بررسی پلی مورفیسم آلل های HLA-DRB,DQA1,DQB1 در بیماران هپاتیت B مزمن در مقایسه با افراد سالم به روش PCR-SSP

سید صادق بنی عقیل[۱]
عبدالفتاح صراف نژاد[۱]
علی اکبر امیر زرگر[۲*]
فریده خسروی[۲]
بیتا انصاری پور[۲]
بتول مرادی[۲]
شهین درخوش[۲]
بهروز نیک بین[۲]

۱- گروه ایمونولوژی
۲- مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک

دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: عفونت مزمن با ویروس هپاتیت Hepatitis B Virus (HBV) B طیف وسیعی از بیماران، شامل ناقلین بدون علامت، هپاتیت حاد، هپاتیت مزمن و سیروز کبدی را در برمی‌گیرد. از علل ایجادکننده عفونت مزمن هپاتیت B می‌توان فاکتورهای ویرولانس ویروس، فاکتورهای ایمونولوژیک و ژنتیک میزبان را نام برد. از مهمترین فاکتورهای ژنتیکی میزبان آنتی‌ژنهای HLA می‌باشند و ارتباط آنتی‌ژنهای HLA با هپاتیت مزمن نشان داده شده است. در این مطالعه فراوانی آللهای HLA در گروه شاهد و کنترل مورد بررسی و مقایسه آماری قرار گرفته‌اند.

روش بررسی: این مطالعه به‌صورت تحلیلی و به روش Case-Control انجام گرفته است. در این بررسی تعداد ۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن از نژاد ترکمن که حداقل شش ماه HBsAg مثبت بودند و ۶۵ نفر گروه کنترل سالم ترکمن (اهدا کننده سالم) انتخاب شدند و آللهای HLA کلاس دو ($DRB, DQA_1 DQB_1$) با روش PCR – SSP تعیین گردید.

یافته‌ها: فراوانی آلل $HLA–DRB_1*0301$ (P=۰/۰۰۰)، $HLA–DQB_1*0604$ (P=۰/۰۰۰) و $HLA–DQA_1*0501$ (P=۰/۰۳۲) در بیماران به‌طور معنی‌داری از گروه کنترل بیشتر بوده است در حالی که فراوانی آلل‌های $HLA–DRB_1*1301$ (P=۰/۰۰۹)، $HLA–DRB_1*1501$ (P=۰/۰۰۷)، $HLA–DQA_1*0401$ (P=۰/۰۰۰)، $HLA–DQB_1*0401$ (P=۰/۰۱۶) و DQA_1*0102 (P=۰/۰۰۸) در گروه کنترل بیشتر بوده است.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان می‌دهد که احتمالاً برخی از آللهای HLA – Class II در استعداد ابتلا به هپاتیت B مزمن و برخی دیگر، در پیشگیری از مزمن شدن بیماری نقش بارزی داشته باشند.

کلمات کلیدی: پلی مورفیسم، HLA، هپاتیت B مزمن.

*نویسنده مسئول
نشانی: تهران، هیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک
تلفن تماس: ۶۴۴۳۲۴۶۵
پست الکترونیک: amirzargar_ali@yahoo.com

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]

مقدمه

هپاتیت ویروسی یک بیماری با علل گوناگون است که اولین بار در قرن پنجم قبل از میلاد شرح داده شده است.[۱] اصطلاح هپاتیت B به‌وسیله Maccallum در سال ۱۹۴۷ پیشنهاد شد و در سال ۱۹۷۳ به‌وسیله سازمان بهداشت جهانی پذیرفته شد. هپاتیت به‌معنای التهاب و تورم کبد می‌باشد، از عوامل ایجادکنندهٔ هپاتیت می‌توان به بیماری‌های متابولیکی، داروها، سموم، الکل، هپاتیت اتوایمیون و ویروسی اشاره کرد، از مهمترین عوامل ویروسی در هپاتیت مزمن می‌توان ویروس هپاتیت B (HBV) را نام برد.[۲] هپاتیت ناشی از HBV یکی از مشکلات بهداشتی- درمانی عمده در جهان است، تقریباً دو میلیارد نفر از جمعیت جهان یعنی یک سوم از مردم جهان سابقه ابتلا به عفونت هپاتیت B را نشان می‌دهند. تخمین زده می‌شود که پنج تا ده درصد این افراد یعنی حدود ۳۵۰ میلیون نفر از افراد آلوده، به هپاتیت مزمن مبتلا هستند.[۳و۴] این بیماران علاوه بر خطر انتقال عفونت به دیگران، خود نیز در معرض سیروز و کارسینومای هپاتوسلولار می‌باشند.[۵] سازمان بهداشت جهانی تخمین زده که سالانه تقریباً ۱/۵ میلیون نفر در جهان از این بیماری می‌میرند.[۶] هپاتیت B مزمن یک بیماری واگیردار با عفونت بالا می‌باشد. از نظر میزان آلودگی HBV، جهان به سه منطقه با آلودگی کم (۲٪)، متوسط (۷-۲٪) و زیاد (۸٪) تقسیم می‌گردد.[۷] کشور ایران در منطقه با شیوع متوسط قرار دارد و تقریباً ۳٪ جمعیت کشور HBV مثبت هستند. ولی میزان شیوع در استان‌های مختلف متفاوت است مثلاً در بعضی از مطالعات در استان فارس ۱/۷ درصد و در سیستان و بلوچستان بیش از پنج درصد می‌باشد[۸] متاسفانه اکثر افراد مبتلا به هپاتیت B مزمن در سنین فعال عمر خود یعنی ۵۰-۳۰ سالگی قرار دارند.

علت ایجاد هپاتیتB مزمن دقیقاً مشخص نشده است، اما این عوامل در دو گروه اصلی شامل عوامل ویروسی و فاکتورهای میزبان تقسیم شده است.[۹] اساساً جهت و نوع پاسخ ایمنی در بیماری‌های عفونی به وسیله ساختارژنتیکی کنترل‌می‌شود، اخیراً شناسایی فاکتورهای ژنتیکی میزبان که درپیامد عفونت HBV و HCV موثرند شدیداً مورد توجه قرار گرفته است.[۱۰] تاکنون نقش آنتی‌ژن لکوسیت‌انسانی (HLA)، پلی‌مورفیسم ژنی فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا (TNFα)، اینترلوکین -۶ (IL-۶)، اینترلوکین -۱۰ (IL-۱۰)، ژن MBL (Mannose Binding Lecting) و گیرنده ویتامین D به‌عنوان ژن‌های بالقوه کاندید مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در رأس همه، آنتی‌ژنهای HLA قرار دارد[۱۱] که احتمالاً به‌علت پلی مورفیسم زیاد سیستم HLA و نقش مهم آن در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و عرضه آنتی‌ژن می‌باشد.[۱۲] لذا در این مطالعه ارتباط بین آنتی‌ژنهای سیستم HLA کلاس II و میزان استعداد ابتلا و یا مقاومت در برابر عفونت مزمن هپاتیت B مورد بررسی قرار گرفته است. ممکن است از نتایج بدست‌آمده بتوان در تعیین پیش‌آگهی بیماری و پیشگویی میزان خطر ابتلا افراد به فرم مزمن بیماری استفاده کرد تا در آینده با یافتن ریسک فاکتورهای مستعدکننده هپاتیت B مزمن به انجام هدفمند پروفیلاکسی پرداخت. از میان تکنیک‌های شناخته شده آزمایش HLA، روش PCR حساس‌تر بوده و قادر است آللهای مشابه را از یکدیگر افتراق دهد.

روش بررسی

این‌مطالعه ازنوع مورد-شاهدی است و نمونه‌گیری به‌صورت تصادفی انجام پذیرفته است. از اهداکنندگانی که حداقل شش ماه قبل به پایگاه انتقال‌خون استان گلستان (شهرستان گنبد) مراجعه کرده و از نظر HBsAg مثبت بودند دعوت به عمل آمد و پس از آگاهی این افراد از نحوه مطالعه و کسب رضایت، نسبت به تکمیل پرسشنامه و نمونه‌گیری اقدام گردید (معیارهای ورود: هپاتیت B مزمن، مثبت بودن HBsAg بیش از شش ماه، منفی بودن anti-HBsAb و مثبت بودن anti-HBcAb بود).[۱۳-۱۵] در پایان، تعداد ۵۰ بیمار با هپاتیت B مزمن نژاد ترکمن و ۶۵ اهداکننده سالم ترکمن مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون گلستان (معیار انتخاب گروه کنترل؛ منفی بودن HBsAg و anti-HBc بود) انتخاب شدند. از هر بیمار و کنترل مقدار ده میلی‌لیتر خون در دو لوله جدا جمع‌آوری شد: لوله اول پنج میلی‌لیتر لخته جهت تهیه سرم و انجام تست‌های الیزا و لوله دوم پنج میلی‌لیتر خون حاوی EDTA (۵٪)، که نمونه‌های لوله دوم تا زمان آزمایش در فریزر و دمای $-۷۰^{\circ c}$ نگهداری گردید. وجود HBcAb، HBeAb، HBeAg، HBsAg (با کیت Diasrin، ITALY) در گروه بیمار توسط روش ELISA بررسی گردید. همه بیماران از نظر HCV و HIV در سرم منفی بودند (کیت anti-HCV avicena و کیت anti- HIV Biotest).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]

HLA Typing:

پس از تکمیل نمونه‌گیری و جمع‌آوری نمونه‌های مورد آزمایش، نمونه‌های خون به‌تدریج از فریزر بیرون آورده شدند و با روش Salting out، DNA ژنومیک از لکوسیت‌های خون محیطی در مجاورت پروتئین کیناز استخراج شد. جذب نوری (Optical Density) DNA استخراج شده با استفاده از اسپکتروفتومتر UV در طول موج ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر قرائت شد و سپس غلظت هرکدام از نمونه‌ها تعیین گردید. ۴-۳ میکروگرم از DNA استخراج شده از هر نمونه در چاهک (well) با Master Mix و پرایمر مخلوط شدند، به مخلوط فوق آنزیم Taq پلیمراز اضافه گردید و به‌منظور جلوگیری از تبخیر، به سطح آن روغن اضافه شد.

نمونه آماده در Thermocycler قرار داده شد. ترموسیکلر برای ده دور افزایش و کاهش سیکلیک (۹۴°C به مدت ده ثانیه و ۶۵°C به مدت ۶۰ ثانیه) و سپس ۲۰ دور افزایش و کاهش سیکلیک دما در درجات متفاوت ۹۴°C به مدت ده ثانیه، ۶۴°C به مدت ۵۰ ثانیه و ۷۲°C به مدت ۳۰ ثانیه) تنظیم گردید.

بعد از خروج نمونه‌ها از Thermocycler مقدار شش میکرولیتر از نمونه در چاهک تعبیه شده در ژل آگارز ۲٪ قرارداده شد. سپس ژل در تانک الکتروفورز در بافر به مدت ۱۵ دقیقه و با ولتاژ ۱۴۰ ولت الکتروفورز گردید.

ژل پس از اتمام الکتروفورز با محلول اتیدیوم بروماید به مدت چهار تا پنج‌دقیقه رنگ‌آمیزی شد. در نهایت باندهای تشکیل شده آلل‌های HLA به همراه اینترنال کنترل توسط UV.Transluminator خوانده شد. تفسیر نتایج بر اساس وجود یا عدم وجود باندهای اختصاصی‌جهت آلل‌های مختلف صورت گرفت.

آنالیز: فراوانی آلل‌های $HLA\ DQB_1$، $HLA\ DQA_1$ و HLA DRB در گروه بیماران و گروه کنترل تعیین شد و فراوانی آلل‌ها در دو گروه با استفاده از برنامه کامپیوتری Epi info و با روش‌های آماری مثل Chi-Squareو Fisher Exact Test مورد آنالیز قرار گرفته و P با ضریب اطمینان ۹۵ درصد Confidence interval تعیین گردید. نتایج نهایی به شکل مناسب در جدول شماره۱ ارائه گردیده است.

یافته‌ها

در بررسی آلل‌های HLA-DQA/DQB، $HLA–DRB_1$، به روش PCR-SSP یافته‌های زیر به‌دست آمد:

دربررسی آلل‌های لوکوس HLA-DRB بیماران هپاتیت B مزمن، آلل $HLA–DRB_1*$ 0301 با فراوانی ۱۸ مورد (۱۸٪) در گروه بیماران و در گروه کنترل شش مورد (۴/۵٪) و P=۰/۰۰۰۵ به‌عنوان آلل مستعدکننده شناسایی گردید.

در این بررسی آلل‌های $HLA–DRB_1*$ 1301: هشت مورد (۶/۲٪) در گروه کنترل در برابر صفر در گروه بیماران و آلل‌های $HLA–DRB_1*$ 1501: ۲۲ مورد (۱۶/۹٪) در گروه کنترل و شش مورد (۶٪) در بیماران، به‌ترتیب با P.value برابر ۰/۰۰۹ و ۰/۰۰۷ به عنوان آلل محافظت‌کننده از هپاتیت B مزمن، شناسایی گردید.

در بررسی لوکوس $HLA.DQA_1$ بیماران هپاتیت B مزمن آلل HLA– DQ 0501 با فراوانی ۱۳ مورد (۱۳٪) در بیماران در مقابل هفت مورد (۵/۴٪) در گروه شاهد با P=۰/۰۳۲ به‌عنوان آلل مستعدکننده شناسایی شده است.

$HLA–DQA_1*$ 0401 و $HLA–DQA_1*$ 0102 هم به‌ترتیب با فراوانی ۱۹ مورد (۱۴/۶٪) و ۲۵ مورد (۱۹/۲٪) در گروه شاهد در مقابل ۱٪ و ۸٪ به‌ترتیب در بیماران با P.Value های به‌ترتیب برابر ۰/۰۰۰۱ و ۰/۰۰۸ به‌عنوان آلل محافظت‌کننده در بیماری هپاتیت B مزمن شناسایی شدند.

با مراجعه به مقادیر P.Value آللهای لوکوس $HLA\ DQB_1$ در بیماران و گروه شاهد مشخص شد که آلل $HLA\text{-}DQB_1$ 0604 با فراوانی سه مورد (۲/۳٪) در گروه شاهد در مقابل ۱۷ مورد (۱۷٪) در بیماران و P برابر ۰/۰۰۰۴ نقش مستعدکننده دارد. در حالی‌که آلل HLA-DQB_1*0401 با فراوانی صفر در گروه بیماران و هفت مورد (۵/۴٪) در گروه کنترل و P برابر ۰/۰۱۶، نقش محافظت‌کننده دارد. در مقایسه آماری آلل‌های گروه بیمار و گروه شاهد بر حسب مورد از تست‌های Chi Square و Fisher's exact test استفاده شده است. نتایج معنی‌دار در جدول شماره۱ نشان داده شده است.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]

جدول-۱: فراوانی آلل‌ها و هاپلوتیپ های HLA-DRB، HLA-DQA و HLA-DQB در بیماران هپاتیت مزمن در مقایسه با گروه کنترل سالم

HLA class II Alleles	گروه کنترل n=۶۵		گروه بیمار n=۵۰		OR (95%CI)	P	X^2
	تعداد	درصد	تعداد	درصد			
-DRB1*1301	۸	۶/۲	۰	۰	۰/۰۰(۰/۰۰-۰/۷۹)	۰/۰۰۹	۶/۶۳
-DRB1*1308	۰	۰	۴	۴	۲/۴۱(۱/۹۳-۳/۰۱)	۰/۰۲	۵/۳۹
-DRB1*1501	۲۲	۱۶/۹	۶	۶	۰/۲۷(۰/۰۹-۰/۷۸)	۰/۰۰۷	۷/۳۲
-DRB1*0301	۶	۴/۵	۱۸	۱۸	۵/۵۳(۱/۸۳-۱۷/۴۹)	۰/۰۰۰۵	۱۲/۲۶
-DQB1*0401	۷	۵/۴	۰	۰	۰/۰۰(۰/۰۰-۰/۹۶)	۰/۰۱۶	۵/۷۳
-DQB1*0604	۳	۲/۳	۱۷	۱۷	۱۶/۲۴(۴/۱۲-۷۴/۴۳)	۰/۰۰۰۰۴	۲۵/۷۷
-DQA1*0102	۲۵	۱۹/۲	۸	۸	۰/۳(۰/۱۱-۰/۸۲)	۰/۰۰۸	۶/۹۷
-DQA1*0401	۱۹	۱۴/۶	۱	۱	۰/۰۵(۰/۰۰-۰/۳۷)	۰/۰۰۰۱	۱۴/۵۹
-DQA1*0501	۷	۵/۴	۱۳	۱۳	۲/۹۱(۰/۹۷-۸/۹۹)	۰/۰۳۲	۴/۵۶

X^2=Chi square OR= Odd Ratio CI= Confidence Interval

بحث

در سال‌های اخیر احتمال ارتباط بین استعداد ابتلا و یا مقاومت به هپاتیت B مزمن و آنتی‌ژن‌های سیستم HLA مورد بررسی‌های متعدد قرار گرفته است. نتایج این بررسی‌ها در جمعیت‌ها و نژادهای مختلف تا حدودی متفاوت به‌نظر می‌رسد[۲۰] مقایسه نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعات انجام شده در سایر نقاط جهان بیانگر نکات زیر است:

در مطالعه حاضر از لوکوس ژنی HLA-DRB1، آلل DRB1*0301 به‌عنوان آلل مستعدکننده هپاتیت B مزمن شناخته شد فراوانی آن در گروه بیماران ۱۸٪ و در گروه کنترل ۴/۵٪ بود (P=۰/۰۰۰۵) موید وجود این ارتباط مطالعه‌ای است که توسط Jiangyg در سال ۲۰۰۳ انجام شد و نشان داد که HLA-DRB1*0301 دارای Positive association **با** هپاتیت B مزمن می‌باشد.[۱۴] در این بررسی فراوانی آلل‌های HLA-DRB1*1301 و HLA-DRB1*1501 در گروه کنترل به‌ترتیب با ۶/۲٪ و ۱۶/۹٪ و P.Value های ۰/۰۰۹ و ۰/۰۰۷ به‌عنوان آلل‌های محافظت‌کننده از هپاتیت B مزمن شناسایی گردید. مقایسه مطالعات انجام شده توسط سایرین نیز موید این مطلب است، مطالعه Thomoos Hohler در سال ۱۹۹۷ نشان داد که-HLA DRB1*1301 نقش محافظتی در عفونت مزمن HBV در بیماران نژاد قفقازی ایفا می‌کند[۱۳] MarkR,Thursaz در سال ۱۹۹۵ نشان داد که آلل HLA-DRB*1302 نقش محافظتی در عفونت HBV بین بچه‌ها و بالغین گامبیا دارد.[۱۰] همچنین مطالعه‌ای که توسط Almarri A و همکاران در قطر در سال ۱۹۹۴ انجام شد نشان داد که HLA-DR2 در ارتباط با هپاتیت B نقش محافظتی و DR7– HLA نقش مستعدکننده دارد[۱۸] آلل DR2 که معادل آن در روش PCR، DR*15 و DR*16 هستند با نتایج بدست آمده از مطالعه ما که HLA–DRB1*1501 را به‌عنوان آلل محافظت‌کننده شناسایی کردیم همخوانی دارد. در مطالعه‌ای که توسط Cao و همکاران بر روی آلل HLA-DR13 انجام شد نشان داد که آلل HLA-DR13 در ارتباط با self- limited عفونت هپاتیت ویروس B می‌باشد که احتمال این عمل از طریق القاء پاسخ سلول T CD4+ اختصاصی HBC Ag و یا Hbe Ag می‌باشد.[۱۶] مطالعات اخیر نشان داد که در آفریقایی‌ها و قفقازی‌ها و آسیایی‌ها HLA-DR13 نقش مهمی در ارتباط با عفونت خود محدودشونده و محافظت از مزمن شدن دارد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ در ترکیه توسط Karan MA و همکاران انجام شد، مشخص گردید که HLA-DQ3، HLA-DR13، HLA B8،HLA B13 با ریسک‌فاکتورهای عفونت مزمن HBV ارتباط دارند.[۱۹] در مطالعه دیگر در تایوان در سال ۲۰۰۴ در ارتباط با فنوتیپ HLA و پیامد عفونت هپاتیت B که در دو قومیت Taiwanese Abarigines و Hanchinese انجام شد نشان داده شد که به ترتیب HLA-DR*0406، HLA-B*4001 در گروه بهبود یافته در مقایسه با بیماران با عفونت مزمن بیشتر است. محققین علت تفاوت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]

فنوتیپ در دو قومیت را به‌علت تفاوت عرضه اپی‌توپ‌های مختلف HBV که به‌وسیله HLA عرضه می‌شود مرتبط می‌دانند.[۲۱]

در مطالعه حاضر برروی لوکوس ژنی HLA-DQA1، فراوانی آلل DQA1*0501 که به‌عنوان آلل مستعدکننده شناسانی شد، در گروه بیماران بیشتر از گروه شاهد بود (۱۳٪ در مقابل ۵/۴٪) که این اختلاف معنی‌دار می‌باشد. (P=۰/۰۳۲) بررسی آلل DQA1*0501 در مطالعه Jiangyg سال ۲۰۰۳ در چین نیز حاکی از ارتباط مثبت آن با هپاتیت B مزمن می‌باشد.[۱۴] همچنین در مطالعه‌ای که Thioci و همکاران بر روی امریکایی‌تبارها انجام دادند دریافتند که HLA-DQA1*0501,DQB1*0301,DRB*1102 با عفونت پایدار در ارتباط می‌باشد.[۱۷] نقش آلل HLA –DQA1 *0501 با نتایج بدست آمده از مطالعه ما مشابه است. در مطالعه‌ای که در ژاپن توسط Guo-Qing ZANG بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن دارای آلل DQA1*0303 و اثرات درمانی IFN ά صورت گرفت نشان داده شد که این افراد در مقایسه با بیماران دارای آلل DQA1*0505 نسبت به درمان پاسخ ضعیف‌تری از خود نشان می‌دهند. در مطالعه ما، آلل‌های HLA-DQA1*0102 و HLA-DQA1*0401 با ۱۹/۲٪ و ۱۴/۶٪ در گروه شاهد و P.value به‌ترتیب برابر ۰/۰۰۸ و ۰/۰۰۰۱ به‌عنوان آلل محافظت‌کننده در بیماری هپاتیت B مزمن شناسایی شدند. در بررسی سایر مطالعات، همخوانی با این نتایج مشاهده نشد.

در این مطالعه حاضر برروی لوکوس ژنی HLA-DQB1، آلل HLA-DQB1*0604 با فراوانی ۱۷٪ (P=۰/۰۰۰۹) در بیماران نقش مستعدکننده دارد و آلل HLA-DQB1*0401 با فراوانی ۵/۴ (P=۰/۰۱۶) در گروه شاهد نقش محافظت‌کننده دارد. درمطالعه Jiang در سال ۲۰۰۳ در چین نشان داده شد که آلل HLA-DQB1*0301 با استعداد ابتلا به هپاتیت B در ارتباط می‌باشد.[۱۴]

در مطالعه‌ای که توسط Guo-Qing Zang و همکارانی در ژاپن روی بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن و اثرات درمانی IFNά انجام شد، نقش آلل DQB1*0301 در پاسخ دهندگان به درمان بیشتر بود.[۱۵] هدف این نوع مطالعات، به‌دست آوردن نشانه‌هایی برای پیشگویی پیامد عفونت با هپاتیت B می‌باشد، با توجه به اینکه تمام افرادی‌که مبتلا به هپاتیت B می‌شوند به سمت مزمن شدن پیش نمی‌روند احتمالاً عوامل ژنتیک میزبان از جمله آلل‌های HLA می‌توانند دخیل باشند که در این مطالعه این نکته تا حدودی روشن گردید، اما هنوز راه درازی تا رسیدن به هدف نهایی در پیش داریم و نیازمند مطالعات بیشتری هستیم.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]

References

1. Lok AS. Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatology* 2000; 32: 89-97.
2. Ander F. Hepatitis B epidemiology in Asia the middle east and Africa. *Vaccine* 2000; 18: S20-2.
3. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64: 51-68.
4. Anna SF Lok, Mahom BJ. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2001; 12: 1225-41.
5. Kaplan D, Thuluvath PJ. Hepatitis B. *Current Ttreatment Opions in Infectious Diseases* 2000; 2: 396-409.
6. F Blaine Hollinger, Robert H, Purcell. U Viral Hepatitis no Lippincott Williams & Wilkins 2002.
7. Thursz M. Genetic susceptibility in viral hepatitis. *Antiviral Res* 2000; 52: 113-6.
8. Thursz M. MHC and the viral hepatitides. *QJM* 2001; 94: 287-91.
9. Wang FS. Current status and prospects of studies on human genetic alleles associated with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2003; 9; 641-44.
10. Harrison's principles of internal Medicine. 15th ed. New York: Mcgraw-Hill: 2001.
11. Hohler T, Gerken G, Notghi A, Lubjunhn R, Taheri H, Protzer U, et al. HLA-DRB1 1301 and 1302 protect against chronic hepatitis B. *J Hepatology* 1997; 26: 503-7.
12. Jiang YG, Wang YM, Liu TH, Liu J. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. *World J of Gastroenterology* 2003; 9: 2221-25.
13. Zang GQ, Xi M, Feng ML, Ji Y, Yu YS, Tang ZH. Curative effects of interferon-alpha and HLA-DRB1 -DQA1 and -DQB1 alleles in chronic viral hepatitis B. *World J of Gastroenterology* 2004; 10: 2116-8.
14. Cao T, Desombere I, Vanlandschoot P, Sallberg M, Leroux-Roels G. Characterization of HLA DR13-restricted CD4(+) T cell epitopes of hepatitis B core antigen associated with self-limited, acute hepatitis B. *J Gen Virol* 2002; 83: 3023-33.
15. Thio CL, Carrington M, Marti D, O'Brien SJ, Vlahov D, Nelson KE, et al. Class II HLA alleles and hepatitis B virus persistence in African Americans. *J Infect Dis* 1999; 179: 1004-6.
16. Almarri A, Batchelor JR. HLA and Hepatitis B infection. *Lancet* 1994; 344: 1194-5.
17. Karan M, Tascioglu N, Ozturk AO, Palanduz S, Carin M. The role of HLA antigens in chronic Hepatitis B virus infection. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 253-6.
18. Zavaglia C, Bortolon C, Ferrioli G, Rho A, Mondazzi L, Bottelli R, et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. *J Hepatol* 1996; 24: 658-65.
19. Wu YF, Wang LY, Lee TD, Lin HH, Hu CT, Cheng ML, et al. HLA phenotypes and outcomes of hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Med Virol* 2004; 72: 17-25.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]

Tehran University Medical Journal; Vol. 64, No. 11, Feb 2007: 11-17

HLA-DRB, DQA and DQB allele frequencies in Iranian patients with chronic hepatitis B by PCR-SSP

Baniaghil S. [1]
Sarafnejad A.[1]
Amirzargar A.[2]
Khosravi F.[2]
Ansaripour B.[2]
Moradi B.[2]
Dorkhosh S.[2]
Nikbin B.[2]

1 .Department of Immunology
2. Immnogenetic research center

Tehran University of Medical Sciences.

* Corresponding author
Immunogenetic Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., Tehran
Tel: +98-21-64432465
Email: amirzargar_ali@yahoo.com

Abstract

***Background*:** The outcome of acute hepatitis B infection may be influenced by host genetic factors like human leukocyte antigen (HLA). To investigate the association between the HLA-DRB, DQA1 and DQB1 alleles and chronic hepatitis B infection, 50 patients with chronic hepatitis B (based on 6 months positive of HBsAg and HBc antibody and HBeAg and antibody by serological test), were selected from Turkman population in north east of Iran .Allele frequency in patients were compared with a 65 aged and sex match control group from healthy blood donor of that ethnic population.

***Methods*:** HLA DRB, DQA1 and DQB1 alleles were determined using polymerase chain reaction based on sequence specific primer (PCR-SSP) method. Allele frequencies in patients and control subjects were compared by Epi-info statistical soft-wear.

***Results*:** There was a significant increase and positive association in HLA-DRB1*0301, DQA1*0501 and DQB1*0604 allele frequency in patients group while the frequency of HLA-DRB1*1301, 1501 and DQB1*0401 and DQA1*0401, 0102 were lower in patients than control group and shows negative association.

***Conclusion*:** In Iranian Torkman population, HLA DRB1*0301, DQA1*0501 and DQB1*0604 have an important role in susceptibility to chronic hepatitis B infection and HLA DRB1*1301, 1501, DQB1*0401 are associated with protection to chronic hepatitis B infection. Larger case control studies may be helpful to confirm our investigation.

Keywords: Polymorphism, HLA, chronic hepatitis B.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-10]