جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۲، شماره ۱۰، صفحات ۸۴۳ تا ۸۵۰، (۱۳۸۳)

بررسی ارتباط آلل‌های DQA_1, DQB_1 و HLA-DRB با بیماران ایرانی مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن به روش PCR-ssp

سید مهدی نوراشرف‌الدین*، دکتر علی‌اکبر امیرزرگر، فریده خسروی**، دکتر بهروز نیک‌بین****

* کارشناسی ارشد ایمونولوژی

** عضو هیئت علمی، گروه ایمونولوژی (بخش ایمونوژنتیک)، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: بیماری لوسمی میلوئیدی یکی از مهم‌ترین بیماری‌های بدخیم سیستم خونسازی می‌باشد که دنیای امروز به آن دچار است. مطالعات انجام شده در سایر ملل نشان داده‌اند که فاکتورهای ایمونوژنتیکی نقش بسزایی در ابتلا به لوسمی دارند. در این مطالعه برای نخستین بار در ایران، نسبت به شناسایی فاکتورهای ایمونوژنتیکی مستعد کننده (و یا محافظت کننده) در بیماران و افراد کنترل ایرانی در ابتلا به بیماری‌های لوسمی میلوئیدی حاد (AML) و مزمن (CML) اقدام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت تحلیلی و به روش مورد-شاهد (Case-Control) صورت گرفته است. بدین منظور تعداد ۵۰ نفر از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن به همراه ۸۰ نفر شاهد سالم، از نظر فراوانی آلل‌های HLA کلاس II (شامل HLA-DRB, DQA1, DQB1) به روش PCR-SSP مورد مقایسه قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج حاصل شده در بیماران لوسمی میلوئید مزمن بیانگر نقش محافظت کننده آلل HLA-DRB1*1302 از لوکوس DRB و نقش مستعد کننده آلل HLA-DQB1*03011 و نقش محافظت کننده آلل‌های HLA-DQB1*0604 و DQB1*03032 از لوکوس DQB1 با P. value اصلاح شده از نظر آماری معنی‌دار می‌باشند اما در لوکوس DQA1 آلل‌های محافظت کننده یا مستعد کننده یافت نشد. در بررسی هاپلوتیپ‌های این بیماران هم نقش مستعد کنندگی هاپلوتیپ HLA-DRB1*11/ -DQB1*03011/- DQA1*0505 با P. value اصلاح شده از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با توجه به نتایج بدست آمده، آلل‌های HLA-DR/DQ می‌توانند در ابتلا و یا پیشگیری از بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) نقش بارزی داشته باشند.

مقدمه

لوسمی یا سرطان خون یک بیماری بدخیم سیستم خونسازی است که تحت عنوان تکثیر غیرقابل کنترل سلول‌های خونساز معرفی می‌شود که در آن سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان قدرت تمایز به سلول‌های نرمال را از دست می‌دهند و به طبع آن سلول‌های نارس وارد جریان خون می‌شوند که کارایی لازم را ندارند و سبب مرگ بیماران می‌شوند (۱). با وجود اینکه سال‌ها از تشخیص لوسمی می‌گذرد و با پیشرفت‌هایی که در علم و تکنولوژی پزشکی صورت گرفته است اما هنوز به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در بیمارستان‌ها و مراکز خون

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

و انکولوژی به شمار می‌رود. طبق آمار جهانی از هر ۱۰۰ هزار نفر ۸ تا ۱۰ نفر به لوسمی مبتلا می‌شوند که ۱ تا ۲ نفر آنها از نوع لوسمی میلوئیدی مزمن می‌باشند (۱،۲).

علت لوسمی دقیقاً مشخص نشده است اما مطالعات قبلی مؤید این مطلب‌اند که وجود بعضی از ترکیبات ایمونوژنتیکی در افراد ممکن است زمینه مساعد جهت ابتلا به بیماری و یا مقاومت به آن ایجاد کنند (۳،۴،۵،۶،۷،۸،۹،۱۰). با توجه به اینکه سیستم ایمنی نقش مهم در مراقبت ایمنی (Immuno surveillance) علیه سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند و سیستم HLA نیز یکی از پلی‌مرفیک‌ترین سیستم‌های بیولوژیک انسان است که نقش مهم در تعدیل پاسخ‌های ایمنی دارد (۱۵)، لذا در این مطالعه ارتباط بین آنتی‌ژن‌های سیستم HLA کلاس II و میزان استعداد ابتلا و یا مقاومت به بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن بررسی شده است.

تعیین ارتباط بین آلل‌های سیستم HLA کلاس II و بیماری لوسمی میلوئیدی مزمن می‌تواند در تعیین پیش‌آگهی (prognosis) بیماری و پیشگویی میزان خطر ابتلا افراد به بیماری مفید باشد تا در آینده بتوان با یافتن ریسک فاکتورهای مستعد کننده نهفته بیماری به انجام هدفمند (Target oriented) و پروفیلاکسی افراد دارای ریسک فاکتور- که شانس بیشتری را برای ابتلا به لوسمی میلوئید مزمن فعال فراهم می‌سازد- کمک کند.

از میان انواع تکنیک‌های آزمایش HLA (سرولوژی، PCR, RFLP و ...) روش PCR، حساس‌ترین روش بوده و قادر است آلل‌های مشابه با اختلاف حتی یک نوکلئوئید را نیز از هم تشخیص دهد و از حساسیت، ویژگی و سادگی بیشتری برخوردار است و می‌تواند تمامی آلل‌ها و زیر گروه‌ها را از همدیگر افتراق دهد اما روش سرولوژی در مقایسه با روش PCR به عنوان مثال در تایپینگ HLA-DR تا ۲۵٪ موارد اختلاف نشان می‌دهد (۱۱،۱۲).

مواد و روش‌ها

با توجه به اینکه مطالعه از نوع مورد-شاهدی (Case-control) می‌باشد، نمونه‌گیری به صورت تصادفی و متوالی انجام گرفت. بدین ترتیب که از تمامی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن مراجعه کننده به درمانگاه‌ها و بخش‌های خون بیمارستان‌های دکتر علی شریعتی و امام تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی تهران، پس از آگاهی از نحوه مطالعه و کسب رضایت، نسبت به تکمیل پرسشنامه و نمونه‌گیری اقدام گردید.

بدین منظور از بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن که در معرض خطر ابتلا به هپاتیت B و ایدز قرار نداشتند، مقدار ۱۰ سی‌سی خون گرفته شد و در دو لوله جداگانه حاوی ۰/۱ میلی‌لیتر ضد انعقاد EDTA ۵٪ جمع‌آوری گردید.

نمونه‌ها در همان روز در کنار یخ به آزمایشگاه منتقل شدند و در فریزر ۷۰- درجه‌سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. پس از تکمیل نمونه‌گیری و جمع‌آوری کل نمونه‌های مورد آزمایش، نمونه‌های خون به تدریج از فریزر بیرون آورده شدند و با روش Salting out (۱۳)، DNA ژنومی استخراج گردید و با استفاده از اسپکتروفوتومتر UV در طول موج ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر OD (Optical density) قرائت گردید و سپس غلظت هر کدام از نمونه‌ها تعیین گردید.

۴ میکروگرم از نمونه‌های DNA استخراج شده در چاهک‌ها (Wells) با Master mix (MM) و پرایمرها مخلـوط شدند و به آنها آنزیم Taq-polymerase اضافه کرده و به سطح آنها جهت جلـوگیری از تبخیر روغن اضـافه شـد. محـلول حاصل در ترموسیکلر (Thermocycler) قرار گرفت. ترموسیکلر برای ۱۰ دور افزایش و کاهش سیکلیک (۹۴°C به مدت ۱۰ ثانیه و ۶۵°C به مدت ۶۰ ثانیه) و سپس ۲۰ دور دیگر افزایش و کاهش سیکلیک دما در درجات متفاوت (۹۴ °C به مدت ۱۰ ثانیه، ۶۴ °C به مدت ۵۰ ثانیه و ۷۲ °C به مدت ۳۰ ثانیه) تنظیم گردید سپس نمونه‌ها از ترموسیکلر خارج گردیدند و در هر چاهک، تعبیه شده بر روی ژل آگاروز به میزان ۸ میکرولیتر از نمونه مورد نظر قرار داده شد. بعد از آن در تانک الکتروفورز با استفاده از بافر 1X-TAE به مدت ۱۶ دقیقه و با ولتاژ ۱۴۰ ولت، الکتروفورز انجام شد.

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

سپس ژل جهت رنگ‌آمیزی به درون محلول اتیدیوم بروماید به مدت ۲ تا ۳ دقیقه منتقل گردید و پس از شسته شدن توسط محلول آب مقطر، باندهای تشکیل شده از آلل‌های مختلف HLA به همراه اینترنال کنترل‌های مربوطه با استفاده از U.V. Transilluminator خوانده شدند. تفسیر نتایج براساس وجود و یا عدم وجود باندهای اختصاصی جهت آلل‌های مختلف صورت گرفت (۱۴).

پس از تعیین فراوانی فنوتیپ آلل‌ها در جمعیت مورد و شاهد، با استفاده از تست X^2 و تصحیح Yates (Yates correction)، اختلاف آماری تعیین گردید. سپس با بکارگیری برنامه‌های کامپیوتری (Window's 98, Epi-info, STATA) و با استفاده از مدل logistic (risk factor) به نقش آلل‌های HLA در ایجاد یا جلوگیری از بیماری لوسمی میلوئید مزمن پاسخ داده شد. Odds Ratio (OR) با حدود اطمینان ۹۵٪ (CI) محاسبه شدند. سپس نتایج نهایی به شکل مناسب در جداول ۱ تا ۵ ارائه گردیدند.

یافته‌ها

در بررسی آلل‌های HLA-DQB1, HLA-DR (B1, B51, B52, B53) و HLA-DQA1 به روش PCR-SSP یافته‌های زیر بدست آمد:

با مراجعه به مقادیر P. value، OR و 95% CI آلل‌های لوکوس HLA-DQA1 در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) مشخص می‌شود که تفاوت معنی‌داری در هیچیک از آلل‌های این لوکوس در گروه بیمار و شاهد وجود ندارد (جدول شماره ۱).

در بررسی لوکوس HLA-DQB1 بیماران CML، آلل HLA-DQB1*03011 با فراوانی ۳۸ مورد (۳۸٪) در گروه بیمار و فراوانی ۳۷ مورد (۲۳/۱۲٪) در گروه شاهد با P. value برابر ۰/۰۱ به عنوان آلل مستعد کننده به بیماری CML شناسایی شده است [OR: 2.04 (95% CI; 1.14-3.65)]. آلل‌های HLA-DQB1*03032 و HLA-DQB1*0604 هم به ترتیب با فراوانی ۷ مورد (۴/۳۷٪) و ۶ مورد (۳/۷۵٪) در گروه شاهد با P. value هایی به ترتیب برابر ۰/۰۳۱، ۰/۰۵- که در گروه بیمار شناسایی نشدند- به عنوان آلل‌های محافظت کننده در بیماری CML شناسایی شدند (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- فراوانی آلل‌های HLA-DQA1 در بیماران لوسمی میلوئید مزمن و گروه کنترل ایرانی

HLA-DQA1	گروه بیمار (CML) (n= ۵۰)		گروه کنترل (n= ۸۰)		OR (95% CI)	P. value
	F	٪	F	٪		
0103	۱۱	۱۱	۲۲	۱۳/۷۵	۰/۷۸ (۰/۳۳-۱/۷۸)	۰/۶۴≠
0505	۳۵	۳۵	۳۷	۲۳/۱۲	۱/۷۹ (۰/۹۹-۳/۲۲)	۰/۵۲≠
05011	۱۱	۱۱	۱۵	۹/۳۷	۱/۱۹ (۰/۴۹-۲/۹۱)	۰/۸۳≠
0101	۴	۴	۱۳	۸/۱۲	۰/۴۷ (۰/۱۳-۱/۶۱)	۰/۲۹≠
0201	۹	۹	۲۱	۱۳/۱۲	۰/۶۵ (۰/۲۶-۱/۵۹)	۰/۴۱≠
0104	۱۰	۱۰	۱۵	۹/۳۷	۱/۰۷ (۰/۴۳-۲/۶۷)	۰/۹۶≠
03011	۱۳	۱۳	۱۲	۷/۵	۱/۸۴ (۰/۷۵-۴/۵۴)	۰/۲۱≠
01021	۷	۷	۲۰	۱۲/۵	۰/۵۳ (۰/۱۹-۱/۳۸)	۰/۲۲≠
0401	۰	۰	۵	۳/۱۲	۰/۰ (۰/۰-۱/۸۵)	۰/۱۸

≠: with X^2 test (with Yates correction); others with fisher's exact test

در بررسی آلل‌های لوکوس DRB بیماران CML، آلل HLA-DRB1*1302 با فراوانی ۶ مورد (۳/۷۵٪) در گروه شاهد- که در گروه بیمار شناسایی نشده است- و P. value برابر ۰/۰۵ به عنوان آلل محافظت کننده از بیماری CML شناسایی گردید (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲- فراوانی آلل‌های $HLA-DQB_1$ در بیماران لوسمی میلوئید مزمن و گروه کنترل ایرانی

$HLA-DQB_1$	گروه بیمار (CML) (n= ۵۰)		گروه کنترل (n= ۸۰)		OR (95% CI)	P. value
	F	٪	F	٪		
06011	۵	۵	۱۱	۶/۸۷	۰/۷۱ (۰/۲۱-۲/۳۱)	۰/۷۲≠
03011	۳۸	۳۸	۳۷	۲۳/۱۲	۲/۰۴ (۱/۱۴-۳/۶۵)	۰/۰۱≠
0602	۱۰	۱۰	۲۰	۱۲/۵	۰/۷۸ (۰/۳۲-۱/۸۵)	۰/۶۷≠
0201	۱۸	۱۸	۳۰	۱۸/۷۵	۰/۹۵ (۰/۴۷-۱/۹۰)	۰/۹۸≠
05031	۴	۴	۹	۵/۶۲	۰/۷۰ (۰/۱۸-۲/۵۷)	۰/۷۶≠
0305	۱	۱	۲	۱/۲۵	۰/۸۰ (۰/۰۳-۱۱-۳۹)	۰/۶۷
0501	۱۳	۱۳	۲۲	۱۳/۷۵	۱/۰۶ (۰/۴۷-۲/۳۵)	۰/۹۶≠
0302	۱۰	۱۰	۷	۴/۳۷	۲/۴۳ (۰/۸۲-۷/۳۷)	۰/۱۲≠
0401	۱	۱	۴	۲/۵	۰/۳۹ (۰/۰۲-۳/۸۱)	۰/۳۶
06012	۰	۰	۶	۳/۷۵	۰/۰ (۰/۰-۱/۴۸)	۰/۰۵
03012	۰	۰	۳	۱/۸۷	۰/۰ (۰/۰-۳/۵۸)	۰/۲۳
0306	۰	۰	۱	۰/۶۲۵	۰/۰ (۰/۰-۲۷/۹۲)	۰/۶۱
03032	۰	۰	۷	۴/۳۷	۰/۰ (۰/۰-۱/۲۳)	۰/۰۳۱
0203	۰	۰	۱	۰/۶۲	۰/۰ (۰/۰-۲۷/۹۲)	۰/۶۱

≠: with X^2 test (with Yates correction); others with fisher's exact test

جدول شماره ۳- فراوانی آلل‌های HLA-DRB در بیماران لوسمی میلوئید مزمن و گروه کنترل ایرانی

HLA-DRB	گروه بیمار (CML) (n= ۵۰)		گروه کنترل (n= ۸۰)		OR (95% CI)	P. value
	F	٪	F	٪		
07	۱۰	۱۰	۲۳	۱۴/۳۷	۰/۶۶ (۲۵-۱/۵۴)	۰/۴۰≠
15	۱۱	۱۱	۲۳	۱۴/۳۷	۰/۷۴ (۳۲-۱/۶۸)	۰/۵۵≠
16	۰	۰	۳	۱/۸۷	۰/۰ (۰/۰-۳/۵۸)	۰/۲۳
11	۳۳	۳۳	۳۹	۲۴/۳۷	۱/۵ (۰/۸۳-۲/۷۱)	۰/۱۹≠
1001	۱	۱	۴	۲/۵	۰/۳۹ (۰/۰۲-۳/۸۱)	۰/۳۶
04	۱۲	۱۲	۱۲	۷/۵	۱/۶۸ (۰/۶۷-۴/۲۱)	۰/۳۱≠
0101	۷	۷	۱۳	۸/۱۲	۰/۸۵ (۰/۲۹-۲/۳۹)	۰/۹۲≠

0301	۹	۹	۱۲	۷/۵	۱/۲۲ (۰/۴۵-۳/۲۶)	۰/۸۴≠
1301	۶	۶	۱۲	۷/۵	۰/۷۹ (۰/۲۵-۲/۳۶)	۰/۸۳≠
1401	۶	۶	۷	۴/۳۷	۱/۴۰ (۰/۴۰-۴/۸۰)	۰/۷۶≠
1402	۱	۱	۰	۰	Undefined	۰/۳۸
1302	۰	۰	۶	۳/۷۵	۰/۰ (۰/۰-۱/۴۸)	۰/۰۵
12	۱	۱	۰	۰	Undefined	۰/۳۸
08	۰	۰	۵	۳/۱۲	۰/۰ (۰/۰-۱/۸۵)	۰/۰۸
1303	۲	۲	۰	۰	Undefined	۰/۱۴
0302	۱	۱	۰	۰	Undefined	۰/۳۸
0901	۰	۰	۱	۰/۶۲	۰/۰ (۰/۰-۲۷/۹۲)	۰/۶۱
51	۱۲	۱۲/۷۶	۲۵	۱۷/۹۸	۰/۶۷ (۰/۳۰-۱/۴۸)	۰/۳۷≠
52	۶۰	۶۳/۸۲	۷۸	۵۶/۱	۱/۳۸ (۰/۷۸-۲/۴۵)	۰/۲۹≠
53	۲۲	۲۳/۴	۳۶	۲۵/۸۹	۰/۸۷ (۰/۴۵-۱/۶۸)	۰/۷۸≠

≠: with X^2 test (with Yates correction); others with fisher's exact test

جدول شماره ۴- فراوانی هاپلوتیپ‌های HLA کلاس II در بیماران لوسمی میلوئید مزمن و گروه کنترل ایرانی

HLA-DRB$_1$/ HLA-DQB$_1$/ HLA-DQA$_1$	گروه بیمار (CML) (n= ۵۰)		گروه کنترل (n= ۸۰)		OR (95% CI)	P. value
	F	٪	F	٪		
0301/0201/05011	۹	۹	۱۲	۷/۵	۱/۲۲ (۰/۴۵-۳/۲۶)	۰/۸۴≠
04/0302/03011	۹	۹	۷	۴/۳۷	۲/۱۶ (۰/۷۱-۶/۷۰)	۰/۲۱≠
0101/0501/0101	۵	۵	۹	۵/۶۲	۰/۸۸ (۰/۲۵-۳/۰)	۰/۹۴≠
0101/0501/0104	۳	۳	۰	۰	Undefined	۰/۰۵۱
15/0602/01021	۴	۴	۹	۵/۶۲	۰/۷۰ (۰/۱۸-۲/۵۷)	۰/۷۶
15/06011/0103	۲	۲	۹	۵/۶۲	۰/۳۴ (۰/۰۵-۱/۷۵)	۰/۱۳
1301/0602/0103	۶	۶	۸	۵	۱/۲۱ (۰/۳۶-۴/۰)	۰/۹۴≠
1401/05031/0104	۴	۴	۵	۳/۱۲	۱/۲۹ (۰/۲۸-۵/۷۱)	۰/۴۷
11/03011/0505	۳۲	۳۲	۳۱	۱۹/۳۷	۱/۹۶ (۱/۰۶-۳/۶۲)	۰/۰۳≠
07/0201/0201	۹	۹	۱۷	۱۰/۶۲	۰/۶۹ (۰/۲۸-۱/۶۹)	۰/۷۶≠
1302/0604/0104	۰	۰	۵	۳/۱۲	۰/۲۶ (۰/۰۱-۲/۲۲)	۰/۱۷
08/0401/0401	۰	۰	۴	۲/۵	۰/۳۱ (۰/۰۱-۲/۸۱)	۰/۲۵
16/0501/01021	۰	۰	۳	۱/۸۷	۰/۳۹ (۰/۰۲-۳/۸۱)	۰/۳۶

≠: with X^2 test (with Yates correction); others with fisher's exact test

در بررسی هاپلوتیپ‌های (Haplotypes) مختلف بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن (CML) و گروه شاهد نتایج زیر بدست آمد:

در بررسی بعمل آمده، هاپلوتیپ HLA-DRB1*11, DQA1*0505, DQB1*03011 با فراوانی ۳۲ مورد (۳۲٪) در گروه بیمار و ۳۱ مورد (۱۹/۳۷٪) در گروه شاهد با P. value برابر ۰/۰۳ به عنوان هاپلوتیپ مستعد کننده بیماری CML شناسایی گردید [OR: 1.96 (95% CI; 1.06-3.62)] (جدول شماره ۴).

در مقایسه آماری یافته‌های آللی و هاپلوتیپی گروه‌های بیمار و شاهد بر حسب مورد از تست‌های X^2 و Fisher's exact استفاده شده است که در پانویس هر جدول مشخص گردیده است.

بحث

مقایسه نتایج حاصل از مطالعه حاضر با مطالعات انجام شده در سایر ملل بیانگر نکات جالب زیر است:

در این مطالعه از مجموع آلل‌های subtype لوکوس HLA-DQA1 در بیماران CML آلل DQA1*0505 که در هر دو گروه بیمار و شاهد over present شده است، تا حدودی نقش مستعد کننده به بیماری CML دارد- که از لحاظ آماری P. value اصلاح نشده (uncorrected) معنی‌دار بوده است (P. unc= 0.03).

در مطالعه آلل‌های subtype لوکوس HLA-DQB1 در بیماران CML، آلل‌های DQB1*03032 و DQB1*0604 نقش محافظت کننده در برابر بیماری CML داشته‌اند (به ترتیب p= ۰/۰۳ و p≈ ۰/۰۵) و آلل DQB1*03011 که در هر دو گروه بیمار و شاهد over present شده است بعنوان آلل مستعد کننده به بیماری CML شناسایی شد (p= ۰/۰۱).

جدول شماره ۵- مقایسه فراوانی آلل‌های HLA-class II که در استعداد ابتلا و یا مقاومت به بیماری CML نقش دارند

بیماری	HLA (allele/ haplotype)		P. value
	پیشگیری کننده	مستعد کننده	
CML	HLA-DRB1*1302		۰/۰۵
		HLA-DQB1*03011	۰/۰۱
	HLA-DQB1*0604		۰/۰۵
	HLA-DQB1*03032		۰/۰۳۱
		HLA-DRB1*11, DQB1*03011, DQA1*0505	۰/۰۳

در مطالعه‌ای که توسط Kamaganova و همکاران (۸) بر روی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید حاد و مزمن (CML و AML) انجام شد، فراوانی آلل‌های لوکوس HLA-DQB1 در بیماران AML و گروه شاهد از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری یافت نشد ولی در بیماران CML، آلل‌های DQB1*0503, DQB1*0601, DQB1*0401 بعنوان آلل‌های مستعد کننده به بیماری CML شناسایی شدند (p= ۰/۰۱).

در مطالعه لوکوس HLA-DRB در بیماران CML، آلل DRB1*11 به صورت over present بوده است ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p= ۰/۱۹). فراوانی آلل‌های DRB1*1302, DRB1*07, DRB1*08 نیز در گروه شاهد بیشتر از گروه بیمار بوده است (به ترتیب p= ۰/۴، p= ۰/۰۵، p=۰/۰۸).

نتایج حاصل از مطالعه آلل‌های لوکوس HLA-DRB با مطالعات قبلی انجام شده در سایر ملل تقریباً همخوانی

دارد به طوری که در مطالعه انجام شده توسط Zaretskaye و همکاران (٧) بر روی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید حاد و مزمن (AML و CML) معلوم شد که آلل DRB1*07 به عنوان یک آلل محافظت کننده عمومی در هر دو دسته از بیماران شناسایی گردید (p= ٠/٠٠١) که با مطالعه حاضر همسویی و همخوانی دارد.

در مطالعه‌ای که توسط Kamaganova و همکاران (٨) بر روی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد و مزمن (AML, CML)، لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL) و بیماری هوچکین جهت تعیین یک فاکتور عمومی مستعد کننده انجام شد، آلل DRB1*11 به عنوان یک فاکتور عمومی مستعد کننده به هر چهار بیماری ALL, CML, AML و هوچکین شناخته شد (به ترتیب p= ٠/٠٥، p= ٠/٠١، p= ٠/٠١، p= ٠/٠٠١) و بعد از آنالیز سکانس‌های پروتین و نوکلئوتید آلل DRB1*11 متوجه شدند که همه این آلل‌ها در موقعیت ٥٨ به جای اسید آمینه آلانین (ala) دارای گلوتامین (glu) می‌باشند که این جایگزینی در لوکوس HLA-DR سبب نقص القاء پاسخ ایمنی مناسب شده و از این طریق با استعداد ابتلا به نئوپلازی در ارتباط است. همچنین آقای Posthuma و همکارانش در مطالعه‌ای بر روی بیماران CML دارای bcr/abl انجام دادند، مشخص گردید که بیان آلل HLA-DR4 با کاهش ریسک پیشرفت لوسمی میلوئید مزمن در ارتباط است (p= ٠/٠٥) که به عرضه پپتیدهای محل شکست ژن bcr/abl در این ملکول‌های HLA بر روی غشاء سلول‌های لوسمیک مربوط است (٩) و در مطالعهٔ تکمیلی که توسط Wagner و Pawelec انجام شد، معلوم گردید که اثر محافظتی HLA-DR4 به علت حضور آلل DRB1*0402 می‌باشد (١٠).

در مطالعه هاپلوتیپ‌های بیماران CML، فراوانی هاپلوتیپ HLA-DRB1*11, DQA1*0505, DQB1*03011 در گروه بیماران بیشتر از گروه شاهد بود و به عنوان یک هاپلوتیپ مستعد کننده به بیماری CML شناخته شد (p= ٠/٠٣) و این در حالی است که این هاپلوتیپ در بیماری Over present شده است. و با نتایج حاصله از آلل HLA-DRB1*11 از لوکوس DRB1 همخوانی دارد.

مجموعاً با جمع‌بندی یافته‌های این مطالعه و مطالعات مشابه انجام شده در سایر ملل می‌توان دریافت که آلل‌های مستعد کننده یا محافظت کننده بویژه در لوکوس HLA-DRB1 با سایر مطالعات همخوانی بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

پرسنل محترم بخش خون و انکولوژی بیمارستان‌های دکتر علی شریعتی و امام خمینی (ره) و خانم مرادی (بخش ایمونوژنتیک دانشکده پزشکی) که زحمات زیادی را در انجام این طرح متقبل شده‌اند.

منابع

1. Weinblatt ME. Acute myelocytic leakomia a Medical Journal January 2002; p: 23-30.

2. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. Sem Oncology 1997; 24: 3-16.

3. Bortin M, D'Amaro J, Bach F, Rimm A, Van Rood J. HLA association with leukemia Blood 1987; 70: 227-232.

4. Dorak MT, Chalmers SA, Gaffney D. Human major histocompatibility complex contains several leukemia susceptibility genes. Leukemia Lymphoma 1994; 12, 1211.

5. Posthuma EF, Falkendurg JH, Apperley JF, et al. HLA-B_8 and HLA-A_3 co-expressed with HLA-B are associated with a reduced risk of the development of chronic myeloid leukemia Blood 1999; 93: 3863-3865.

6. Dorak MT, Lawson T, Machuella HKG, et al. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia Blood 1999; 94(2): 694-700.

7. Zaretskaya Y, Khamaganova E, Aleschenko S. Immunogenetic markers of blood neoplasms. Abstracts of 13th European histocompatibility conference. Creete, Greece 1999, 48.

8. Khamaganova E, Aleschenko S, Murashova L, Zaretskaya Y. Immunogenetic factors of predisposition to blood malignancies in Russian Population. Russian Journal of Immunology 2001; p: 266-270.

9. Posthuma EFM, Falkenburg JHF, Apperley JF, Gratwohl A, Hertenstein B, Schipper RF, Oudshoorn M, Biezen JH, Hermans J, Willemze R, Rooshek E, Niedrwieser D. HLA-DR4 is associated with a diminished risk of the development of chronic myelogeneous leukemia (CML). Leukemia 2000; 14: 859-862.

10. Pawelec G, Wagner W. Is HLA-DR4 or the HLA-DRB1*0402 allele associated with decreased risk of CML? Leukemia 2001; 15: 191-193.

11. David Terdn-Escandon, Luis Teran Ortiz, Angel Camare Olvera, Georgia Gonzalez-Avila, Miguel Angel Vaca-Ma, Julio Granados, Moises Selman. Human-leukocyte antigen associated susceptibility to pulmonary tuberculosis. CHEST 1999; 115: 428-433.

12. Raialingam NK, Mebra RC, Jain VP, Myneeda and JN Pande. Polymerase chain reaction-base sequence-specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA-class II antigens in pulmonary tuberculosis: relevance to chemotherapy and disease severity. JID 1996; 173: 669-679.

13. Miller SA, Dykes DD. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acid Res 1988; 16: 12-15.

14. Olerup O, Zeffer Quist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence- specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: An alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. Tiss Antigens 1992; 39: 225-236.

15. Ian Mackay, Fred S. Rosen. The HLA system: second of two parts. The new England Jornal of Medicine 2000; 343: 782-786.