

HLA И ИНФЕКЦИЯ С ХЕПАТИТ В

М. Балева¹, Е. Наумова¹, А. Михайлова¹, Д. Петрова² и К. Чернев²

¹Клиника по клинична имунология, ²Клиника по гастроентерология
УМБАЛ "Александровска" – София

HLA AND HEPATITIS B INFECTION

M. Baleva¹, E. Naumova¹, A. Mihaylova¹, D. Petrova² and K. Tchernev²

¹Department of Clinical Immunology, ²Clinic of Gastroenterology
University Hospital Alexandrovska – Sofia

Резюме: Ключови думи: Адрес за кореспонденция:	Разгледани са проучванията върху връзката на определени алели на HLA и хронифицирането на инфекцията с хепатит В. Подчертана е значимостта на определянето на HLA локусите в различни етнически групи. Обсъдени са данните за асоциацията между някои антигени и имунния отговор след ваксиниране. хепатит В вирус, HLA <i>Проф. Марта Балева, УМБАЛ "Александровска", ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: marta_baleva@yahoo.com</i>
Summary: Key words: Address for correspondence:	Investigations upon the relationship between some HLA alleles and the persistence of hepatitis B infection have been evaluated. The significance of the determination of HLA system in different ethnic populations is pointed out. The data about association between some HLA antigens and the immune response after vaccination have been discussed. hepatitis B virus, HLA <i>Prof. Marta Baleva, University Hospital Alexandrovska, 1. Sv. G. Sofiiski Str, Bg – 1431 Sofia, e-mail: marta_baleva@yahoo.com</i>

Инфекцията с хепатит В е една от най-разпространените. Смята се, че поне 0,1-1% от европейците и 10-20% от китайците и жителите на Африка са заразени с този вирус преди глобалната инициатива за приложение на ваксина срещу хепатит В (HBV) [30]. След откриването на HLA антигените през 50-те години и на първите хепатитни маркери през 70-те години на миналия век периодично се появяват публикации за връзката на различни локуси с по-високата заболяемост, хронифицирането, риска от вертикално предаване на инфекцията, имунния отговор след ваксиниране и изхода от приложената терапия при инфициране с хепатит В.

ПЪРВИ ПРОУЧВАНИЯ ЗА РОЛЯТА НА КЛАС I И КЛАС II АЛЕЛИТЕ НА МНС ПРИ ХРОНИЧНАТА HBV ИНФЕКЦИЯ

Първите проучвания по този въпрос са доста противоречиви. Така напр. Jeanettet и сътр. през 1974 г. в Швейцария [10] и Patterson и сътр. в САЩ през 1977 г. [11] не намират корелации между носителството на определен HLA локус и на HBV. Motta и сътр. от Аржентина през 1987 г. [8] съобщават за връзка между HLA-Bw35 и персистирането на инфекцията, докато van Hattum и сътр. в Холандия [9] установяват, че същият HLA-Bw35 има протективни свойства.

Важен въпрос при определянето на носителството на даден локус и взаимовръзката с HBsAg е значението на етническата принадлежност. Счита се, че при различните етнически групи съществуват различни асоциации между HBV и HLA [3]. Така напр. HLA-DRB1*07 се асоциира с персистирането на тази вирусна инфекция сред населението на Европа и Азия [4, 5], както и с проблемите при прилагането на ваксината срещу хепатит В [3, 6, 7]. През 1977 г. при носители на HBsAg бъбречно болни Hillis и сътр. [14] установяват висока честота на Bw15, Bw17 и Bw35 антигените независимо от това дали антигенемията е постоянна, или преходна. Тези резултати се опровергават от Patteson и сътр. [15], според които сред носителите на HBsAg преобладава HLA-B8, като подчертават, че от изключителна важност при подбора на пациентите за изследване е етническият им произход. Пример за тези различия са проучванията на Almarri и Batchelor от Катар [16], които установяват понижена честота на HLA-DR2 и на HLA-DR7 при болни с хронична персистираща HBV инфекция, докато Zavaglia и сътр. от Италия [18] не намират връзка между носителството на определен HLA антиген и хепатит В.

До голяма степен причина за несъответстваща в получените данни от отделните изследова-

тели в този период е както начинът на изследване на HLA антигените (чрез серологични методи), така и малкият брой носители на вируса, подбрани по различни клинични и етнически критерии.

През 90-те години на миналия век най-голямо е проучването през 1994 г. на носителството на HBsAg в Гамбия [12], последвано от проучване в Германия [13]. И в двете се прави аналогичен извод: носителството съответно на HLA-DRB1*1302 и HLA-DRB1*1301-02 е свързано с протекция спрямо персистирането на HBV. Важността на носителството на HLA-DR13 за очистването от хепатитния вирус В се подчертава и от проучване в Корея [19].

Някои автори смятат, че причините за персистирането на HBV инфекция са полигенни и се дължат както на МНС, така и на гени, несвързани с HLA системата [1]. Описани са множество кандидат-гени, асоциирани с очистването на организма от тази инфекция [2]. Редица проучвания се фокусират върху значението на гени, кодиращи тумор-некротизиращия фактор, маноза-свързващия протеин, витамин D-рецептора, инсулиноподобния хормон, CD14, CD24, CCND2, хистон деацетилазите, различни цитокини, химиокиновия рецептор, хемохроматозата, колаген тип III алфа I, микрозомален триглицерид трансферния протеин, гена за ангиотензиноген, клас II трансактиватора и др. [30].

ПРОУЧВАНИЯ ПРЕЗ ПОСЛЕДНОТО ДЕСЕТИЛЕТИЕ

Въвеждането на новите PCR технологии, както и прецизирането на изследваните групи доведоха до някои промени в първоначалните виждания за значението на HLA системата при инфекцията с хепатитния В вирус. През 2003 г. Thio и сътр. [21], изследвайки американци от бялата раса в САЩ, установяват, че при носителите на HLA-A*0301 и HLA-DRB1*1302 възможността от изчистване на вируса е двукратно по-голяма, докато B*08 и B*44 свързаните хаплотипи се асоциират с 1,5-кратно повишаване на персистирането на вируса. В същата статия [21] авторите подчертават, че за разлика от популацията в Катар [16], те не намират връзка между носителството на DRB1*0701 и персистирането на вируса. Известно е че B*08 и A1-B8-DR3-DQ2 носителството се наблюдава при автотимунен хепатит. От друга страна, е известно,

че носителите на A*01-B*08-DR3 хаплотипа имат дефект в ранната активация на Т-клетките [22], намалена продукция на IL-2, IFN-gamma, IL-12 [23], както и намалена активност на NK клетките [23].

Проучване, проведено в Китай [28], показва че HLA-DRB1*0301, DQA1*0501 и DQB1*0301 са тясно свързани с хронифициране на инфекцията, а HLA-DRB1*1101/1104 и DQA1*0301 – с резистентност към хепатит В.

Едно сравнително проучване върху HLA клас I при етноса тонга в Нова Зеландия показва, че при HBeAg негативна вирусна инфекция хомозиготите по HLA-B*4001 алел притежават характерни мутации в HBV core гена – E77 и E 113, хомозиготите по HLA-B*5602 – с мутацията S21, а носителите на HLA-A*02 – с мутациите V13 и E14 [29]. Според авторите асоциациите между HLA алелите и HBV core генотипната аминокиселинна последователност са резултат на определена селекция. Тези факти са в съзвучие с данните, че CD8+ Т-лимфоцити имат роля при потискане на вирусната инфекция при неактивна HBeAg негативна вирусна инфекция [29]. Задълбочаването на проучвания от този вид може би ще доведе до откриването на пълния набор от вирусни пептиди, които се свързват с определени HLA антигени, срещани в по-висока честота при хронична хепатит В-инфекция. Тези пептиди могат да бъдат важни компоненти при разработването на нови видове ваксини срещу HBV.

На табл. 1 са представени данни за връзката между HBV и HLA антигени при европейци.

HLA И ОТГОВОР СЛЕД ВАКСИНИРАНЕ СРЕЩУ ХЕПАТИТ В

В множество студии се подчертава, че носителството на A*01-B*08 хаплотипа е свързано с липса на отговор към ваксина срещу хепатит В [25, 26, 27]. Установено е, че сред здравите лица от гръцки произход, които не са образували антитела след ваксиниране, преобладават HLA-A1 и HLA-B8, а при пациентите с хронични бъбречни заболявания, които също не са реагирали на ваксината – HLA-A1 и HLA-B35 [17]. В същото време има статистически значима разлика в носителството на HLA-DR3 между отговорилите и неотговорилите на ваксината [17].

Таблица 1. HBV и HLA антигени при европейци, хронични носители на HBV

HLA антигени	Изследвана група	Резултат	Автор
B7	европейци	по-рядко	R. E. Sampiner et al., 1981 [31]
DQw1	холандци	по-рядко	J. van Hattum et al., 1987 [9]
B5	поляци	по-често	H. Matej et al., 1988 [32]
DRB1*1301-02	немци	по-често	T. Hohler et al., 1997 [13]
A*0301,DRB1*1302, B08	европейци	по-често	C. L. Thio et al., 2003 [21]

Сумирайки данните от няколко проучвания, Thursz [20] подчертава, че когато се използва малка част от HBsAg, при 5% от ваксинираните не се наблюдава имулен отговор и в тези случаи най-често асоциацията е с HLA-DR3, HLA-DR4 и HLA-DR7, изследвани в японска, китайска, американска и европейска популация. В същото време използването на по-новите ваксии, в които са включени PreS1 и PreS2 антигени, както и малка част от HBsAg, превръща нереспондерите в респондери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В „постгеномната ера“ значително се увеличават публикациите, изследващи възможността различни генни локуси да участват в персистирането или липсата на отговор към ваксинирането с хепатит B. Голяма част от тях са върху малък клиничен материал, което ограничава тяхната достоверност. До момента няма проучвания по този въпрос в българската популация. Клиничното значение на определянето на HLA алелите значително ще се повиши след изясняване на конкретната им връзка с прогресирането и хронифицирането на HBV инфекцията и възможността за избор на подходящ медикамент за лечение или приложение на ваксина.

Статията е спонсорирана от грант № ДТК 02/12 от 16.12.2009 г. – Фонд “Научни изследвания”, МОНХ

Библиография

- Höhler, T. et al. Differential genetic determination of immune responsiveness to hepatitis B surface antigen and hepatitis A virus: a vaccination studies in twins. – Lancet, 360, 2002, № 9338, 991-995.
- Thursz, M. R. et al. Heterozygotic advantage for HLA class-II type in hepatitis B virus infection. – Nat. Genet., 17, 1997, № 1, 11-12.
- Singh, R. et al. A comparative review of HLA associations with hepatitis B and C virus infections across global populations. – World J. Gastroenterol., 13, 2007, № 12, 1770-1787.
- Chu, R. H., L. X. Ma et L. H. Shao. Influence of HLA-DRB1 alleles and HBV genotypes on interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. – World. J. Gastroenterol., 11, 2005, № 30, 4753 -4757.
- Kim, J. H. et al. Alteration of the influences of HLA class I and class II alleles on perinatal hepatitis B infection after immunoprophylaxis in Korean children. – Hepatol. Res., 35, 2006, № 2, 118-126.
- Amirzargar, A. A. et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotype frequencies in Italian healthy adults responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. – Iran J. Immunol., 5, 2008, № 2, 92-99.
- Aparius, V. et al. The nature of selection on the major histocompatibility complex. – Crit. Rev. Immunol., 17, 1997, № 2, 179-224.
- Motta, A. et al. Association of chronic active hepatitis with HLA-B35 in patients hepatitis B virus. – Tissue Antigens, 30, 1987, № 5, 238-240.
- v an Hattum, J., G. M. Schreuder et S. Schalm. HLA antigens in patients with various courses after hepatitis B virus infection. – Hepatology, 7, 1987, № 1, 11-14.
- Jeannet, M. et J. J. Farquet. HLA antigens in asymptomatic chronic HBsAg carriers. – Lancet, 1974, № 7893, 1383-1384.
- Patterson, M. J. et al. HLA antigens and hepatitis B virus. – N. Engl. J. Med., 297, 1977, № 20, 1124.
- Thursz, M. R. et al. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia. – N. Engl. J. Med., 332, 1995, № 16, 1065.
- Höhler, T. et al. HLA-DRB1*1301 and *1302 protect against chronic hepatitis B. – J. Hepatol., 26, 1997, № 3, 503-507.
- Hillis, W. D. et al. Association of hepatitis B surface antigenemia with HLA locus B specificities. – N. Engl. J. Med., 296, 1977, № 23, 1310-1314.
- Patteson, M. J., M. R. Hourani et G. H. Mayor. HLA antigens and hepatitis B virus. – N. Engl. J. Med., 297, 1977, № 20, 1124.
- Almari, A. et J. R. Batchelor. HLA and hepatitis B infection. – Lancet, 344, 1994, № 8931, 1194-1195.
- Varla-Leftherioti, M. et al. HLA-associated non-responsiveness to hepatitis B vaccine. – Tissue Antigens, 35, 1990, № 2, 60-63.
- Zavaglia, C. et al. HLA typing in chronic type B, D and C hepatitis. – J. Hepatol., 24, 1996, № 6, 658-665.
- Ahn, S. H. et al. Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. – Hepatology, 31, 2000, № 6, 1371-1374.
- Thursz, M. R. MHC and the viral hepatitis. – QJM, 94, 2001, № 6, 287-291.
- Thio, C. L. et al. Comprehensive analysis of class I and class II HLA antigens and chronic hepatitis B virus infection. – J. Virol., 77, 2003, № 22, 1283-1287.
- Candore, G. et al. T cell activation in HLA – B8, DR3 positive individuals. Early antigen expression defect in vitro. – Hum. Immunol., 42, 1995, № 4, 289-294.
- Candore, G. et al. In vitro cytokine production by HLA-B8, DR3 positive subjects. – Autoimmunity, 18, 1994, № 2, 121-132.
- Carusso, C. et al. Natural killer and lymphokine-activated killer activity in HLA-B8, DR3-positive subjects. – Hum. Immunol., 38, 1993, № 3, 226-230.
- Alper, C. A. et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. – N. Engl. J. Med., 321, 1989, № 11, 708-712.
- Craven, D. E. et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. – Ann. Intern. Med., 105, 1986, № 3, 356-360.
- Kruskall, M. S. et al. The immune response to hepatitis B vaccine in humans inheritance patterns in families. – J. Exp. Med., 175, 1992, № 2, 495-502.
- Jiang, Y.-G. et al. Association between HLA class II gene and susceptibility or resistance to chronic hepatitis B. – World J. Gastroenterol., 9, 2003, № 10, 2221-2225.
- Abbott, W. G. H. et al. Association between HLA class I alleles and escape mutations in the hepatitis B virus core in New Zealand-resident Tongans. – J. Virol., 84, 2010, № 1, 621-629.
- Zhou, Yi-hua. Non reproducible results in genetic association studies in chronic hepatitis B due to inadequate controls. – Chinese Med. J., 123, 2010, № 17, 2475-2477.
- Sampliner, R. E. et al. HLA antigens and HBV infection: evaluation in the chronic carrier state and in a large family. – Tissue Antigens, 18, 1981, 247-231.
- Matej, H. et al. HLA antigens and the antibody response after vaccination to hepatitis B. – Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz), 36, 1988, 505-509.