

HLA and Eye Inflammation in Behçet's Syndrome

Zahra Hoseini¹

Saeid Abediankenari²

¹MSc Medical Genetics, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Professor, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 17, 2024; Accepted July 14, 2024)

Abstract

Behçet's disease (BD) is a chronic multisystem inflammatory disorder characterized mainly by recurrent oral ulcers, ocular involvement, genital ulcers, and skin lesions, presenting with remissions and exacerbations. Arthritis, gastrointestinal lesions, vasculitis, epididymitis, and central nervous system lesions are also frequently observed disease manifestations in BD patients. This disease is more common in the Asian, Mediterranean, and China regions. The age of onset of the disease is 20 to 40 years. Eye involvement in uveitis is one of the main factors of disability caused by this disease and one of its important complications that led to blindness. Ocular symptoms of Behçet's disease occur in 40-80% of the etiology of this disease. Ocular Behçet's manifests as uveitis (inflammation of the eye). Uveitis is a prevalent disease that mainly affects young people. It leads to a significant number of visual losses. Uveitis is a common, sight-threatening inflammatory ocular disease and includes multiple heterogeneous clinical entities. The prevalence of various types of uveitis depends upon multiple factors, such as age, sex, race, geographic distribution, environmental influence, genetics, and social habits. Epidemiologic research on uveitis is necessary to understand the etiology and immunopathogenesis of this group of diseases. The prevalence of different types of uveitis depends on several factors such as age, sex, race, geographical distribution, environmental factors, genetics, anatomical location of the inflammatory process (anterior, intermediate, posterior uveitis, pan uveitis), histopathology (granulomatous, non-granulomatous), type of inflammatory process (acute, chronic, recurrent) and cause (infectious, non-infectious) and social habits. Common sight-threatening ocular complications of Behçet Uveitis (BU) include edema, non-perfusion, neovascularization, and atrophy of the retina and/or optic disc. Among various genetic markers, class I, HLA-B5, and its subclass B51 allele have been reported to have the strongest association with BD, but their roles in idiopathic uveitis are unclear. Many studies have confirmed the association of B*51 with uveitis. In addition to this gene, other genes also play a small role in the occurrence of the disease. BD is associated with the B51 subtype of the HLA-B5 gene, especially the B*5101 allele. The association of HLA-B51 with various manifestations of BD has been reported to be conflicting, partly due to different regional and ethnic backgrounds in various studies. HLA-B27 is the most common type of HLA in patients with uveitis, especially in the anterior uveitis, and it is mostly prognostic because it renders the patients prone to recurrent disease. Genes involved included genes expressing interleukins, chemokines, chemokine receptors, and tumor necrosis factor and genes involved in the complement system. The geographic distribution, the familial forms, and the ethnic origin of patients with Behçet's disease (BD) are many evidence in favor of a genetic background. Although BD usually occurs sporadically, familial aggregation and a higher prevalence in siblings and parents of BD patients have been observed. Although the exact pathogenesis of specific uveitis entities is not clear, accumulating evidence supports a hypothesis that uveitis is caused by an imbalanced immune response induced by an interplay of infectious, traumatic, and environmental factors in individuals with particular genetic backgrounds. In this process, the tissue-resident myeloid cells and the lymphocytes play an important role in both the initiation and the expansion of ocular inflammation.

Keywords: Behçet's disease, HLA, genetic factor, pathogens, uveitis, Behçet's uveitis

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (235): 145-158 (Persian).

Corresponding Author: Saeid Abediankenari - Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk)

HLA و التهاب چشم در سندروم بهجت

زهرا حسینی^۱سعید عابدیان^۲

چکیده

بیماری بهجت (Behcet's disease:BD) یک اختلال التهابی سیستمیک مزمن و عود کننده است که عمدتاً با زخم‌های مکرر دهان، یووئیت (التهاب چشم)، زخم‌های تناسلی و ضایعات پوستی مشخص می‌شود که با بهبودی و تشدید تظاهر پیدا می‌کند. آرتریت، ضایعات گوارشی، واسکولیت، اپیدیمیت، و ضایعات سیستم عصبی مرکزی نیز از دیگر تظاهرات در بیماران BD می‌باشد. این بیماری بیش تر در مناطق آسیایی مدیترانه‌ای و چین دیده می‌شود. سن شروع بیماری ۲۰ تا ۴۰ سالگی می‌باشد. گرفتاری چشمی یکی از علل عمده و مهم ناتوانی ناشی از این بیماری و یکی از عوارض مهم آن است، حتی احتمال ایجاد نابینایی کامل نیز وجود دارد. علائم چشمی بیماری بهجت در ۸۰-۴۰ درصد موارد بیماری رخ می‌دهد. بهجت چشمی به صورت یووئیت (التهاب چشم) تظاهر می‌کند. یووئیت بیماری شایعی است که عمدتاً جوانان را مبتلا می‌کند و در تعداد قابل توجهی باعث از دست دادن بینایی می‌شود. یووئیت یک بیماری التهابی چشمی شایع و تهدید کننده بینایی است و شامل چندین عامل هتروژن بالینی است. شیوع انواع مختلف یووئیت به عوامل متعددی مانند سن، جنس، نژاد، توزیع جغرافیایی، عوامل محیطی، ژنتیک، محل آناتومیک فرآیند التهابی (یووئیت قدامی، میانی، خلفی، پان یووئیت)، هیستوپاتولوژی (گرانولوماتوز، غیر گرانولوماتوز)، نوع فرآیند التهابی (حاد، مزمن، عود کننده) و علت (عفونی، غیر عفونی) و عادات اجتماعی بستگی دارد. تحقیقات اپیدمیولوژیک یووئیت برای درک علت و ایمونوپاتوژنز این گروه از بیماری‌ها ضروری است. عوارض شایع چشمی تهدید کننده بینایی یووئیت بهجت (BU) شامل ادم، غیر پرفیوژن، نئوواسکولاریزاسیون و آتروفی شبکیه و/یادیسک نوری می‌باشد. در بین مارکر های ژنتیکی متنوع، *HLA-B*5* و زیر کلاس ان *HLA-B*51* قوی ترین ارتباط را با بیماری بهجت دارد. اما نقش دقیق آن در یووئیت ایدئوپاتیک مشخص نیست. بسیاری از مطالعات ارتباط *B*51* را با یووئیت تایید کردند. علاوه بر این، ژن های دیگری نیز در بروز بیماری نقش دارند. این بیماری با *HLA-B5* و زیر گروه ان ژن *B51*، به ویژه آلل *B*5101* مرتبط است. ارتباط *HLA-B51* با تظاهرات مختلف BD متناقض گزارش شده است، که تا حدی به دلیل زمینه‌های مختلف منطقه‌ای و قومی در مطالعات متفاوت است. *HLA-B27* شایع ترین نوع *HLA* در بیماران مبتلا به یووئیت به ویژه در یووئیت قدامی است و بیش تر پیش آگهی است زیرا بیماران را مستعد ابتلا به بیماری‌های عود کننده می‌کند. ژن‌های درگیر شامل ژن‌های بیان کننده اینترلوکین‌ها، کموکاین‌ها، گیرنده‌های کموکاین و فاکتور نکروز تومور و ژن‌های دخیل در سیستم کمپلمان هستند. توزیع جغرافیایی، اشکال خانوادگی، و منشأ قومی بیماران مبتلا به بیماری بهجت (BD)، شواهد زیادی به نفع پیشینه ژنتیکی است. اگر چه BD معمولاً به صورت پراکنده رخ می‌دهد، تجمع خانوادگی و شیوع بالاتری در خواهر و برادر و والدین بیماران BD مشاهده شده است. اگر چه پاتوژنز دقیق انواع یووئیت مشخص نیست، شواهد واضح و به دست آمده از این فرضیه حمایت می‌کند که یووئیت توسط عدم تعادل پاسخ ایمنی ناشی از فعل و انفعالات عفونی، تروما و عوامل محیطی در افراد با زمینه ژنتیکی خاص ایجاد می‌شود. در این فرآیند سلول‌های میلوئیدی ساکن بافت و لنفوسیت‌ها نقش مهمی در شروع و گسترش التهاب چشم بیماری دارند.

واژه های کلیدی: بیماری بهجت، ژن های HLA، فاکتور ژنتیکی، پاتوژنز، یووئیت، یووئیت بهجت

E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk

مؤلف مسئول: سعید عابدیان - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

۱. کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، آزمایشگاه HLA، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، ساری، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۲/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۴/۲۴

مقدمه

بیماری بهجت (Behcet's disease:BD) یک بیماری خود ایمنی واسکولیت سیستمیک (به مفهوم وجود التهاب در رگ‌های خونی قسمت‌های مختلف بدن) است که علت آن معلوم نیست. این بیماری دارای جنبه‌های بیماری خود التهابی و خود ایمنی می‌باشد. بیماری بهجت در پاره‌ای از نقاط دنیا بیش تر دیده می‌شود. انتشار جغرافیایی آن مشابه با سیر تاریخی "جاده ابریشم" می‌باشد. این بیماری بیش تر در مناطق آسیایی مدیترانه‌ای و چین دیده می‌شود و در بین نژاد زرد شیوع بیش تری دارد. شیوع بیماری بهجت در ایران ۸۰ در صد هزار گزارش شده که بعد از ترکیه بیش ترین شیوع را در جهان دارد (۱). طبیعت پیچیده و الگوی چند فاکتوری ایجاد این بیماری در جوانی، میانسالی و نیز هتروژنی آن به صورتی است که در جمعیت‌های متفاوت علل بیماری، ژن‌های مستعد کننده و باز دارنده‌ی آن می‌تواند متفاوت باشد (۲).

هیچ الگوی وراثت مندلی خاصی برای بیماری بهجت گزارش نشده است. سابقه فامیلی مثبت بیماران بهجت در چندین مطالعه در سراسر جهان در محدوده ۱۸ تا ۲ درصد گزارش شده است (۳). این بیماری، اولین بار توسط هولوسی بهجت (متخصص پوست از ترکیه) در سال ۱۹۳۷ گزارش شد. هولوسی بهجت این بیماری را به صورت کمپلکس علائم سه گانه همراه با آفت‌های مکرر، زخم ناحیه تناسلی و یووئیت هیپوپيون مکرر معرفی کرد؛ اما مطالعات بعدی نشان داده است که می‌تواند بسیاری از اندام‌ها را با طیف بالینی گسترده تحت تاثیر قرار دهد (۴). علائم چشمی با شروع ناگهانی به دنبال واکنش‌های خودبه‌خودی و علائم التهابی حاد مسئول آسیب بافتی غیر قابل برگشت می‌باشند. پاتوژنز بیماری بهجت نامشخص است، اما محرک‌های میکروبی، عوامل محیطی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استعداد ژنتیکی و ناهنجاری‌های ایمنی دخیل هستند (۵).

اپیدمیولوژی

بیماری بهجت در پاره ای از نقاط دنیا بیش تر دیده

می‌شود. انتشار جغرافیایی آن مشابه با مسیر تاریخی "جاده ابریشم" می‌باشد. اپیدمیولوژی این بیماری به طور منحصر به فردی در امتداد مسیر تاریخی جاده ابریشم در کشورهای مدیترانه‌ای از جمله ترکیه (۴۲۰/۱۰۰،۰۰۰) به کشورهای خاورمیانه و شرق آسیا توزیع شده است. اما در اروپای شمالی و آمریکای شمالی به ندرت دیده می‌شود. این بیماری در بین نژاد زرد شیوع بیش تری دارد. شیوع بیماری بهجت در ایران ۸۰/۱۰۰،۰۰۰ (که بعد از ترکیه بیش ترین شیوع را در جهان دارد) گزارش شده است. میزان شیوع یووئیت در جهان ۲۸۴/۱۰۰،۰۰۰-۳۸ می‌باشد (۲،۱). عوامل نژادی، ژنتیکی، جغرافیایی، اجتماعی و محیطی می‌توانند بر توزیع یووئیت بهجت بین جمعیت‌های مختلف تاثیر بگذارند. بیماری یووئیت بهجت معمولاً در سن ۲۰ تا ۴۰ سالگی دیده می‌شود. شروع بیماری قبل از بلوغ بسیار نادر است. علاوه بر نادر بودن بیماری بهجت در کودکان، ممکن هست با علائم مختلفی ظاهر شود. این بیماری در مردان شایع تر و جدی تر می‌باشد (۶).

یووئیت بهجت

بیماری بهجت یک بیماری مولتی سیستمیک و نادر است که پاتوژنز بیماری نامشخص است، اما محرک‌های میکروبی، فاکتورهای محیطی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استعداد ژنتیکی و ناهنجاری‌های ایمنی در ایجاد بیماری دخیل هستند (۷). گرفتاری چشمی یکی از علل عمده و مهم ناتوانی ناشی از این بیماری و یکی از عوارض مهم آن است، حتی احتمال ایجاد نابینایی کامل نیز وجود دارد. علائم چشمی بیماری بهجت در ۸۰-۴۰ درصد موارد بیماری رخ می‌دهد. بهجت چشمی به صورت یووئیت (Uveitis) تظاهر می‌کند. بیماری یووئیت به التهاب بافت یووه چشم می‌گویند. یووه لایه میانی چشم است و شامل عنبیه، اجسام مژگانی و مشیمیه می‌باشد. در بسیاری از موارد دلیل بیماری یووئیت ناشناخته هست؛ اما می‌تواند توسط عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد شود (۴،۱). یووئیت

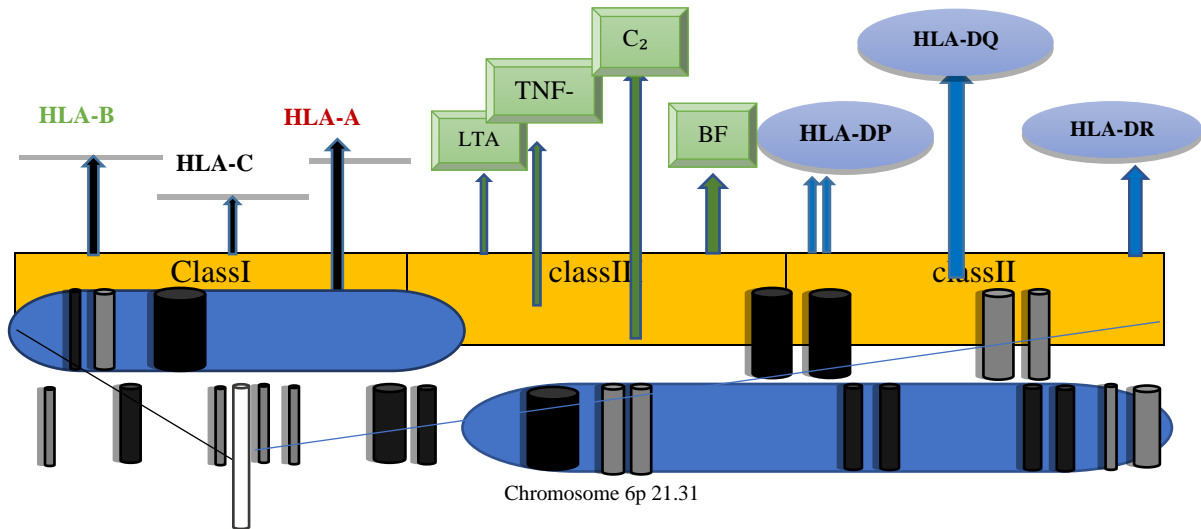
توسط فاکتورهای مثل محرک‌های آنتی‌ژنیک، زیرمجموعه‌هایی از اجزای سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، افزایش کموتاکسی سلول‌های التهابی و واسطه‌های التهابی مرتبط (به‌عنوان مثال، کموکاین‌ها و سیتوکاین‌ها) که توسط این سلول‌ها تولید می‌شوند، ایجاد می‌شود. یووئیت می‌تواند بخشی از یک سندروم خودایمنی سیستمیک مانند بیماری بهجت، سارکوئیدوز سیستمیک و بیماری VKH (Vogt-Koyanagi-Harada) باشد که چندین بافت را درگیر می‌کند. در سایر بیماری‌ها، از قبیل یووئیت ایدیوپاتیک چشم ممکن است تنها هدف باشد. بیماری یووئیت ارتباط بسیار قوی با هاپلوتایپ‌های خاص آنتی‌ژن لکوسیت انسانی نشان می‌دهد. یووئیت بهجت با یووئیت خلفی و پان‌یووئیت مزمن مشخص می‌شود. در بیماران بهجت با یووئیت فعال، فاکتورهای ایمنی در زلالیه و خون محیطی با یووئیت با منشا دیگر متفاوت می‌باشد. هم‌چنین سایتوکاین‌های داخل‌چشمی و بیان کموکاین‌ها در لنفوسیت‌های داخل‌چشم بین بهجت با یووئیت فعال و یووئیت با منشا دیگر متفاوت می‌باشد (۸،۷).

ژنتیک بیماری یووئیت بهجت

HLA-B*51

ژن‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) روی کروموزوم ۶P ۲۱/۳ انسان قرار گرفته‌اند که بیش از 4Mb از این ناحیه را شامل می‌شوند و تقریباً شامل ۲۰۰ ژن هستند (۹). ژن‌های HLA با داشتن بیش از هزاران ال در جمعیت از پلی‌مورفیسم بالایی برخوردار هستند. وظیفه مولکول‌های کلاس یک و دو، عرضه آنتی‌ژن‌های پپتیدی به لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. ژن‌های HLA براساس توانایی هایشان در ارائه آنتی‌ژن‌های آندوژن (Human leukocyte antigen) یا آگزوژن (Endogenous) به سلول‌های T طبقه‌بندی می‌شوند. HLA-I شامل هاپلوتایپ‌های A، B و C می‌باشد که از نظر ساختمانی از زنجیره پلی‌مورفیک α و زنجیره ثابت

$\beta 2$ میکروگلوبولین (Egogenous) تشکیل شده‌اند. آنتی‌ژن‌های کلاس I بر روی سلول‌های هسته‌دار بدن یافت می‌شوند و کار آن‌ها عرضه آنتی‌ژن‌های آندوژن بیگانه به سلول‌های TCD8+ است. سلول‌های TCD8+، آنتی‌ژن‌های بیگانه را تنها بدین طریق شناسایی می‌کنند و از بین می‌برند. آنتی‌ژن‌های HLA کلاس دو وظیفه اتصال به آنتی‌ژن‌های خارج سلولی دارند. کلاس دو HLA شامل هاپلوتایپ‌های DP، DQ و DR می‌باشند. HLA-II بر روی لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ($\beta 2$ microglobulin) (APCs) نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها بیان می‌شوند. وظیفه HLA-II در ایمنی این است که به پپتیدهای پردازش شده درون شبکه آندوپلاسمی (مسیر آندوژن) متصل شوند و آن‌ها را در سطح سلول عرضه کنند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن این پپتیدها را به لنفوسیت‌های TCD4+ اختصاصی آنتی‌ژن عرضه کرده و باعث فعال شدن آن‌ها می‌شود که این فعال شدن از طریق تحریک‌کننده‌های ایمنی و التهابی به ویژه سایتوکاین‌ها، پاسخ ایمنی را در پی دارد (تصویر شماره ۱). با توجه به نقشی که ژن‌های HLA در پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی ایفا می‌کنند و براساس فعالیت ایمنی و التهابی که در بیماری یووئیت بهجت اتفاق می‌افتد، این ژن‌ها به عنوان ژن‌های کاندید ایجادکننده ریسک برای این بیماری در نظر گرفته می‌شوند. هم‌چنین به دلیل این که این ژن‌ها نزدیک به هم قرار گرفته‌اند، بسیاری از ژن‌های MHC (Antigen-presenting cells) در عدم تعادل پیوستگی هستند و به صورت هاپلوتایپ به ارث می‌رسند که فراوانی آن‌ها در جمعیت‌های مختلف متغیر است (۱۰-۱۲). مهم‌ترین ریسک فاکتور ژنتیکی در پاتوژنز بهجت آنتی‌ژن لکوسیت انسانی کلاس I ژن HLA-B*51 است. علاوه بر این ژن، ژن‌های دیگری نیز در بروز بیماری نقش هرچند اندک دارند. از ژن‌هایی که در این زمینه مورد بررسی قرار گرفته‌اند می‌توان به MICA (Major histocompatibility complex) و ژن‌های HLA اشاره کرد. ال HLA-B*51 در بیماری بهجت از طریق



تصویر شماره ۱: ژن های HLA روی کروموزوم ۶p ۲۱/۳۱

چشمی یافت شدند (۱۶). این که آیا محصول ژن یک اثر پاتولوژیک دارد یا واکنش خود ایمنی که توسط پاتوژن مشابه HLA-B آغاز می شود نامعلوم است. برخی محققین بر این باورند که ویروس ها و باکتری هایی ممکن هست باعث ایجاد بیماری بهجت در افرادی که دارای ژن های خاصی هستند بشوند (۱۷).

ژن های Non MHC

علاوه بر آنتی ژن های HLA آنتی ژن های دیگری هم در بروز بیماری نقش دارند که شامل طیفی از ژن ها می شود. یووئیت توسط فاکتورهای مثل محرک های آنتی ژنیک، زیرمجموعه هایی از اجزای سلول های عرضه کننده آنتی ژن، افزایش کموتاکسی سلول های التهابی و واسطه های التهابی مرتبط (به عنوان مثال، کموکاین ها و سیتوکاین ها) که توسط این سلول ها تولید می شوند، ایجاد می شود. می توان به (Interleukin) IL-10، IL-12R، IL-8، TNF (Tumor necrosis factor) α و IL-23 اشاره کرد (۱۸). IL-12 یک سیتوکاین تنظیم کننده ایمنی است که به IL-12R/B_{1,2} متصل می شود و تمایز Th₁ (T helper) را تقویت می کند. IL-23 یک سایتوکاین تنظیم کننده ایمنی هست که در بیماری های اتوایمیون مثل BD بیان می شود که مسیر Th₁₇ را تقویت می کند.

ارتباط با ژن های دیگر در ناحیه HLA-B که باعث disequilibrium می شود، می تواند به عنوان حساسیت ژنی عمل کند. در سال های اخیر مطالعات Genome-Wide Scan، Exom Sequencing و متآنالیزهای متعدد برای یافتن ژن های مستعد کننده به یووئیت در جمعیت های مختلف صورت گرفته است که از میان آن ها ژن های HLA جز ژن هایی بودند که با این بیماری همراهی نشان دادند (۱۳). مطالعات ژنتیک نشان می دهند که بیماری های مرتبط با یووئیت بهجت مانند اسپوندیلیت انکلوژیون دارای ریسک فاکتور مشترک، HLA-B*27 هستند که احتمالاً نقش مهمی در تنظیم ایمنی چشم دارد. علاوه بر این B*27 باعث تجمع فیبرین ها و سلول ها و گسترش هیپویون در محفظه قدامی چشم می شود (۱۴). نقش B*51 به طور کامل شناخته شده نیست. HLA-B*51 و ساب ال هایش (B*5101) برای سنتز آنتی ژن سلول های T سرکوب کننده سیتوتوکسیک CD8⁺ مهم هستند. HLA-B*51 و نوتروفیل ها برای تولید سوپراکساید القا شده توسط fMLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin) و برای توزیع پاتولوژیک لنفوسیت های T در بیماری بهجت به همراه مشکلات چشمی اهمیت دارند (۱۵). هر دو HLA-B*5101, B*5102 در بیماران بهجت با مشکلات

سیتوکاین های IL-23 به یک رسپتور از ساب یونیت IL-12RB1 متصل می شوند که با IL-23R مرتبط هستند. IL-10 یکی از قوی ترین ساپرسورهای سیتوکاین های التهابی هست که فعالیت تحریک کننده ها مثل ماکروفاژها، T cell ها و NK (Natural killer cell)ها را مهار می کند. TNF- α یکی از سیتوکاین های پیش التهابی مهم است که در ناحیه HLA-classIII نزدیک به HLA-B کد می شود. چندین مطالعه به فراوانی بالای پلی مورفیسم پروموتور TNF- α در BD اشاره کردند. IL-8 یک کموکاین بزرگ برای حمله و فعالیت لکوسیت هاست و بین فعالیت سیستم ایمنی و تغییرات اندوتلیال در BD ارتباط برقرار می کند. افزایش سطح IL-8 در سرم بیماران بهجت و آفت های پوستی گزارش شده است. از جمله آنتی ژن های مرتبط می توان از پروتیین شوک حرارتی (heatshock protein: HSP) نام برد که این پروتیین در سلول های پروکاریوتی و یوکاریوتی در شرایط استرس سلولی ساخته می شود. آن ها سلول ها را از تخریب و مرگ سلولی محافظت می کنند. بیان HSP در آفت های پوستی فعال BD افزایش می یابد. HSP60 به عنوان یک لیگاند برای TLR_{1,2} می تواند سیستم ایمنی ذاتی را تحریک کند در واقع می تواند مثل یک سیگنال خطر که مسئول تولید سیتوکین های پیش التهابی (IL-15, IL-12, IL-6, TNF- α) بیان مولکول های چسبندگی (VCAM, ICAM) و توسعه پاسخ ایمنی Th₁ است عمل کند.

از جمله آنتی ژن های دخیل در پاتوژن بیماری می توان از آنتی ژن سطحی S (surface) نام برد که این آنتی ژن رتینال، یک محافظت کننده ایمونولوژیکی پروتئین شبکیه هست. پاسخ ایمنی در مقابل آنتی ژن S رتینال می تواند تنها به دنبال یووئیت دیده شود. همولوژی بین بعضی از اپی توپ های آنتی ژن S شبکیه و B*27, B*51 گزارش شده است (۱۹-۲۲). نقش سیستم ایمنی به ویژه HLA در یووئیت، HLA-B*27 اولین ریسک فاکتور برای یووئیت قدامی شناخته شد. با وجود این که بررسی ژن های مستعد کننده یووئیت غیر از

HLA به دلیل وجود عدم تعادل پیوستگی در میان ژن های MHC بسیار پیچیده است، این روابط پیچیده بین یووئیت و B*27-HLA در آشکارسازی مکانیسم بیماری زمینه ای در یووئیت مفید هستند. نقش HLA در یووئیت بیماران که دارای بهجت هستند، B*5-HLA و زیرکلاس آن، ال B*51 بیشترین ارتباط را با بیماری بهجت دارد ولی نقش دقیق آن در یووئیت مشخص نیست. در بسیاری از مطالعات ارتباط B*51 با درگیری چشمی در بیماران بهجت گزارش کردند.

برهم کنش اپیستاتیکی B*51-HLA با ERAP₁ (ENDOPLASMIC RETICULUM AMINOPEPTIDASE 1) در HLA-B51 برهمکنش اپیستاتیکی (اثر یک ژن بر روی ژن های دیگر) با ال حساس امینوپپتیداز شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum aminopeptidase: ERAP1) که کدکننده الوتایپ Hap10 هست نشان می دهد و دارای کمترین فعالیت پیرایشی برای پپتیدهای متصل شونده به MHC-Class I می باشد. ERAP1 آنزیمی را کدگذاری می کند که پپتیدها را برای بارگذاری روی مولکول های MHC-Class I در شبکه اندوپلاسمی کوتاه می کند. واریانت های ERAP1 نقش مهمی در تعیین پپتیدوم MHC-Class I ایفا می کنند؛ زیرا فعالیت پیرایشی به آلتو تایپ ها بستگی دارد. در مقایسه با سایر آلتو تایپ ها، آلتو تایپ Hap10 مرتبط با سندروم بهجت، فعالیت برش پپتیدی ضعیفی دارد.

در حالی که Hap10 برای اسپوندیلیت انکلوژیون (Ankylosing spondylitis: AS) نقش نسبتاً محافظتی دارد. بنابراین واریانت های ERAP1 استعداد ابتلا به سندروم بهجت همراه با یووئیت را در افراد HLA-B51 مثبت افزایش می دهند (۱۸، ۲۲).

موقعیت عملکردی اسید آمینه ها در بهجت

آنتی ژن B*51 جدا شده از آنتی ژن B5 می باشد و یک سروتایپ مشابه B*52 است. از آنجایی که بیماری

قرارگیری در شکاف اتصال آنتی ژن ضروری می‌باشند. بنابراین فنیل آلانین در موقعیت ۶۷ و ترئونین در موقعیت ۱۱۶ نقش مهمی دارند در تعامل مولکول‌های *HLA-B* با (killer-like immunoglobulin receptor) که فعالیت *NK cell* ها و *CD8+ T cell* را تنظیم می‌کنند. در مجموع این اطلاعات، نقش یک یا چند پپتید پاتوژنیک را در *BD* حمایت می‌کنند (۲۵).

پاتوژن

پاتولوژی و اتیولوژی بیماری یوئیت بهجت به‌طور کامل شناسایی نشده است، بر این باور هستیم که این بیماری توسط فاکتورهای محیطی در افراد با استعداد ژنتیکی خاص ایجاد می‌شود. *HLA-B*51* و انواع آن، *IL-10*، *IL-23* و *IL-12RB2* عوامل ژنتیکی شناخته شده ای هستند که بیشترین ارتباط را با بیماری بهجت دارند. عوامل محرک شامل عفونت‌های باکتریایی (مایکوپلاسما، استرپتوکوکوس و هلیکوباکتر پلوری)، عفونت‌های ویروسی (سیتومگالو ویروس و هپاتیت) و اتو آنتی‌ژن‌های غیرطبیعی می‌باشد. متعاقباً، سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی توسط این عوامل محرک فعال می‌شود و در نتیجه سیتوکین‌ها (Cytokine) و کموکاین‌های (Chemokine) تعددی برای مقابله با آنتی ژن‌ها و اتو آنتی ژن‌ها تولید می‌شود. در سیستم ایمنی ذاتی، سلول‌های *NK*، سلول‌های *T δ* و نوتروفیل‌ها سلول‌های اولیه در گیر در پاتوژن بیماری بهجت هستند. سلول‌های *NK* نه تنها در سلول‌های آلوده و سلول‌های تومور نقش سیتوتوکسیک دارند، بلکه عملکرد سایر سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های *DC* (Dendritic cell) و *T* را از طریق ترشح سیتوکین‌ها تنظیم می‌کنند. عوامل محیطی و ژنتیکی نامبرده شده باعث فعال شدن سلول‌های *CD4+ T* می‌شوند. به‌دنبال آن *IL-21* که نقش مهمی در تنظیم هموستاز سلول‌های *T* دارد، آزاد می‌شود به طوری که به واسطه *IL-21*، پاسخ‌های *Th1* و *Th17* افزایش پیدا خواهد کرد و سلول‌های *T* تنظیمی سرکوب

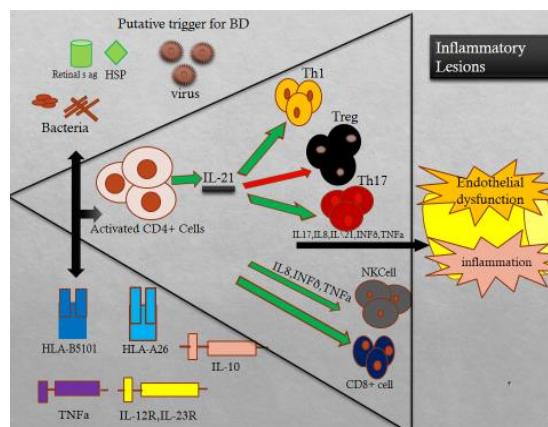
بهجت با *HLA-B*51* مرتبط است اما با *HLA-B*52* مرتبط نیست، درک تفاوت‌های ساختاری و عملکردی دو آنتی ژن ممکن هست به مکانیسم پاتوژنیک مرتبط با *HLA-B*51* کمک کند. دو آمینو اسید در ماریچ $\alpha 1$ بین *B*51* و *B*52* متفاوت است. آسپارژین (Asparagine: Asn) در موقعیت ۶۳ و فنیل آلانین (Phenylalanine: Phe) در موقعیت ۶۷ در *B*51* به ترتیب با گلو تامات (Glutamate: Glu) و سرین (Serine: Ser) در *B*52* جایگزین می‌شوند. این ویژگی‌های ساختاری در انتخاب اتصال آنتی‌ژن‌ها به مولکول‌های *HLA* کلاس *I* و تنظیم عملکرد سلول‌های *T* و سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cell: NK) نقش دارند که باعث ایجاد سندروم بهجت می‌شوند (۳). آنتی ژن *B*51* شامل ۱۱ ال در سطح نوکلئوتید و ۹ ال (*B*5101-B*5109*) در سطح اسید آمینه می‌باشد (۲۳). با توجه به اطلاعات موجود در مورد تنظیم و مونتاژ آنتی ژن‌های *HLA-Class I*، مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند روی ماریچ اولیه بارگذاری پپتیدها، صادر کردن مولکول‌ها به غشای سلولی و برهمکنش آن‌ها با سلول‌های *T* سیتوتوکسیک اثر بگذارند که ممکن هست در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. در شکاف‌های *HLA-Class I* ۶ جایگاه (A,B,C,D,E,F) وجود دارد، جایگاه *B* توسط آمینو اسیدها در موقعیت ۶۳ و ۶۷ شکل می‌گیرد. تغییرات در جایگاه *B* ممکن هست روی موتیف پپتیدهایی که قادر به اتصال شکاف آنتی ژنی هستند؛ تاثیر بگذارد که یکی از مکانیسم‌های پاتوژنیک مرتبط با *B*51* در بیماری بهجت می‌باشد (۲۴). بررسی‌ها نشان داد که *HLA-B* در موقعیت‌های ۶۷، ۱۵۲، ۱۱۶، ۹۷ به‌طور قوی در ریسک ابتلا به بیماری بهجت تاثیر دارد. موقعیت‌های ۶۷ و ۱۱۶ قطعی‌ترین داده‌ها را تا به امروز برای پپتیدهای متصل شونده به *MHC-Class I* در بیماری بهجت ارائه می‌دهند. اسید آمینه فنیل آلانین در موقعیت ۶۷، لوسین و ترئونین در موقعیت ۱۱۶، گلو تامات در موقعیت ۱۵۲ در مولکول *HLA-B* برای

تفاوت‌های جزئی در ویژگی‌های اپیتیدی، بین مولکول $HLA-B*51:01$ با سایر مولکول‌ها می‌تواند پاتوژن بیماری یوئیت بهجت را آشکار کند. اسید آمینه تریپتوفان (Trp) در موقعیت ۱۶۷ و هیستیدین (His) در موقعیت ۱۷۱ مسئول ارتباط $B*5101$ با بیماری بهجت هستند. ارتباط $B*5101$ با بیماری بهجت به جز ارائه یک پپتید خودی توسط مولکول‌های $B*5101$ ، هم‌چنین می‌تواند توسط ژن‌های نزدیک به $B*5101$ از قبیل *MICA* مرتبط با بیماری باشد بدون این که خودش در اتیولوژی بیماری نقش داشته باشد (۲۷). وجود عوامل محیطی در چشم باعث نفوذ سلول‌های التهابی مثل ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک به شبکه می‌شود. این سلول‌ها به همراه میکروگلیاهای ساکن شبکه و زیر مجموعه‌های T cell می‌توانند توسط گیرنده‌هایی مثل TLR (Toll like receptor) و TNFR (Tumor necrosis factor receptor) تحریک شوند. بنابراین سیگنالی در این سلول‌ها ایجاد می‌شود که باعث القای بیان و شرایط مناسب برای الگوهای التهابی *NLRP3* (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) می‌شود. *NLRP3* یکی از اجزای سیستم ایمنی می‌باشد که با فعالسازی کاسپاز ۱، (Caspase 1) باعث ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل IL-1 و IL-18 می‌شوند و باعث ایجاد التهاب در چشم می‌شوند. سیستم ایمنی تطبیقی نقش کلیدی در پاتوژن بیماری بهجت داشته و سایتوکین‌ها بدون شک نقش حیاتی در شروع و تداوم بیماری بهجت دارند. درک بهتر مکانیسم‌های مرتبط با پاسخ‌های التهابی و تنظیم سازگاری سیستم ایمنی در بیماری بهجت باعث توسعه بیوتراپی می‌شود (۲۸).

تظاهرات و اتیوپاتولوژی یوئیت بهجت به صورت جنرال

اتیوپاتولوژی دقیق در بسیاری از اشکال یوئیت نامشخص است اما شواهد جمع‌آوری شده نشان داده است یوئیت یک بیماری با واسطه ایمنی است که تحت تاثیر عوامل درون زای مختلف قرار دارد.

خواهند شد. هم‌چنین سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل $IL-8$ و $INF\gamma$ ، $TNF\alpha$ (Interferon gamma) افزایش می‌یابد و باعث فعال شدن NK cellها و سلول‌های T سیتوتوکسیک مثل $CD8+$ می‌شوند. در نتیجه، سیتوکاین‌ها و کموکاین‌های نامبرده شده باعث ایجاد التهاب، اختلالات اندوتلیال و oxidative stress abnormality می‌شوند (تصویر شماره ۲) (۲۶، ۱۸). بیماران بهجت مبتلا به یوئیت، سیتوکین/کموکاین‌های محیط داخل چشم و پروفایل‌های سلولی سیتوتوکسیک را نشان می‌دهند، هم‌چنین این عوامل بر تظاهرات چشمی که با التهاب مکرر و مزمن مشخص می‌شود، تاثیر می‌گذارند. فرضیه عمومی پاتوژن بیماری بهجت این است که پاسخ التهابی توسط عوامل عفونی یا اتوآنتی‌ژن‌ها در بیماران با استعداد ژنتیکی شروع می‌شود و توسط ایمنی ذاتی و اکتسابی تداوم می‌یابد. پیشرفت‌ها در مطالعات ایمونولوژیکی و ژنتیکی درک ما را از پاتوژن ایمنی بیماری بهجت گسترش داده است، اما بسیاری از موارد نامشخص است. هم‌چنین بررسی عوامل عفونی، پپتیدهای آگروژن، اتوآنتی‌ژن‌های اندوژن، $TNF-\alpha$ ، ژن‌های *MICA*، لیمفوتوکسین‌ها که همه این‌ها نزدیک به لوکوس $HLA-B$ قرار گرفته‌اند در پاتوژن بیماری بهجت نقش دارند (۱۳).



تصویر شماره ۲: نقش سلول‌های التهابی از قبیل سلول‌های ماکروفاژ، سلول‌های دندریتیک و لفسیت‌های T و HLA در ایجاد التهاب و پاتوژن بیماری بهجت

فاکتورهای ژنتیکی میزبان و عدم تعادل ایمنی کوفاکتورهای قوی در شروع و توسعه بیماری هستند. هر عامل تاثیر کمی بر بیماری دارد، اثر ترکیبی عوامل متعدد ممکن است از آستانه خطر بیماری فراتر رود، بنابراین علت دقیق در هر بیمار ممکن است متفاوت باشد، و برخی از عوامل اتیولوژیک تنها می توانند بخش محدودی از واریانس ها را ایجاد کنند. عوارض شایع چشمی تهدیدکننده بینایی یووئیت بهجت شامل ادم، نئوواسکولاریزاسیون، آتروفی شبکیه و دیسک نوری می باشد.

طبقه بندی بیماری

یووئیت براساس محلی که التهاب اتفاق می افتد (۲۹). یووئیت قدامی (Anterior)، شایع ترین شکل یووایتیس در افراد جوان تا میانسال رخ می دهد و ۷۵ درصد موارد را تشکیل می دهد. زمانی رخ می دهد که عنبیه و اجسام مژگانی ملتهب می شوند. یووئیت میانی (Intermediate)، اغلب در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان جوان رخ می دهد، زمانی رخ می دهد که ناحیه پشت اجسام مژگانی و زجاجیه ملتهب می شود و یووئیت خلفی (Posterior)، نادرترین نوع زمانی رخ می دهد که مشیمیه و شبکیه در پشت چشم ملتهب می شوند. اغلب کوروئیدیت یا کوریوریتینیت نامیده می شود. پان یووئیت (Pan uveitis)، هر سه قسمت اصلی چشم تحت تاثیر التهاب قرار می گیرند.

جدول شماره ۱: تقسیم بندی انواع HLA-B و انواع درگیری یووئیت قدامی، میانی و خلفی

انواع یووئیت	انواع HLA-B
یووئیت قدامی	HLA-B*27
یووئیت میانی	HLA-B51, HLA-B*8
یووئیت خلفی	HLA-B*35

علائم بالینی

بیماری بهجت بیش تر به صورت آفت دهان، آفت ناحیه تناسلی، جوش در پوست، التهاب چشم (یووئیت)،

درد مفاصل و التهاب روده نشان می دهد و مهم ترین نشانه های آن آفت های پی در پی دهانی و ناحیه تناسلی است. علائم چشمی با شروع ناگهانی به دنبال واکنش های خود به خودی و علائم التهابی حاد مسئول آسیب بافتی غیر قابل برگشت می باشند. علائم چشمی این بیماری شامل قرمزی چشم، درد چشم، حساسیت به نور، تاری دید، نقاط تاریک و شناور در میدان دید، کاهش بینایی و در بعضی موارد منجر به نابینایی می شود. یکی از مشخصه های یووئیت این است که می تواند به سرعت و به صورت ناگهانی عود کند. در فاز التهابی حاد، گشاد شدن عروق و افزایش نفوذپذیری برای انتشار واسطه های التهابی و سیتوکاین ها اتفاق می افتد. اتساع عروق در ریز عروق ها که شامل شریان ها و مویرگ ها می شود، رخ می دهد. التهاب در عروق شبکیه می تواند باعث آسیب سلول های اندوتلیال یا افزایش فعالیت پروترومبین منجر به انسداد عروق می شود. تجمع سلول های التهابی می تواند به انسداد واسکولیت شبکیه کمک کند. بیماران مبتلا به بیماری بهجت حملات التهابی مکرر در تمام سیستم های عضو درگیر دارند. تظاهرات پوستی مخاطی مشخصه این بیماری است. علاوه بر این زخم عودکننده دردناک دهان که از آفت های معمولی قابل تشخیص نیست، اولین علامت بیماری در اکثر بیماران است. با این حال، اکثر بیماران تا زمانی که سایر علائم ظاهر نشده اند، به دنبال مراقبت پزشکی نیستند. انواع ضایعات پوستی از جمله اریتم ندوزوم، ضایعات پاپولوپوستولار (Papulopustular)، فولیکولیت کاذب (Pseudo folliculitis)، ضایعات آکنه شکل و به ندرت زخم های خارج تناسلی ممکن است در طول دوره بیماری دیده شود. حملات آرتریت معمولاً زانو ها و مچ پا را درگیر می کنند. آرتریت مخرب مزمن بسیار نادر است. زخم های گوارشی، درگیری عصبی و بیماری عروق اصلی از عوارض نادر این بیماری هستند که زندگی را تهدید می کنند. ناحیه ایلئوسکوکال دستگاه گوارش بیش تر تحت تاثیر قرار می گیرد و ممکن است باعث سوراخ شدن شود. اساساً

دو نوع درگیری عصبی وجود دارد. درگیری پارانشیمی که عمدتاً یک منگوانسفالیت است که بیش تر ساختارهای ساقه مغز را تحت تأثیر قرار می دهد و درگیری غیر پارانشیمی یا بهجت عصبی عروقی که عمدتاً نشان دهنده ترومبوز سینوس دورال است (۳۱،۳۰،۶).

تفاوت شدت بیماری بر اساس جنسیت

این بیماری در شرق مدیترانه در مردان شایع تر است اما در اروپا در زنان شیوع بیش تری دارد. از طرفی معمولاً علائم بیماری بهجت در مردان شدیدتر از زنان است و التهاب چشم و علائم نورولوژیک شایع تر هستند (۳۲).

روش های تشخیص

تشخیص بیماری بهجت بر اساس ترکیبی از یافته های بالینی است. هیچ آزمایش تشخیصی خاصی وجود ندارد. چندین مجموعه از معیارهای تشخیصی ایجاد شده است. مجموعه معیارهایی توسط گروه مطالعات بین المللی برای بیماری بهجت در سال ۱۹۹۰ برای طبقه بندی بیماران در نظر گرفته شده است. افت های دهانی عود کننده به همراه دو مورد از علائم زخم های تناسلی راجعه، ضایعات پوستی، ضایعات چشمی و تست پاترزی مثبت برای طبقه بندی بیماری بهجت مورد نیاز است. انجام تست پاترزی به این صورت هست که پزشک یک سوزن تمیز را درون ساعد فرد فرو می کند. اگر بعد از یک تا دو روز تاول های کوچک قرمز دیده شود، تست مثبت است. از روش های دیگر مورد استفاده در ارزیابی بیماری یووئیت بهجت می توان به عکاسی رنگی از فونـدوس (Fundus)، تصـویـربرداری OCT (Optical coherence tomography) (ضخامت شبکیه و مشیمه را اندازه گیری می کند تا التهاب این لایه ها را آشکار کند)، آنژیوگرافی فلورسین، تجزیه و تحلیل مایع زلالیه یا زجاجیه از چشم، آزمایشات خون، تصویربرداری رادیوگرافی، سی تی اسکن یا ام آر آی اشاره کرد (۳۴،۳۳).

درمان

درمان یووئیت بستگی به علت و نوع یووئیت دارد. هیچ درمان اختصاصی وجود ندارد، چرا که علت بیماری بهجت معلوم نیست و درگیری دستگاه های مختلف نیاز به انجام درمان های مختلفی دارد. در یک طرف طیف، بیمارانی قرار دارند که اصولاً نیاز به درمان ندارند و در انتهای طیف بیماران دیگری وجود دارند با درگیری های چشمی، عصبی و عروقی که نیاز به درمان های ترکیبی پیدا می کنند. تقریباً همه اطلاعات درمانی بهجت از مطالعات بزرگسالان نتیجه گیری شده است. اگر یووئیت ناشی از یک بیماری زمینه ای باشد، درمان ممکن است بر روی آن وضعیت خاص متمرکز شود. معمولاً درمان یووئیت بدون توجه به علت مرتبط تا زمانی که عفونی نباشد یکسان است. هدف از درمان، کاهش التهاب در چشم و هم چنین در سایر قسمت های بدن است. در برخی موارد، درمان ممکن است ماه ها تا سال ها لازم باشد. استفاده اولیه و سیستماتیک از داروهای سرکوب کننده ایمنی در درمان یووئیت بهجت کمک زیادی به این بیماری می کند. جراحی برای درمان علائم چشمی بیماری بهجت توصیه می شود. اخیراً رویکردهای جدید بیوترابی، شامل اینترفرون α ، انتاگونیست های $TNF-\alpha$ و عواملی که اینترفرون ها و گیرنده های آن ها را هدف قرار می دهند، نتایج امیدوار کننده ای را در این زمینه نشان داده اند (۳۶،۳۵).

بحث

سندروم بهجت، یک بیماری التهابی مزمن و طولانی مدت است و در اثر التهاب یا تورم رگ های خونی ایجاد می شود که منجر به آسیب شریان ها و رگ ها می شود. بیماری یووئیت شایع ترین فرم سندروم بهجت محسوب می شود. این بیماری ماهیتی پیچیده و الگویی چند عاملی دارد. بیماری یووئیت فرایندی التهابی در چشم هست که می تواند حدود ۶۰ علت داشته باشد. یووئیت تقریباً ۴۰ تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به بهجت را تحت تأثیر قرار می دهد (۲۴). بیماری یووئیت بر اساس

محلی که التهاب اتفاق می افتد به ۴ قسمت قدامی، میانی، خلفی و پان یوئیت دسته بندی می شود که یوئیت قدامی شایع ترین شکل یوئیت می باشد و زمانی رخ می دهد که غنیه و اجسام مژگانی ملتهب می شوند. فرم یوئیت میانی آن زمانی رخ می دهد که ناحیه پشت اجسام مژگانی و زجاجیه ملتهب می شود. فرم خلفی آن که اغلب کورویدیت یا کوریورتینت نامیده می شود و از نادرترین نوع بیماری است و با التهاب مشیمیه و شبکیه در پشت چشم همراه است. علاوه بر این در فرم پان یوئیت هر سه قسمت اصلی چشم تحت تأثیر التهاب قرار می گیرند (۲۹). بررسی های متعدد نقش ژن های *HLA* را به عنوان ژن های دخیل در مسیرهای التهابی، در بیماری اسپوندیلیت انکلوژیون مطرح کرده اند. با این وجود، این مطالعات تا به امروز نتوانسته اند یک ارتباط مشخص بین ژن های *HLA* و پاتوژنز بهجت شناسایی کنند. ساختار ژنتیکی پیچیده *HLA*، تفاوت در توالی یابی و تنوع قومی و نژادی از جمله عوامل موثر در این ناتوانی هستند. مطالعات ژنتیک نشان می دهند که بیماری های مرتبط با یوئیت بهجت مانند اسپوندیلیت انکلوژیون دارای ریسک فاکتور مشترک، *HLA-B*27* هستند که ممکن هست در شکل گیری پاسخ ایمنی در چشم نقش مهمی را ایفا کند. وجود ال *B*27* یک ریسک فاکتور مهم برای ایجاد اسپوندیلیت انکلوژیون است که باعث التهاب مزمن ستون فقرات و سایر نقاط می شود. امینواسید لیزین در موقعیت ۷۰، اسپارژین در موقعیت ۹۷ و هیستیدین در موقعیت ۱۱۴ به طور قابل توجهی استعداد به اسپوندیلیت انکلوژیون را در ارتباط با *HLA-B*27* افزایش می دهند (۱۴). مطالعات بسیاری نشان داده اند که فرایند التهاب در عروق چشم می تواند نقش مهمی در پاتوژنز بیماری یوئیت بهجت داشته باشد. مطالعات دیگر هم چنین ژن های درگیر در التهاب را که با افزایش خطر ابتلا به یوئیت بهجت همراه هستند شناسایی کرده اند، که در واقع گواهی بر فعالیت سیستم ایمنی و التهاب احتمالی در شکل گیری بیماری یوئیت بهجت است.

تاکنون تعداد زیادی از مطالعات نقش ژن های *HLA* در پاتوژنز یوئیت بهجت را مطرح کرده اند. به عنوان مثال، پیشنهاد شده است که ژن *HLA-B*51* بیش ترین فراوانی را در بیماران مبتلا به یوئیتیس دارد. مطالعه ای در جمعیت ترکیه در سال ۲۰۱۴ بر روی بیماران مبتلا به بهجت انجام شد، نشان داده است که ژن *HLA-B*51* به صورت قابل توجهی در بیماران شیوع بالاتری داشته است (۰/۰۰۱) ($P=۰/۰۳۷$). هم چنین در مطالعه ای دیگر بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به بهجت و ۷۰ فرد کنترل در جمعیت کره انجام شد، نشان داد که شیوع *HLA-B*51* در بیماران بهجت ۵۵/۷ درصد و در افراد کنترل سالم ۱۵/۷ درصد می باشد، همچنین در این مطالعه مشخص کردند بیمارانی که علائم یوئیت دارند در مقایسه با کنترل از لحاظ آماری ($P=۰/۰۰۳$) درصد *HLA-B*51* قابل توجه است (۳۸). در تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ بر روی ۴۴ بیمار مبتلا به بهجت انجام شد نشان داده است که *HLA-B*51* ارتباط قوی با بیماران بهجت همراه با علائم یوئیت دارد. از آنجایی که *HLA-B*51* شامل ۹ ساب تایپ می باشد، *HLA-B*5101* بیش ترین ارتباط را با بیماری یوئیت بهجت نشان می دهد، در همین راستا مطالعه ای در جمعیت یونان انجام شد که ۸۰ درصد بیماران دارای ال *HLA-B*5101* در ساختار ژنومی خود بودند (۴۰). در مطالعه دیگری که روی ۹۸ بیمار مبتلا به یوئیت بهجت در جمعیت کره انجام شد، نشان داد که ارتباط معنی داری بین بیماری یوئیت بهجت و *HLA-B*27* وجود دارد (۴۱). نتایج بررسی دیگری که در سال ۲۰۱۱ در جمعیت هند بر روی ۸۹ فرد مبتلا به یوئیت انجام شد، نشان داده است که ۵۶/۲ درصد بیماران و ۰/۳ درصد افراد سالم *HLA-B*27* مثبت بودند. این مطالعه نشان می دهد که *HLA-B*27* با یوئیت مرتبط می باشد و این تست برای تایید تشخیص، پیش آگهی و درمان مهم می باشد (۴۰).

اگرچه شواهد فراهم شده از این مطالعه، مبنی بر این که کمپلکس ژنی *HLA* نقش عمده ای در

عفونی و تقلید مولکولی، مطالعات بیش تری لازم است تا بتوان افق تازه‌ای در پیشگیری و درمان بیماری معرفی کرد.

پاتوژنز BU ایفا می‌کند. ضروری است برای تعیین رابطه دقیق ال‌های HLA و ارتباط احتمالی آن‌ها با سایر عوامل دخیل در پاتوژنز BU از قبیل عوامل

References

- Smith R, Moots RJ, Murad M, Wallace GR. A Darwinian view of Behçet's disease. *Rheumatol Immunol Res* 2021; 2(2): 91-99.
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadjji A, Faezi T, Akhlaghi M, et al. Adult Behcet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(1): 95-103.
- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38(6): 333-349.
- Balkan E, Eyerci N, Keleş S, Orhan A, Doğan H, Pirim İ, et al. Evaluation of HLA-B* 51 Subtypes in Behçet's Patients with Uveitis. *Kafkas J Med Sci* 2017; 7(3): 193-196.
- Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Front Immunol* 2019; 10: 665.
- Krause L, Köhler A, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis C, Pleyer U, et al. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades–Behçet's disease. *Eye (Lond)* 2009; 23(5):1182-1186.
- Ksiaa I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol* 2019; 42(4): e133-e146.
- Mustafa M, Muthusamy P, Hussain S, Shimmi S, Sein M. Uveitis: pathogenesis, clinical presentations and treatment. *IOSR J Pharm* 2014; 4(12): 42-47.
- Jafari N, Khajenabi F, Masumi N, Abediankenari S, Ranjbaran H. Evaluation of HLA-DR and HLA-DQ expression in gastric cancer tissues. *J Cancer Res Ther* 2023.
- Hulari FT, Esmaili M, Akbari M, Khajenabi F, Abediankenari S. Frequency of Major Histocompatibility Antigens Class I in Mazandaran Province. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2022; 32(208): 135-140.
- Abediankenari S, Farzad F, Rahmani Z, Hashemi-Soteh MB. HLA-G5 and G7 isoforms in pregnant women. *IJAAI* 2015; 14(2): 217-221.
- Crux NB, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: how do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections?. *Front Immunol* 2017; 8:281746.
- Park UC, Kim TW, Yu HG. Immunopathogenesis of ocular Behçet's disease. *J Immunol Res* 2014; 2014.
- Kim K, Bang S-Y, Lee S, Lee H-S, Shim S-C, Kang YM, et al. An HLA-C amino-acid variant in addition to HLA-B* 27 confers risk for ankylosing spondylitis in the Korean population. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 342.
- Tamer L, Tursten U, Eskandari G, Ates N, Ercan B, Yildirim H, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1): 56-60.
- Tamouza R, Carbonnelle E, Schaeffer V, Sadki K, Abed Y, Marzais F, et al. A novel HLA-B* 51 allele (B* 5116) identified by nucleotide sequencing. *Tissue Antigens: Brief communication* 2000; 55(2): 182-184.
- Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's

- disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology* 2018; 57(1): 185-195.
18. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11(10): 687-698.
19. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol* 2015; 37(4): 413-418.
20. Adeb F, Khan MU, Stack AG, Fraser AD. Etiology, Immunopathogenesis and Biomarkers in Behçet's disease. *Behçet's Disease. InTech*; 2017.
21. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's syndrome: genetic, environmental and immunological factors. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 713052.
22. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Curr Opin Rheumatol* 2022; 34(1): 4-9.
23. Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, et al. Significant associations of HLA-B* 5101 and B* 5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. *Tissue Antig* 1999; 54(6): 565-571.
24. Gur M, Golcuk M, Gul A, Erman B. Molecular dynamics simulations provide molecular insights into the role of HLA-B51 in Behçet's disease pathogenesis. *Chem Biol Drug Des* 2020; 96(1): 644-658.
25. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(24): 8867-8872.
26. Sheikhrzaee M, Alizadeh MR, Abediankenari S. The tear VEGF and IGFBP3 in healthy and diabetic retinopathy. *Int J Diabetes Devel Countr* 2020; 40: 93-98.
27. Falk K, Röttschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stevanović S, Jung G, et al. Peptide motifs of HLA-B51, B52 and B78 molecules, and implications for Behçet's disease. *Int Immunol* 1995; 7(2): 223-228.
28. Xu Q, Zhang J, Qin T, Bao J, Dong H, Zhou X, et al. The role of the inflammasomes in the pathogenesis of uveitis. *Exp Eye Res* 2021; 208: 108618.
29. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58(1): 11-19.
30. Ebrahimiadib N, Maleki A, Fadakar K, Manhapra A, Ghassemi F, Foster CS. Vascular abnormalities in uveitis. *Surv Ophthalmol* 2021; 66(4): 653-667.
31. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights* 2016; 7: 1-12.
32. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(4): 579-584.
33. Bonnet C, Brézin A. Uvéites, éléments d'orientation diagnostique [Uveitis: Diagnosis and work-up]. *J Fr Ophtalmol* 2019; 43(2): 145-151.
34. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, et al., editors. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49(3): 438-445.

35. Mishra MN, Bharucha KM. HLA-B27 association with uveitis in an Asian Indian population. *Iran J Immunol* 2011; 8(2): 85-89.
36. Rodríguez-Carrio J, Nucera V, Masala IF, Atzeni F. Behçet disease: from pathogenesis to novel therapeutic options. *Pharmacol Res* 2021; 167: 105593.
37. Demirseren DD, Ceylan G, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res* 2014; 13(3): 4788-4796.
38. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH. HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(5; SUPP/24): S-31.
39. Ahmeda HM, Nafakh HAF, Mohammedc SN. HLA antigen typing in patient with chronic uveitis & in patients with Behçet's disease presenting with chronic uveitis. *Kufa Medical Journal* 2012; 15(1): 320-325.
40. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA-B* 5101 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998; 59(4): 250-255.
41. Ahn JK, Park YG. Human leukocyte antigen B27 and B51 double-positive Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol* 2007; 125(10): 1375-1380.