Article

JOURNAL OF UNIVERSITY OF BABYLON
For Pure and Applied Sciences (JUBPAS)

Vol.31; No.4.| 2023

The Role of Human Leukocyte Antigens in the Development of Celiac Disease in Mosul City

Zainab Moysar Mohammed[1*], and Rojan G.M Al-Allaff [2]
1College of Science, University of Mosul,zainab89.mm@gmail.com Mosul, Iraq.
2College of Science, University of Mosul,rojsbio57@uomosul.edu.iq Mosul, Iraq.
***Corresponding author email:** zainab89.mm@gmail.com; mobile: +9647501242989

دور مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية في تطور الاصابة بداء الاعتلال البطني في مدينة الموصل.

زينب ميسر محمد*[1]، روجان غانم محمد العلاف[2]
1 كلية العلوم، جامعة الموصل،zainab89.mm@gmail.com، الموصل، العراق
2 كلية العلوم، جامعة الموصل،rojsbio57@uomosul.edu.iq ،الموصل،العراق

Accepted: 16/8/2023 **Published:** 31/12/2023

ABSTRACT

Background

Celiac disease is an autoimmune disorder caused by eating gluten protein, which is found in some grains such as wheat, barley, and rye, which leads to an abnormal immune response that leads to intestinal inflammation.

Materials and Methods

The presence of the two genes was investigated in 18 samples of the samples under study, as follows (6 samples of patients), (6 samples of people suspected of being infected) and (6 samples of healthy people), at a rate of 3 males and 3 females for each group, and the groups were selected based on the results of the axis tests Immunoassay, where the DNA was extracted from the samples, its concentration and purity were measured, amplification operations were performed using the PCR technique for genes, and electrophoresis was performed.

Results

The results of electrophoresis after performing amplification operations using PCR technology for the genes in question showed the presence of fluorescent bands, which indicated the presence of the genes.

Conclution

the presence of the DQB1-0201 gene in patients with celiac disease was 100%, while the presence of the gene in suspected individuals was 66.6% compared to the control sample, which showed a gene presence of 33%. As for the presence of the DQA1-0501 gene, it was The incidence of the disease was 100% in patients with celiac disease, while the incidence of the allele in persons suspected of having the disease was 66.6% compared to healthy subjects with a frequency of 83.3%.

Key words:
Celiac Disease, Human Leukocytes antigen, Gluten.

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

الخلاصة

مقدمة

يعد داء الاعتلال البطني اضطراب مناعي ذاتي ناتج عن تناول بروتين الكلوتين الذي يوجد في بعض الحبوب مثل القمح والشعير والجاودار والذي يؤدي الى حدوث استجابة مناعية بشكل غير طبيعي تؤدي الى التهاب معوي.

طرق العمل

تم التحري عن وجود الجينين في 18 عينة من العينات قيد الدراسة وكما يلي (6 عينات مرضى)و(6 عينات اشخاص مشكوك بإصابتهم)و(6 عينات اشخاص اصحاء) وبمعدل 3 ذكور و 3 اناث لكل مجموعة وتم اختيار المجاميع اعتمادا على نتائج فحوصات المحور المناعي، حيث تم استخلاص الحمض النووي DNAمن العينات وتم قياس تركيزه ونقاوته وتم اجراء عمليات االتضخيم باستخدام تقنية PCR للجينات واجراء عملية الترحيل الكهربائي.

النتائج

اظهرت نتائج الترحيل الكهربائي بعد اجراء عمليات االتضخيم باستخدام تقنية PCR للجينات المعنية وجود حزم متألقة مما دل على وجود الجينات.

الاستنتاجات

ان نسبة تواجد الجين DQB1-0201 لدى مرضى الاعتلال البطني قد بلغت 100% في حين ظهرت نسبة تواجده لدى الافراد المشكوك بإصابتهم بالداء 66.6% مقارنة بعينة السيطرة والتي اظهرت نسبة تواجد للجين بلغت 33%.اما من ناحية تواجد الجين DQA1-0501 فقد اظهر نسبة تواجد 100% لدى مرضى الاعتلال البطني، في حين بلغت نسبة ظهور الجين لدى الاشخاص المشكوك بإصابتهم بالداء 66.6% مقارنة بالأشخاص الاصحاء بنسبة تواجد بلغت 83.3%.

الكلمات المفتاحية: داء الاعتلال البطني ،مستضدات التوافق النسيجي، الكلوتين

المقدمة

يعرف داء الاعتلال البطني Celiac Disease (CD) بأنه اضطراب مناعي ذاتي مزمن يؤثر على الامعاء الدقيقة ويؤدي الى التهاب وضمور زغبي نتيجة حدوث استجابة مناعية غير طبيعية وتكوين اجسام مضادة لدى الاشخاص المهيئين وراثيا والذين يحملون مستضد كريات الدم البيضاء البشرية الفئة الثانية HLA-II (Human Leukocyte antigen) نوعDQ2 وDQ8 [1]. يحدث الاعتلال المعوي نتيجة تناول بروتين الكلوتين وهو بروتين موجود في القمح والشعير والجاودار. ويعد الكلوتين مركب معقد للغاية ويتكون من جزئين هما الكلوتينين والكليادين، وبسبب محتواها العالي من الاحماض الامينية البرولين والجلوتامين والتي تسمى البرولامين فان بروتينات الكلوتين تقاوم الهضم الكامل في الجهاز الهضمي للإنسان وبالتالي فأن الببتيدات الناتجة عن الهضم الجزئي للبرولامين تحفز الاضطراب المناعي الذي يؤدي الى التهاب الامعاء الدقيقة وضمور الزغابات لدى مرضى الاعتلال البطني كما تحدث استجابة مناعية فطرية تليها استجابة مناعية تكيفية [2] تتحفز الاستجابة المناعية بالببتيدات الموجودة في جزء الكليادين والتي تؤدي الى زيادة نفاذية القناة الهضمية[3].

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

يتطلب ظهور اعراض داء الاعتلال البطني وجود عناصر جينية رئيسية والتي تحددها الفئة الثانية من مستضدات التوافق النسيجي MHC-II وخصوصاً النوعين HLA-DQ2 وHLA-DQ8 [4]. ان اكثر من 90% من المرضى المصابين بمرض الاضطرابات الهضمية هم من حاملي HLA-DQ2 بينما البقية حاملون HLA-DQ8 ويبدو ان التعبير عنها يعد شرطا ضروريا لتطور الداء بينما يؤدي غيابها بشكل شبه نهائي الى استبعاده[5].يوجد HLA-DQ2 بشكلين هما HLA-DQ2.5 و HLA-DQ2.2 يتم ترميز HLA-DQ2.5 بنسبة 90% تقريبا لدى المرضى المصابين بالاضطرابات الهضمية ويتم التعبير عنه بواسطة الجينات DQA1-0501 الذي ينتج سلسلة الفا و DQB1-0201 الذي ينتج سلسلة بيتا.HLA-DQ2.2يكون اقل قدرة على تقديم الكلوتين ويبلغ انتشاره الاجمالي 35% لدى الاعتلال البطني وهو مشابه لـ HLA-DQ2.5 فيما عدا سلسلة الفا يتم التعبير عنها بواسطة الجين DQB1-0201 .تتمتع الخلايا العارضة للمستضدات Antigen-Presenting Cells التي تحمل النمط DQ2.5 + APCs بثبات ببتيدي للارتباط بالكلوتين اعلى من الخلايا ذات النمط DQ2.2 + APCs. ترتبط هذه الاختلافات بخطر تطور الإصابة بداء الاعتلال البطني. وبالتالي فإن الأفراد الذين لديهم النمط DQ2.5 لديهم مخاطر أعلى لظهور داء الاعتلال البطني. كما لوحظ وجود النمط DQ2.5 لدى مرضى داء الاعتلال البطني بنسبة قد تصل الى 90٪ [6]. على الرغم من أن وجود الأنماط الجينية DQ2 / DQ8 ضروري لتطور الداء، إلا أنه ليس كافيًا بمفرده، ولكن يجب أيضًا إشراك الجينات الأخرى في مواقع غير HLA بالإضافة إلى العوامل البيئية[7].تشمل الاختبارات الجينية تحديد الانماط HLA-DQ2 و HLA-DQ8 حيث يعد وجود مستضد كريات الدم البيضاء البشرية شرطاً لتطوير التغيرات المناعية النموذجية الموجودة في المرض في نفس الوقت يمكن العثور على HLA متغاير في 30-40% من عامة السكان كما ان غيابها يستبعد فعليا تشخيص المرض لذلك لا يتم استخدامها كخط اول لتشخيص المرض[8]. ولما تقدم هدفت الدراسة الحالية البحث عن الاساس الجيني لحدوث الداء من خلال متابعة مدى ظهور كل من الجين DQB1-0201 والجين DQA1-0501 احد اهم الجينات المسؤولة عن مستضدات التوافق النسيجي لدى مرضى داء الاعتلال البطني والافراد المشكوك بإصابتهم بالداء مقارنة بعينة السيطرة في مدينة الموصل .

طرق العمل:

العينات

تم التحري عن وجود الجينين DQB1-0201 و DQA1-0501 في 18 عينة من العينات قيد الدراسة وكما يلي (6 عينات مرضى) مشخصين سابقا بإصابتهم بداء الاعتلال البطني و(6 عينات اشخاص مشكوك بإصابتهم) من خلال ظهور بعض الاعراض السريرية عليهم مثل حالات الاسهال والشحوب العام والاعياء و(6 عينات اشخاص اصحاء) لا يعانون من الامراض المزمنة او امراض المناعة الذاتية، لا يخضعون للعلاج باي نوع من المضادات الحيوية وغيرها من الادوية وبمعدل 3 ذكور و 3 اناث لكل مجموعة وتم اختيار المجاميع اعتمادا على نتائج فحوصات المحور المناعي، جمعت العينات من المرضى الوافدين الى مستشفى السلام التعليمي في مدينة الموصل وحسب الكتاب الصادر من دائرة صحة نينوى المرقم (22241) بتاريخ 5-7-2022 وللفترة من (4-9-2022 ولغاية 25-12-2022)، ، كما تم تنظيم استمارة بيانات لجميع

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

افراد عينة الدراسة والتي ضمت (الاسم والعمر والجنس والوزن والطول). وتم العمل في قسم علوم الحياة/ كلية العلوم –جامعة الموصل ومختبرات اهلية خاصة.

استخلاص الحامض النووي DNA

تم استخلاص الحمض النووي من العينات المختارة باستخدام عدة الاستخلاص (kit) المجهزة من شركة (add bio) كورية المنشأ المنشأ وحسب تعليمات الشركة المصنعة.

تحديد تركيز ونقاوة الحامض النوويDNA باستخدام تقنية Nanodrop

يتم تعريف النقاوة العالية للحمض النووي من خلال الامتصاص الطيفي بنسبة 260/280 و 260/230 حيث يتم الحصول على حمض نووي سليم للغاية وعالي النقاوة ومناسب لقراءة جميع التسلسلات باستخدام تقنيات عديدة ومنها تقنية Nanodrop [9]. تم تحديد تركيز ونقاوة الحمض النووي DNA الذي تم الحصول عليه من العينات المنتخبة للدراسة الجزيئية بواسطة جهاز (Nanophotometer–IMPLEN) الالماني المنشأ، من خلال الشاشة الرئيسية تم تصفير الجهاز بإضافة كمية مناسبة من الماء المقطر المعقم وباستخدام ماصة مجهرية وتثبيته على النافذة المضيئة وتقاس قيمة المحلول ثم تنظف العدسة جيدا وتمزج عينة DNA المراد قياس تركيزها ونقاوتها باستخدام جهاز مزج كهربائي توضع على العدسة المضيئة بواسطة الماصة المجهرية ويتم تنظيف العدسة بعد كل قراءة لمنع التلوث وتطبق نفس الخطوات على العينات التالية. تم قياس تركيز الحامض النووي وتراوحت قيمته (6.1000 ng/ µl –16.450) كما حددت نقاوته من خلال حساب نسب 260/280 نانومتر و 260/230 نانومتر وبلغت درجة النقاوة النهائية (1.0 ±1.8).

تفاعل البلمرة المتسلسل polymerase chain reaction

مبدأ التفاعل

تستخدم تقنية PCR لتضخيم جزء معين من الحامض النووي المستخلص واستخراج كميات كبيرة منه تقدر بملايين الى مليارات النسخ خلال دورات عديدة وخلال فترة زمنية قصيرة نسبيا،. بمجرد استخلاص الحامض النووي المستهدف يضاف الى مزيج التفاعل الذي يحتوي على جميع المكونات الضرورية لإجراء تفاعل PCR ويوضع في جهاز تدوير حراري للخضوع للتضخيم و يتضمن التفاعل ثلاث خطوات رئيسية متسلسلة هي المسخ والتهجين والاستطالة [10].

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

جدول (1) يوضح يوضح تسلسل القواعد النيتروجينية لتسلسلات البوادئ[11]

No.	Primer name	Sequence	size, bp
1	DQB1-0201	forward: GTG CGT CTT GTG AGC AGA AG	20
		Reverse: GCA AGG TCG TGC GGA GCT	18
2	DQA1-0501	forward: ACG GTC CCT CTG GCC AGT A	19
		Reverse: AGT TGG AGC GTT TAA TCA GAC	21

خطوات التفاعل

اضيف 5µl من عينة الحامض النووي DNA الى انبوب PCR الذي يحتوي على 12.5 من Master mix و 5 µl من البادئات الامامية والعكسية و 2.5 µl من water PCR للحصول على حجم نهائي 25 µl حسب تعليمات شركة (promega) الامريكية وتم تضخيم عينات الحامض النووي في جهاز البلمرة التسلسلي(LabcyclerSENSOQUEST) الانكليزي المنشأ باستخدام البرنامج المقدم في الجدول ادناه

جدول (2) يوضح برنامج التضخيم الخاص بالجين DQB1-0201 والجين DQA1-0501

الجين	المرحلة	درجة الحرارة	الوقت	عدد الدورات
DQB1-0201	المسخ الاولي	95	5min	1
	المسخ الثانوي	95	30sec	30
	الارتباط	65	30sec	30
	التضخيم	72	30sec	30
	التضخيم النهائي	72	3min	1
DQA1-0501	المسخ الاولي	95	5min	1
	المسخ الثانوي	95	20sec	30
	الارتباط	65	1min	30
	التضخيم	65	1m	30

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

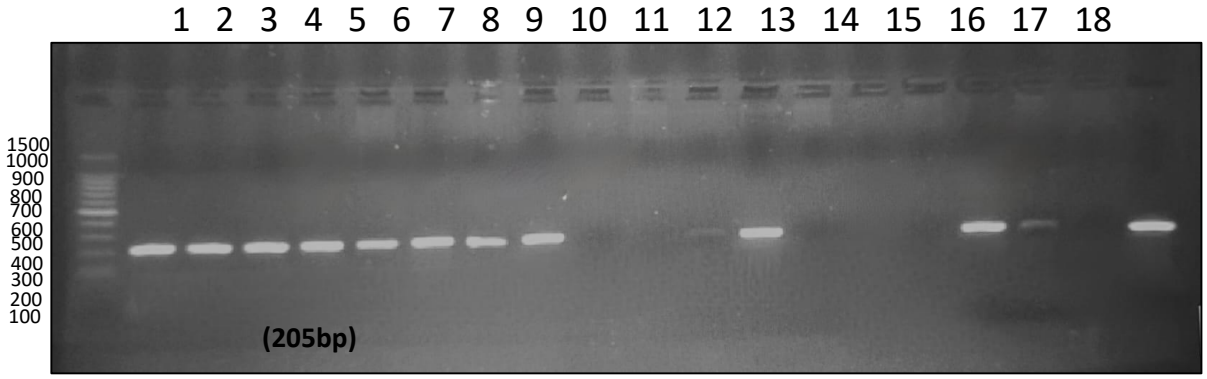
الترحيل الكهربائي في الهلام Gel Electrophoresis

- **المبدأ**

تسمح تقنية الترحيل الكهربائي بفصل الجزيئات اعتمادا على وزنها الجزيئي وشحنتها خلال انتقالها عبر مادة هلامية بانتظام حيث يمكن للجزيئات ذات الوزن الجزيئي الصغير ان تتحرك بشكل اسرع من الجزيئات ذات الوزن الجزيئي الكبير. تتضمن هذه التقنية ثلاث خطوات رئيسية هي تحضير المواد الهلامية وتشغيل جهاز الترحيل الكهربائي ووضع الهلام في جهاز الاشعة فوق البنفسجية لملاحظة الحزم [12].

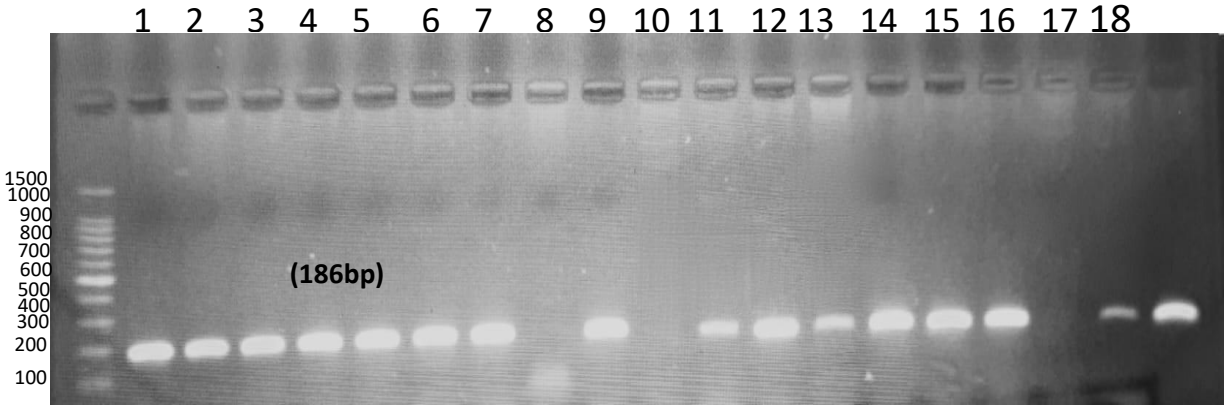
النتائج والمناقشة

تم التحري عن وجود الجينين DQB1-0201 وDQA1-0501 في 18 عينة من العينات قيد الدراسة وكما يلي (6 عينات مرضى)و(6 عينات اشخاص مشكوك بإصابتهم)و(6 عينات اشخاص اصحاء) وبمعدل 3 ذكور و 3 اناث لكل مجموعة وتم اختيار المجاميع اعتمادا على نتائج فحوصات المحور المناعي، اظهرت نتائج الترحيل الكهربائي بعد اجراء عمليات االتضخيم باستخدام تقنية PCR للجينات المعينة وجود حزم متألقة مما دل على وجود الجينات وكما موضح في الصورتين (1) (2) حيث تمثل العينات (1-6) المرضى والعينات(7-12)الاشخاص المشكوك بإصابتهم والعينات (13-18)عينة السيطرة.



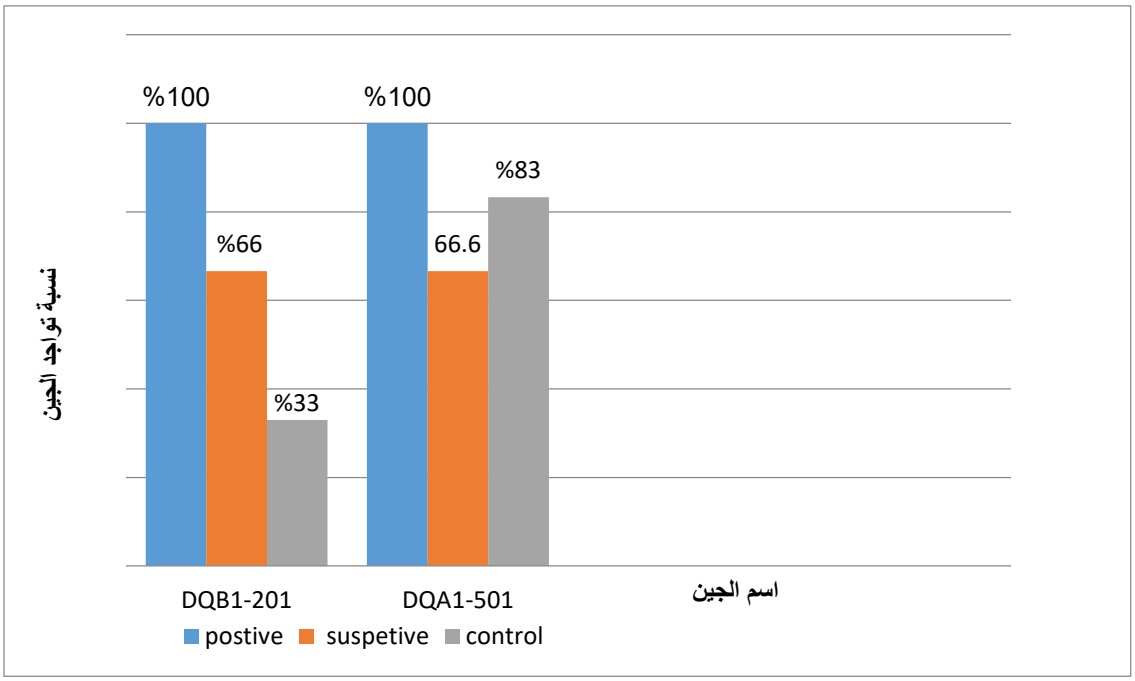
الشكل (1) الترحيل الكهربائي لنواتج تفاعلات التضخيم باستخدام تقنية PCR لتحديد وجود الجين DQB1-0201

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية



الشكل (2) الترحيل الكهربائي لنواتج تفاعلات التضخيم باستخدام تقنية PCR لتحديد وجود الجين DQA1-0501

اظهرت النتائج ان نسبة وجود الجين DQB1-0201 في عينات مرضى داء الاعتلال البطني كانت 100% اما نسبته تواجده في عينات الاشخاص المشكوك بإصابتهم بداء الاعتلال البطني بلغت 66.6%، اما في الاشخاص الاصحاء فقد كانت نسبة تواجده 33%.كما ظهرت نسبة وجود الجين DQA1-0501 في عينات مرضى داء الاعتلال البطني 100% و نسبته تواجد في عينات الاشخاص المشكوك بإصابتهم بداء الاعتلال البطني 66.6% اما في الاشخاص الاصحاء فقد اظهر نسبة تواجد 83.3%. وكما موضح في الشكل(3)



الشكل (3) يوضح نسبة المرضى والافراد المشكوك بإصابتهم والافراد الاصحاء الحاملين للجينين DQB1-0201و DQA1-0501

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

يعد داء الاعتلال البطني احد اضطرابات المناعة الاكثر شيوعا والمتعلقة بجينات مستضد التوافق النسيجي (HLA) Human Leukocyte antigen حيث يتم تنظيم الاستجابة المناعية المتخصصة بواسطة الخلايا عن طريق معقدات التوافق النسيجي (HLA) وهي عبارة عن بروتينات سكرية تظهر على سطح الخلية وتتمثل وظيفتها الاساسية في تقديم مستضدات للخلايا اللمفاوية التائية للتعرف عليها والاستجابة لها. تكون منطقة (HLA) متعددة الاشكال وينتج هذا التعدد تباين في تسلسل الاحماض الامينية لجزيئات HLA وبالتالي تؤثر على خصوصية ربط الببتيد عليها، كما يساهم في التنوع الجيني للبشر والاختلافات في القابلية للإصابة بالأمراض بين المجموعات المتميزة وراثيا [13].

تضمنت ارشادات كل من جمعية امريكا الشمالية لطب الاطفال لأمراض الجهاز الهضمي والكبد (NASPGHAN) North American Society for Pediatric Gastroenterology,Hepatology and Nutrition والجمعية الأوربية الاطفال لأمراض الجهاز الهضمي والكبد (ESPGHAN) for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and European Nutrition Society اهمية تضمين التشخيص القائم على HLA واذا كان اختبار الاطفال سلبياً لكل من HLA–DQ2 و HLA–DQ8 فمن غير المرجح ان يكون مصابا بداء الاعتلال البطني حيث يتميز بقيمة تنبؤيه سلبية عالية وبالتالي يخفف العبء على المرضى واسرهم [14].

يعتبر وجود الجينات HLA–DQ2 و HLA–DQ8 اهم عوامل الخطر الوراثية المعروفة للإصابة بداء الاعتلال البطني، حيث لوحظ وجود احدهما او كلاهما تقريبا في جميع مرضى الاعتلال البطني، وتكون للاختبارات الجينية قيمة تنبؤيه عالية جداً تصل لأكثر من 99% وقد ثبت ان هذه الميزة مفيدة في استبعاد حدوث الاصابة بالداء لدى المرضى الذين يخضعون لخزعات الاثني عشر او الذين يتبعون نظام غذائي خالي من الكلوتين GFD، كانت فائدة اختبار HLA ايضا في التمييز بين حساسية الكلوتين غير البطنية وداء الاعتلال البطني [15].

يتم تحديد نوع HLA للفرد باستخدام الاختبارات الجزيئية للكشف عن الجينات المسؤولة عن تكوين بروتينات HLA–DQ تكون هذه البروتينات غير متجانسة حيث يتم تشفير جزئين من البروتين بواسطة DQBوDQA واللذان يقعان على الكروموسوم السادس. ترتبط اعلى مخاطر لمرض الاضطرابات الهضمية بوجود HLA–DQ2[16–17]. تعود الجينات DQB1–0201 و DQA1–0501 للمتغاير DQ2، اذا كان الجين DQB1–0201 موجوداً بمفرده قد يسبب خطراً متزايداً ويعتمد مدى الخطر على الحالة المتجانسة او غير المتجانسة في تشكيل البروتين المنتج للجين نفسه، اما الجين DQA1–0501 فان وجوده بمفرده لا يعطي مخاطر متزايدة لكن اذا ارتبط تواجده مع الجين DQB1–0201 فاحتمالية الاصابة بداء الاعتلال البطني ستكون مرتفعة جدا [18]. اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان الاشخاص المرضى كانوا حاملين لكلا الجينين وهذا يؤكد الاصابة المؤكدة بداء الاعتلال البطني اما الاشخاص المشكوك بإصابتهم فكان هناك اختلاف في وجود الجينات واحتمالية الاصابة تعتمد على ظهور الجينين معا او بمفردهما وعلى الاختبارات المناعية والاعراض السريرية كما وجد ان الاشخاص الاصحاء يحملون احد الجينين على الرغم من عدم وجود اي اعراض سريرية لديهم كما ان نتائج الاختبارات المناعية الخاصة بهم كانت سلبية وذكر في دراسة [19]

ان 30–40% من الاشخاص الاصحاء يحملون احد المتغيرات الخطرة في حين ان الانتشار العالمي للمرض هو 1% لذلك فان وجود جينات داء الاعتلال البطني HLA–DQ ليس الشرط الاساسي الوحيد لتطوير المرض.

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

هناك العديد من الاشكال المحتملة لـ DQ2 نتيجة الجمع بين الانماط cis و trans ويعدcis الاكثر شيوعا، ويكون اما HLA-DQ2.2 او HLA-DQ2.5 ويعد HLA-DQ2.5 المسبب الاكبر لأمراض المناعة الذاتية. من الناحية الجزيئية يحمل جميع المرضى داء اعتلال بطني ترميز اليلات لجزيئات DQ2 اوDQ8 او سلسلة واحدة على الاقل من مغاير DQ2. وجود هذه الجزيئات لا يتنبأ بتطور داء الاعتلال البطني حيث انها موجودة في 25-50 % من عامة الافراد على الرغم من حقيقة ان الغالبية العظمى من هؤلاء الافراد لن يصابوا بالداء ابداً.

ترتبط الاختلافات في مخاطر الاعتلال البطني بين الانماط الفردية بربط ببتيد الكلوتين واستجابة الخلايا التائية، كما يرتبط تأثير الجين بمستوى ارتباط الببتيد بـ HLA-DQ2 متماثل الزيجوت او متغاير الزيجوت وعرضه على الخلايا التائية. HLA-DQ2.5 مرتبط بالداء اكثر من HLA-DQ2.2 وذلك لان الاول يقدم اجزاء اكثر من ببتيدات الكلوتين بينما يقدم الثاني مجموعة فرعية فقط من هذه الببتيدات.HLA-DQ2.2 لا يؤدي الى تطور الداء ما لم يتم التعبير عنه بالاشتراك مع او HLA-DQ2.5.

يعتقد ان استجابة الخلايا التائية الالتهابية لببتيدات الكلوتين المرتبطة ب HLA-DQ2 تسبب الداء حيث يمكن عزل الخلايا التائية المتفاعلة مع الكلوتين من الخزعات المعوية الدقيقة لمرضى داء الاعتلال البطني، حيث تتعرف هذه الخلايا على اجزاء الكلوتين منزوعة الاميد حيث يوجد العديد من المحددات المستضدية في الكلوتين يتم التعرف عليها من قبل الخلايا التائية تقوم DQ2 وDQ8 بربط هذه المحددات المستضدية [20].

يوجد HLA-DQ2 في 98.6% من مرضى الاضطرابات الهضمية في العالم. عندما يكون المريض متبعاً لنظام غذائي يحتوي على الكلوتين فأن الاختبارات المصلية الايجابية تكون ضرورية لتشخيص المرض لكن عند الامتناع عن التناول الكلوتين ستكون الاختبارات الجينية ذات قيمة اكبر واكثر دقة لتشخيص الداء. اشارت دراسة [21] الى ان HLA-DQ2 يوجد في 93% لدى مرضى داء الاعتلال البطني وكان HLA-DQ2.5 الاكثر ارتباطا بالداء حيث كانت نسبته 92.4% قد يشمل تفسير هذا الانتشار الى التغاير الجيني بين الافراد والعوامل البيئية والعوامل الثقافية وهي نتائج مماثلة لتلك المسجلة في السكان الاوربيين حيث يكون معدل انتشار HLA-DQ2 اكثر من 90 %.

اظهرت احدى الدراسات ان خطر الاصابة بداء الاعتلال البطني يزداد بين اقارب المريض كما ان نسبة انتشار المرض في الاقارب من الدرجة الاولى هي 7.5%،كما وتختلف بشكل كبير حسب درجة القرابة، يجب مراقبة هؤلاء المرضى المحتملين واختبارهم بشكل دوري بحثاً عن الاجسام المضادة التي تظهر خلال المرض ومع ذلك فان الاشخاص الذين يحملون كل من HLA-DQ2 و HLA-DQ8 يمكن ان يصابوا بالداء بنسبة عالية لذلك فان وجودهما معاً يعد علامة اولية لإمكانية الاصابة بالداء [22] [23].

Conflict of interests.

There are non-conflicts of interest.

Reference

[1] S .Ashtari.,H. Najafimehr., M. A .Pourhoseingholi., K. Rostami., H. Asadzadeh-Aghdaei., M. Rostami-Nejad.,... & M. R..Zali "Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia–Pacific region: A systematic review and meta-analysis". *Scientific Reports*, 11(1): 1-13,2021.

[2] J. Kumar., M. Kumar., R .Pandey., & N. S. Chauhan "Physiopathology and management of gluten-induced celiac disease". *Journal of Food Science*, 82(2): 270-277,2017.

[3] J. R. Biesiekierski "What is gluten?". *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32: 78-81,2017.

[4] G. Vici., D. Camilletti., & V. Polzonetti "Possible role of vitamin D in celiac disease onset". Nutrients, 12(4): 1051,2020.

[5] E .Lionetti., & C. Catassi "Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and-DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease". *Digestive and Liver Disease*, 46(12), 1057-1063,2014.

[6] C. Catassi., E. F. Verdu., J. C Bai., & E. Lionetti. "Coeliac disease". *Lancet (London, England)*, 399: 2413–2426,2022.

[7] H. Murad., B. Jazairi., I. Khansaa., D. Olabi., L. Khouri. "HLA-DQ2 and -DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children: HLA-DQ relative risks evaluation". *BMC Gastroenterol*,18:70, 2018.

[8] A. Raiteri., A. Granito., A. Giamperoli., T. Catenaro., G. Negrini., F. Tovoli. "Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis". *World journal of gastroenterology* ,28(1): 154-175, 2022.

[9] M .Schalamun., R. Nagar., D. Kainer., E. Beavan., D. Eccles., J. P.Rathjen,... & B .Schwessinger." Harnessing the MinION: An example of how to establish long-read sequencing in a laboratory using challenging plant tissue from Eucalyptus pauciflora". *Molecular ecology resources*, 19(1): 77-89,2019.

[10] M. R. Green., & J.Sambrook. "Polymerase chain reaction". *Cold Spring Harbor Protocols*, 2019(6), pdb-top095109,2019.

[11] V. Giriprasad., J .Mechenro., R .Balamurugan., & B. S.Ramakrishna. "Frequency of HLA celiac disease risk alleles and haplotypes in healthy adults in Tamil Nadu". *Indian Journal of Gastroenterology*, 38:178-182, 2019.

[12] Y. Cai." Analysis on gel electrophoresis in biology". *In E3S Web of Conferences* , 145: 01009. (2020)

[13] S. Medhasi., & N. Chantratita." Human leukocyte antigen (HLA) system: genetics and association with bacterial and viral infections". *Journal of Immunology Research*, 2022,2022.

[14] K. Siddiqui., A. A. Uqaili., M. Rafiq., & M. A. Bhutto. "Human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 and-DQ8 haplotypes in celiac, celiac with type 1 diabetic, and celiac suspected pediatric cases". *Medicine*, 100(11),2021.

[15] N. E .Castillo., T. G .Theethira., & D. A. Leffler. "The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease". *Gastroenterology report*, 3(1):3-11. (2015)

[16] M. Rashid., & J. Lee. "Serologic testing in celiac disease: Practical guide for clinicians". *Canadian Family Physician*, 62(1), 38-43, 2016.

[17] V. M .Wolters., & C .Wijmenga." Genetic background of celiac disease and its clinical implications". *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 103(1), 190-195,2008

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية

[18] F. B .Cannea., R. Rossino., & A .Padiglia. "Celiac Disease and HLA Molecular Typing". *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 42(3): 33636-33639,2022.

[19] R. Vijzelaar., E. van der Zwan., A .van Gammeren., R. Yilmaz., A .Verheul., I .van Hoogstraten.,... & W .Kortlandt. "Rapid detection of the three celiac disease risk genotypes HLA-DQ2. 2, HLA-DQ2. 5, and HLA-DQ8 by multiplex ligation-dependent probe amplification". *Genetic testing and molecular biomarkers*, 20(3): 158-161,2016.

[20] F .Gualandris., L. Castellani., & A .Falanga. "The Association of HLA-DQ2 with Celiac Disease, Celiac Disease". *IntechOpen*, May 12, 2021.

[21] M .Alam., H .Tipu. N., D Ahmad., M. Hussain., U. B. Khalid., & Y. Ijaz. "HLA-DQ2 and HLA-DQ8 Alleles in Celiac Disease Patients and Healthy Controls". *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 32(2): 157-161,2022.

[22] M. Sallese., L. R. Lopetuso., K. Efthymakis., & M.Neri. "Beyond the HLA genes in gluten-related disorders". *Frontiers in Nutrition*, 7:575844,2020.

[23] R.G.M. Al-Allaff., (2020). "The Correlation between the Body Mass Index and the Humoral Immune Response" *Scientific Journal For King Faisal University*. 21: 2 December, 2020.

ISSN: 2312-8135 | Print ISSN: 1992-0652
info@journalofbabylon.com | jub@itnet.uobabylon.edu.iq | www.journalofbabylon.com
مجلة جامعة بابل للعلوم الصرفة والتطبيقية