

انتشار آنتی ژنهای HLA در نژاد ترکمن

ماندانا محی‌الدین ، مربی ایمونولوژی، بیمارستان دکتر شریعتی ، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
فریده خسروی ، آزمایشگاه ایمونولوژیک ، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر بهروز نیک بین ، آزمایشگاه ایمونوژنتیک ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Distribution of HLA antigens in Turkman race

ABSTRACT

The Turkmans are one of the Iranian ethnic population. HLA typing (class I and II) was performed in this population. The data obtained from this study was compared with different populations of the world.

we observed that the Turkman population is most similar to the Northern chinese and Uigur population. The distributions of HLA antigens in Turkmans are somewhat between Iranian population, Northern chinese and Uigur population. Natural selection and gene alteration select the people who could better adopt themselves with new conditions. Investigation of Turkman's HLA in comparison with Iranian's HLA reveals more details in genetics of Behcet's disease.

Behcet's disease is very rare in Turkmans (index 0.5) whereas its frequency is high in other Iranians and Northern chinese. Distribution of susceptible antigens like B5 is the same in Turkmans and Northern chinese (19.5%) but much higher in other Iranians, whereas B35 have almost the same distribution in Turkmans and Iranians (37% and 33% respectively).

DQW1 and CW4 antigens which were suspected to have a negative association with Behcet's disease are the most frequent antigens in Turkmans.

مقدمه

یکی از عناصر مهم سیستم ایمنی لنفوسیتها هستند که آنتی ژن را شناسایی کرده و پاسخ ایمنی را به وجود می آورند. برای اینکه آنتی ژنها بوسیله لنفوسیتها شناسایی شوند، باید در کنار مولکولهای HLA قرار گیرند. بنابراین، مولکولهای HLA یکی از اصلی ترین عواملی هستند که در پاسخهای ایمنی و شناسایی خود از بیگانه

نقش دارند. سیستم HLA دارای لوکوسهای ژنی متعدد کلاسیک کلاس I شامل A,B,C و کلاس II شامل DR,DQ,DP و یک سری لوکوسهای غیر کلاسیک E,F,G و DN, DO و تعدادی ژنهای کاذب و قطعه ژنها می باشد. با مطالعه و شناخت دقیق سیستم HLA می توان پاسخهای ایمنی را بهتر شناسایی کرد، درمان بعضی بیماریها را با پیوند اعضا موفقیت آمیزتر نمود، در تشخیص،

در لوکوسوس B آنتی ژنهای B35 (۰/۳۷)، B7 (۰/۲۱/۵)، B5 (۰/۱۹/۵)، B15 (۰/۱۷/۵) به ترتیب از فراوانی بالا و آنتی ژنهای B14، BW46، BW41 هر کدام با ۰/۲ انتشار، از فراوانی پائینتری برخوردارند.

در لوکوس C CW4 با (۰/۳۲/۵) بالاترین انتشار را دارد. CW7 (۰/۲۸)، CW6 (۰/۲۱) و CW1 (۰/۱۵) فراوانی دارند. کمترین انتشار را CW11 با (۰/۲) دارا می باشد. در لوکوس DR (جدول ۲) بالاترین فراوانی برای DR5 (۰/۳۸/۵)، DR2 (۰/۳۴) و DR7 (۰/۲۲/۵) می باشد. DR9 (۰/۲) و DRW8 (۰/۴/۵) پائین ترین فراوانی ها را دارند.

بالاخره، DQW1 (۰/۷۰/۵) بیشترین انتشار و DQW2 (۰/۳۲) پائینترین فراوانی را در لوکوس DQ دارا می باشند (جدول ۲).

درمان، پیش بینی، و پیش گیری بیماریها از آن کمک جست، در پزشکی قانونی و رد ابوت به آن استناد کرد و نهایتاً در ژناده شناسی، جمعیت شناسی، حرکت و منشاء جمعیتها از آن استفاده کرد. بنابراین، مطالعه جمعیتهای مختلف ایران بدلیل ازدواجهای درون گروهی بعنوان یک ژناده تقریباً خالص حایز اهمیت بوده و با شناخت فراوانی آنتی ژنهای HLA در یک جمعیت می توان به استعداد ابتلا و یا عدم ابتلا به بعضی بیماریها، به اشتراک نژادی، منشاء و حرکت آن جمعیت در طول تاریخ پی برد. در این مقاله، آنتی ژنهای کلاس I و II سیستم HLA در جمعیت ترکمن ایران مطالعه و با جمعیت نرمال ایران و چند جمعیت دیگر دنیا، مقایسه شده اند.

روش کار و مواد

تحقیق حاضر در زمینه انتشار آنتی ژنهای کلاس یک و دو سیستم HLA در جمعیت ترکمن ایران و مقایسه آن با جمعیت نرمال ایران برای اولین بار در ایران با بکارگیری ۵۴۰ آنتی سرم منتخب یازدهمین کنفرانس آسیا - اقیانوسیه سال ۱۹۹۱ انجام شد. از بین هموطنان ترکمن داوطلب، ۴۶ نفر ترکمن خالص (پدر و مادر هر دو ترکمن) و سالم انتخاب شدند. با استفاده از لئفوسیتهای خون محیطی، آزمایش HLA به روش میکروسیتوتوکسیستی (NIH) (۱) انجام گردید.

نتایج

در لوکوس A (جدول ۱) بالاترین فراوانی را AW19 با ۰/۵۶/۵ دارد. آنتی ژنهای A2، A9 (۰/۲۴)، A3 (۰/۲۱/۵)، A11 (۰/۲۰/۵)، A1 از فراوانی بالایی برخوردارند. آنتی ژنهای A10 (۰/۴/۵) و A28 (۰/۴/۵) کمترین فراوانی را دارند.

جدول ۲- فراوانی آنتی ژنهای کلاس دو در جمعیت ترکمن ایران

ANTIGEN	A.F %	ANTIGEN	A.F %
DR1	7	DQW1	70.5
DRW10	7	DQW2	32
DR2	34	DQW3	61
DRW15	32	DQW7	41
DRW16	2		
DR3	18		
DRW6	9		
DRW14	2		
DRW13	2		
DR5	38.5		
DRW11	32		
DRW12	2		
DRW8	4.5		
DRW52	70.5		
DR4	25.5		
DR7	22.5		
DR9	2		
DRW53	41		

A.F.=antigen frequency

مقایسه فراوانی آنتی ژنهای HLA در دو جمعیت ترکمن و نرمال ایران

جمعیت ترکمن ایران با جمعیت نرمال ایران که همزمان و با آنتی سرمهای یکسان توسط آقای دکتر نیک بین و همکاران (۲) آزمایش شده بودند، مقایسه شدند. در این مقایسه یک سری اختلافات قابل ملاحظه ای در دو جمعیت مشاهده می شوند، ولی آنتی ژنهایی که از نظر آماری معنی دار می باشند، عبارتند از AW19 با $P < 0.001$ که در جمعیت ترکمن ایران افزایش دارد. آنتی ژنهای B15 با $P < 0.001$ ، B17 با $P < 0.05$ ، B7 با $P < 0.01$ ، BW54 با $P < 0.03$ از لوکوس B در جمعیت ترکمن نسبت به

جدول ۱- فراوانی آنتی ژنهای کلاس یک در جمعیت ترکمن ایران

ANTIGEN	A.F %	ANTIGEN	A.F %	ANTIGEN	A.F %	ANTIGEN	A.F %
A1	19.5	B5	19.5	B12	11	CW1	15
A2	24	B51	17.5	B44	11	CW11	2
A28	4.5	BW52	2	B14	2	CW3	13
AW68	4.5	B35	37	B7	21.5	CW9	6.5
A3	21.5	B21	11	B27	6.5	CW10	6.5
A11	21.5	B46	2	BW22	15	CW2	6.5
A11-1	21.5	BW50	8.5	BW54	4.5	CW4	32.5
A9	24	B15	17.5	BW55	11	CW6	21.5
A23	4.5	BW2	13	B16	11	CW5	4.5
A24	19.5	BW3	4.5	B38	11	CW7	28
A10	4.5	BW46	2	B13	6.5		
A26	4.5	B17	11	B40	4.5		
AW19	56.5	BW57	6.5	BW1	4.5		
A27	15	BW36	4.5	BW41	2		
A30	8.5	B18	6.5	BW4	65		
A31	17.5	B8	4.5	BW6	78		
AW33	8.5						
A29	6.5						

A.F = antigen frequency

آمریکا و آنتی ژنهای DRw52 DR5، در شمال ایران بالاترین انتشار را نشان میدهند.

بحث

با توجه به نتایج به دست آمده می بینیم که در رابطه با کلاس HLA-I در لوکوس A آنتی ژنی که در جمعیت ترکمن ایران از فراوانی بسیار بالا برخوردار است، آنتی ژن Aw19 می باشد که بیش از نیمی از جمعیت ترکمن یکی از زیر گروههای این آنتی ژن را دارا هستند. شاید بتوان این آنتی ژن را بعنوان آنتی ژن اختصاصی برای این جمعیت در نظر گرفت. آنتی ژنهای Aw36 Aw43، (با آنتی سرمهای در دسترس) در این جمعیت شناسایی نشدند. در لوکوس B فراوانی آنتی ژن B5 (۱۹/۵٪) در ترکمنها در مقایسه با شمال ایران (۳۳٪) بسیار پایین می باشد. از طرفی می دانیم که این آنتی ژن در ارتباط نزدیک با بیماری بهجت است. طبق گزارش دکتر دواچی و همکاران (۵) بیماری بهجت در قوم ترکمن بسیار نادر (اندکس ۰/۵) است. شاید نادر بودن این بیماری در ترکمنها به دلیل پایین بودن فراوانی B5 باشد. از طرفی می بینیم که فراوانی B5 در جمعیت شمال چین و جمعیت یوگور مانند ترکمنهاست ولی بیماری بهجت در آنها شایع است. در حالی که آنتی ژن B35 فراوانترین آنتی ژن (۲۷٪) در ترکمنهاست. به نحوی که حتی از شمال ایران هم (۳۳٪) کمی بالاتر است. نظریه ای که تظاهرات چشمی بیماری بهجت را در ارتباط با کلاستر B5 که شامل آنتی ژن B35 نیز هست (۶) می داند، قابل تعمق است.

با توجه به دو مطلب فوق شاید بتوان گفت که ژن دیگری وجود دارد که بعنوان هدف اولیه و آنتی ژن B5 یا کلاستر B5, B35 بعنوان مساعد کننده در بیماری بهجت و یا فرم چشمی آن عمل می کنند. جالب است که بدانیم طبق گزارش فوق (۵) بیماری بهجت در قوم ترک ایران بالاترین شیوع را دارد (اندکس ۱۱/۱). این درست نقطه مقابل قوم ترکمن ایران است. شاید با مطالعات بیشتر، دلایل ژنتیکی نیز برای آن دسته از جمعیت شناسان که ترکهای ایران را (بویژه ترکهای آذربایجان را) نه از نژاد ترک بلکه ترک زبان می دانند، یافت شود.

آنتی ژن B27 که شانس نسبی آن برای بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزان بسیار بالاست، در این جمعیت انتشار بسیار کمی دارد (۶/۵٪). انتظار می رود این بیماری در ترکمنها بسیار کم باشد. با کسب اطلاع

آنتی ژنهایی که از نظر آماری معنی دار می باشند، عبارتند از AW19 با $P < 0.001$ از لوکوس A که در جمعیت ترکمن ایران افزایش دارد. آنتی ژنهای B15 با $P < 0.001$ ، B17 با $P < 0.05$ ، B7 با $P < 0.01$ ، BW54 با $P < 0.03$ از لوکوس B در جمعیت ترکمن نسبت به جمعیت شمال ایران افزایش معنی داری را نشان می دهند. این افزایش همراه با کاهش آنتی ژنهایی نظیر B27, B14, B5, BW41 می باشد. در لوکوس DR تنها DRW10 با $P < 0.05$ افزایش معنی داری در جمعیت ترکمن نسبت به جمعیت شمال ایران نشان می دهد.

تعداد بلانکها* در هر لوکوس برای دو جمعیت محاسبه شدند و تنها در لوکوس C افزایش بلانکها در جمعیت شمال ایران نسبت به جمعیت ترکمن بسیار معنی دار است.

(۱)

مقایسه جمعیت ترکمن ایران با جمعیت های مختلف دنیا

جمعیت ترکمن ایران را از نظر ژنتیک HLA با جمعیت های مختلف دنیا مقایسه کردیم. فراوانی آنتی ژنهای HLA در دسترس از جمعیت های مختلف دنیا مربوط به کنفرانس آسیا - اقیانوسیه سال ۱۹۸۶ (۳) بود، که مقایسه حاضر با آن انجام گرفت. از بین تمام جمعیتها، یکی جمعیت شمال چین و دیگری جمعیت یوگور (Uigur) ترکمنهای ساکن شمال غربی چین (۴) به ترکمنهای ایران از همه نزدیکتر بودند. بنابراین، مقایسه ای بین این دو جمعیت، ترکمن ایران، شمال ایران و یکی از جمعیت هایی که تشابه کمتری نسبت به ترکمنهای ایران داشتند، مانند سفید پوستان شمال آمریکا انتخاب و بررسی شدند.

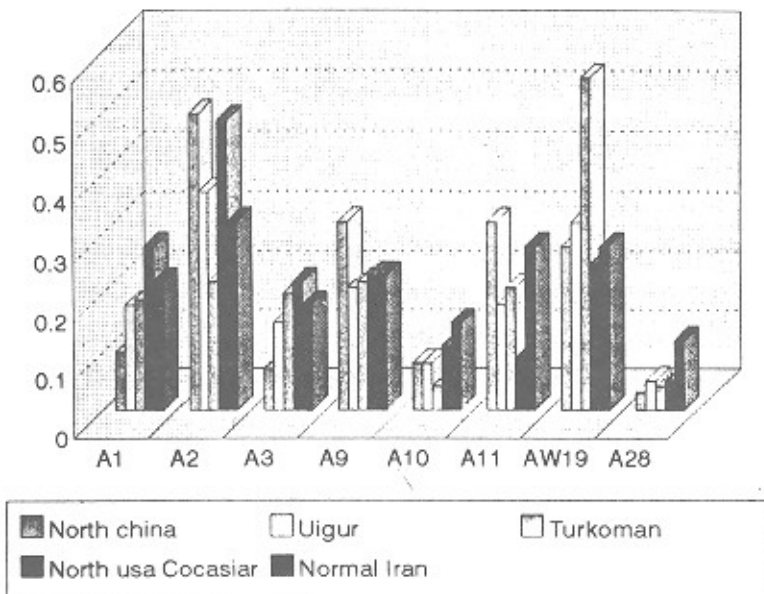
در کلاس I سیستم HLA (نمودارهای ۱، ۲، ۳)، در آنتی ژنهای B8, B5, A17, B15, B16, B17, CW4, CW7, CW5, B18, B21, B27, جمعیت ترکمن ایران یا به جمعیت شمال چین نزدیکتر است یا به جمعیت یوگور و این تشابه اغلب طوری است که جمعیت ترکمن ایران مابین جمعیت شمال ایران و شمال چین و یا مابین شمال ایران و یوگور قرار می گیرد. آنتی ژنهای B35, B12, A2 فراوانی مشابهی در ترکمن و شمال ایران دارند.

در کلاس II سیستم HLA (نمودار ۴) آنتی ژنهای DR8, DR3, DR1, DR2, DRW6, DRW53, DR9 جمعیت ترکمن ایران به شمال ایران شباهت دارد و در آنتی ژنهای DR5, DR4 ترکمنها بین شمال ایران و شمال چین میباشند و در آنتی ژن DRW52 بین شمال ایران و یوگور قرار دارد. در یک مقایسه اجمالی بین جمعیت های مختلف دنیا در رابطه با کلاس II آنتی ژنهای DR2, DRW10, DRW1, DR2 جمعیت ترکمن ایران، آنتی ژنهای DRw53, DR3, DR4, DR7 در جمعیت یوگور، آنتی ژنهای DR9, DR3, DRw53 در شمال چین، آنتی ژن DR1 در شمال

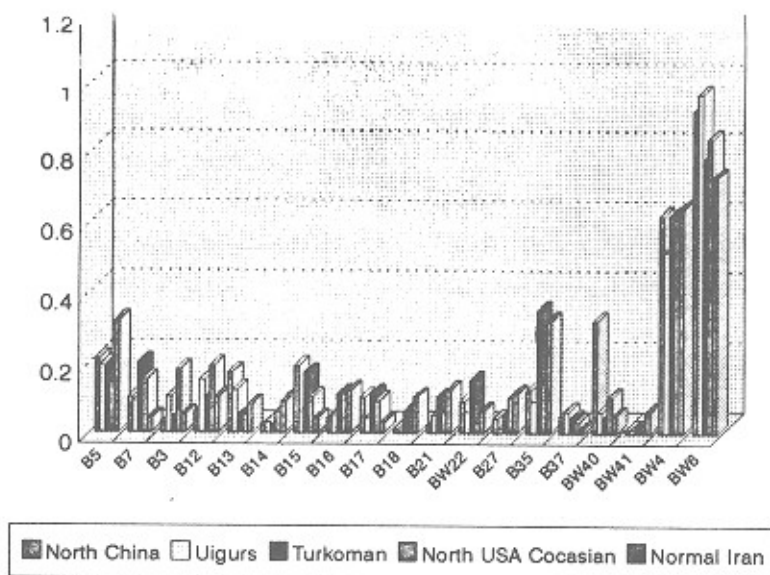
* هر فرد برای هر لوکوس باید دارای دو آنتی ژن

باشد، یکی از پدر و یکی از مادر، وقتی برای یک لوکوس تنها

یک آنتی ژن شناسائی شود، آن فرد در آن لوکوس دارای یک بلانک است.



نمودار ۱: مقایسه فراوانی آنتی ژنهای لوکوس A در پنج جمعیت شمال چین، یوگور، ترکمن، سفید پوستان شمال آمریکا، و جمعیت نرمال ایران



نمودار ۲: مقایسه فراوانی آنتی ژنهای لوکوس B در پنج جمعیت شمال چین، یوگور، ترکمن، سفید پوستان شمال آمریکا، و جمعیت نرمال ایران

شخصی از مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، این بیماری در ترکمنها بسیار کم است. در لوکوس C، آنتی ژن Cw4 بالاترین انتشار را در ترکمن ایران دارد. از آنجا که Cw4 ارتباط منفی با فور چشمی بیماری بهجت دارد و آنرا بعنوان ژن مقاومت در مقابل این بیماری ذکر کرده‌اند (۶)، شاید یکی دیگر از علل نادر بودن بیماری بهجت در ترکمنها بالا بودن Cw4 باشد. اختلاف جالب توجهی که در این لوکوس بین جمعیت ترکمن و نرمال ایران وجود دارد، فراوانی تعداد بلانکهایی است که در جمعیت نرمال ایران نسبت به جمعیت ترکمن با $P < 0/0001$ دیده می‌شود.

علت این امر معلوم نیست، ولی چون آنتی ژنهای لوکوس C جز آنتی ژنهای ضعیف کلاس یک سیستم HLA هستند، شاید بتوان گفت که علت ازدواجهای درون گروهی در این جمعیت، این ژنها در طول زمان تقویت و حفظ شده‌اند.

در کلاس II، آنتی ژن DRw10 در ترکمنها نسبت به نرمال ایران با اختلاف معنی دار از فراوانی بالاتری برخوردار است. آنتی ژن DQw1 از این کلاس در رابطه با بیماری بهجت بسیار جالب است. گزارشهای متعددی وجود دارند (۶، ۷) که ارتباط منفی این آنتی ژن را با بیماری بهجت نشان می‌دهند. در اینجا نیز می‌بینیم که آنتی ژن DQw1 از لوکوس DQ در جمعیت ترکمن بالاترین انتشار را دارد و در مقایسه با جمعیت‌های دیگر دنیا (نمودار ۴) ترکمنها فراوانی بالاتری را در این آنتی ژن نسبت به آنها نشان می‌دهند. احتمالاً، یکی دیگر از علل نادر بودن این بیماری در ترکمنهای ایران که آنتی ژن B5 را مانند شمال چین ولی بیماری را بسیار کمتر نشان می‌دهند، افزایش DQw1 باشد. دیگر آنتی ژنهای این کلاس، اختلاف معنی داری با جمعیت نرمال ایران نشان نمی‌دهند. می‌دانیم که سیستم HLA از مارکرهای خوب ژنتیکی در بازسازی شجره‌های فیلوژنتیکی می‌باشد (۸) به همین دلیل جمعیت ترکمن ایران را از نظر HLA با جمعیت‌های مختلف دنیا مقایسه کردیم.

در کلاس I (نمودارهای ۳، ۲، ۱) ترکمنهای ایران در آنتی ژنهای

شخصی از مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی، این بیماری در ترکمنها بسیار کم است. در لوکوس C، آنتی ژن Cw4 بالاترین انتشار را در ترکمن ایران دارد. از آنجا که Cw4 ارتباط منفی با فور چشمی بیماری بهجت دارد و آنرا بعنوان ژن مقاومت در مقابل این بیماری ذکر کرده‌اند (۶)، شاید یکی دیگر از علل نادر بودن بیماری بهجت در ترکمنها بالا بودن Cw4 باشد. اختلاف جالب توجهی که در این لوکوس بین جمعیت ترکمن و نرمال ایران وجود دارد، فراوانی تعداد بلانکهایی است که در جمعیت نرمال ایران نسبت به جمعیت ترکمن با $P < 0/0001$ دیده می‌شود.

علت این امر معلوم نیست، ولی چون آنتی ژنهای لوکوس C جز آنتی ژنهای ضعیف کلاس یک سیستم HLA هستند، شاید بتوان گفت که علت ازدواجهای درون گروهی در این جمعیت، این ژنها در طول زمان تقویت و حفظ شده‌اند.

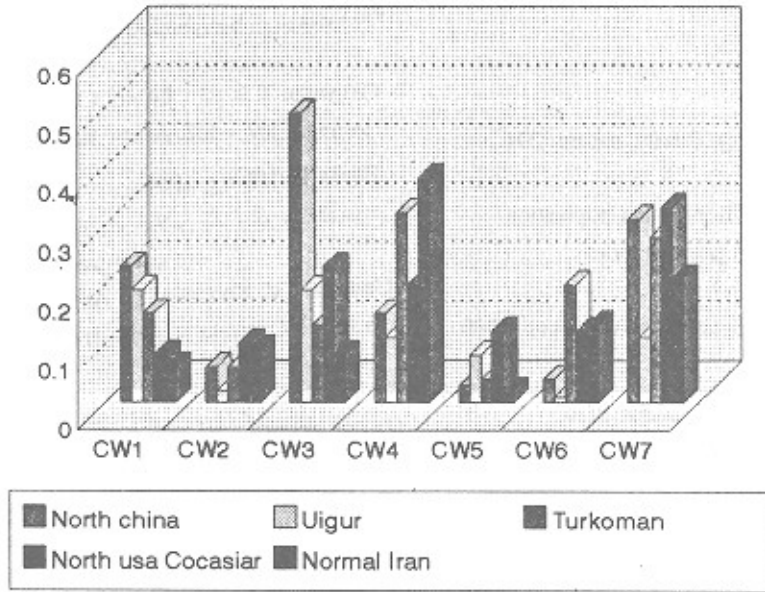
در کلاس II، آنتی ژن DRw10 در ترکمنها نسبت به نرمال ایران با اختلاف معنی دار از فراوانی بالاتری برخوردار است. آنتی ژن DQw1 از این کلاس در رابطه با بیماری بهجت بسیار جالب است. گزارشهای متعددی وجود دارند (۶، ۷) که ارتباط منفی این آنتی ژن را با بیماری بهجت نشان می‌دهند. در اینجا نیز می‌بینیم که آنتی ژن DQw1 از لوکوس DQ در جمعیت ترکمن بالاترین انتشار را دارد و در مقایسه با جمعیت‌های دیگر دنیا (نمودار ۴) ترکمنها فراوانی بالاتری را در این آنتی ژن نسبت به آنها نشان می‌دهند. احتمالاً، یکی دیگر از علل نادر بودن این بیماری در ترکمنهای ایران که آنتی ژن B5 را مانند شمال چین ولی بیماری را بسیار کمتر نشان می‌دهند، افزایش DQw1 باشد. دیگر آنتی ژنهای این کلاس، اختلاف معنی داری با جمعیت نرمال ایران نشان نمی‌دهند. می‌دانیم که سیستم HLA از مارکرهای خوب ژنتیکی در بازسازی شجره‌های فیلوژنتیکی می‌باشد (۸) به همین دلیل جمعیت ترکمن ایران را از نظر HLA با جمعیت‌های مختلف دنیا مقایسه کردیم.

در کلاس I (نمودارهای ۳، ۲، ۱) ترکمنهای ایران در آنتی ژنهای

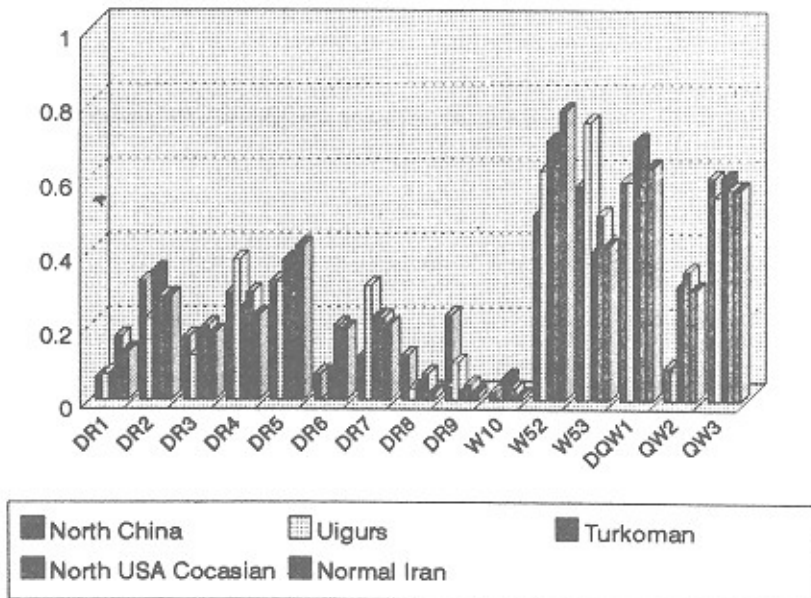
از بحث فوق می‌توان نتیجه گرفت که برای تظاهر آنتی ژنهای غیر از ژنتیک، شرایط محیطی نیز مؤثر می‌باشند. ترکمنهای ایران که از محیط اجدادی خود جدا شده و به ایران مهاجرت کرده‌اند (۱۰) در طول نسل‌های متوالی (۸۰۰ سال) تغییراتی در ژنهای آنها ایجاد شده که هر چه بیشتر به نرمال ایران نزدیک شده‌اند و اکنون از نظر ژنتیک HLA، جمعیتی هستند بین جمعیت شمال چین که خاستگاه اولیه آنها بوده و ایران که زیستگاه امروزی آنهاست. از طرف دیگر می‌بینیم آنتی ژنهای کلاس دو که در پاسخهای ایمنی نقش بیشتری دارند (۱۱) بیشتر دچار تغییر شده‌اند. به نظر می‌آید، این تغییرات در کلاس دو و نزدیکی آن به جمعیت نرمال ایران، سازگاری با محیط برای بقا بهتر باشد.

تشکر

با تشکر فراوان از همکاری خانمها ناهید میرزایی، ماندانا آسالخو، آقای احمد درستی و هموطنان عزیز ترکمن.



نمودار ۳: مقایسه فراوانی آنتی ژنهای لوکوس C در پنج جمعیت شمال چین، یوگور، ترکمن، سفید پوستان شمال آمریکا، و جمعیت نرمال ایران



نمودار ۴: مقایسه فراوانی آنتی ژنهای لوکوس DR, DQ در پنج جمعیت شمال چین، یوگور، ترکمن، سفید پوستان شمال آمریکا، و جمعیت نرمال ایران

REFERENCES

- 1- Terasaki P.L, MC Clelland J.D :
Microdroplet assay of human cytotoxicity. nature, 204:
998,1964. II
- 2- The distribution of class I and II in Iranian population.
HLA in Asia-Oceania . Asawa press sapporo
Japan. 525-555, 1996
- 3- HLA in Asia-Oceania. Asawa press sapporo - Japan. 1080 -
91, 1986.
- 4- Asia and Australia, Encyclopedia of nations 1976.
- ۵ - دکتر دواچی، اکبریان، شهرام، شیدا شمس، نیک بین، تشخیص و
اپیدمیولوژی بیماری بهجت در ایران. برگشایی رایانه ۱۵۵۹ بیمار.
اولین کنگره سراسری انجمن پزشکان ۲۱ - ۱۸ آذرماه ۱۳۷۱
- ۶ - دکتر عبدالفتاح صراف نژاد، مبانی ایمنولوژی نیک بین سندرم بهجت (۱۳۶۶)
۸۷ - ۶۷ پایان نامه دکتر.
- 7- Okuyama T et al : Behcet,s disease. Histocompatibility
testing : 397 - 402. Albert et al. Springer Verlag
Berlin Hidelberg, 1984.
- ۸ - علی حلال زاده، پراکنندگی آنتی‌ژنهای کلاس یک و دو HLA در ایران
(۱۳۶۵) : ۱۴۷ پایان نامه کارشناسی ارشد.
- 9- Undevia TV, Konoeda Y : Antigen report HLA-B14. HLA
in Asia - Oceania Aizawa press sapporo-Japan. 88 - 89,
1986.
- ۱۰ - امین الله کلی، سیری در تاریخ سیاسی، اجتماعی ترکمن. نشر علم نو،
۱۳۶۶.
- 11- Griscelli C, Lisowsks-GrosPierre B, Mach B :
Immunodeficiency Rev. 1 : 135-53.