

Ανασκοπήσεις

Ανοσογενετική και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Περίληψη

Ζ. Πολυμενίδης

Ο συνδυασμός γενετικών και μη γενετικών παραγόντων (περιβάλλον, ηλικία κ.α.) ενοχοποιείται για την εμφάνιση του ΣΔ τύπου I. Οι γενετικοί παράγοντες χωρίζονται στους μη ανοσογενετικούς και στους ανοσογενετικούς. Στους τελευταίους κυρίαρχο ρόλο παίζουν οι γονιδιακές μορφές της HLA περιοχής που η έκφραση, το είδος και η μοριακή σύστασή τους καθορίζουν, «en block» μέσα σ' ένα απλότυπο, την ανοσιακή απάντηση κάθε ατόμου. Η παραδοχή «κυρίαρχο γονίδιο αυτοανοσίας» στα 20% του πληθυσμού, αγνώστου προς το παρόν, θεωρείται απαραίτητη για την εξήγηση όλων των γενετικών φαινομένων. Πιθανολογείται ότι το κυρίαρχο γονίδιο είναι ανοσογενετικό, βρίσκεται μέσα στην HLA-περιοχή και διευθύνει τη λειτουργία των άλλων γονιδίων. Τέτοιες προϋποθέσεις υπάρχουν σε γονιδιακές μορφές της HLA-E γονιδιακής θέσης του HLA-συστήματος που ανακαλύφθηκε πρόσφατα.

Όπως είναι γνωστό ο νεανικός ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή τύπου I σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.) οφείλεται σε μερική ή ολική έλλειψη της ινσουλίνης που είναι απότοκος της καταστροφής των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος (νησιδιοκυττάρων ή κυττάρων β).

Επειδή η καταστροφή οφείλεται σε αυτοάνοσους μηχανισμούς ο Σ.Δ. τύπου I ανήκει στα αυτοάνοσα οργανοειδικά ενδοκρινολογικά νοσήματα, που είναι μια ομάδα νοσημάτων στα οποία ο γενετικός παράγοντας παίζει σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου¹.

1. Γενετική

Η επίδραση των γενετικών παραγόντων στον Σ.Δ. τύπου I είναι εμφανής αλλά όχι απόλυτη. Πράγματι μόνο το 25% των παιδιών δύο διαβητικών γονέων εμφανίζουν Σ.Δ. και μόνο το 50% των μονοωγενών διδύμων με αδελφό διαβητικό νοσούν². Όπως σε οποιαδήποτε νόσο με γενετική προδιάθεση έτσι και στα αυτοάνοσα νοσήματα η γενετική διαταραχή είναι πολυπαραγοντική (Πίν. 1) με συμμετοχή ή όχι ενός μονήρους επικρατούντος γονιδίου³.

Γι' αυτόν τον λόγο και άλλοι παράγοντες φαίνεται ότι συμ-

Πίνακας 1. Αίτια Γενετικών διαταραχών

-
1. Χρωμοσωμική παρέκκλιση
 2. Μονήρες Γονίδιο (Μετάλλαξη)
 - α. Επικρατούν
 - β. Υπολειπόμενο
 3. Επίδραση πολλών γονιδίων
-

μετέχουν άλλοτε πολύ και άλλοτε λιγότερο στην εμφάνιση του Σ.Δ. τύπου Ι. Στα αυτοάνοσα νοσήματα και επομένως και στον Σ.Δ. τύπου Ι αυτοί είναι διάφοροι παράγοντες του περιβάλλοντος, η ηλικία και το φύλο. Οι περιβαλλοντογικοί παράγοντες είναι κυρίως ιοί (coxsaackie B4, παρωτίτιδας, λοιμώδους μονοπυρήνωσης, και ερυθράς) τοξίνες και φάρμακα. Στο 80-90% των περιπτώσεων η έναρξη γίνεται σε ηλικία μικρότερη των 20 ετών. Οι ορμόνες του φύλου είναι γνωστό ότι επιδρούν στην ανοσιακή απάντηση άρα και στα αυτοάνοσα νοσήματα. Η συμμετοχή πάντως είναι περισσότερο φανερή στη μη οργανοειδική αυτοανοσία^{2,3,4}.

Οι γενετικοί παράγοντες χωρίζονται στα γονίδια που ρυθμίζουν την έκκριση της ινσουλίνης (χρωμόσωμα 11), της ακετυλίωσης και στα ανοσογενετικά γονίδια (Πίν. 2) που περιλαμβάνουν κυρίως τις γονιδιακές θέσεις των HLA-αντιγόνων (χρωμόσωμα 6), των ανοσοσφαιρινών (χρωμόσωμα 14), του υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου (χρωμόσωμα 14 και 7) και των άλλων λειτουργικών μορίων της μεμβράνης των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος (αντιγόνα διαφοροποίησης)⁵.

Πίνακας 2. Ανοσογενετικοί παράγοντες

-
1. HLA-αντιγόνα
 2. Αλλότυποι ανοσοσφαιρινών
 3. Αλλότυποι υποδοχέα T-λεμφοκυττάρου
 4. Αντιγόνα διαφοροποίησης των T-λεμφοκυττάρων
 5. Ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (ομάδες αίματος ερυθρών; ειδικά αντιγόνα οργάνων;)
-

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τελευταίων μελετών που πραγματοποιήθηκαν με σκοπό να εξηγηθεί η «προδιάθεση» για αυτονοσία ορισμένων ατόμων, και η εμφάνιση αυτοαντισωμάτων και διαταραχών της ανοσορύθμισης σε συγγενείς αρρώστων με αυτοάνοσα νοσήματα γίνεται πα-

ραδεκτό ότι υπάρχει ένα κυρίαρχο επιστατικό γονίδιο. Η συχνότητά του είναι περίπου 20% στο γενικό πληθυσμό και θεωρείται υπεύθυνο για την εμφάνιση αυτοανοσίας³. Για να εκφρασθεί όμως είναι απαραίτητοι τουλάχιστον δύο «δευτερογενείς» παράγοντες από τους οποίους οι περιβαλλοντολογικοί βοηθούν στην εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων των υποκλινικών μορφών, οι ορμόνες του φύλου (που δεν φαίνεται να παίζουν ρόλο στον Σ.Δ. τύπου Ι) ενισχύουν (;) (οιστρογόνα) ή εμποδίζουν (ανδρογόνα) την εμφάνιση αυτοανοσίας και τέλος η ηλικία (παιδιά, ηλικιωμένοι) προκαλεί υπολειτουργία των κατασταλτικών ανοσιακών μηχανισμών και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοανοσίας³. Πάντως φαίνεται ότι η επίπτωση των παραπάνω παραγόντων στην εμφάνιση της αυτοανοσίας είναι μικρή³ (Πίν. 3). Την μεγαλύτερη σημασία από τους δευτερογενείς παράγοντες έχει η ανοσογενετική δηλαδή τα μείζονα και ελάσσονα γονίδια ανοσιακής απάντησης ή καταστολής^{1,3,5}.

Πίνακας 3. Ενοχοποιητικοί παράγοντες αυτοανοσίας

-
- I. Κυρίαρχο γονίδιο
 - II. Δευτερογενείς παράγοντες
 - α) Ανοσογενετικοί παράγοντες (Μείζονα και ελάσσονα γονίδια ανοσιακής απάντησης ή καταστολής (Ig ή Is genes)
 - β) Άλλοι γενετικοί παράγοντες (Γονίδια παραγωγής ινσουλίνης, ακετυλίωσης κ.α.)
 - γ) Ηλικία
 - δ) Φύλο
 - ε) Εξωτερικοί παράγοντες (Ιοί, τοξίνες, φάρμακα)
-

Στην αυτοάνοσο νεφρίτιδα των NZB (New Zealand Black) ποντικών ενοχοποιούνται τρία μείζονα (LPN-1, LPN-2, και LPN-3) ανοσογενετικά γονίδια. Μεταφέροντας τις παραπάνω γνώσεις στον άνθρωπο: το μεν LPN-1 είναι άγνωστο, δεν θα πρέπει να αντιπροσωπεύει μάλλον το κυρίαρχο γονίδιο και βρίσκεται κοντά ή μέσα στην HLA περιοχή, το LPN-3 θα πρέπει να έχει σχέση με τους αλλοτύπους των ανοσοσφαιρινών (Gm) και βρίσκεται έξω από την HLA-περιοχή, ενώ το LPN-2 είναι ανάλογο με τα HLA-αντιγόνα και θα μπορούσε να συγκριθεί με το HLA-DR3 που βρίσκεται αυξημένο σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα του ανθρώπου^{3,6,7}.

Από πολλούς υποστηρίζεται ότι στον άνθρω-

πο υπάρχουν «αυτοάνοσες γονιδιακές μορφές» (Autoimmune Alleles) ανοσογενετικών γονιδίων. Τα περισσότερα απ' αυτά τα γονίδια υπάρχουν μέσα στην HLA-περιοχή και οι γονιδιακές μορφές τους (αλληλία ή αλληλόμορφα γονίδια) είναι πιθανόν ότι αφορούν η κάθε μια ξεχωριστά μια διαφορετική ανοσιακή συμπεριφορά (απάντηση ή καταστολή) σ' ένα ορισμένο αυτοαντιγόνο ή αυτοαντιγόνα π.χ. «η αυτοάνοση γονιδιακή μορφή του γονιδίου A» προκαλεί την σύνθεση των αυτοαντισωμάτων RO/SSA και La/SSB που είναι ειδικά στον Δ.Ε.Λ. και στο σύνδρομο Sjögren κ.α. Η ύπαρξη πολλών «αυτοανόσων γονιδιακών μορφών» σ' ένα άτομο εξηγεί την ποικιλία των αυτοαντισωμάτων ή αυτοανόσων καταστάσεων που παρουσιάζονται σ' ένα άνθρωπο. Αυτά τα άτομα έχουν μια κοινή «αυτοάνοση γονιδιακή μορφή» που θα μπορούσε να είναι το HLA-DR3 που όπως είναι γνωστό συνδέεται με πολλά αυτοάνοσα νοσήματα³.

Από όλα τα παραπάνω φαίνεται ότι, εφ' όσον δεν έχει καθορισθεί ακόμα εάν και που υπάρχει το κυρίαρχο γονίδιο, τα ανοσογενετικά παράγωγα είναι τα μόνο στοιχεία που έχουν προσδιορισθεί και τυποποιηθεί. Σ' αυτά ανήκουν κυρίως οι «γονιδιακές μορφές αυτοανοσίας» (;), τα HLA αντιγόνα και τα γονίδια ανοσιακής απάντησης και καταστολής και θα έπρεπε λογικά να «φιλοξενούν» και το κυρίαρχο γονίδιο αυτοανοσίας. Διότι όλα τα παραπάνω εδράζονται μέσα στην HLA περιοχή, που διευθύνει και καθορίζει την ανοσιακή απάντηση του ατόμου. Άλλωστε τα περισσότερα απ' αυτά ταυτίζονται με τα HLA-αντιγόνα. Έτσι λοιπόν η HLA-περιοχή και τα παράγωγά της (HLA-αντιγόνα) θα πρέπει να παίζουν σπουδαίο ρόλο στην παθογένεια των αυτοαγώσων νοσημάτων και φυσικά του Σ.Δ. τύπου I. Αυτό άλλωστε αποδεικνύεται από τις διάφορες μελέτες συσχέτισης των HLA-αντιγόνων και του Σ.Δ. τύπου I⁸.

2. HLA-αντιγόνα

Τα HLA-αντιγόνα είναι γλυκοπρωτεΐνες που καθορίζονται γενετικά από επτά⁷ γονιδιακές θέσεις (Loci) του βου χρωμοσώματος και βρίσκονται στην επιφάνεια όλων των εμπυρήνων κυττάρων του ανθρώπινου σώματος.

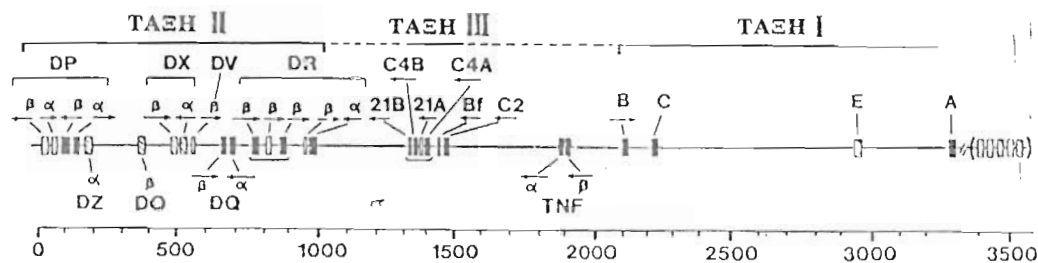
Ουσιαστικά καθορίζουν την παύτητα ενός ατόμου σε κυτταρικό επίπεδο και γιατί έχουν μεγάλη σημασία στις μεταμοσχεύσεις οργάνων και ιστών από όπου άρχισε η τερνίστρια έρευνα αυ-

τού του συστήματος. Σήμερα είναι παραδεκτό ότι εκτός από τις πρακτικές τους εφαρμογές στον αποκλεισμό πατρότητας, στην φυλογενετική ανάλυση των διαφόρων πληθυσμών και στην συσχέτισή τους με διάφορες ασθένειες, καθορίζουν και διευθύνουν όλες τις φάσεις της ανοσιακής απάντησης, επί πλέον δε συμμετέχουν και σε μη ανοσιακές λειτουργίες όπως ενδοκρινολογικές, κυτταρομεταβολικές και φαρμακοκινητικές. Το πρώτο HLA-αντιγόνο ανιχνεύθηκε⁹ το 1958 από τον νομπελίστα I. Dausset και είναι το HLA-A2⁹.

Γενετική. Η HLA-περιοχή βρίσκεται στο μικρό σκέλος του χρωμοσώματος «6» του ανθρώπου. Μέχρι σήμερα προσδιορίστηκαν 7 γονιδιακές θέσεις που ονομάζονται A, B, C, D, DR, DQ και DP. Στην ίδια περιοχή βρίσκονται γονίδια που ρυθμίζουν την σύνθεση των παραγόντων του συμπληρώματος C2, C4 και Bf (Σχ. 1). Επίσης εικάζεται ότι εκεί υπάρχουν τα γονίδια ανοσιακής απάντησης και καταστολής που είτε ταυτίζονται είτε είναι στενά συνδεδεμένα με διάφορα HLA-αντιγόνα. Κάθε γονιδιακή θέση (Locus) εκφράζεται στο χρωμόσωμα με πολλές γονιδιακές μορφές (alleles, αλληλόμορφα γονίδια ή αλληλία)* ενώ στην επιφάνεια του κυττάρου εκφράζεται μόνο με μια, ακολουθώντας τους νόμους της πρωτεϊνοσύνθεσης. Κάθε άνθρωπος έχει 14 HLA αντιγόνα, ένα για κάθε γονιδιακή θέση από κάθε γονέα. Το σύνολο των αντιγόνων που εκφράζεται μόνο από ένα χρωμόσωμα αποτελεί τον απλότυπο. Φαινότυπος είναι η απλή γραφή των HLA-αντιγόνων με την σειρά των γονιδιακών θέσεων και γονότυπος η γραφή κατά χρωμόσωμα (οι δύο απλότυποι μαζί). Τα μέχρι τώρα γνωστά HLA αντιγόνα φαίνονται στον πίνακα 4^{9,10}.

Το A, B και C HLA αντιγόνα λέγονται και αντιγόνα 1ης τάξης. Τα αντιγόνα 1ης τάξης βρίσκονται σ' όλα τα εμπύρηνα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος. Κυκλοφορούν στο πλάσμα και αποβάλλονται από τα ούρα. Τα σπερματοζωάρια έχουν μόνο έναν απλότυπο ενώ στα ώριμα ερυθρά και στην τροφοβλάστη δεν υπάρχουν HLA-αντιγόνα. Τα οστά, οι χόνδροι, τα νεύρα και ο κερατοειδής έχουν πολύ μικρή συγκέντρωση ενώ τα λεμφοκύτταρα την μεγαλύτερη. Αποτελούνται από δύο αλυσίδες, μια βαριά (M.W. 44.000 DL) που κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 6 και εμφανίζει έντονο πολυμορφισμό (πολλές γονιδιακές

* Σημειώστε π.χ. για τη γονιδιακή θέση HLA-C υπάρχουν έντεκα γονιδιακές μορφές που αντιστοιχούν στα ομόνομα αντιγόνα.



A, B, C, E	Γονιδιακές θέσεις των αντιγόνων Ιης τάξης
DR, DQ, DP	Γονιδιακές θέσεις αντιγόνων ΙΙης τάξης
C4A, C4B, Bf, C2, 21A	Γονιδιακές θέσεις αντιγόνων ΙΙΙης τάξης
DX, DZ, DV, DO	Γονιδιακές θέσεις αντιγόνων ΙΙης τάξης που τα παράγωγά τους δεν έχουν ακόμη καθορισθεί ή είναι ψευδογονίδια
TNF (Tumor necrosis factor)	Γονιδιακές θέσεις του παράγοντος νέκρωσης των όγκων
α, β	Γονιδιακές θέσεις α και β αλυσίδων αντιγόνων ΙΙης τάξης και TNF
Μαύρα ορθογώνια	Πλήρη γονίδια
Άσπρα ορθογώνια	Ψευδογονίδια
Γραμμωτά ορθογώνια	Γονίδια που τα παράγωγά τους δεν έχουν ακόμη καθορισθεί

Σχ. 1. Φαίνονται σχηματικά οι γονιδιακές θέσεις της HLA-περιοχής

μορφές) και μια ελαφρά (MB 12000 DL) που είναι η B2-μικροσφαιρίνη, κωδικοποιείται από το χρωμόσωμα 15 και δεν εμφανίζει πολυμορφισμό^{9,10}.

Τα HLA DR, DQ, DP και D αντιγόνα λέγονται και αντιγόνα της ΙΙης τάξης. Υπάρχουν στα μακροφάγα, μονοκύτταρα, επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, σπερματοζωάρια ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και γενικώς σ' όλα τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα (antigen presenting cells A.P.C). Τα HLA-D αντιγόνα προσδιορίζονται εμμέσως με την βοήθεια της μικτής λεμφοκυτταρικής καλλιέργειας (MLC) και δεν γνωρίζουμε την υφή τους. Τα υπόλοιπα αντιγόνα της ΙΙης τάξης είναι και αυτά γλυκοπρωτεΐνες που έχουν δύο αλυσίδες μια με M.B. 34.000 LD (α-αλυσίδα) και μια δεύτερη με M.B. 29.000 DL (β-αλυσίδα) και κωδικοποιούνται από την HLA περιοχή^{9,10}. Οι παράγοντες του συμπληρώματος C2, C4 και Bf που οι γονιδιακές τους θέσεις βρίσκονται μεταξύ των θέσεων των αντιγόνων της Ιης και ΙΙης τάξης αποτελούν τα αντιγόνα ΙΙΙης τάξης. Τέλος υποστηρίζεται ότι μεταξύ της γονιδιακής θέσης A και C υπάρχει η αντίστοιχη TL-Qa θέση του ανθρώπου και ότι τα παράγωγά της αποτελούν τα

αντιγόνα της ΙVης τάξης ενώ για άλλους αυτά είναι αντιγόνα Ιης τάξης γιατί στο μόριό τους υπάρχει η B2-μικροσφαιρίνη^{9,10}.

Οι παραπάνω γονιδιακές θέσεις δεν είναι ξεχωριστές λειτουργικά μεταξύ τους αλλά αποτελούν μια ενιαία μονάδα. Η μεταξύ τους σύνδεση είναι μεγαλύτερη για ορισμένες γονιδιακές μορφές των διαφόρων γονιδιακών θέσεων και τότε χαρακτηρίζεται ως θετική η διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης (Linkage disequilibrium ή Δ). Για άλλες γονιδιακές μορφές η σύνδεση είναι μικρότερη από ότι θα έπρεπε να είναι και γιαυτό χαρακτηρίζεται ως αρνητική η διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης (αρνητικό Δ). Παράδειγμα θετικού «Δ» είναι το HLA-B8, DR3 και αρνητικό το HLA-A1, B12. Επικρατέστερη θεωρία για την εξήγηση της διαταραχής της ισορροπίας σύνδεσης είναι η φυσική επιλογή. Όταν περισσότερα από δύο αντιγόνα βρίσκονται σε θετικό «Δ» τότε αναφερόμαστε σε υπεραπλότυπο (superhaplotype) όπως π.χ. A1 B8 DR3^{9,10,11}.

Μοριακή βιολογία. Σήμερα είναι δυνατό εκτός από τις ορολογικές και κυτταρολογικές μεθόδους ν' ανιχνεύσουμε τα HLA-αντιγόνα και σε επίπεδο γονιδίου χρησιμοποιώντας περιοριστικά

Πίνακας 4. Ονοματολογία HLA αντιγόνων από το 10ο Διεθνές Συνέδριο Ιστοσυμβατότητας, Νέα Υόρκη 1987

<i>HLA-A</i>	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-C</i>
A1	Bw4	Bw48	Cw1
A2	B5	B49 (21)	Cw2
A3	Bw6	Bw50 (21)	Cw3
A9	B8	B51 (5)	Cw4
A10	B12	Bw52 (5)	Cw5
A11	B13	Bw53	Cw6
Aw19	B14	Bw54 (w22)	Cw7
A23 (9)	B15	Bw55 (w22)	Cw8
A24 (9)	B16	Bw56 (w22)	Cw9 (w3)
A25 (10)	B17	Bw57 (17)	Cw10 (w3)
A26 (10)	B18	Bw58 (17)	Cw11
A28	B21	Bw59	
A29 (w19)	Bw22	Bw60 (w40)	
A30 (w19)	Bw27	Bw61 (w40)	
A31 (w19)	Bw35	Bw62 (15)	
A32 (w19)	Bw37	Bw63 (15)	
Aw33 (w19)	Bw38 (16)	Bw64 (14)	
Aw34 (10)	Bw39 (16)	Bw65 (14)	
Aw36	Bw40	Bw67	
Aw43	Bw41	Bw70	
Aw66 (10)	Bw42	Bw71 (w70)	
Aw68 (28)	Bw44 (12)	Bw72 (w70)	
Aw69 (28)	Bw45 (12)	Bw73	
Aw74 (w19)	Bw46	Bw75 (15)	
	Bw47	Bw76 (15)	
		Bw77 (15)	

<i>HLA-D</i>	<i>HLA-D</i>	<i>HLA-DR</i>	<i>HLA-DQ</i>
Dw1	Dw14	DR1	DQw1
Dw2	Dw15	DR2	DQw2
Dw3	Dw16	DR3	DQw3
Dw4	Dw17 (w7)	DR4	DQw4
Dw5	Dw18 (w6)	DR5	DQw5 (w1)
Dw6	Dw19 (w6)	DRw6	DQw6 (w1)
Dw7	Dw20	DR7	DQw7 (w3)
Dw8	Dw21	DRw8	DQw8 (w3)
Dw9	Dw22	DR9	DQw9 (w3)
Dw10	Dw23	DR10	
Dw11 (w7)	Dw24	DR11 (5)	
Dw12	Dw25	DRw12 (5)	
Dw13	Dw26	DRw13 (w6)	
		DRw14 (w6)	
		DRw15 (2)	DPw1
		DRw16 (2)	DPw2
		DRw17 (3)	DPw3
		DRw18 (3)	DPw4
		DRw52	DPw5
		DRw53	DPw6

ένζυμα και ειδικά DNA αντιδραστήρια οπότε τεμαχίζεται το DNA και προσδιορίζονται τα τμήματα του (γονίδια). Η μέθοδος που χρησιμοποιείται λέγεται Southern Blot (κηλίδα του Southern). Έτσι μπορούμε να υπολογίσουμε τον αριθμό των γονιδίων για κάθε απλότυπο. Έχει βρεθεί ότι άλλα τμήματα του DNA είναι σταθερά σ' όλα τα άτομα και άλλα ασταθή και παρουσιάζονται μόνο σε μερικά άτομα. Τα πρώτα λέγονται ισογενότοποι και τα δεύτερα αλλογενότοποι (DNA πολυμορφισμός). Ορισμένοι αλλογενότοποι των HLA-αντιγόνων συνδέονται με την ευπάθεια ή την αντίσταση σε διάφορες ασθένειες^{9,12}.

Βιολογικός ρόλος. Ο πρώτος ρόλος που αναγνωρίστηκε για τα HLA-αντιγόνα ήταν η σημασία τους στις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Σήμερα είναι φανερό ότι παίζουν μεγάλο ρόλο στην φυσική επιλογή λόγω του μεγάλου πολυμορφισμού, της διαταραχής της ισορροπίας σύνδεσης και των πλεονεκτημάτων των ομοζυγωτών. Έγινε το ότι υπάρχει ένα μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (M.H.C.) σ' όλα τα ζώα δείχνει την σημασία του στην επιβίωση των διαφόρων ζωικών ειδών^{9,10,13}.

Ο κυριώτερος όμως ρόλος των HLA-αντιγόνων είναι η σημασία τους στην ανοσιακή απάντηση. Τα Τ-βοηθητικά (T-helper TH) και τα Τ-κυτταροτοξικά (T-cytotoxic TC) λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα, όταν παρουσιάζονται στην επιφάνεια των κυττάρων που παρουσιάζουν αντιγόνο (antigen presenting cells, A.P.C.), μαζί ή από τα HLA-αντιγόνα Ιης και ΙΙης τάξης. Αυτό λέγεται «HLA περιορισμός» (HLA Restriction)^{9,10,13}. Η παρουσίαση γίνεται στον υποδοχέα του Τ-λεμφοκυττάρου για μεν τα TH (T4) με αντιγόνα ΙΙης τάξης ενώ για τα TC (T8) με αντιγόνα Ιης τάξης. Το τμήμα του μορίου του HLA αντιγόνου που αναγνωρίζεται μαζί με το αντιγόνο λέγεται στοιχείο περιοριστικό ή ιστότοπος, και αποτελεί ένα είδος «σχάρας» (θήκης) στο οποίο το HLA-μόριο περικλείει αντιγονικό κομμάτι που διαλέγει «τυχαία» από την επιφάνεια του κυττάρου που παρουσιάζει αντιγόνα¹⁴.

Έχει αποδειχθεί ότι όσο περισσότερα HLA-μόρια βρίσκονται στην επιφάνεια των APC και όσο περισσότερο χρονικό διάστημα παραμένουν τόσο η ανοσιακή απάντηση είναι εντονότερη. Επίσης η «ποιότητα» (είδος) του HLA αντιγόνου επηρεάζει την ανοσιακή απάντηση ή την ανοσοκαταστολή, διότι η επιλογή των διαφόρων τμημάτων του αντιγόνου (που δεν είναι όμοια) στην

επιφάνεια του A.P.C. κυττάρων εξαρτάται από την χημική σύσταση των HLA-μορίων δηλαδή από το είδος του HLA-αντιγόνου¹⁵. Έτσι τα HLA-αντιγόνα και συνεπώς τα αντίστοιχα γονίδια τους μπορεί να θεωρηθούν γονίδια ανοσιακής απάντησης (Iγ) ή ανοσοκαταστολής (Is για τα Τ-λεμφοκύτταρα^{13,15}.

Οι γονιδιακές θέσεις των παραγώγων της ΙΙης τάξης καθορίζουν την δομή του C2, C4 και Bf τα οποία διευκολύνουν τις λειτουργίες του μακροφάγου και την κυτταρόλυση ξένων κυττάρων¹⁰.

3. HLA αντιγόνα και ασθένειες

Οι ασθένειες που συνδέονται με τα HLA αντιγόνα έχουν τα εξής χαρακτηριστικά: 1ον) Είναι άγνωστης αιτιολογίας και άγνωστου παθοφυσιολογικού μηχανισμού. 2ον) Είναι συχνά κληρονομικές (αλλά με χαμηλή διεισδυτικότητα (Penetrance) δηλαδή είτε είναι πολυγονιδιακές είτε πολλαπλής αιτιολογίας, και δε μεταβιβάζονται με τον απλό Μεντέλειο χαρακτήρα. 3ον) Συνοδεύονται από ανοσιακές ανωμαλίες (κυτταρική διήθηση, αντιικά αντισώματα, αυτοαντισώματα). 4ον) Η πορεία τους είναι υποξεία ή χρόνια και συνήθως δεν έχουν άμεση επίδραση στη ζωή του ατόμου και 5ον) Η αναπαραγωγή τους είναι ανέφικτη ή χαμηλή. Για την μελέτη της συσχέτισης των HLA-αντιγόνων με διάφορες ασθένειες χρησιμοποιούμε είτε πληθυσμιακές είτε οικογενειακές μελέτες⁹.

Πληθυσμιακές μελέτες. Σ' αυτές αναζητούμε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ενός ή περισσότερων HLA-αντιγόνων και της αρρώστιας που ερευνούμε. Η σύγκριση γίνεται μεταξύ της συχνότητας κάθε αντιγόνου στους ασθενείς και της συχνότητας σε ικανό αριθμό υγιών μαρτύρων. Οι μάρτυρες θα πρέπει να μην είναι συγγενείς μεταξύ τους ή με τους ασθενείς και να είναι όλοι της ίδιας εθνικότητας. Όλα τα εξεταζόμενα άτομα πρέπει να τυποποιούνται με την ίδια τεχνική και με τα ίδια υλικά τυποποίησης και γιαυτό – εάν είναι δυνατό – την ίδια χρονική περίοδο. Η συχνότητα κάθε αντιγόνου γράφεται επί τοις εκατό και υπολογίζεται με το X^2 και το P, για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει ουσιαστικά σημαντική συσχέτιση. Χρησιμοποιούμε επίσης τον σχετικό κίνδυνο ΣΚ (Relative risk ή R.R) και τον απόλυτο κίνδυνο ΑΚ (Absolute risk ή A.R).

Ο πρώτος δείχνει πόσες φορές έχει την πιθανότητα ένα άτομο που φέρει το αντιγόνο να πάθει

την αρρώστια σε σύγκριση με ένα άλλο άτομο που δεν το φέρει και προσδιορίζεται ως εξής R.R. (Σ.Κ.) = $\frac{Pc}{pC}$ όπου P = ο αριθμός των ασθενών που έχουν το αντιγόνο, p = ο αριθμός των ασθενών που δεν έχουν το αντιγόνο και C = ο αριθμός των μαρτύρων που έχουν το αντιγόνο και c = ο αριθμός των μαρτύρων που δεν έχουν το αντιγόνο. Ο απόλυτος κίνδυνος δείχνει την πιθανότητα που έχει το άτομο που φέρει το ένοχο αντιγόνο να παρουσιάσει την αρρώστια σε σύγκριση με το σύνολο του πληθυσμού. Προσδιορίζεται ως εξής A.R. (A.K.) = $\frac{P}{C}$ N η συχνότητα της ασθένειας στον γενικό πληθυσμό^{9,16}.

Οικογενειακές μελέτες. Οι περισσότερες από τις συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν μέχρι σήμερα ως προς τα HLA, B και C αντιγόνα είναι πιθανότατα δευτεροπαθείς ενώ οι πραγματικές συσχετίσεις αφορούν άλλες γονιδιακές μορφές άλλων γονιδίων της HLA-περιοχής που βρίσκονται σε θετική διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης (Δ) με τα HLA-αντιγόνα. Εξάλλου όταν υπάρχει ένα γονίδιο που είναι υπεύθυνο για τη νόσο, που δε

μπορεί ν' ανιχνευθεί και δε συνδέεται με θετικό «Δ» μ' ένα HLA-αντιγόνο, ανακαλύπτεται μόνο μετά από τον προσδιορισμό των HLA - απλοτύπων των μελών των οικογενειών, στις οποίες περισσότερα από δύο μέλη έπασχαν από τη νόσο. Οι μελέτες οικογενειών είναι επίσης χρήσιμες σε νοσήματα που υπάρχει συσχέτιση με HLA-αντιγόνα γιατί μπορεί να βοηθήσουν στην κατανόηση της γενετικής και να δώσουν ενδείξεις ότι και άλλοι παράγοντες βρίσκονται μέσα στην HLA-περιοχή υπεύθυνοι για την εμφάνιση της νόσου.

Το πρότυπο της συσχέτισης ενός HLA αντιγόνου με μια νόσο είναι του HLA-B27 με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα όπου ο Σ.Κ. (R.R.) στη λευκή φυλή είναι 90 (Πίν. 5). Σ' όλες τις περιπτώσεις αυξημένη συχνότητα αντιγόνου σημαίνει αυξημένη πιθανότητα προσβολής από τη νόσο εκτός ίσως από τις περιπτώσεις των κακοήθων νόσων όπου η αυξημένη συχνότητα αντιγόνου μπορεί να συνδυασθεί με μεγαλύτερη επιβίωση των αρρώστων^{9,16}.

Πίνακας 5

Νόσος	HLA	Σ.Κ
Ιδιοπαθής αιμοχρωμάτωση	A3	8,2
Νόσος του Αδαμαντιάδη-Bechet	B14	9,2
Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτις	B27	6,3
Σύνδρομο Reiter	B27	90
Ψωρίαση	CW6	15
Σκλήρυνση κατά πλάκας	DR2	4,1
Σύνδρομο Goodpasture	DR2	16
Σ.Ε.Λ.	DR3	6
Νόσος του Adisson	DR3	6,3
Νόσος του Basedow	DR3	4
Θυροειδίτιδα Hashimoto	DR3	2,5
Βαρεία μυασθένεια	DR3	2,5
Σύνδρομο Sjögren	DR3	10
Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα	DR3	2,2
Γλουτενική εντεροπάθεια	DR3	73
Σ.Δ. - τύπου I	DR3	5
Σ.Δ. - τύπου I	DR2	0,12
Σ.Δ. - τύπου I	DR4	7
Σ.Δ. - τύπου I	DR3/DR4	45
Ρευματοειδής αρθρίτις	DR4	4
Αναμία Biermer	DR5	5,4
Σάρκωμα Karosi	-DR5	5,5
Χρόνια λεμφογενής λευχαιμία	DR3	6

Θεωρίες ερμηνείας του μηχανισμού συσχέτισης HLA και νόσου

α) Απλή σύμπτωση χωρίς αιτιολογική συσχέτιση που μπορεί να οφείλεται είτε σε μικρό μέγεθος του δείγματος είτε σε κακή κατανομή - επιλογή του υλικού. β) Αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον (σχέση με το HLA - αντιγόνο). Σ' αυτήν την κατηγορία υπάγονται: η θεωρία της μοριακής απομίμησης, των υποδοχέων, του αλλοιωμένου εαυτού και του εκλεκτικού περιορισμού των HLA αντιγόνων. γ. Γενετική σύνδεση (σχέση με το HLA-γονίδιο). Σ' αυτήν την κατηγορία υπάγονται η άμεση γενετική σύνδεση δηλαδή η αλληλεπίδραση με άλλα γονίδια (όπου μπορεί να έχουμε αθροιστικό αιτιολογικό τροποποιητικό ή συμπληρωματικό αποτέλεσμα ή τέλος καταστολή ή δραστηριοποίηση ενός γονιδίου) και η γενετική σύνδεση δηλαδή θετικό «Δ» με στοιχεία μη ειδικής ανοσίας και θετικό «Δ» με γονίδια ανοσιακής απάντησης και καταστολής. Πάντως μια θεωρία δεν είναι ικανή να εξηγήσει όλες τις περιπτώσεις και πολλές φορές επιστρατεύουμε δύο ή και περισσότερες^{9,16}.

Πρακτικές εφαρμογές. Στην πράξη οι συσχετίσεις χρησιμεύουν στην αιτιολογία στην παθογένεια, στην διάγνωση, στην προγνωστική διάγνωση, στην πρόληψη, στην ταξινόμηση των διαφόρων ομάδων της νόσου, στην πρόγνωση και την θεραπεία.

Μοριακή γενετική της HLA -περιοχής και ασθενείς. Η τυποποίηση του DNA πιθανώς να δώσει περισσότερες πληροφορίες για την σχέση των HLA-αντιγόνων με τις αρρώστιες π.χ. ο Σ.Δ. τύπου I σχετίζεται με τα HLA - DR3 και DR4, που φέρουν άλλους αλλογενότοπους από τα HLA DR3 και HLA DR4 του γενικού πληθυσμού^{9,12,15}.

Συμπερασματικά σύμφωνα με νεώτερα δεδομένα που αφορούν αφενός την λεπτομερή υφή και λειτουργία του HLA αντιγονικού μορίου («θήκη» αντιγόνου) και γονιδίου (αλλογενότοποι) και αφ' ετέρου την αλληλεπίδραση αντίστοιχη των προϊόντων των διαφόρων γονιδιακών θέσεων της HLA περιοχής (Δ, TL-Qa γονιδιακή θέση στον άνθρωπο κ.α.), θα πρέπει να δεχθούμε ότι ανοίγεται μια νέα εποχή στην ανοσογενετική. Μελλοντικά πιθανώς να είμαστε σε θέση όχι μόνο να προσδιορίζουμε επακριβώς τα γονίδια τα υπεύθυνα για την ευαισθησία στη νόσο (Disease susceptibility genes) αλλά και να επεμβαίνουμε αποτελεσματικά σ' αυτά¹⁷.

4. HLA και σακχαρώδης διαβήτης τύπου I

Όπως σ' όλες τις ασθένειες που σχετίζονται με HLA αντιγόνα έτσι και στον Σ.Δ. τύπου I η συσχέτιση δεν είναι απόλυτη, διότι η γενετική φύση της νόσου είναι πολυγονιδιακή^{18,19}.

Πάντως οι συσχετίσεις είναι πολλές και πολύ έντονες, δεν χωρούν καμμία αμφισβήτηση, και χωρίζονται σ' αυτές που προσδιορίζονται σε επίπεδο HLA-αντιγόνου, φαινοτύπου, γονιδίου και HLA-απλοτύπου. Επίσης σ' αυτές που διαπιστώνονται στις διάφορες κλινικές μορφές και επιπλοκές της νόσου και σ' αυτές που συνδυάζονται με άλλα ανοσογενετικά και μη ανοσογενετικά μόρια εκτός της HLA-περιοχής¹⁹.

A. Συσχετίσεις σε επίπεδο αντιγόνου

Οι συσχετίσεις στο επίπεδο HLA-αντιγόνου Ιης και ΙΙης τάξης φαίνονται στον πίνακα 6 όπου σημειώνεται ο σχετικός κίνδυνος (R.R.).

Πίνακας 6

HLA - B15 = 2	HLA - DR4 = 7
HLA - B8 = 3	HLA - DR3 = 5
HLA - B7 = 0,8	HLA - DR2 = 0,12

Όπως φαίνεται οι εντονότερες συσχετίσεις διαπιστώνονται με αντιγόνα Ιης τάξης και οι συσχετίσεις με HLA-B αντιγόνα (B8, B15 και B7)²⁰ οφείλονται στην θετική διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης που υπάρχει μεταξύ των HLA-DR3, HLA-DR4 και HLA-DR2 με τα παραπάνω αντιγόνα^{5,20} (HLA B8-DR3, HLA B15-DR4 και HLA B7-DR2). Το HLA-DR2 έχει πιθανώς πραγματικά αρνητική επίδραση στην εμφάνιση του Σ.Δ τύπου I που δεν οφείλεται μάλλον σε αύξηση άλλων HLA-DR αντιγόνων. Πάντως δεν αποδείχθηκε ακόμη ότι έχει μια προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση του Σ.Δ τύπου I⁵. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση του Σ.Δ τύπου I με αντιγόνα ΙΙης τάξης όπως γονιδιακές μορφές του B1S⁵, C4A και C4B. Τελευταίως αποδείχθηκε ότι ορισμένα DQ αντιγόνα έχουν μεγάλη συσχέτιση με την νόσο (DQw3.2, DQw3.1)^{19,21,22}.

B. Συσχετίσεις σε επίπεδο φαινοτύπου

Δύο HLA-αντιγόνα της αυτής γονιδιακής θέσης π.χ. DR από τα χρωμοσώματα και των δύο

γονέων αποτελούν τον φαινότυπο της HLA-DR γονιδιακής θέσης ενός ατόμου. Άτομα με HLA-DR3/DR4 φαινότυπο έχουν 14 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου I από ομοζυγώτες ως προς το HLA-DR3 και DR4 (DR3/DR3 ή DR4/DR4) αντίστοιχα και 47 περίπου φορές μεγαλύτερη από φυσιολογικούς^{2,5,19}.

Γ. Συσχετίσεις σε επίπεδο γονιδίου

Τα HLA αντιγόνα IIης τάξης κωδικοποιούνται από την HLA-D περιοχή του HLA συμπλεγματος. Αυτή περιέχει πάνω από 14 γονίδια που χωρίζονται στις τρεις υποπεριοχές (HLA-DR, HLA-DQ-DX και HLA-DP) και κωδικοποιούν τις α και β αλυσίδες των αντιγόνων της IIης τάξης. Οι α και β-αλυσίδες περισσότερο χαρακτηρίζουν τα αντιγόνα στην κυτταρική μεμβράνη. Η DNA-ανάλυση των β-αλυσίδων απέδειξε ότι υπάρχουν διαφορές στους αλλογενότοπους του HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQαβ και HLA DXα μεταξύ φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων^{5,15,18,19,21,22}.

Α. Συσχετίσεις σε επίπεδο αλληλότυπου

Σε ενδοοικογενειακές μελέτες αποδείχθηκε ότι το 95% των ατόμων με Σ.Δ τύπου I έχουν τον ίδιο αλληλότυπο¹³. Είναι γνωστό ότι όλη η HLA-περιοχή συμπεριφέρεται ως ένα ενιαίο γενετικό σύστημα που καθορίζει την ανοσιακή συμπεριφορά του ανθρώπου²³. Γιαυτό συνεργάζονται πολλές γονιδιακές μορφές (αντιγόνα) που βρίσκονται σε θετικό «Δ» μεταξύ τους για την έντονη ανοσιακή απάντηση ή καταστολή, που στην προκειμένη περίπτωση ταυτίζεται με την εμφάνιση ή όχι της νόσου^{19,23,24}. Δεν είναι γνωστό ποιές είναι ακριβώς οι λεπτές ισορροπίες που υπάρχουν μέσα σ' ένα HLA-σύμπλεγμα και ποιά είναι τα αντιγόνα ή ποιοί είναι οι αλλογενότοποι που καθορίζουν την ανοσιακή συμπεριφορά του ανθρώπου σ' ένα εξωαντιγόνο²⁵. Πάντως είναι γνωστό ότι υπάρχουν «υπεραπλότυποι» που εκτός του ότι η συμβατότητά τους παίζει σπουδαίο ρόλο στις μεταμοσχεύσεις οργάνων έχει αποδειχθεί ότι χαρακτηρίζονται από υψηλή ή χαμηλή ανοσιακή απάντηση σε πολλά αντιγόνα. Τέτοιοι αλληλότυποι

είναι ο A1 B8 DR3 και ο A3 B7 DR2 για όλα τα άτομα λευκής φυλής¹⁸. Εκτός απ' αυτούς φαίνεται ότι υπάρχουν στις διάφορες εθνικές ομάδες τέτοιου είδους υπεραπλότυποι που πρέπει ν' ανιχνεύονται και να λαμβάνονται υπ' όψιν σε πολλές καταστάσεις^{10,11,23,24,25,26,27}. Στον Σ.Δ τύπου I βρέθηκαν στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας υπεραπλοτύπων που περικλείουν αντιγόνα πέντε γονιδιακών θέσεων (HLA-B, DR, BF, C4A και C4B) της HLA-περιοχής, και καλύπτουν αντιγόνα Iης, IIης και IIIης τάξης (Πίν. 7).

Πίνακας 7

1. HLA-B15	B8	C4A3	C4B2	DR4	Σ.Κ. = 17,7
2. HLA-B18	B5	C4A3	C4BQO	DR3	Σ.Κ. = 7,6
3. HLA-B8	B5	C4AQO	C4B1	DR4	Σ.Κ. = 1,9
4. HLA-B18	B1F1	C4A3	C4BQO	DR3	Σ.Κ. = 0,5

Ο πρώτος δείχνει υψηλό σχετικό κίνδυνο (R.R) ενώ αντίθετα ο τελευταίος προστασία (i)^{5,19,24}.

Ε. Συσχετίσεις ανάλογα με τις επιπλοκές και την ετερογένεια της νόσου

Ο Σ.Δ τύπος I είναι νόσος ετερογενής και η διαφορετική του παθογένεια πιθανώς να έχει συνάρτηση με την συχνότητα άλλοτε άλλων HLA-αντιγόνων. Είναι η νόσος που συσχετίστηκε με τα περισσότερα προϊόντα της HLA-περιοχής. Συνολικά 17 αντιγόνα της Iης, IIης και IIIης τάξης ενοχοποιήθηκαν κατά καιρούς για την εμφάνιση του Σ.Δ τύπου I.

Η συσχέτιση HLA-αντιγόνων με διάφορες επιπλοκές ή μορφές της νόσου φαίνεται ότι εξαρτάται και από την γενετική κατάσταση κάθε ατόμου και την φυλογενετική σύσταση κάθε λαού (Πίν. 8)^{5,19,28}.

Πίνακας 8

DR4	- Μέση ηλικία
DR4 *	- Κετονουρία
DR3/DR4	- Χαμηλές τιμές C πεπτιδίου
DR3	- Εποχιακές διακυμάνσεις
B8,DR3	- Αντινησιδιακά αντισώματα
C4B3	- Αμφιβληστροειδοπάθεια
C4B3 Gm (zaburg)	- Αμφιβληστροειδοπάθεια

* Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι, μετά από ανάλυση της DQβ αλυσίδας σε επίπεδο DNA, εάν στην θέση 57 υπάρχει απαρτικό οξύ αντί για αλανίνη, σερίνη ή βαλίνη τότε το άτομο προστατεύεται από την εμφάνιση του Σ.Δ τύπου I.

ΣΤ. Συσχέτιση HLA-αντιγόνων με προϊόντα γονιδίων εκτός της HLA περιοχής

Όπως αναφερθήκαμε ήδη ο Σ.Δ τύπου Ι είναι νόσος πολυγονιδιακή και για την εμφάνιση της παίρνουν μέρος διάφορα γονίδια ανοσογενετικά και μη εκτός της HLA-περιοχής που κυρίως δρουν σε συνάρτηση με τα HLA-αντιγόνα.

Τα μη ανοσογενετικά γονίδια καθορίζουν την έκκριση της ινσουλίνης (χρωμόσωμα 11) και την ακετυλίωση, ενώ ενοχοποιήθηκαν ακόμη ορισμένες ομάδες ερυθροκυτταρικών αντιγόνων^{3,5}.

Τα ανοσογενετικά γονίδια είναι αυτά που καθορίζουν τους αλλοτύπους των βαριών και ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών (14 και 2) των αντιγόνων διαφοροποίησης στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων και κυρίως των δύο αλυσίδων του υποδοχέα του Τ-λεμφοκυττάρου (χρωμοσώματα 7 και 14). Φαίνεται ότι τα τελευταία είναι τα σπουδαιότερα διότι η «αρμονία» της υψής του HLA-αντιγόνου με τις αλυσίδες του υποδοχέα πιθανώς να παίζει σπουδαίο ρόλο στην ανοσιακή απάντηση του ατόμου όπως συνάγεται από τον πρωταρχικό ρόλο των HLA-αντιγόνων στην ανοσιακή απάντηση. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν αυτές τις συσχετίσεις αν και είναι ακόμη νωρίς για να συναγάγουμε ακριβή συμπεράσματα^{5,19,29,30,31}.

5. Απόψεις - Συμπεράσματα

Επειδή μόνο το 50% των μονογονετών διδύμων με αδελφό διαβητικό πάσχει από Σ.Δ τύπου Ι θεωρείται ότι το γενετικό υπόστρωμα στον Σ.Δ τύπου Ι δεν παίζει σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση της νόσου^{2,5,18}.

Αυτό επιδέχεται αρκετές αμφισβητήσεις που συνοψίζονται στα εξής: 1. Η νόσος μπορεί να είναι υποκλινική προς το παρόν και να εμφανισθεί αργότερα. 2. Η παραπάνω διαφοροποίηση των δύο αδελφών μπορεί να οφείλεται σε επίδραση διαφορετικών παραγόντων του περιβάλλοντος και διαφορετικού τρόπου ζωής^{32,33,34}. 3. Έχει αποδειχθεί ότι τα HLA-αντιγόνα και πιθανώς και άλλα ανοσογενετικά παράγωγα εξελίσσονται δυναμικά κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου π.χ. βρέθηκαν διαφορετικοί επίτοποι στα HLA IIης τάξης που αλλάζουν κατά διάφορα χρονικά διαστήματα. Επίσης ο χρόνος παραμονής και η ποσοτική τους έκφραση στην επιφάνεια των κυττάρων - που έχει σχέση με την ένταση της ανοσιακής απάντησης - εξαρτάται από παράγοντες του

περιβάλλοντος. 4. Πιθανώς θετικό ή αρνητικό «Δ» μεταξύ διαφόρων γονιδιακών μορφών ή αλλογενετικών της HLA-περιοχής τα οποία διαφοροποιούνται κατά την εξέλιξη του ατόμου να εξηγεί όλα τα παραπάνω. Τέλος, 5. όλα αυτά αποδεικνύουν ότι δεν υπάρχουν δύο άτομα τελείως όμοια όσον αφορά την ανοσιακή τους κατάσταση^{32,33,34,35,36}.

Εφ' όσον είναι από όλους παραδεκτό ότι το γενετικό υπόστρωμα του Σ.Δ τύπου Ι είναι πολυγονιδιακό φαίνεται σωστό να υπάρχει ένα κυρίαρχο γονίδιο που για να εκφρασθεί θα πρέπει να «βοηθήσουν» και άλλα γονίδια^{3,30}. Η κλινική εμφάνιση της νόσου έρχεται αργότερα αφού μεσολαβήσουν άλλοι ανοσογενετικοί (HLA-αντιγόνα, αλλότυποι, ανοσοσφαιρινών κ.α.), εσωτερικοί (φύλο, ηλικία) και εξωτερικοί παράγοντες (ιοί, τοξίνες, φάρμακα)^{3,5,18,32,37,38}. Η παραδοχή της προδιαβητικής περιόδου και ειδικότερα των έξι σταδίων κατά την πορεία του Σ.Δ - τύπου Ι (Γενετική προδιάθεση, ερέθισμα, αυτοανοσία, καταστροφή των νησιδιοκυττάρων, κλινική έναρξη και πλήρες καταστροφή των νησιδιοκυττάρων) ενισχύει αυτήν την άποψη¹⁹. Έτσι θα πρέπει να υποθέσουμε ότι υπάρχουν τα παρακάτω «γενετικά» στάδια μέχρι την εμφάνιση της αυτοανοσίας.

1ο στάδιο. Αυτό χαρακτηρίζεται μόνο από την ύπαρξη του κυρίαρχου γονιδίου στο 20% του πληθυσμού. Το γονίδιο διαπιστώθηκε μετά από προσεκτική ανάλυση (ιστορικό, κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις) οικογενειών με αυτοάνοσα νοσήματα ή φαινόμενα. Εμφανίζει 92% διεισδυτικότητα και είναι επιστατικό στους υπόλοιπους δευτερογενείς γενετικούς παράγοντες. Τα άτομα που φέρουν μόνο αυτό το γονίδιο είναι τελείως ασυμπτωματικά. Επειδή υποτίθεται ότι ο κυριώτερος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της αυτοανοσίας είναι η ύπαρξη ασταθούς («Shaky») Ts1-κατασταλτικού Τ-λεμφοκυττάρου που εκδηλώνεται με διαταραχή και του Ts2 και του Ts3 ή αναζήτηση του «επιστατικού γονιδίου αυτοανοσίας» θα πρέπει να γίνεται μέσα στα πλαίσια της ανοσογενετικής.

2ο στάδιο. Τα ελάσσονα και μείζονα γονίδια ανοσιακής απάντησης μέσα και έξω από την HLA περιοχή αποτελούν τους κύριους μοχλούς των παθογενετικών μηχανισμών του δεύτερου σταδίου^{3,32,37,38}. Οι κύριοι ανοσογενετικοί παράγοντες (Πίν. 1) είναι τα HLA-αντιγόνα που η μεγάλη σημασία τους στην εξέλιξη της ανοσιακής απάντησης έχει ήδη περιγραφεί. Επίσης είναι οι

μοναδικοί γενετικοί παράγοντες που σχεδόν αποδεδειγμένα συμμετέχουν στον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αυτοανοσίας (διαταραχή των Ts1, Ts2 και Ts3 κατασταλατικών κυττάρων). Αυτά συνεργάζονται: Πρώτον, είτε με άλλα HLA αντιγόνα³⁸, είτε με παράγωγα άλλων τύπων της HLA-περιοχής (π.χ. γονιδιακές μορφές συμπληρώματος)^{5,19,37} είτε τέλος με άλλες άγνωστες, προς τον παρόν, γονιδιακές μορφές του χρωμοσώματος «6» μέσα ή έξω (;) από την HLA-περιοχή, ούτως ώστε ολόκληρος ο HLA-απλότυπος φαίνεται να παίζει τον ρόλο «υπεργονιδίου»²³. Δεύτερον, με γονιδιακές μορφές άλλων ανοσογενετικών γονιδίων (Πίν. 2) όπως ήδη έχει αναφερθεί³. Εδώ θα πρέπει να τονισθεί η «σύνδεση» και πιθανώς και η «συνεργασία» των HLA μορίων με άλλα ανοσογενετικά μόρια για την εμφάνιση ανοσιακής απάντησης ή ανοσοκαταστολής π.χ. HLA-Πής τάξης και επίτοποι στις αλυσίδες του υποδοχέα του T-λεμφοκυττάρου¹⁹. Και τρίτον, με γονιδιακές μορφές μη ανοσογενετικών μορίων όπως π.χ. αυτές που καθορίζουν την παραγωγή της ινσουλίνης και την ακετυλίωση στα πλαίσια των μη κυτταρομεταβολικών λειτουργιών των HLA αντιγόνων (μη ανοσιακές λειτουργίες)^{5,19}. Στο δεύτερο στάδιο άτομα είναι φυσιολογικά ή εμφανίζουν ενεργό υποκλινική αυτοανοσία, όπως παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό ή τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, ελαφράς βαρύτητας κλινικά σύνδρομα^{3,18,19}.

3ο στάδιο. Εμφανίζονται τα κλινικά συμπτώματα με την βοήθεια των υπολοίπων δευτερογενών παραγόντων όπως είναι οι ιοί, η ηλικία το φύλο (;) και μη ανοσογενετικών παραγόντων όπως έχει ήδη περιγραφεί^{3,5,18,19}.

Συμπερασματικά τα παράγωγα της HLA-περιοχής είναι αυτά που συμμετέχουν ενεργά και στην «προδιαβητική» περίοδο, με την διαταραχή της λειτουργίας των κατασταλατικών T-λεμφοκυττάρων και στην εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων, με την «συνεργασία» με ανοσογενετικά και μη ανοσογενετικά γονίδια^{3,19}.

Υπόθεση

Ποιά είναι όμως το κυρίαρχο γονίδιο αυτοανοσίας;

Προτείνεται η παρακάτω υπόθεση. Είναι γνωστό ότι τα HLA αντιγόνα συσχετίζονται κυρίως με νοσήματα ανοσιακού παθογενετικού μηχανισμού, όπως είναι ο Σ.Δ., και όχι με άλλου είδους γενετικά νοσήματα^{39,40}. Πράγματι το 95%

των ατόμων που πάσχουν από Σ.Δ τύπου I σε μια οικογένεια έχουν τον ίδιο HLA απλότυπο όπως ήδη αναφέρθηκε. Άλλωστε η σημασία ορισμένων ομοίων «υπεραπλοτύπων» (A1B8DR3) στις διάφορες φυλές ή και διαφορετικών ανάλογε με τις φυλές, τους λαούς ή στα έθνη^{34,41}, έχει αποδειχθεί σε διάφορους ανοσιακούς μηχανισμούς όπως είναι η απόρριψη νεφρικών μοσχευμάτων²⁵, η απάντηση στην ανοσοθεραπεία των αλλεργικών νόσων²⁷, η συμπεριφορά του ατόμου στην MLC²⁶ και στην ανοσιακή απάντηση γενικώς²⁴. Τέτοιοι «υπεραπλότυποι» βρέθηκαν και στον Σ.Δ τύπου I²⁴. Φαίνεται ότι το είδος (ποιότητα, σύσταση) του απλοτύπου καθορίζει την ανοσιακή απάντηση του ατόμου γενικά και την ευπάθεια ή την αντίσταση σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι ο Σ.Δ τύπου I^{19,24,25}.

Μ' αυτόν τον τρόπο εξηγείται μεν ο χαρακτηρισμός των HLA-υπεραπλοτύπων ως ένας από τους σπουδαιότερους δευτερογενείς ανοσογενετικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου, αλλά δεν δίδεται απάντηση στο ερώτημα εάν τα HLA έχουν σχέση με το κυρίαρχο γονίδιο, γιατί ενώ αυτό υπολογίζεται ότι βρίσκεται περίπου στο 20% του πληθυσμού η συχνότητα π.χ. του υπερπλοτύπου A1B8DR3, που είναι ο συχνότερος στους λευκούς, είναι περίπου 0,0477%⁴². Απ' εναντίας εφόσον είναι παραδεκτό ότι το σύμπλεγμα HLA είναι αυτό που καθορίζει και διευθύνει την ανοσιακή απάντηση του ατόμου σ' όλα τα επίπεδα^{9,13,33,34} (πρόσφατη είναι η ανακάλυψη της γονιδιακής θέσης του T.N.F)¹³ και υπάρχει, έστω πρωτόγονο, σ' όλο το ζωικό βασίλειο¹¹, είναι πολύ λογικό η επιλογή εάν θα πάθει ή εάν δεν θα πάθει ένα άτομο αυτοανοσία να ξεκινάει απ' αυτήν την περιοχή. Επίσης θα πρέπει η έκφραση αυτού του γονιδίου να μεταβάλλεται από την επίδραση άλλων εξωτερικών (ιοί, τοξίνες, φάρμακα, τροφές, κλίμα κ.α.) και εσωτερικών παραγόντων (ορμόνες, ηλικία, κ.α.) κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου^{30,35,36,44,45,46,47} (περίπτωση μονογονικών διδύμων). Το σύμπλεγμα HLA καλύπτει αυτήν την απάντηση μια και έχει αποδειχθεί ότι όχι μόνο στον ποντικό αλλά και στον άνθρωπο γίνονται πολλές γονιδιακές μετατροπές (Gene Conversions) και μεταλλάξεις (Mutations) που εξαρτώνται από εξωτερικούς, εσωτερικούς και ενδοχρωμοσωμικούς παράγοντες^{33,35,36,46,48,49,50}. Οι τελευταίοι θα μπορούσαν να διευθύνουν σαν μαέστροι την ορχήστρα των HLA γονιδιακών μορφών επεμβαίνοντας στις διάφορες γονιδιακές μετα-

τροπές και μεταλλάξεις των HLA-γονιδίων μετά από τις επιδράσεις εξωτερικών και εσωτερικών παραγόντων κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου^{11,16,31}.

Υπάρχουν τέτοιες γονιδιακές θέσεις με τις αντίστοιχες τους γονιδιακές μορφές και τα αντίστοιχά τους αντιγόνα μέσα στην HLA περιοχή;

Σήμερα η απάντηση είναι μάλλον ναι. Βρέθηκαν όμοια DNA τμήματα (αλλογενότοποι) σε διάφορες γονιδιακές μορφές μιας συγκεκριμένης HLA-περιοχής που δεν εκφράζονται στην επιφάνεια του κυττάρου. Άρα τα γονίδια από τα οποία καθορίζονται είναι ψευδογονίδια^{33,49,50}. Η λειτουργία των ψευδογονιδίων δεν είναι επακριβώς γνωστή αλλά ο αριθμός το είδος και τα προϊόντα των ψευδογονιδίων εξαρτώνται από τον συγκεκριμένο απλότυπο^{33,50,52}. Στον ποντικό βρέθηκε ότι υπάρχουν προϊόντα μιας γονιδιακής θέσης μέσα στο M.H.C. του ποντικού (H - 2) που πιθανώς καθορίζουν τον αριθμό και την έκφραση άλλων ψευδογονιδίων μέσα στο H - 2. Η γονιδιακή θέση είναι η Qa-TLa και τα προϊόντα της τα Qa-TLa αντιγόνα τα οποία είναι αντιγόνα Ιης τάξης^{35,36,51,52}. Προϊόντα αυτής της θέσης καθορίζουν επίσης γονιδιακές μετατροπές και μεταλλάξεις κατά την διάρκεια της ζωής. Η επίδραση γίνεται μέσω DNA τμημάτων που μοιάζουν με Qa^{36,49}. Στον άνθρωπο προσδιορίστηκαν Qa-Like αντιγόνα και πιθανολογείται ότι η HLA-E γονιδιακή θέση (Σχ. 1) που ανακαλύφθηκε πρόσφατα αντιστοιχεί στην αντίστοιχη Qa περιοχή του ανθρώπου^{52,53}. Αν δεχθούμε τον παραπάνω μηχανισμό τότε τα προϊόντα της HLA-E θέσης πρέπει να είναι υπεύθυνα για τις γονιδιακές μετατροπές και μεταλλάξεις κατά την διάρκεια της ζωής του ατόμου. Επειδή όμως αυτές οι «επεμβάσεις» αφορούν γονίδια και μόρια που συμμετέχουν ενεργά στην ανοσιακή απάντηση ή καταστολή τότε τα HLA-E παράγωγα συμμετέχουν απόλυτα στις μετατροπές της ανοσιακής συμπεριφοράς ενός ατόμου.

Άρα, αν ισχύουν όλα τα παραπάνω, το «κυρίαρχο γονίδιο αυτοανοσίας» («Dominant autoimmune gene») θα ήταν πιθανό να εδράζεται στην HLA-E περιοχή και να αποτελείται από ένα ή περισσότερα γονίδια και ψευδογονίδια που οι λειτουργίες τους να είναι κατάλληλα συνδεδεμένες μεταξύ τους. Επίσης η επίδραση των παραγώγων της HLA-E στις άλλες γονιδιακές θέσεις της HLA-περιοχής θα πρέπει να είναι μάλλον συντονιστική. Αν όλες οι παραπάνω σκέψεις είναι σω-

στές δεν μένει παρά να προσδιορισθούν, μελλοντικά, αλλογενότοποι ή ομάδες αλλογενότοπων της HLA-E γονιδιακής θέσης που θα έχει ή θα έχουν τους χαρακτήρες και τις λειτουργίες του κυρίαρχου γονιδίου αυτοανοσίας και συχνότητα περίπου 20% στον φυσιολογικό πληθυσμό.

Summary

Polymenidis Z. Immunogenetics and insulin - dependent diabetes melitus (IDDM). Hell Diabetol Chron 1989; 1: 1-14.

The combination of genetic and non genetic factors (background, age ect) is responsible for the appearance of the insulin dependent diabetes (IDDM). The genetic factors are non-immunogenetic and immunogenetic ones. Among the later the HLA region alleles are prominent. The expression, kind and molecular structure of these alleles determinate "en block" in an haplotype, the immune response of each person.

The acceptance of a "dominant autoimmune gene" in the 20% of the population which, is unknown for the time being, is considered necessary for the explanation of all these phenomena. It is considered that (hypothesis) the dominant gene is immunogenetic, is located inside the HLA region and directs other genes function. These are such of the above presuppositions of the recently discovery alleles HLA-E locus.

Βιβλιογραφία

1. Rose N, Lorenzi M, Lewis M. Endocrine diseases Basic and clinical immunology 6th Ed Lange 1987; 592-597.
2. Καραμήτσος Α. Σακχαρώδης διαβήτης. Από την θεωρία στην πράξη Θεσσαλονίκη, Εκδ. Σιώκη 1987.
3. Bias W, Reville I, Beatty T, Meyers D, and Arnett F. Evidence that autoimmunity in man is a medelian dominant trait Am J Hum genet 1986; 39: 584-602.
4. Καραμήτσος Α. Σύγχρονες απόψεις για την αιτιολογία του νεανικού σακχαρώδη διαβήτη (διαβήτη τύπου I) Ελληνική Ιατρική 1982; 48:1: 67-69.
5. Leslie R. and Pyke D. Genetics of diabetes. The diabetes annual, Elsevier science 1987; 39-54.
6. Knight J, Adams D. The genetic basis of autoimmune disease, in receptors, antibodies and disease, Ciba found symp 90, Pitman London 1982; 35-56.
7. Knight J, Adams D. Genes determining autoimmune disease, in New Zealand Mice. J Clin Lab Immunol 1981; 5: 165-170.
8. Van Rood J. De Vries R, and Bradley B. Genetics and biology of the HLA system. The role of the MHC in

- immunobiology. Ed Dorf M. Garland Pren 1981; 59-115.
9. Πολυμενίδης Ζ. Το σύστημα HLA. Πρακτικές εφαρμογές. Εθνικό κέντρο έρευνας και εκπαίδευσης στην ανοσολογία εκδ. Σεμινάριο ανοσολογίας, 4ος κύκλος, Αθήνα 1985; 59-77.
 10. Πολυμενίδης Ζ. Ανοσολογία της νεφρικής μεταμόσχευσης. Από «Νεφρολογία» Μ. Παπαδημητρίου και συν 1989 υπό εκτύπωση.
 11. Πολυμενίδης Ζ. Η εξέλιξη του Μ.Η.С. Προσυνεδριακή ημερίδα του 13ου Πανελληνίου ιατρικού συνεδρίου. Αθήνα 1987; 1-13.
 12. Dausset J, Cohen D. Molecular genetics of the HLA-system. New tools for the study of HLA and disease. Clinics in immunology and allergy 1984; 4,3, 581-59.
 13. Βάρλα-Λεοφωτίτη. Ο βιολογικός ρόλος του Μ.Η.С. Προσυνεδριακή ημερίδα του 13ου Πανελληνίου ιατρικού συνεδρίου. Αθήνα 1987; 49-54.
 14. Parham P. Presentation and processing of antigens in Paris. Immunol Today 1988; 9,3, 65-67.
 15. Feldmann M. T-Cell activation in health and disease. Immunol Today 1988; 9,5, 121-124.
 16. Παχουλιά-Παπαστεριάδη Χρ. Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA και νοσήματα. Προσυνεδριακή ημερίδα του 13ου Πανελληνίου ιατρικού συνεδρίου Αθήνα 1987; 67-75.
 17. Gerlier D. and Rabourdin-Combe C. Antigen processing - from cell biology to molecular interactions. Immunol Today 1989; 10,1, 3-5.
 18. Rossini A, Mordes J. and Hande. Speculations on etiology of diabetes mellitus. Diabetes 1988; 37: 257-261.
 19. Segall M. HLA and genetics of IDDM, Holism? VS reductionism. Diabetes 1988; 37, 1005-1008.
 20. Karamitsos D, Polymenidis Z, Katsaris G. and Efthimiou. HLA-A, B antigens in Greek patients with type I diabetes mellitus. Diabetologia 1980; 19,3, 287.
 21. Tait B, Mraz G. and Parisson L. Association of HLA-DQW3 (TA10) with type I diabetes occurs with DR3/4 but not DR1/4 patients. Diabetes 1988; 37: 926-929.
 22. Hitman G, Niven M, Festenstein H, Cassel P, Awad J, Walker-Smith J, Leonard J, Lionel F, Cielitira P, Kumar P. and Sachs A. HLA class II alpha chain gene polymorphisms in patients with insulin - dependent diabetes mellitus, Dermatitis Herpetiformis and celiac disease. J Clin Invest 1987; 79: 609-614.
 23. Πολυμενίδης Ζ. Μελέτη των αντιγόνων και απλοτύπων της Α και Β γονιδιακής θέσης του HLA συστήματος επί δείγματος Έλληνικού πληθυσμού. Διδακτορική διατριβή Θεσσαλονίκη 1978.
 24. Deschamps I, Marcellis-Berge A, Lallemand, Poitier J, Bouchu V, Prevost P, Buxson A, Miasse M, Lestrade H, and Hori J. Study of cis and trans interactions between extended HLA-Haplotypes in insulin dependent diabetes. Tissue antigens 1988; 24: 234-242.
 25. Polymenidis Z, Sakellariou G, Damsilidis M, Alexopoulos E, Memos D. and Papadimitriou M. HLA specific haploidentity and the survival of renal grafts from living related donors. Transp. Proceed 1985; 16: 237-242.
 26. Δανηλίδης Μ. Η σημασία ορισμένων αντιγόνων της HLA-D-DR υποπεριοχής στην επιβίωση νεφρικών μοσχευμάτων από συγγενή ζωντανό δότη. Διδακτορική διατριβή Θεσσαλονίκη 1988.
 27. Πολυμενίδης Ζ, Μαργάρη Π, Δανηλίδης Μ, Παπακοριαζή Ε. και Παστουρματζή Β. HLA-A,B,DR Υπεραπλότυποι και ανοσοθεραπεία αλλεργικών νοσημάτων. Η ανοσολογία στην κλινική πράξη. Κοινή συνεδρίαση ελληνικής εταιρείας ανοσολογίας και ιατρικής εταιρείας Θεσ/νίκης, Θεσ/νίκη 1986, 14.
 28. Fletcher J, Mijovic L, Barnett A, Braduell A, Delamer J, Milles J, Wells L, Jobson S. and Mackintosh P. HLA and C4 polymorphism in diabetic microangiopathy. Diabetes research 1987; 4: 101-102.
 29. Samson M, Cousi J. and Fehlmann M. Cross linking of insulin receptors to MHC antigens in human B lymphocytes, evidence for selective molecular interactions. J Immunol 1986; 137: 2293-2297.
 30. Field L, Dizier M, Anderson C, Spence A. and Rotter J. HLA-Dependent G.M. Effects in insulin - Dependent diabetes evidence from pairs of affected siblings. Am J Hum Genet 1986; 39: 640-647.
 31. Fers C, Hitman C, Trembath R, Williams L, Tarn A, Gale E. and Galton G. DNA polymorphic haplotypes on the short arm of chromosome 11 and the inheritance of type I Diabetes Mellitus. J Medical Genet 1986; 23: 210-216.
 32. Mac Claren N, Rossini A. and Eisenbarth G. International research symposium on immunology of diabetes. Diabetes 1988; 37: 662-665.
 33. Klein J. Natural history of Major histocompatibility complex Wiley J AD Sous ED 1986.
 34. Klein J. Origin of Major histocompatibility complex polymorphism: The trans species hypothesis. Hum Immunol 1987; 19: 155-162.
 35. Rose M. Immunoregulation of M.H.C. antigen expression. Immunol Today 1985; 6: 10, 297-298.
 36. Robertson M. The evolutionary past of the Major histocompatibility complex and the future of cellular immunology. Nature 1982; 297: 629-632.
 37. Hitman G. and Niven M. Genes and diabetes mellitus BR. Med Bull 1989; 45, 1: 191-6.
 38. Nepom G. HLA class II variants: Structural studies and disease associations autoimmunity, experimental and clinical aspects, Schwartz R. and Rose N. Ed. NY Academy of Science 1987; 1-11.
 39. Polymenidis Z, Ludwig H, Goetz M. Cystic fibrosis and HLA-Antigens Lancet 1973; 2: 1492.
 40. Ludwig H, Grandtsh C. and Polymenidis Z. HL A8 and Haplotype HL-A1-8 in celiac disease. Jour. Immunogenetics 1974; 1: 91-96.
 41. Πολυμενίδης Ζ. HLA και ανοσολογικές μελέτες. Προσυνεδριακή ημερίδα του 13ου Πανελληνίου ιατρικού συνεδρίου Αθήνα 1987; 59-65.
 42. Baur M, Neugebauer M. and Albert E. Reference of three locus haplotype frequencies and delta values in caucasians, orientals and negroids. Histocompatibility testing 1984; 756-760.