خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۲ شماره ۳ پاییز ۹۴ (۲۴۳-۲۳۳)

مقاله پژوهشی

ارتباط آلل‌های HLA-A,-B,-DRB1 در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد (AML) در استان کرمان

محسن احسان[۱]، سعید آبرون[۲]، احمد انجم شعاع[۳]، محسن رضاپور[۴]، زهرا رضایی[۵]

چکیده

سابقه و هدف

سیستم HLA نقش کلیدی در فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی ایفا می‌کند. AML سرطان رده میلوئیدی سلول‌های خونی است که با رشد سریع سلول‌های سفید غیر طبیعی در مغز استخوان شناخته می‌شود. مطالعه‌های متعدد در سراسر جهان ارتباط AML با آلل‌های HLA را بررسی نموده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین آلل‌های HLA-A,-B,-DRB1 و بیماری AML در استان کرمان انجام شد.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد ـ شاهدی، آلل‌های HLA-A,B,-DRB1 با استفاده از روش مولکولی PCR-SSP، در ۳۳ بیمار AML و ۲۷۰ فرد گروه شاهد سالم غیر مرتبط با بیماران در استان کرمان ایران بررسی گردید. یافته‌ها توسط آزمون χ^2 و نرم‌افزار SPSS ۱۹ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

دراین بررسی فراوانی آلل HLA-A*11 در بیماران مبتلا به AML ، ۱۹ مورد (۲۸/۸٪) و در گروه کنترل سالم ۹۲ مورد (۱۷٪) بود که با p=۰/۰۲ ، OR=۱/۹۷ و ۹۵٪ CI = ۱/۱۰-۳/۵۱ نشان‌دهنده وجود ارتباط مثبت معنادار بین حضور این آلل و بیماری AML بود.

نتیجه گیری

وجود HLA-A*11 در بیماران AML ممکن است فاکتور مستعد کننده‌ای برای ابتلا به این بیماری باشد.

کلمات کلیدی: لوسمی میلوئیدی حاد، HLA-A ، HLA DRB1 ، فراوانی آلل

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۱۲
تاریخ پذیرش: ۹۴/ ۳/ ۳

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تهران و دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران
۲- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی و بانک خون ـ دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۳۳۱-۱۴۱۱۵
۳- PhD ژنتیک پزشکی ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران
۴- PhD آمار ـ استادیار دانشکده ریاضی و کامپیوتر دانشگاه شهید باهنر کرمان ـ کرمان ـ ایران
۵- کارشناس علوم آزمایشگاهی ـ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان ـ کرمان ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

مقدمه

لوکوس‌های ژنتیکی که در پس زدن بافت‌های بیگانه دخالت دارند، کمپلکس اصلی سازگاری بافتی(= MHC Major Histocompatibility Complex) نامیده می‌شوند. عملکرد اصلی این کمپلکس در واقع ارایه آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن به لنفوسیت‌های T می‌باشد. جایگاه ژنی MHC حاوی بیشترین اطلاعات برای عرضه مناسب آنتی‌ژن‌ها بوده و به سه ناحیه ژنی مشخص کلاس I ، II و III تقسیم می‌شود. در کلاس I جایگاه‌های ژن‌های A، B وC و در کلاس II جایگاه‌های ژن‌های DP ، DQ و DR وجود دارند که در نهایت موجب تولید پروتئین‌هایی بدین نام‌ها می‌شوند. هر یک از پروتئین‌های کلاس II دارای زنجیره‌های α و β هستند که تحت عنوان DRA1 و DRB1 و یا DPA1 ، DPB1 و... نام‌گذاری می‌شوند. در ناحیه کلاس III نیز جایگاه‌های ژن‌های مهمی وجود دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به ژن‌های برخی از پروتئین‌های کمپلمان (C2 ، C4A، C4B)، یک سری از سایتوکاین‌ها (TNF-β ، LTA و LTB) و نیز پروتئین‌های شوک حرارتی اشاره کرد.

مطالعه آلل‌ها و هاپلوتیپ‌های HLA به چند جهت دارای اهمیت هستند: ۱- پیوند بافت و اعضا، ۲- مطالعه‌های مردم شناسی، مهاجرت و آمیختگی‌های جوامع مختلف، ۳- تایید یا رد اصالت والدین و تشخیص هویت در پزشکی قانونی، ۴- مطالعه ارتباط آلل‌ها و هاپلوتیپ‌های HLA با خطر ابتلا و یا مقاومت به یک سری از بیماری‌ها که اهمیت بالینی نیز دارد(۴-۱).

به جهت نقش اصلی مولکول‌های HLA در تنظیم پاسخ ایمنی و پلی‌مورفیسم بسیار زیاد این سیستم، تحقیقات نشان‌دهنده این نکته بوده که برخی از آلل‌های HLA ، با یک سری از بیماری‌ها مرتبط می‌باشند. از جمله مهم‌ترین بیماری‌هایی که ارتباطشان با تعدادی از آلل‌های HLA بررسی شده است: بیماری‌های اتوایمیون، بیماری‌های عفونی و سرطان‌ها هستند.

سرطان یکی از مشکلات اصلی سلامت در سراسر جهان است. این بیماری از جمله بیماری‌هایی است که تا کنون موجب مرگ و میر بسیاری از کودکان و بزرگسالان در نقاط مختلف دنیا شده است. بدخیمی سلول‌های سرطانی تا حدود زیادی توسط فعالیت تکثیری کنترل نشده، مقاومت به آپوپتوز و توانایی سلول‌های سرطانی در تهاجم به بافت‌های میزبان و متاستاز به مناطق دور دست تعیین می‌گردد(۵).

وجود این احتمال که سرطان می‌تواند به وسیله پاسخ‌های ایمنی کنترل شود، سبب شده است تا تحقیقات وسیعی در زمینه ایمونولوژی سرطان انجام پذیرد. نظریه مراقبت ایمنی که به وسیله برنت در دهه ۱۹۵۰ مطرح شد، تاکید می‌کند که وظیفه فیزیولوژیک سیستم ایمنی آن است که کلون‌های سلولی تغییر شکل یافته را پیش از آن که رشد مضاعف نمایند و به صورت توده سرطانی درآیند، شناسایی و منهدم نماید و در صورتی که نتواند آن‌ها را نابود کند، فعالیت آن‌ها را تا حد ممکن محدود سازد(۶).

لوسمی میلوئید حاد (AML) یک بیماری بدخیم کلونال خون است که با تجمع سلول‌های میلوئید نابالغ و اختلال در خونسازی طبیعی همراه است(۷). تقریباً به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ کودک، ۲ تا ۳ نفر از آن‌ها به لوسمی میلوئید حاد مبتلا می‌شوند که با افزایش سن میزان ابتلا به ۱۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ فرد بزرگسال می‌رسد. علت اصلی لوسمی میلوئید حاد هنوز کاملاً مشخص نیست ولی مطالعه‌های گوناگون صورت گرفته در این مبحث، از تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی در استعداد ابتلا به این بیماری حکایت می‌کنند. مقادیر بسیار بالای اشعه‌های یونیزان، تماس مداوم با بنزن، استنشاق مزمن دود تنباکو، مصرف الکل و از همه مهم‌تر بیماران دارای لنفوم یا سرطان‌های غیر خونی که در معرض شیمی درمانی شدید قرار می‌گیرند، به خصوص در مواردی که درمان بیمار با عوامل آلکیله کننده یا مهارکننده‌های توپوایزومراز II صورت گرفته است، از جمله مهم‌ترین عوامل مستعد کننده محیطی هستند که موجب ابتلا به لوسمی میلوئید حاد (AML) می‌شوند(۸).

تریزومی ۲۱ (سندرم داون)، آنمی فانکونی، سندرم شواخمن - دیاموند، مونوزومی ۷ خانوادگی و بسیاری از بیماری‌های مادرزادی دیگر از جمله بیماری‌های ژنتیکی مستعدکننده ابتلا به AML می‌باشند(۱۲-۹). علاوه بر بیماری‌ها و سندرم‌های ژنتیکی مذکور که استعداد ابتلا به

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

لوسمی را افزایش می‌دهند، برخی از آلل‌های HLA نیز به عنوان عوامل ایمنوژنتیک مؤثر، می‌توانند در استعداد ابتلا و یا ایجاد مقاومت به لوسمی نقش داشته باشند(۱۸-۱۳).

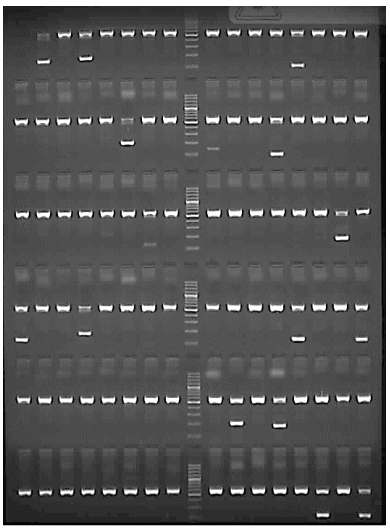
بنابراین مطالعه آلل‌های HLA در بیماران AML می‌تواند از دو جهت حایز اهمیت باشد: به عنوان مکملی در کنار سایر آزمایش‌های تشخیصی، می‌تواند به تعیین پیش‌آگهی، چگونگی روند درمان و یا حتی احتمال عود مجدد بیماری کمک کند و این که استفاده از اطلاعات به دست آمده از ایمنوژنتیک مبتلایان می‌تواند به عنوان فاکتور خطر مستعدکننده به ابتلا و یا عامل مقاومت‌دهنده به بیماری در جوامع مختلف بررسی شود (۲۱-۱۹). در این مطالعه گروه مردم کرمان برای بررسی موارد فوق انتخاب شد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه اپیدمیولوژیک در نظر گرفته شده برای این تحقیق، مورد- شاهدی بود، از همین رو ۳۳ بیمار مبتلا به AML(۱۴ زن با میانگین سنی ۱۱/۶ ± ۳۶/۵ سال و ۱۹ مرد با میانگین سنی ۱۵/۳ ± ۳۳/۲ سال) که بر اساس تشخیص پزشک معالجشان در بخش انکولوژی بیمارستان باهنر کرمان بستری بودند و ۲۷۰ نفر از گروه کنترل سالم(۱۳۰ زن با میانگین سنی ۱۵/۸ ± ۲۹/۹ سال و ۱۴۰ مرد با میانگین سنی ۱۶/۸ ± ۲۹/۶ سال) که هیچ نسبت فامیلی با بیماران نداشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. از افراد مذکور به میزان ۲/۵ میلی‌لیتر نمونه خون محیطی در ویال حاوی ضد انعقاد DETA-K2($2H_2O$) ۵٪ جمع‌آوری گردید. با استفاده از روش ستونی، DNA ژنومی نمونه‌ها استخراج شد.

از کیت ABDR-PCR-SSP محصول کمپانی TBG به منظور انجام واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و تکثیر آلل‌های HLA-A,-B,-DRB1 استفاده شد. این کیت دارای یک مجموعه ۹۶ چاهکی است که چاهک اول کنترل منفی تست می‌باشد، چاهک‌های ۲ تا ۲۴ مربوط به بررسی HLA-A ، چاهک‌های ۲۵ تا ۷۲ مربوط به بررسی HLA-B و چاهک‌های ۷۳ تا ۹۶ مربوط به بررسی HLA-DRB1 هستند. بر طبق دستوالعمل کیت، روند تکثیر آلل‌های HLA-A,-B,-DRB1 طی شد.

سپس الکتروفورز محصول واکنش زنجیره‌ای پلیمراز توسط بافر TBE1x انجام شد. پس از اتمام مرحله الکتروفورز، با استفاده از دستگاه ژل داک از ژل تصویربرداری انجام شد و تصاویر به دست آمده توسط نرم‌افزار TBG (Morgan^{TM} SSPal HLA Typing Analysis) Software نسخه ۲/۳ آنالیز شدند(شکل ۱). بدین طریق آلل های HLA-A,-B,-DRB1 گروه‌های هدف تعیین گشت. پس از اتمام مراحل آزمایشگاهی به منظور بررسی تفاوت فراوانی هر یک از آلل‌های HLA-A,-B,-DRB1 ، در میان گروه بیماران AML و گروه کنترل سالم از آزمون مربع کای استفاده شد. در بررسی وجود رابطه بین آلل‌های HLA-A,-B,-DRB1 ، گروه بیمار با گروه کنترل سالم، نسبت شانس ابتلا(OR) و فاصله اطمینان آن ۹۵٪ (CI) بوده و $p = ۰/۰۵$ یا کمتر از آن معنادار در نظر گرفته شد. تمامی این محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.



شکل ۱: تصویر به دست آمده از الکتروفورز محصول واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

یافته‌ها

لوکوس HLA-A:

در مطالعه لوکوس HLA-A به منظور بررسی آلل‌های مستعدکننده برای بیماری AML ،آلل HLA-A*11 با فراوانی ۱۹ مورد(۲۸/۸٪) در بیماران و ۹۲ مورد (۱۷٪) در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

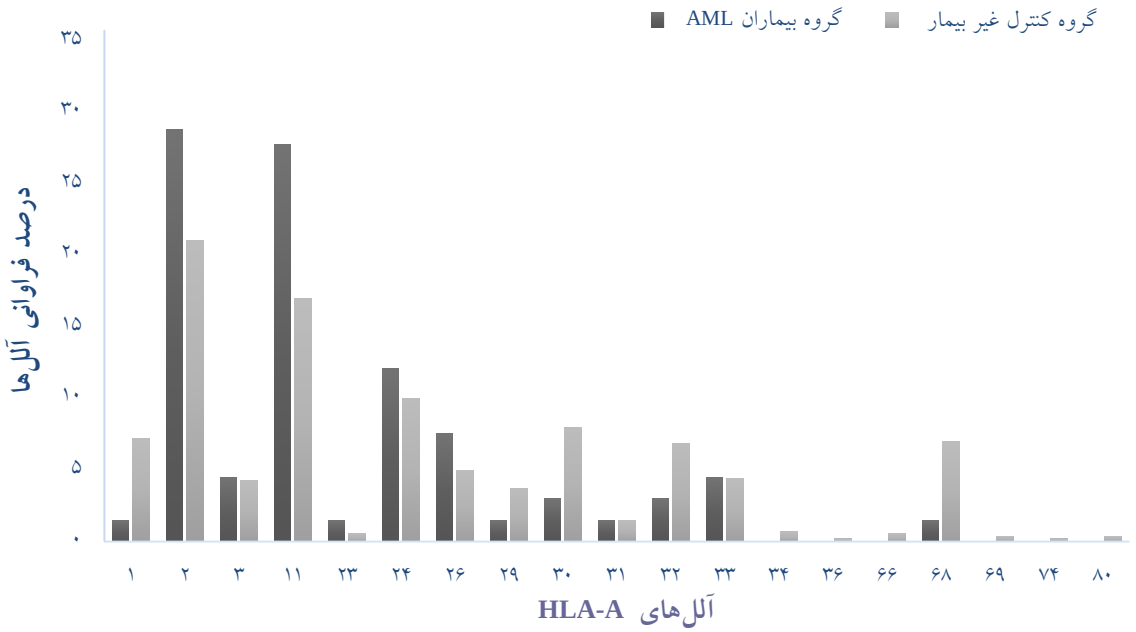
گروه کنترل سالم بـا p= ۰/۰۲ ، OR=۱/۹۷ و ۱/۱۰–۳/۵۱ = ٪۹۵ CI بـه عنـوان آلـل مسـتعدکننده معنـادار در ابـتلا بـه بیماری AML ، شناخته شد.

در بررسی آلل‌هـای محافظـت‌کننـده در برابـر بیمـاری AML، آلل محافظت کننده معناداری در برابر بیماری یافت نشد. در این لوکوس آلل HLA-A*01 با فراوانی ۱ مورد در بیماران (۱/۵٪) و ۳۹ مورد (۷/۲٪) در گـروه کنتـرل سـالم بـا p=۰/۰۸ ، OR = ۰/۱۹ و ۰/۰۳–۱/۴۶ = ٪۹۵ CI و هـم چنـین آلـل HLA-A*68 بـا فراوانـی ۱ مـورد در بیمـاران (۱/۵٪) و ۳۸ مورد (۷/۲٪) در گروه کنتـرل سـالم بـا ۰/۰۸ =p ، ۰/۲۰ = OR و ۰/۰۳–۱/۵۱ = ٪۹۵ CI به نظر می‌رسند که کاهش فراوانی محسوسـی نسـبت بـه سـایر آلـل‌هـا در بیماران دارند ولی این تفاوت‌ها معنادار نبودند(جـدول ۱ و نمودار ۱).

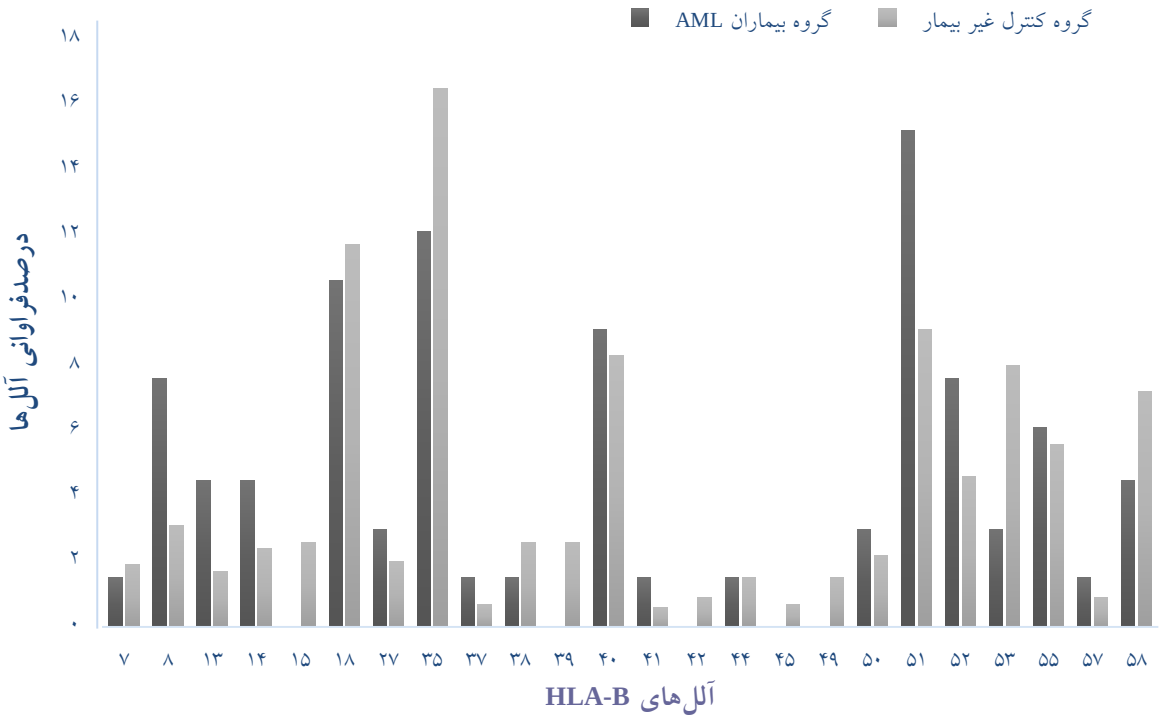
جدول ۱: بررسی آلل‌های لوکوس HLA-A گروه بیمار و گروه کنترل سالم

HLA-A	بیماران(۳۳ نفر)		گروه کنترل سالم(۲۷۰ نفر)		شانس ابتلا	فاصله اطمینان ٪۹۵	p value
	آلل(۶۶)	درصد	آلل(۵۴۰)	درصد	OR	CI	P*
۰۱	۱	۱/۵	۳۹	۷/۲۰	۰/۱۹	۰/۰۳–۱/۴۶	۰/۰۸
۰۲	۱۹	۲۸/۸	۱۱۴	۲۱/۱۰	–	–	–
۰۳	۳	۴/۵	۲۳	۴/۳۰	–	–	–
۱۱	۱۹	۲۸/۸	۹۲	۱۷	۱/۹۷	۱/۱۰–۳/۵۱	۰/۰۲
۲۳	۱	۱/۵	۳	۰/۶۰	–	–	–
۲۴	۸	۱۲/۱۰	۵۴	۱۰	–	–	–
۲۶	۵	۷/۶۰	۲۷	۵	–	–	–
۲۹	۱	۱/۵	۲۰	۳/۷۰	–	–	–
۳۰	۲	۳	۴۳	۸	–	–	–
۳۱	۱	۱/۵	۸	۱/۵۰	–	–	–
۳۲	۲	۳	۳۷	۶/۹	–	–	–
۳۳	۳	۴/۵	۲۴	۴/۴۰	–	–	–
۳۴	۰	۰	۴	۰/۷۰	–	–	–
۳۶	۰	۰	۱	۰/۲۰	–	–	–
۶۶	۰	۰	۳	۰/۶۰	–	–	–
۶۸	۱	۱/۵	۳۸	۷	۰/۲۰	۰/۰۳–۱/۵۱	۰/۰۸
۶۹	۰	۰	۲	۰/۴۰	–	–	–
۷۴	۰	۰	۱	۰/۲۰	–	–	–
۸۰	۰	۰	۲	۰/۴۰	–	–	–

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]



نمودار ۱: مقایسه آلل‌های لوکوس HLA-A گروه بیمار با گروه کنترل سالم



نمودار ۲: مقایسه آلل‌های لوکوس HLA-B گروه بیمار با گروه کنترل سالم

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

جدول ۲: بررسی آلل‌های لوکوس HLA-B گروه بیمار و گروه کنترل سالم

HLA-B	بیماران(۳۳ نفر)		گروه کنترل سالم(۲۷۰ نفر)		شانس ابتلا	فاصله اطمینان ٪۹۵	p value
	آلل(۶۶)	درصد	آلل(۵۴۰)	درصد	OR	CI	P*
۰۷	۱	۱/۵	۱۰	۱/۹۰	–	–	–
۰۸	۵	۷/۶۰	۱۷	۳/۱۰	۲/۸۱	۰/۸۹–۷/۰۸	۰/۰۷
۱۳	۳	۴/۵	۹	۱/۷۰	–	–	–
۱۴	۳	۴/۵	۱۳	۲/۴۰	–	–	–
۱۵	۰	۰	۱۴	۱۱/۷	–	–	–
۱۸	۷	۱۰/۶	۶۳	۲	–	–	–
۲۷	۲	۳	۱۱	۱۶/۵	–	–	–
۳۵	۸	۱۲/۱۰	۸۹	۰/۷۰	–	–	–
۳۷	۱	۱/۵	۴	۲/۶۰	–	–	–
۳۸	۱	۱/۵	۱۴	۲/۶۰	–	–	–
۳۹	۰	۰	۴۵	۸/۳۰	–	–	–
۴۰	۶	۹/۱	۳	۰/۶۰	–	–	–
۴۱	۱	۱/۵	۵	۰/۹۰	–	–	–
۴۲	۰	۰	۸	۱/۵۰	–	–	–
۴۴	۱	۱/۵	۴	۰/۷۰	–	–	–
۴۵	۰	۰	۸		–	–	–
۴۹	۰	۰	۸	۱/۵۰	–	–	–
۵۰	۲	۳	۱۲	۲/۲۰	–	–	–
۵۱	۱۰	۱۵/۲	۴۹	۹/۱۰	۱/۷۹	۰/۸۶–۳/۷۳	۰/۱۲
۵۲	۵	۷/۶۰	۲۵	۴/۶۰	–	–	–
۵۳	۲	۳	۴۳	۸	۰/۳۶	۰/۸۵–۱/۵۲	۰/۱۵
۵۵	۴	۶/۱	۳۰	۵/۶۰	–	–	–
۵۷	۱	۱/۵	۵	۰/۹۰	–	–	–
۵۸	۳	۴/۵	۳۹	۷/۲۰	–	–	–

لوکوس HLA-B:

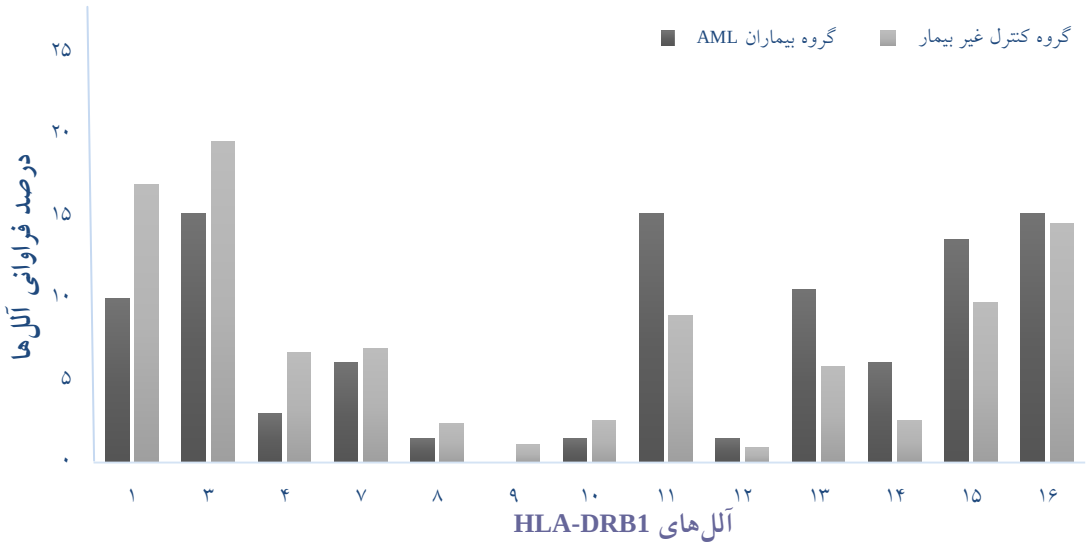
در مطالعه لوکوس HLA-B به منظور بررسی آلل‌های مستعدکننده برای بیماری AML ، آلل مستعد کننده معناداری یافت نشد. در این لوکوس آلل HLA-B*08 با فراوانی ۵ مورد در بیماران (۷/۶٪) و ۱۷ مورد (۳/۱٪) در گروه کنترل سالم با p=۰/۰۷ ، OR=۲/۸۱ و ۷/۰۸–۰/۸۹ = ٪۹۵ CI و هم چنین آلل HLA-B*51 با فراوانی ۱۰ مورد در بیماران(۱۵/۲٪) و ۴۹ مورد (۹/۱٪) در گروه کنترل سالم با p=۰/۱۲ ، OR=۱/۷۹ و ۳/۷۳–۰/۸۶ = ٪۹۵ CI به نظر می‌رسند که افزایش فراوانی محسوسی نسبت به سایر آلل‌ها در بیماران دارند ولی این تفاوت‌ها معنادار نبودند.

در بررسی آلل‌های محافظت کننده در برابر بیماری AML در لوکوس HLA-B ، آلل معناداری یافت نشد. هر چند که آلل HLA-B*53 با فراوانی ۲ مورد در بیماران (۳٪) و ۴۹ مورد (۹/۱٪) در گروه کنترل سالم با p=۰/۱۵ ، OR=۰/۳۶ و ۱/۵۲–۰/۸۵ = ٪۹۵ CI به نظر می‌رسد که

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

جدول ۳: بررسی آلل‌های لوکوس HLA-DRB1 گروه بیمار و گروه کنترل سال

HLA-DRB1	بیماران(۳۳ نفر)		گروه کنترل سالم(۲۷۰ نفر)		شانس ابتلا	فاصله اطمینان(۹۵٪)	p value
	آلل(۶۶)	درصد	آلل(۵۴۰)	درصد	OR	CI	P*
۰۱	۷	۱۰	۹۲	۱۷	۰/۵۸	۰/۲۶–۱/۳۱	۰/۱۸
۰۳	۱۰	۱۵/۲	۱۰۶	۱۹/۶۰	–	–	–
۰۴	۲	۳	۳۶	۶/۷۰	–	–	–
۰۷	۴	۶/۱	۳۸	۷	–	–	–
۰۸	۱	۱/۵	۱۳	۲/۴۰	–	–	–
۰۹	۰	۰	۶	۱/۱۰	–	–	–
۱۰	۱	۱/۵	۱۴	۲/۶۰	–	–	–
۱۱	۱۰	۱۵/۲	۴۸	۹	۱/۸۳	۰/۸۸–۳/۸۲	۰/۱۰
۱۲	۱	۱/۵	۵	۰/۹۰	–	–	–
۱۳	۷	۱۰/۶	۳۲	۵/۹۰	–	–	–
۱۴	۴	۶/۱	۱۴	۲/۶۰	–	–	–
۱۵	۹	۱۳/۶۰	۵۳	۹/۸۰	–	–	–
۱۶	۱۰	۱۵/۲	۷۹	۱۴/۶۰	–	–	–
۴۹	۰	۰	۸	۱/۵۰	–	–	–
۵۰	۲	۳	۱۲	۲/۲۰	–	–	–
۵۱	۱۰	۱۵/۲	۴۹	۹/۱۰	۱/۷۹	۰/۸۶–۳/۷۳	۰/۱۲
۵۲	۵	۷/۶۰	۲۵	۴/۶۰	–	–	–
۵۳	۲	۳	۴۳	۸	۰/۳۶	۰/۸۵–۱/۵۲	۰/۱۵
۵۵	۴	۶/۱	۳۰	۵/۶۰	–	–	–
۵۷	۱	۱/۵	۵	۰/۹۰	–	–	–
۵۸	۳	۴/۵	۳۹	۷/۲۰	–	–	–



نمودار ۳: مقایسه آلل‌های لوکوس HLA–DRB1 گروه بیمار با گروه کنترل سالم

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

کاهش فراوانی محسوسی نسبت به سایر آلل‌ها در بیماران دارد ولی این تفاوت معنادار نبود(نمودار ۲ و جدول ۲).

لوکوس HLA-DRB1 :

در مطالعه لوکوس HLA-DRB1 به منظور بررسی آلل‌های مستعدکننده برای بیمار AML ، آلل مستعدکننده معناداری یافت نشد. در این لوکوس آلل HLA- DRB1*11 با فراوانی ۱۰ مورد در بیماران (۱۵/۲٪) و ۴۸ مورد (۸/۹٪) در گروه کنترل سالم با p= ۰/۱۰ ، OR=۱/۸۳ و ۳/۸۲–۰/۸۸ = ۹۵٪ CI به نظر می‌رسد که افزایش فراوانی محسوسی نسبت به سایر آلل‌ها در بیماران دارد ولی معنادار نشد.

در بررسی آلل‌های محافظت کننده در برابر بیماری AML در لوکوس HLA-DRB1 ، آلل معناداری دیده نشد. این در حالی است که آلل HLA- DRB1*01 با فراوانی ۷ مورد در بیماران (۱۰/۶٪) و ۴۹ مورد (۱۷٪) در گروه کنترل سالم با p= ۰/۱۸ ، OR=۰/۵۸ و ۱/۳۱–۰/۲۶ = ۹۵٪ CI به نظر می‌رسد که کاهش فراوانی محسوسی نسبت به سایر آلل‌ها در بیماران دارد ولی این تفاوت معنادار نبود(جدول ۳ و نمودار ۳).

بحث

اولین مطالعه پیرامون ارتباط بین اختلالات هماتولوژی و MHC در سال ۱۹۶۴ توسط لیلی و همکارانش بر روی گونه‌های مختلف موش مبتلا به لنفوما انجام شد(۲۲). پس از آن نیز مطالعه‌ها برروی گونه‌های موشی توسط تنانت و همکارانش ادامه یافت ولوکوس H-2 به عنوان فاکتور مستعد کننده به بدخیمی‌های هماتولوژیک در موش معرفی شد(۲۳). در سال ۱۹۶۷ اولین مطالعه ارتباط بین بدخیمی‌های هماتولوژیک انسان و HLA توسط آمیل و همکارانش انجام شد که به بررسی ایمنوژنتیک بیماران مبتلا به ALL پرداختند. در این مطالعه فراوانی HLA-A*02 در بیماران بیشتر از سایر آلل‌ها بود(۲۴). در طی این ۵۰ سال مطالعه‌های مختلفی پیرامون ارتباط آلل‌های کلاس‌های مختلف HLA با بیماری AML در جریان بوده ولی در بسیاری از آن‌ها از روش سرولوژی برای تعیین آنتی‌ژن‌های HLA استفاده شده است. به دلیل هم خوانی بیشتر تحقیقات با یکدیگر در این بخش سعی شده به بررسی مطالعه‌هایی که به روش مولکولار انجام شده‌اند پرداخته شود.

در سال ۲۰۰۲ گوانس و همکارانش در بررسی آلل‌های HLA کلاس I و II ۱۵۰بیمار AML در انگلستان، ارتباط معنادار میان بیماری و آلل‌های HLA نیافتند(۲۵). با توجه به نتایج بررسی حاضر، به دست آمدن چنین نتایجی دور از ذهن نیست چرا که از بین آلل‌های HLA کلاس I وII مطالعه اخیر نیز تنها آلل HLA-A*11 معنادار بود.

در سال ۲۰۰۶ صراف نژاد وهمکارانش به بررسی آلل‌های HLA کلاس II بیماران AML در ایران پرداختند و آلل HLA-DRB1*11 را به عنوان عامل مستعد کننده در بیماران معرفی نمودند(۲۶). در نتایجی هم که در این مطالعه به دست آمده، HLA- DRB1*11 در گروه بیماران افزایش فراوانی داشت ولی در مقایسه با گروه کنترل معنادار نبود، ممکن است تعداد کم بیماران مطالعه شده در این ارزیابی، علت این امر باشد.

در سال ۲۰۱۳ فرنانداز ـ تورز وهمکارانش در مطالعه آلل‌های HLA کلاس I بیماران AML در مکزیک، آلل HLA-B*27 را به عنوان فاکتور ژنتیکی مستعد کننده و آلل‌های HLA-B*15 و HLA-B*40 را به عنوان فاکتورهای ژنتیکی مقاومت دهنده در برابر AML معرفی کرده‌اند(۲۷). نکته جالب مقایسه پژوهش فوق با مطالعه انجام شده این است که از آلل HLA-B*15 حتی یک مورد هم در بیماران کرمانی دیده نشد، شاید بتوان آن را به عنوان عامل مقاومت دهنده بررسی کرد هر چند که به علت فراوانی کم HLA-B*15 در گروه کنترل سالم، این ارتباط معنادار نبود.

مقایسه مطالعه‌هایی که پیش از این انجام شده با مطالعه اخیر بیانگر یک سری تفاوت در نتایج می‌باشد که اشاره به ۲ نکته مهم در این بین می‌تواند راه‌گشا باشد: اول این که با توجه به گستردگی آلل‌های HLA کلاس I و II به علت پلی‌مورفیسم فراوان آن‌ها و تنوع ژنتیکی متفاوت گسترش آلل‌های HLA در میان اقوام و نژادهای مختلف جهان رسیدن به نتایج یکسان دشوار است، دوم این که فاکتورهای متعدد محیطی و ژنتیکی در ایجاد بیماری AML نقش دارند و نمی‌توان یک عامل را صرفاً به عنوان دلیل

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

بیماری در نظر گرفت.

با توجه به شرایط فوق نکته قابل تامل دیگر این است که در تمام مطالعه‌های انجام شده تا کنون هیچ یک از محققان پس از اعلام نتیجه نهایی و عنوان کردن آلل‌های مستعد کننده و یا مقاومت دهنده به بیماری AML در مطالعه خود، اشاره‌ای به چگونگی و مکانیسم اثر آن آلل در استعداد ابتلا و یا مقاومت به دست آمده نداشته‌اند. به هرحال ارتباط بین بیماری‌های سرطانی و آلل‌های HLA ارتباط ضعیفی است ولی ارتباط آلل‌های HLA با عوامل سرطان‌زای دیگر مثل بیماری‌های عفونی، ارتباط به مراتب قوی‌تری می‌باشد. یکی از این عوامل عفونی که می‌تواند موجب بدخیمی‌های هماتولوژیک شود، ویروس اپشتاین بار (EBV) می‌باشد. بررسی‌های ایمنولوژیک در مورد این ویروس نشان می‌دهد که آنتی‌ژن‌های پروتئینی ویروس توسط سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن(APC) شناسایی شده و به منظور عرضه در سطح سلول در اختیارسیستم HLA قرار می‌گیرند. در این میان زمانی که فرد مبتلا دارای HLA-A*11 باشد، ویروس اپشتاین بار منجر به خاموش شدن این آلل و عدم عرضه مناسب آن به سطح سلول شده در نتیجه لنفوسیت T سایتوتوکسیک قادر به شناسایی EBV نیست و به علت همین نقص در ایمنی سلولی، واکنش مناسبی بر علیه ویروس دیده نمی‌شود(۲۹، ۲۸). این توانایی در خاموش کردن سیستم ایمنی بدن موجب می‌شود که ویروس در بدن افراد دارای HLA-A*11 فعال باقی بماند که خود عاملی در استعداد ابتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک محسوب می‌شود.

لازم به ذکر است که EBV ، یکی از عوامل مهم در ایجاد لنفوم بورکیت، سرطان بینی و گلو، لنفوم پس از پیوند کلیه، برخی سرطان‌های لنفاوی و بیماری هوچکین می‌باشد(۳۰). درمان هریک از بیماران مذکور با داروهای شیمی درمانی شدید به خصوص در مواردی که درمان بیمار با عوامل آلکیله کننده یا مهارکننده‌های توپوایزومراز II صورت گرفته است، از جمله مهم‌ترین عوامل ایجاد بیماری AML به شمار می‌رود. علاوه بر این، EBV به عنوان یک ویروس DNA دار سرطان‌زا می‌تواند به شکل غیر مستقیم موجب بیماری AML گردد(۳۱).

نتیجه‌گیری

در مطالعه اخیر آلل HLA-A*11 در بیماران AML دارای فراوانی معنادار بیشتر نسبت به گروه کنترل سالم بود از این رو ممکن است وجود HLA-A*11 در بیماران AML فاکتور مستعد کننده ژنتیکی برای ابتلا به این بیماری باشد.

تشکر و قدردانی

از مدیریت و پرسنل آزمایشگاه ایمنوژنتیک کلینیک تخصصی و فوق تخصصی جوادالائمه(ع) وپزشکان محترم بخش انکولوژی بیمارستان باهنر دانشگاه علوم پزشکی کرمان که به ما در جهت پیشبرد این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر را داریم.

References :

1- Middleton D. History of DNA typing for the human MHC. Rev Immunogenet 1998; 1(2): 135-56.
2- Johnson A, Katovich Hurley C, Hartzman R. Human leukocyte antigen (HLA): the major histocompatibility complex of human and transplantation Immunology. In: McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19th ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1996. p. 969.
3- Abbas AK, Litchman AH, Pillai AL. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 107-11.
4- Abbas AK, Litchman AH, Pillai AL. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014. p. 107-37.
5- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. Cell 2011; 144(5): 646-74.
6- Burnet F. The concept of immunological surveillance. Prog Exp Tumor Res 1970; 13: 1-27.
7- Abdel-Wahab O, Levine RL. Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia. Blood 2013; 121(18): 3563-72.
8- Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps Th, Prchal J, Seligsohn U. Williams Hematology. 8th ed. China: McGraw-Hill Education; 2010. p. 3563-72.
9- Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relationship: a paper from the 2008 william beaumont hospital symposium on molecular pathology. J Mol Diagn 2009; 11(5): 371-80.
10- Deeg H, Socie G, Schoch G, Henry-Amar M, Witherspoon R, Devergie A, *et al*. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood 1996; 87(1): 386-92.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

11- Dror Y, Freedman MH. Shwachman–diamond syndrome. Br J Haematol 2002; 118(3): 701-13.
12- Chitambar CR, Robinson WA, Glode LM. Familial leukemia and aplastic anemia associated with monosomy 7. Am J Med 1983; 75(5): 756-62.
13- Dorak M, Owen G, Galbraith I, Henderson N, Webb D, Mills K, *et al*. Nature of HLA-associated predisposition to childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1995; 9(5): 875-8.
14- Posthuma E, Falkenburg J, Apperley J, Gratwohl A, Roosnek E, Hertenstein B, *et al*. HLA-B8 and HLA-A3 coexpressed with HLA-B8 are associated with a reduced risk of the development of chronic myeloid leukemia. Blood 1999; 93(11): 3863-5.
15- Dorak MT, Lawson T, Machulla HK, Darke C, Mills KI, Burnett AK. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1999; 94(2): 694-700.
16- Khamaganova E, Aleschenko S, Murashova L, Zaretskaya Y. Immunogenetic Factors of Predisposition to Blood Malignancies in Russian Population. Russ J Immunol 2001; 6(3): 265-70.
17- Posthuma E, Falkenburg J, Apperley J, Gratwohl A, Hertenstein B, Schipper R, +. HLA-DR4 is associated with a diminished risk of the development of chronic myeloid leukemia (CML). Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Registry. Leukemia 2000; 14(5): 859-62.
18- Pawelec G, Wagner W. Is HLA-DR4 or the HLA-DRB1*0402 allele associated with decreased risk for CML? Leukemia 2001; 15(1): 192-3.
19- Nourizadeh M, Masoumi F, Memarian A, Alimoghaddam K, Moazzeni SM, Yaghmaie M, *et al*. *In vitro* induction of potent tumor-specific cytotoxic T lymphocytes using TLR agonist-activated AML-DC. Target Oncol 2014; 9(3): 225-37.
20- Oliver R, Pillai A, Klouda P, Lawler SD. HLA linked resistance factors and survival in acute myelogenous leukemia. Cancer 1977; 39(6): 2337-41.
21- Von Fliedner VE, Merica H, Jeannet M, Barras C, Feldges A, Imbach P, *et al*. Evidence for HLA-linked susceptibility factors in childhood leukemia. Hum Immunol 1983; 8(3): 183-93.
22- Lilly F, Boyse E, Old LJ. Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. Lancet 1964; 284(7371): 1207-9.
23- Tennant JR. Susceptibility and resistance to viral leukemogenesis in the mouse. II. Response to the virus relative to histocompatibility factors carried by the prospective host. J Natl Cancer Inst 1965; 34(5): 633-41.
24- Amiel JL, Curtoni ES, Mattiuz PL, Tosi MR. Histocompatibility testing. Munksgaard: Copenhagen; 1967. p. 79-81.
25- Gowans D, O'Sullivan A, Rollinson S, Roddam P, Groves M, Fegan C, *et al*. Allele and haplotype frequency at human leucocyte antigen class I/II and immunomodulatory cytokine loci in patients with myelodysplasia and acute myeloid leukaemia: in search of an autoimmune aetiology. Br J Haematol 2002; 117(3): 541-5.
26- Sarafnejad A, Khosravi F, Alimoghadam K, Dianat S, Ansaripour B, Moradi B, *et al*. HLA class II allele and haplotype frequencies in Iranian patients with acute myelogenous leukemia and control group. Iran J Allergy Asthma Immunol 2006; 5(3): 115-20.
27- Fernández-Torres J, Flores-Jiménez D, Arroyo-Pérez A, Granados J, López-Reyes A. HLA-B* 40 allele plays a role in the development of acute leukemia in Mexican population: a case-control study. Biomed Res Int 2013; 2013: 705862.
28- Loh J, Popkin DL, Droit L, Braaten DC, Zhao G, Zhang X, *et al*. Specific mutation of a gammaherpesvirus-expressed antigen in response to CD8 T cell selection *in vivo*. J Virol 2012; 86(5): 2887-93.
29- Midgley R, Bell A, Yao Q, Croom-Carter D, Hislop A, Whitney B, *et al*. HLA-A11-restricted epitope polymorphism among Epstein-Barr virus strains in the highly HLA-A11-positive Chinese population: incidence and immunogenicity of variant epitope sequences. J Virol 2003; 77(21): 11507-16.
30- Dolcetti R, Frisan T, Sjöberg J, De Campos-Lima PO, Pisa P, De Re V, *et al*. Identification and characterization of an Epstein-Barr virus-specific T-cell response in the pathologic tissue of a patient with Hodgkin's disease. Cancer Res 1995; 55(16): 3675-81.
31- Gerhartz HH, Bartram CR, Raghavachar A, Schmetzer H, Clemm C, Wilmanns W, *et al*. Spontaneous Epstein-Barr virus transformed B-cell line sharing the identical immunoglobulin gene rearrangement with acute myeloid leukemia. Blood 1989; 73(3): 684-7.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2015; 12(3): 233-243

Original Article

Association of alleles and haplotypes of HLA-A,-B,-DRB1 patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) in Kerman province

Ehsan M.[1,2], Abroun S.[1], Anjomshoaa A.[2], Rezapour M.[3], Rezaei Z.[2]

[1]*Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.*
[2]*Faculty of Medical Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.*
[3]*Faculty of Math & Computer of Shahid Bahonar University, Kerman, Iran*

Abstract

Background and Objectives

HLA system plays a key role in the cancer cells'escape from the immune surveillance. AML is a cancer of the myeloid lines of blood cells, characterized by the rapid growth of abnormal white blood cells in the bone marrow. Several studies worldwide have investigated the association of AML with alleles of HLA. This study was performed to assess the association between alleles of HLA-A, -B,-DRB1 with AML patients in Kerman province of Iran.

Materials and Methods

In the present case control study, alleles of HLA-A, -B, -DRB1 were molecularly typed using PCR-SSP technique in 33 AML patients and 270 healthy individuals unrelated with patients in province of Kerman, Iran. Finally, the data analysis was performed using χ^2 and SPSS 19.

Results

In this study, allelic frequency rates of HLA-A*11 in patient and control groups were 28.8% (19 cases) and 17% (92 cases), respectively; it indicates a significantly positive association between the presence of this allele and AML illness (p = 0.02, OR = 1.97 and CI (95%) = 1.10-3.51).

Conclusions

The presence of HLA-A* 11 in AML patients may be a predisposing factor for this disease to develop.

Key words: Acute Myeloid Leukemia, HLA-A, HLA DRB1, Allele Frequency

Received: 1 Feb 2015
Accepted: 24 May 2015

Correspondence: Abroun S., PhD of Hematology. Associate Professor of Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University.
P.O.Box: 14155-331, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82883860; Fax : (+9821) 82884507
E-mail: *abroun@modares.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-28]