

دکتر علی بیکیان؛
متخصص آسیب شناسی بالینی و تشریحی

نقش اتوآنتی بادی های ضد اینترلوکین-۱۰ و آلل HLA-DRB1*01:03 در بیماری التهابی روده (IBD)

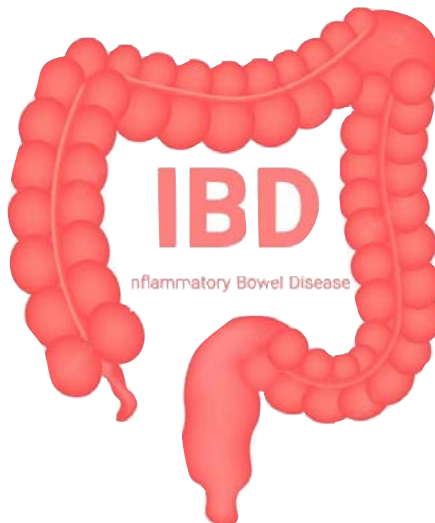
همچنین واریانت (IL10RA p.Pro295Leu (c.884C→T) با افزایش خطر ابتلا به IBD در بزرگسالی ارتباط نشان داده است.

پیش تر دو کودک مبتلا به IBD توصیف شده بودند که دارای اتوآنتی بادی های خنثی کننده علیه اینترلوکین-۱۰ بودند. در یکی از این بیماران، کاهش سلول های B با درمان ضد CD20 موجب کاهش تیتراوتوآنتی بادی ها و بهبود فعالیت بیماری شد. این مشاهده نشان می دهد که اختلالات ایمنی اکتسابی ناشی از اتوآنتی بادی های ضد سیتوکین می توانند تظاهراتی مشابه نقایص مادرزادی سیستم ایمنی ایجاد کنند. با این حال، نقش اتوآنتی بادی های ضد اینترلوکین-۱۰ در طیف بیماری کرون و کولیت اولسراتیو در نوجوانان و بزرگسالان هنوز به خوبی مشخص نشده است.

در این بررسی، شیوع سرمی اتوآنتی بادی های ضد اینترلوکین-۱۰ در بیماران مبتلا به IBD و افراد فاقد این بیماری (گروه کنترل) بررسی شد. همچنین ارتباط ژنتیکی میان مثبت بودن این اتوآنتی بادی ها و آلل های HLA مورد ارزیابی قرار گرفته است.

بیماری التهابی روده (IBD) با بیش از ۳۰۰ جایگاه ژنتیکی مستعدکننده مرتبط است که در مطالعات ارتباط ژنومی شناسایی شده اند. یکی از قوی ترین و پایدارترین این ارتباط ها در ناحیه HLA قرار دارد. آلل HLA-DRB1*01:03 نیرومندترین عامل خطر ژنتیکی شناخته شده، نه تنها برای ابتلا به کولیت اولسراتیو، بلکه برای بروز فنوتیپ های شدیدتر بیماری، از جمله کولیت اولسراتیو حاد شدید و افزایش احتمال نیاز به جراحی، به شمار می رود. با این حال، سازوکار بیماری زایی که این آلل را به IBD مرتبط می کند، هنوز به طور کامل روشن نشده است.

اینترلوکین-۱۰ (IL-10) یک سیتوکین ضد التهابی کلیدی است که در حفظ تعادل ایمنی دستگاه گوارش نقش اساسی دارد. این مولکول توسط مونسیت ها، ماکروفاژها، سلول های T تنظیمی و برخی زیرگروه های سلول های B تولید می شود و سیگنال دهی آن در مونسیت ها و ماکروفاژها برای مهار التهاب ضروری است. جهش های اتوزومال مغلوب از دست دهنده عملکرد در ژن های کدکننده اینترلوکین-۱۰ یا گیرنده های آن (IL10RA و IL10RB) می توانند موجب بروز IBD با شروع در دوران نوزادی شوند.



روش‌ها

برای شناسایی اتوآنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اینترلوکین-۱۰، از یک آزمون زیستی مبتنی بر سلول و یک آزمون تأییدی رقابتی متصل به آنزیم (ELISA) در نمونه‌های سرم بیماران مبتلا به IBD از گروه‌های آکسفورد و UK IBD BioResource و نیز در افراد کنترل استفاده شد. افزون بر این، در زیرمجموعه‌ای از بیماران، آزمون آزادسازی سیتوکین در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) برای اندازه‌گیری اینترلوکین-۱۰، اینترلوکین-۲۳، اینترلوکین-۱۳، فاکتور نکروز تومور (TNF) و اینترلوکین-۶ انجام شد. ارتباط آلل‌های HLA نیز با استفاده از روش‌های استنتاج ژنتیکی و توالی‌یابی با وضوح بالا بررسی شد.

نتایج

اتوآنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اینترلوکین-۱۰ در ۱۷۳ نفر از ۴۹۰۹ بیمار مبتلا به IBD (۳٫۵ درصد؛ فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۳٫۰ تا ۴٫۱) شناسایی شدند، در حالی که در هیچ‌یک از ۱۰۰۶ فرد گروه کنترل مشاهده نشدند ($P < 0.001$).

افزایش فعالیت‌سرمی اتوآنتی‌بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ با کاهش سطح قابل اندازه‌گیری اینترلوکین-۱۰ و افزایش چشمگیر پاسخ سیتوکین‌های پیش‌التهابی همراه بود؛ یافته‌ای که با خنثی‌سازی عملکردی مسیر سیگنال‌دهی اینترلوکین-۱۰ سازگار است.

بررسی‌های ژنتیکی نشان داد که مثبت بودن اتوآنتی‌بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ ارتباط بسیار قوی با آلل HLA-DRB1*01:03 دارد. این ارتباط هم در گروه آکسفورد (نسبت شانس ۵۰٫۰)، هم در گروه UK IBD BioResource (نسبت شانس ۲۴٫۷) و هم در تحلیل مبتنی بر توالی‌یابی با وضوح بالا تأیید شد.

بحث

این مطالعه نشان داد که اتوآنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده اینترلوکین-۱۰ در زیرگروهی از بیماران مبتلا به IBD وجود دارند و با آلل HLA-DRB1*01:03 ارتباط بسیار نیرومندی دارند. این یافته‌ها می‌توانند توضیحی مکانیکی برای یکی از مهم‌ترین عوامل خطر ژنتیکی شناخته‌شده در IBD فراهم کنند.

نتایج این پژوهش همچنین دیدگاه‌های رایج درباره پاتوژنز IBD را به چالش می‌کشند. وجود اتوآنتی‌بادی‌های ضد اینترلوکین-۱۰ در حدود ۳٫۵ درصد بیماران، نشان‌دهنده یک زیرگروه ایمنی‌شناختی متمایز از بیماران است. ارتباط میان HLA-DRB1*01:03 و خودایمنی علیه اینترلوکین-۱۰ می‌تواند پیامدهای مهمی در تشخیص، پیش‌آگهی و انتخاب درمان‌های هدفمند برای بیماران مبتلا به IBD داشته باشد.

این پژوهش یکی از نخستین توضیحاتی در باره ارتباط دیرینه HLA-DRB1*01:03 با IBD ارائه می‌کند و نشان می‌دهد که در بخشی از بیماران، بیماری ممکن است ناشی از خاموش شدن یکی از مهم‌ترین ترمزهای ضدالتهابی بدن، یعنی IL-۱۰، باشد.

پیش از این، ارتباط میان HLA-DRB1*01:03 و کولیت اولسراتیو یکی از قوی‌ترین یافته‌های ژنتیکی در IBD بود، اما صرفاً یک «همبستگی آماری» محسوب می‌شد. می‌دانستیم این آلل خطر بیماری را افزایش می‌دهد، اما نمی‌دانستیم چگونه.

این مطالعه برای نخستین بار یک زنجیره زیستی نسبتاً منسجم را پیشنهاد می‌کند:

افراد دارای HLA-DRB1*01:03 استعداد

ویژه‌ای برای پاسخ ایمنی علیه IL-۱۰ پیدا می‌کنند. در بخشی از این افراد، تحمل ایمنی نسبت به IL-۱۰ از بین می‌رود. در این افراد اتوآنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده علیه Interleukin-10 تولید می‌شود. IL-۱۰ که یکی از مهم‌ترین سیتوکین‌های ضدالتهابی روده است، دیگر نمی‌تواند وظیفه خود را انجام دهد. در نتیجه، التهاب مهارنشده در مخاط روده ادامه می‌یابد.

منبع:

Gharahdaghi N, Yeh PJ, Ceron-Gutierrez L, Griffin H, Gordon H, Jayamanne C, et al. Interleukin-10 Autoantibodies and HLA-DRB1*01:03 in Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2026;394(22):2212-2222. doi:10.1056/NEJMoa2513654.

