و یک مارپیچ آلفا تشکیل شده‌اند. مجموع این ۸ صفحه β بستری را تشکیل می‌دهد که به صورت سکان، نگهداری این دو مارپیچ α را به عهده دارند. نوع استقرار دو مارپیچ به گونه‌ای است که در بین این دو، شیار یا ناودانی ایجاد می‌شود که محل قرار گرفتن قطعات پپتیدی حاصل از آنتی ژن‌های پرورده شده است. معمولا تغییرات ردیف اسیدهای آمینه شیار یا ناودان مزبور بیش از سایر نواحی زنجیره α است. علت این امر آن است که محل اتصال آنتی ژنیک مولکول کلاس I برای آنتی ژن‌های خاصی طراحی شده و قادر است تنها به تعداد محدودی آنتی ژن متصل شود. البته ویژگی این ناحیه مانند ناحیه پاراتپ مولکول آنتی بادی فوق العاده اختصاصی نبوده و از تنوع بسیار زیادی برخوردار نیست تا تنها با آنتی ژن معینی واکنش دهند. (۱)

آنتی ژن‌های کلاس I بر روی اغلب سلول‌های هسته دار بدن یافت می‌شوند و کار آن‌ها عرضه آنتی ژن بیگانه به سلول‌های +TCD8 است. سلول‌های +TCD8 آنتی ژن‌های بیگانه را تنها بدین طریق می‌شناسند و به این نوع شناخت، شناسایی منحصر به MHC می‌گویند. در این حالت رسپتور آنتی ژنیک لنفوسیت T یک پلی پپتید خاص را فقط در کنار آنتی ژن کلاس I مخصوصی می‌شناسد. در جریان دفع پیوند نیز، این مولکول‌های کلاس I سلول‌های عضو پیوندی هستند که توسط سلول های+TCD8 هدف قرار می‌گیرند. (۱)

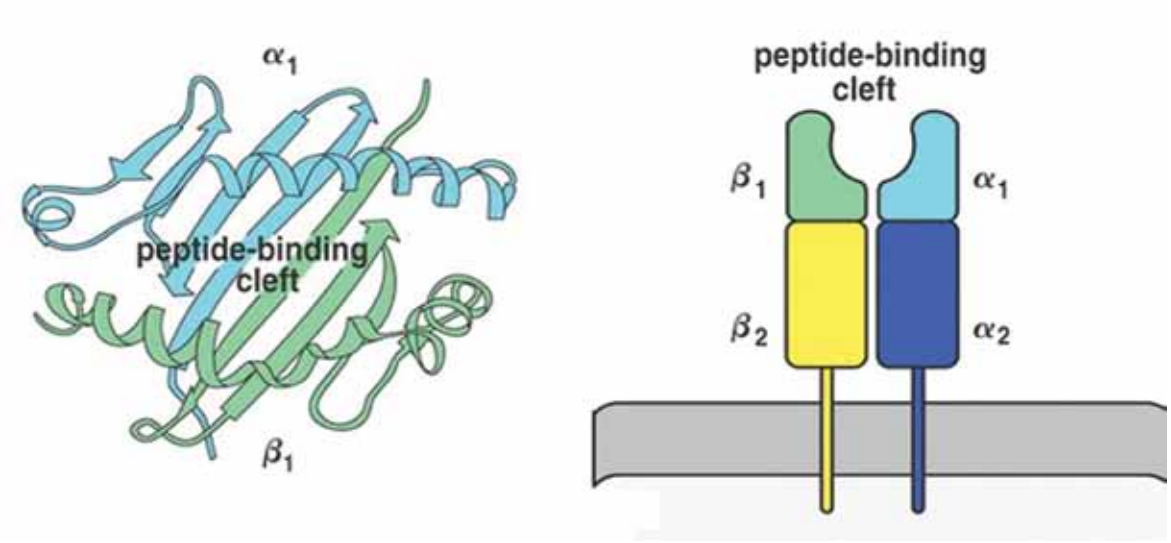
## آنتی ژن‌های HLA-II

آنتی ژن‌های کلاس HLA-II را قبلا تحت عنوان آنتی ژن HLA-D می‌شناختند، اما بعدها مشخص شد که آنتی ژن‌های مختلفی (DR-DP-DQ) در این گروه قرار دارند که هر یک، از دو زنجیره α و β تشکیل شده‌اند. تقریبا در همه آنتی ژن‌های کلاس II ساختمان زنجیره‌های α و β نسبتا مشابه و وزن مولکولی آن‌ها به ترتیب ۳۴۰۰۰ و ۲۹۰۰۰ دالتون است. این زنجیره‌ها از طریق پیوندهای غیر کووالان به یکدیگر متصل می‌شوند. زنجیره α در HLA-DR از ۲۲۹ اسید آمینه و زنجیره β از ۲۳۷ اسید آمینه تشکیل شده است و هر زنجیره از دو بخش (دومین) خارج سلولی، یک بخش داخل غشایی و یک قسمت درون سیتوپلاسمی تشکیل شده است (تصویر ۲). (۱)



[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]




**تصویر ۲: ساختمان و نحوه استقرار آنتی ژن HLA-II در سطح سلول‌های انسان**

در زنجیره α بخش α1 از اسید آمینه ۱ تا ۸٤ و α2 از اسید آمینه ۸۵ تا ۱۷۸ را شامل می‌شود. در حالی که در زنجیره β، اسید آمینه ۱ تا ۹۱ β1 و اسید آمینه‌های ۹۲ تا ۱۹۲ β2 را می‌سازد. بین DP، DO و DR تفاوت‌های جزیی وجود دارد. به طوری که زنجیره α و β در DQ به ترتیب از ۲۳٤ و ۲۲۹ اسید آمینه و در DP هر یک از ۲۲۹ اسید آمینه تشکیل شده است. بخش‌های α1 و α2 زنجیره α آنتی ژن‌های کلاسI، دو مارپیچ و بتای هشت زنجیره‌ای را به وجود می‌آورند که مخصوص اتصال به آنتی ژن هستند. بنابراین تنوع شکلی و ویژگی آنتی ژنی مولکول MHC کلاس II مربوط به همین شیار و شکاف است. (۱)

همانطور که در مورد آنتی ژن‌های کلاس I گفته شد، از خواص این شیار یا ناودان آن است که مولکول‌های HLA کلاس II قادرند تنها با تعداد محدودی آنتی ژن واکنش دهند. به هر حال وظیفه مولکول‌های HLA کلاس II اتصال به قطعات آنتی ژنی بیگانه و عرضه آن‌ها به سلول‌های TCD4+ برای اتصال به آنتی ژن‌های بیگانه در کنار آنتی ژن‌های HLA کلاس II طراحی شده‌اند. ناحیه کلاس II بیش از ۸۰۰ کیلوباز از DNA را در بر می‌گیرد و حداقل از ۹ ژن عملکردی تشکیل شده است که شامل DRB1/3/4/5، DQB1، DPA1، DPB1، DRA1 و DQA1 می‌باشند. (۲)

DRB1، جایگاه ژنی است که بالاترین تنوع را در خانواده HLA کلاس II دارا است. از ۵۵۹ آلل مربوط به این لوکوس، ٤٦۲ پروتئین کد می‌شوند. از این تعداد آلل، تعداد محدودی آلل انتخاب شده و جفت آلل‌های مربوط به آن‌ها در کیت‌ها گنجانیده شده‌اند. آلل‌های انتخاب شده به علت تنوع ژنتیکی بالای خود در گروه‌های جمعیتی مختلف، از ارزش تشخیصی بالایی برخوردار است. تا کنون ده‌ها نوع آنتی ژن DQ، DP و DR شناسایی شده‌اند. ژن‌های کد کننده آنتی ژن‌های کلاس II در پنج لوکوس DR، DP، DQ، DM و DO قرار دارد. در هر یک از نواحی فوق، برای سنتز زنجیره‌های α و β ژن یا ژن‌های مخصوصی قرار دارد. ژن سازنده زنجیره α را A و ژن سازنده زنجیره β را B می‌نامند که در هر لوکوس نام مخصوص آن را می‌گیرد. برای مثال، HLA-DQA نشان دهنده ژن A از لوکوس DQ و HLA-DQB نمایانگر ژن B از این لوکوس است. (۲)

در لوکوس‌های مختلف ممکن است یکی از ژن‌های A یا B ثابت و دیگری متغیر باشد و یا این‌که تنوع و تعداد آلل‌ها در هر دو ژن یک لوکوس مشاهده شود. برای مثال در لوکوس

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]

DR ژن A ثابت اســت، در حالی کــه از ژن B در این لوکوس حداقل سه نوع $(DRB_1) B_1$، $(DRB_2) B_2$، $(DRB_3) B_3$ و یا $(DRB_4) B_4$ وجــود دارد. یعنی بین انــواع آنتی ژن‌هــای DR زنجیره α یکســان ولی در زنجیره β متغیر اســت. به عبارت دیگر ویژگی آنتــی ژنی مولکول DR در زنجیره β نهفته اســت. در حالی که اگــر چه ژن β در لوکوس DQ نقش بیشــتری را در تنوع آنتی ژنیــک و ظهور DQ ایفــا می‌کند، لیکن تنــوع و گوناگونی در هــر دو ژن A و B این لوکوس مشــاهده می‌شــود. در مجموع در ایــن لوکــوس دو ســری ژن، یکــی DQB1/DQA1 و دیگری DQB2/DQA2 وجود دارد ولی معتقدند سری دوم، ژن‌های کاذب‌اند. در لوکوس DP نیز دو ســری ژن B1/A1 و B2/A2 وجــود دارد. در این لوکوس نیز تنوع و تغییر بیشــتر در ژن B دیده می‌شــود، به عبارت دیگر انواع آنتی ژن‌های DP نمــود تنوع ژن‌های B و وجــود انواع مختلف زنجیره‌های β در این آنتی ژن‌ها اســت. هنوز اطلاعــات دقیقی در مورد محتوای ژنتیکی لوکوس‌های DN و DO در دسترس نیست. (۱)

## آنتی ژن‌های کلاس HLA-III

در داخــل کمپلکس ژنی HLA، ژن‌هــای کد کننده چهار جزء کمپلمان، یه ســایتوکاین به نام‌های TNF، لنفوتوکسین و لنفوتوکســین β و برخی پروتئین‌های شــوک حرارتی نیز حضــور دارند که فرآورده این ژن‌هــا را آنتی ژن‌های کلاس HLA-III می‌نامنــد. این آنتــی ژن‌ها برخلاف محصولات دو کلاس قبلــی آنتی ژن‌های ســطح ســلولی نیســتند، بلکه اجزاء محلول سرمی هستند. ژن‌های این ناحیه نیز مانند سایر ژن‌های HLA از پلی مرفیسم و تنوع برخوردار بوده و در هر ناحیه ژنی ممکن است آلل‌های مختلفی قرار داشته باشد. (۱)

## ویژگی‌های آنتی ژنی و ژنی HLA

آنتــی ژن‌هــای HLA را بر مبنــای ویژگی‌هــای مولکولی و تظاهرات آنتی ژنیک به انواع مختلفی نظیر آنتی ژن‌های مشترک یا عمومی، آنتی ژن‌های اختصاصی و یا منحصر بفرد و آنتی ژن‌های مشــتق طبقه بندی می‌کنند. آنتی ژن‌هایی که بین چندین مولکول HLA مشــترک بوده و با اضافه کردن شــاخص یا شاخص‌هایی بــر روی آن، انواع مولکول HLA، ظاهر می‌شــوند را آنتی ژنی مشترک یا عمومی[1] ($BW_4$ و $BW_6$) می‌گویند. در حالی که آنتی ژنی که فقط بر روی یک مولکول مشخص HLA یافت می‌شود را آنتی‌ژن اختصاصی[2] می‌نامند. (۱)

ابتدا به نظر می‌رسید که آنتی ژن‌های اختصاصی تنها از یک ویژگی آنتی ژنیک منحصر بفرد و غیرقابل تفکیک برخوردارند. لیکن بررســی‌های انجام شده نشان داد که برخی از این آنتی ژن‌هــای اختصاصــی از مجموع چنــد ویژگــی ظریف‌تر و کوچــک تــری به وجــود می‌آیند. بــه عبارت دیگــر برخی آنتی‌ژن‌هــای اختصاصی از دو یا چند شــاخص آنتی ژنتیک کوچک تر درست می‌شوند که به هر یک از آن‌ها شاخص‌های کوچک مشتق یا جزیی از آنتی ژن اصلی می‌گویند. به پیشنهاد کمیته علمی ســازمان بهداشــت جهانی آنتــی ژن‌های اصلی را در داخــل پرانتز و پس از ذکر شــماره آنتی ژن مشــتق را ذکــر می‌کننــد. برای مثــال آنتی ژن‌هــای(12)$HLA\text{-}B_{44}$، (12) $HLA - B_{45}$ نمایانگــر آن اســت که $HLA - B_{44}$ و $HLA - B_{45}$ مشتقات آنتی ژن HLA – B12 هستند. (۱)

اشــتراک بنیــات آنتی ژنیــک (آنتی ژن عمومــی) در بین چنــد آنتــی ژن اختصاصــی باعــث بــروز پدیــده واکنش متقاطع[3] می‌شــود. لذا چنیــن آنتی ژن‌هایــی را در یک گروه طبقه بندی نموده و تحت عنوان گروه آنتی ژن‌های مشــابه[4] و یــا با نام اختصــاری CREG معرفی می‌کننــد. گروه‌های $B_7(B_7\text{-CREG})$ $B_5(B_5\text{-CREG})$ و $B_{15}$/ 17 کــه مشتمل بر تعدادی آنتی ژن اختصاصی هستند از این زمره‌اند. (۱)

## توارث آنتی ژن‌های HLA

در خصوص چگونگی توارث در سیســتم HLA بایستی اشاره نمود که به واسطه ارتباط بسیار نزدیک ژن‌های کمپلکس HLA با یکدیگر معمولا انتقــال این ژن‌ها به صورت همراه

1- Public Antigen
2- Private Antigen
3- Cross Reaction
4- Cross Reaction group

[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]

هم و دسته‌ای (سری) صورت می‌گیرد. این دسته‌های ژنی را هالوتیپ[1] می‌نامند. از آنجایی که بروز ژن‌های HLA به صورت هم بارز (نه غالب و نه مغلوب) است و با توجه به این که هر فردی واجد دو هالوتیپ (مادری و پدری) از ژن‌های HLA است، ظهور آنتی ژن‌های HLA به صورت همراه و هم بارز اتفاق می‌افتد. بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که در برخی موارد میزان فراوانی برخی سری‌ها و مجموعه‌های آنتی ژن‌های HLA بیش از فراوانی مستقل هر یک به طور جداگانه است. به این همراهی بیش از حد برخی ژن‌ها با یکدیگر، حرکت ترجیحی ژن ها[2] می‌گویند. (۲)

## کاربرد HLA

**الف) پیوند عضو:** مهم ترین کاربرد این مولکول‌ها در علم پزشکی پیوند اعضا است. این موضوع منحصرا منجر به شناخت این مولکول‌ها شد و در حال حاضر نیز مهم‌ترین کاربرد آن در همین مبحث است. جایی که برای یک گیرنده عضو به دنبال یک دهنده مناسب می‌گردیم باید تا حد امکان بین دهنده و گیرنده قرابت وجود داشته باشد و برای تایید این موضوع باید HLA Typing انجام شود که مهم ترین‌آن‌ها در مورد HLA A,B,DR انجام می‌شود. یعنی حداقل در این ۳ مورد باید حداکثر شباهت و قرابت وجود داشته باشد. هر چقدر HLA های دهنده و گیرنده دارای شباهت بیشتر باشد طول عمر پیوند بیشتر است؛ به طور کلی هر پیوندی در هر بافتی از بدن توسط سیستم ایمنی دفع می‌شود حال با توجه به میزان شباهت HLAهای موجود در سطح سلول‌های عضو پیوندی با سایر اعضا، در زمان ماندگاری و حفظ پیوند تفاوت‌هایی به وجود می‌آید. بالاترین میزان ماندگاری پیوند مربوط به دو قلوهای همسان است اما امروزه با تکنیک‌های همانند سازی (Coloning) می‌توان بافت‌هایی با MHC خود شخص گیرنده کولونیزه کرد که ۱۰۰٪ این پیوند مورد پذیرش بدن است. (۶-۴)

**ب) ارتباط با بیماری ها:** بررسی‌های بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط ویژه‌ای بین برخی بیماری‌ها و آنتی‌ژن‌های خاص HLA نشان داده‌اند. اگر چه هنوز ماهیت این ارتباط مشخص نشده، لیکن به طور کلی این چنین تصور می‌شود که بروز برخی بیماری‌ها با زمینه ژنتیکی خاصی ارتباط دارد. در این رابطه می‌توان به فراوانی بالای $HLA-B_{27}$ در افراد مبتلا به اسپوندیلیت انکیلوزان، $HLA-DR_3$ و $HLA-DR_4$ در دیابت وابسته به انسولین و $HLA-DR_4$ در مبتلایان به آرتریت روماتوئید اشاره نمود. برعکس، گاهی بین یک HLA خاص و بیماری مشخص یک ارتباط منفی مشاهده می‌شود، بدین معنی که در افرادی که واجد آن HLA خاص هستند، موارد بروز بیماری نسبت به افراد کنترل، کاهش معنی داری نشان می‌دهد. تاکنون در مورد توجیه ارتباط (مثبت) آنتی ژن‌های HLA با بیماری‌ها فرضیه‌های مختلفی بیان شده است. از جمله این فرضیه‌ها می‌توان به تئوری‌های زیر اشاره نمود:

## مولکول‌های HLA در نقش پذیرنده برای عوامل بیماری زا

بر اساس این فرضیه، مولکول‌های خاصی از آنتی ژن‌های HLA به عنوان یک پذیرنده سلولی برای عوامل بیماری زا عمل کرده و در نتیجه بروز بیماری را تسهیل می‌کند (نظیر نقش رسپتوری مولکول $CD_4$ برای ویروس HIV).

## عوامل بیماری زا چهره‌ای شبیه به مولکول‌های MHC به خود می‌گیرند

بر اساس این تئوری عامل بیماری از نظر آنتی ژنیک مشابه آنتی ژن‌های خاص HLA تظاهر می‌کند. در این صورت وقوع دو پدیده محتمل است. اول این که چون آنتی ژن بیگانه شبیه آنتی ژن‌های خودی بدن است، بدن علیه خود وارد واکنش می‌شود، در این حالت بیماری‌های خود ایمن[3] بروز می‌کنند. دوم این‌که ممکن است به علت این تشابه، سیستم دفاعی در مقابل آنتی ژن سکوت کرده آن را خودی قلمداد نموده و پاسخ ایمنی ایجاد نشود. در این صورت زمینه برای تهاجم قطعی عامل بیماری زا فراهم می‌شود. (۳)

## اختلال در عرضه آنتی ژن‌های کلاس II

بر اساس این تئوری ظهور آنتی ژن‌های کلاس II در سطح سلول‌هایی که به طور طبیعی فاقد این آنتی ژن هستند،

1- Halotype
2- Linkage disequilibrium
3- Autoimmune diseases



[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]

ممکن است باعث بروز بیماری‌های خاصی شود. در این حالت آنتی ژن‌های کلاس II (که به طور معمول وظیفه عرضه آنتی ژن‌های بیگانه به لنفوسیت‌های T را به عهده دارند) می‌توانند آنتی ژن‌های طبیعی سطح سلول مزبور را به عنوان یک آنتی ژن بیگانه به لنفوسیت‌های T عرضه نموده و باعث بروز پاسخ علیه بافت مزبور شوند. در این خصوص می‌توان به بیماری گریوز[1] اشاره نمود. به نظر محققین در این بیماری آنتی ژن‌های کلاس HLA-II روی سطح سلول‌های تیروئیدی ظاهر شده و باعث بروز پاسخ علیه رسپتورهای هورمون TSH می‌شود. لذا آنتی بادی ضد این رسپتور در بیماران تولید و با تاثیر بر روی سلول، نقش هورمون را بازی کرده و به واسطه تحریک مداوم، باعث پرکاری عضو و بروز بیماری گریوز می‌گردد. محققین توانسته اند بین HLA-DR3 و این بیماری ارتباط معنی داری را نشان دهند. علاوه بر این در خصوص توجیه علل ارتباط آنتی ژن‌های HLA با بیماری‌ها تئوری‌های دیگری نیز مطرح است. (۱)

علاوه بر این در سال‌های اخیر وجود ارتباط مستحکم بین بیماری‌های میکروبی و آنتی ژن‌های HLA نیز به اثبات رسیده است.

در مطالعه انجام شده در سال ۱۹۸۱، بر روی ۱۱۵ بیمار مبتلا به کراتیت هرپسی راجعه و ۱۲۳ نمونه سالم به عنوان کنترل توزیع آنتی ژن‌های HLA-A، B، C را مورد مطالعه قرار دادند. نتایج این پژوهش نشان داد HLA-A3 به طور معنی داری ($p<0.042$) با شانس ابتلا به ویروس هرپس مرتبط است. (۷)

در مطالعه دیگری ارتباط بین ابتلا به ویروس HTLV-1 و آنتی ژن‌های HLA-DR را بررسی کردند. نتایج نشان داد که HLA-DR1 به عنوان یک فاکتور خطر ساز مطرح است و وجود این آنتی ژن در هر فردی می‌تواند شانس ابتلا به HAM/TSP در اثر ویروس HTLV-1 را به میزان ٤/٤ برابر نسبت به افرادی که فاقد این بین مولکول هستند افزایش دهد. در مقابل HLA-DR3 به عنوان یک فاکتور محافظت کننده مطرح است و وجود این آنتی ژن در هر فردی می‌تواند شانس ابتلا را به میزان ۵/۸ برابر نسبت به افرادی که فاقد این آنتی ژن هستند کاهش دهد. (۸)

ارتباط بین شیوع عفونت‌های حاد ویروسی تب دانگ (DF) و تب خونریزی دانگ (DHF) و فراوانی آلل‌های HLA-A و HLA-B در ۲٦۳ بیمار تایلندی، در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد آنتی ژن HLA-B 51 با توسعه DHF و HLA-B52 با توسعه DF در بیماران مبتلا به عفونت‌های ثانویه همراه بود. (۹)

در سال ۲۰۱٤ مطالعه‌ای در زمینه بررسی ارتباط HLA-A، HLA-B و HLA-C با شیوع HSV-1 و HSV-2 در اسپانیا انجام شد. بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، به نظر می‌رسد شیوع بالای ابتلا به این عفونت‌های ویروسی با فراوانی بالای آلل‌های HLA-B27، HLA-A24، HLA-B53 و HLA-B58 در ارتباط باشد. در مقابل، آلل HLA-B44 با احتمال کاهش ابتلا به عفونت HSV1 -2 در ارتباط است. (۱۰)

مطالعات زیادی نیز وجود دارند که ارتباط آنتی ژن‌های خاص HLA را با برخی بیماری‌ها مانند سندرم بهجت، میاستنی گراویس، اسکلروز متعدد (MS)، ایدز، HTLV، مالاریا، لیشمانیا، توکسوپلاسما به اثبات رسانده‌اند. (۱۷-۱۱)

**ج) مطالعات جمعیت شناختی:** از دیگر کاربردها HLA در مطالعات جمعیت شناختی می‌باشد که در حقیقت شناخت این که، یک جمعیت دارای چند نوع HLA مشترک هستند بسیار مهم است. البته این نوع شناخت، هم در جهت کمک به بشر و هم در جهت تخریب بشر می‌تواند استفاده شود.

در مطالعات جمعیت شناختی با اندازه گیری گسترش یک HLA در بین یک جمعیت خاص با ایجاد یک بانک حفاظت شده جهت محافظت از ژن این افراد تحت نظارت سازمان جهانی بهداشت، می‌توان به سادگی مشخص کرد که چه نوع بیماری شایع بین این افراد است، چه اقدامات پیشگیرانه‌ای می‌توان انجام داد، شجره یک فرد به کدام قوم یا مذهب بر می‌گردد و از این دست مطالعات بر جمعیت‌ها انجام دهند. (٦-٤)

1- Graves disease



[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]

## نتیجه گیری

پژوهش‌ها نشـــان داده اند که وجود برخی از لوکوس‌های خاص HLA، فرد را نسبت به تعدادی از بیماری‌ها مقاوم‌تر و یا حســاس تــر از افراد دیگر همان گونــه می‌کند و ارتباط آلل‌های خاص HLA با حساسیت یا مقاومت به یک بیماری می‌توانــد در تولید و توســعه داروها یا واکســن‌های موثر بر پایــه اپی توپ کمــک کند. همچنین شناســایی جمعیت‌های در معــرض خطر بالا و یــا مقاوم به بیماری‌هــا نیز می‌تواند از دیگر مزیت‌های شناســایی ارتباط آلل‌های مختلف HLA بــا بیماری‌های مختلف باشــد که به طور کلــی، می‌تواند در تشــخیص، برنامه ریزی و پیشــگیری موثر و راهبردی باشد. همچنین یافتن اهداکننده ســازگار در مراکز مغز اســتخوان و استفاده از روش‌های مولکولی با سطح تفکیک متوسط یا بالا در مراکز اهدای مغز استخوان موجب تعیین دقیق تر و کاهش ســازگاری بین دهنده و گیرنده پیوند و در نتیجه بهتر شــدن عواقب کلینیکی پیوند خواهد شد.

## *References*


۱- وجگانی، محمد. (۱۳۹۱). ایمونولوژی. سازمان انتشارات جهاد دانشگاهی واحد تهران. نوبت ششم: ۱۴۷-۱۶۸.

*2- Abbas A. K , Janeway C. A. (2000). Immunology: improving on nature in the twenty-first century. Cell, 100(1), 129-138.*

۳- عصاره زادگان، م. ع.، امام، س. (۲۰۱۰). فراوانی آنتی ژن‌های HLA کلاس یک در اهدا کنندگان عضو در افراد بومی خوزستان. مجله علمی پزشکی، ٦(٤): ٦٨٣-٦٨٣.

*4- Middleton D, C and Williams FA. History of DNA typing for the human MHC. Immunogenet 1999:135-7.*

*5- Aizawa M. HLA in Asia-Oceania. Proceedings of the 3rd Asia-Oceania Histocompatibility Workshop-Conferense Hokkaido University Press. 1986: 197-200.*

*6- Johnson AH, Katovich Hurley C, Hartzman RJ, Human Leukocyte Antigen (HLA). In: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. Saunders Company United States. 1996: 958-59.*

*7- Völker-Dieben, H. J, Kok-van Alphen C. C, Schreuder I, D'Amaro J. HLA antigens in recurrent corneal herpes simplex virus infection. InHerpetische Augenerkrankungen. JF Bergmann-Verlag: 1981; 91-94.*

۸- حبرانــی، امیر رضا. (۱۳۸۸). بررســی ارتباط HLA-DR با بیماری HAM/TS. پایــان نامه جهت اخذ گواهی دکترای عمومی. دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

*9- Stephens HA, Klaythong R, Sirikong M, Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S and et al. HLA-A and -B allele associations with secondary dengue virus infections correlate with disease severity and the infecting viral serotype in ethnic Thais. Tissue Antigens .2002; 60: 309-318.*

*10- Samandary S , Kridane-Miledi H , Sandoval J. S , Choudhury Z , Langa-Vives F, Spencer D and et al. Associations of HLA-A, HLA-B and HLA-C alleles frequency with prevalence of herpes simplex virus infections and diseases across global populations: Implication for the development of an universal CD8 T-cell epitope-based vaccine. Human immunology; 2014. 5(4): 23-35.*

*11-Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet disease. Ocular immunology and inflammation. 2012; 20(1): 37-43.*

*12- Bella J, Smoot S, Newby C, Toyka K, Rassentia L, Smitha K and et al. HLA-DQ beta-chain polymorphism linked to myasthenia gravis. Science .1986; 327(8489): 1058–60*

*13- Lincoln M R, Montpetit A, CaderM. Z, Saarela J, Dyment D. A, Tiislar M and et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. Nature Genetics. 2005; 37: 1108- 12*

*14- Zhang Y, Peng Y, Yan H, Xu K, Saito M, Wu H and et al. Multilayered Defense in HLA-B51–Associated HIV Viral Control. The Journal of Immunology. 2011; 187(2): 684-91.*

*15- Adrian V, Hill S , Elvin J, Willis A C ,Aidoo M ,Catherine E and et al. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. Nature. 1992; 360: 434 - 39*

*16- Petzl-Erler M.L, Belich M.P, Queiroz-Telles F. Association of Mucosal Leishmaniasis with HLA. Human Immunology. 1991; 32(4): 254-60*

*17- Douglas G. Macka, J, Robertsa F, Craig W. R , Randee G , David Ch and et al. HLA-class II genes modify outcome of Toxoplasma gondii infection. International Journal for Parasitology. 1999; 29(9): 1351–55*


[ Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-06-04 ]