

زیر گروه های HLA-B27 و پیامدهای آنها در بیماری زایی اسپوندیلیت آنکیلوزان

اسپوندیلیت آنکیلوزان¹ AS یا روماتیسم ستون فقرات، بیماری از گروه آرتريت ها می باشد و آرتريت اسپوندیلیت SPA² نیز خوانده می شود. ارتباط قوی بین بیان HLA-B27³ و ایجاد بیماری AS وجود دارد، و این بیماری لگن و ستون فقرات را درگیر می کند. ارتباط بین بیماری AS و HLA-B27 در مطالعات SPA بسیار مهم می باشد. در حقیقت از آنجایی که بیماری زایی سه بیماری؛ AS، IBD⁴ یا روده تحریک پذیر و پسوریازیس مشابه است، در نتیجه احتمال اینکه همزمان در خانواده های مستعد رخ دهند، وجود دارد. HLA-B27، عضوی از کمپلکس سازگاری بافت اصلی⁵ MHC کلاس I می باشد، که ۱۶۷ زیرگروه دارد. بیشتر اختلافات بین این زیرگروه ها در آمینواسیدهایی که توسط اگزون ۲ و ۳ کد شده اند، دیده می شوند. شایع ترین زیرگروه در سراسر دنیا HLA-B27:05 می باشد. از این رو، به عنوان زیرگروه نیایی HLA-B27 به شمار می آید. ژن آمینوپپتید ۱ شبکه آندوپلاسمی⁶ ERAP1⁷، دومین ژن قوی مرتبط با AS، بعد از HLA-B27 می باشد. هتروژنیسیته یا ناهمگونی قابل توجهی در ال های HLA-B27 یا همان زیرگروه های HLA دیده می شود. ۱۶۷ زیرگروه HLA-B27 در یک یا تعداد بیشتری از توالی آمینواسیدی با یکدیگر تفاوت دارند. رایج ترین زیرگروه، شامل ۳۱ ال (HLA-B27:05:02 تا HLA-B27:05:32) می باشد. HLA-B27:05:01 به علت شباهت آن با HLA-B27:05:02 حذف شده است. HLA-B27:05:02 شایع ترین ال توزیع شده از ال های HLA-B27 در دنیا می باشد، و به عنوان نیای ال های HLA-B27 در طی تکامل انتخاب شده است.

در پاسخ به این سوال که کدام ویژگی HLA-B27 نقش اصلی برای مستعد شدن به AS دارد، چندین تئوری ارائه شده است. فرضیه پپتید آرتروژنیک می گوید که پپتیدهای آنتی ژنیک خاصی، با منشاء خارجی یا درون سلولی وجود دارند، که منجر به بیماری AS می شوند. براساس این نظریه، AS همراه با زیرگروه های HLA-B27 می تواند به پپتیدهای آنتی ژنی خاصی متصل شوند. پس از آن، فعالیت HLA-B27 منحصر به T سایتوتکسیک شده و پاسخ ایمنی که به دنبال این فعالیت ایجاد می شود، ممکن است منجر به AS شود. تنوع ژنتیکی در نواحی کدکننده زیرگروه های HLA-B27، عموماً در توالی های اینترونی و یا تنظیمی رخ می دهند، و بسیاری از تغییراتی که در جهش های نامشخص (بدمعنی و بی معنی) ایجاد شده است، منجر به تفاوت در پروتئین ها می شوند. همچنین، SNP ها هم که توانایی تغییر بیان ژن را دارند، ممکن است در این امر دخیل بوده و حائز اهمیت باشند. همچنین نقش دیمربزاسیون زنجیره سنگین HLA-B27 در بیماری زایی AS نیز مطرح شده است. این همودیمرها علت از دست دادن ساختار فضایی صحیح HLA-B27 در ER (شبکه آندوپلاسمی) رخ می دهند، و اجتماع این پروتئین ها که دارای ساختار فضایی صحیح خود نمی باشند، منجر به استرس⁸ ER و پاسخ التهابی بین سلولی می شود، که ممکن است در تشدید علائم AS موثر باشند.

ژن ERAP1 به عنوان دومین ژن قوی مرتبط با AS پس از HLA-B27 مطرح است. ERAP1 باهم مسئول ۷۰٪ از خطرات ژنتیکی تشدید کننده ابتلا به AS می باشند. نقش ERAP1 پیرایش پپتیدها در ER و تبدیل آنها به پلی پپتیدهایی با طول مناسب (معمولاً ۱۰-۸) بوده و برای اتصال توسط مولکول های MHC کلاس I (شامل HLA-B27) موثر می باشند.

برگرفته از N. Dashi et al. HLA-B*27 subtypes and their implications in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Gene 670 (2018) 15–21

¹ Ankylosing spondylitis

² Spondyloarthritis

³ Human Leukocyte Antigen

⁴ Inflammatory bowel disease

⁵ Major Histocompatibility Complex

⁶ Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1

⁷ Single Nucleotide Polymorphism

⁸ Endoplasmic Reticulum