AF ۴۸۴

آنتی ژنهای سازگاری نسجی انسان (HLA)

دکتر ایران یوسفی- عضو هیأت علمی مؤسسه تحقیقاتی رازی

مقدمه :

موجودات زنده در یك ارتباط تنگاتنگ با محیط اطرافشان هستند، در این رابطه همیشه احتمال خطر برای موجود زنده از طرف عوامل خارجی وجود دارد، در نتیجه تمامی موجودات برای مقابله با این عوامل مجهز به سیستم هایی شده‌اند که آنها را قادر به شناخت عوامل خارجی ساخته همچنین پس از شناسایی عامل به عنوان بیگانه موجود را وادار به پاسخ در مقابل آن می کند.

یکی از سیستم های پیچیده دستگاه دفاعی است که نقش آن شناسایی مولکولهای بیگانه، انتقال آنها به عناصر مسئول و تولید عوامل ویژه و اختصاصی است که نهایتاً ماده بیگانه را از بین می برد و یا غیرفعال می کند. پس حیاتی ترین و مهمترین مسئله هرموجود زنده شناخت خود از غیر یا بیگانه است.

پس از کشف سیستم گروههای خونی ABO توسط Landesteiner در سال ۱۹۰۰ مطالعات وسیعی برآنتی بادیهای خون و آنتی ژنهای سلولها انجام گرفت و انتقال خون کاری عملی گردید و بدنبال موفقیت ذکر شده این فکر در اذهان متخصصین پیش آمد که بتوان اعضای سالم را جایگزین اعضاء صدمه‌دیده کرد یا به عبارت دیگر پیوند زد. پیوند تومورهای ایزوژنیك (Isogenic) از یك حیوان به حیوان دیگر از همان نوع و بررسی نتایج حاصل از پیوند که در مواردی موفقیت‌آمیز و در موارد دیگر با شکست توأم بود منجر به درك این مطلب شد که در پذیرش یا رد پیوند عوامل ژنتیکی موجود در میزبان نقش قاطع و تعیین کننده‌ای دارد توجه به این حقیقت باعث عرضه شدن تئوری ژنتیك پیوند توسط Little و Strong در سال ۱۹۲۴ شد و بالاخره گورر (Gorer) موفق به کشف گروهی از آنتی ژنهای سطحی سلولهای موش شد که تشابه آنها باعث پذیرش پیوند می شود.

دو بازوی سیستم ایمنی سلولهای B و T بوده که نقش اساسی را در تشخیص خودی از بیگانه دارند. این سلولها اعمال خود را به صور مختلف انجام می دهند.

سلولهای B با ساختن مولکولهای پذیرنده یا رسپتور که همانا ایمنوگلوبولینها بوده نقش خود را ایفا کرده مخصوصاً با تنوع وسیعی که در منطقه بسیار متغیر (Hypervaraible) دارند قادر به اتصال با بسیاری از آنتی ژنها می باشند. در صورتیکه سلولهای T راه متفاوتی برای شناخت عوامل بیگانه دارند بدین‌معنی که آنها مجهز به گیرنده‌های خاصی شده‌اند که این گیرنده‌ها به تنهایی قادر به شناخت آنتی‌ژن نبوده بلکه احتیاج به قوای کمکی که همانا مولکولهای MHC کلاس I و II (Major Histoconpatibility Complex class, I, II) بوده می باشند.

اولین MHC شناخته شده در موش بوده است که عنوان H-2 در موش برکروموزوم ۱۷ قرار دارد و به چهار ناحیه (K, I, S, D) تقسیم می شود.

Human Lymphocyte Antigen (HLA)

MHC در انسان HLA نامیده می شود که بربازوی کوتاه کروزم ۶ قرار دارد. شامل سه قسمت I ، II و III می باشد. کلاس I شامل قسمتهای A ، B و C و کلاس II نیز دربرگیرندهٔ قسمتهای DP, DR, D و DQ است. کشف MHC یا Major Histocompatibility complex در اواسط دهه ۱۹۵۰ صورت گرفت. دوسه Dausset برای اولین بار الگوتیپهای ضد لکوسیتی را نزد افرادی که مکرراً خون دریافت کرده بودند پیدا کرد، سپس وان‌رود ورزپین (Payne, Van rood) همین اگلوتنیها را در سرم زنانی که چندین بار سابقه بارداری یا زایمان (multiparous) داشتند پیدا کردند.

بررسی واکنشهای این آنتی سرمها نشان داد که هرآنتی‌سرم با سلولهای افراد واکنش نشان داده و این واکنش در افراد مختلف متفاوت است. گوناگونی این واکنشها موجب پیدا شدن این عقیده شد که این آنتی سرمها برعلیه یك گروه آلوآنتی‌ژن تولید شده‌اند و این آنتی ژنها خود محصول یك لوکوس ژنتیکی پلی‌مرف می باشند و تا سال ۱۹۷۵ سه ژن در سیستم HLA شناسایی شد که A ، B و C نامیده شدند. تمام این آنتی‌ژنها را آنتی‌ژنهای Serologic defind نامیدند زیرا به روشهای سرولوژیك تشخیص داده شدند. تا اینکه با استفاده از روش Mixed Lymphocyte reaction (MLR) ژن دیگری در منطقه HLA پیدا کردند که این ژن را D و به علت روش خاص تشخیص Lymphocyte defind نامیدند.

متعاقباً با استفاده از روشهای سرولوژیك آنتی ژنهای خاصی را در سطح سلولهای B موش پیدا کردند که با مطالعات بیشتر و مشخص شدن محل ژن که در نزدیکی D قرار دارد ژن پنجم با DR (Drelated) شناسایی شد.

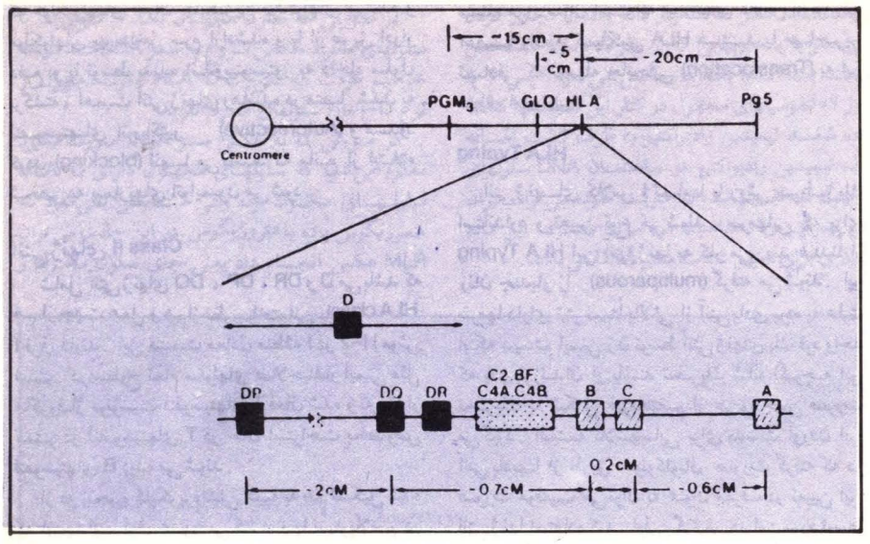
در این نگاره بستگی کمپلکس HLA با دیگر مارکرها مثل

PGM3 = Phosphoglucomutase 3, GLO= Glyxylase, PG5= Urinary Pepsinogen

مشخص می شود. فاصله‌های با سانتی مورگان (واحد فاصله در نقشه فیزیکی کروموزم است) مشخص شده. HLA کلاس I با مکعب‌های هاشورزده کلاس II سیاه و لوکوس کمپلمان با نقطه نقطه مشخص شده است.

برای هرلوکوس HLA چندین الل وجود دارد که برای نمایش الل از عدد استفاده می شود برای مثال $HLA-A_1$ الل یك از لوکوس A است. در صورت نسبت دادن یك الل به یك لوکوس و عدم تأئید رسمی از طرف کمیته HLA ازحرف W استفاده می شود. پس از تأئید حرف W حذف می گردد برای مثال HLA-DRW1 الی از لوکوس DR است که تأئید نشده است.

به علت پیوستگی نزدیك اللهایی که در لوکوسهای HLA قرار گرفته‌اند از جهت وراثتی به شکل یك واحد به ارث می رسند که به این واحدها هاپلوتیپ Haplotypes می گویند از آنجایی که هرفرد یك کروموزوم از پدر و یك عدد از مادر به ارث می برد پس هرشخص دارای دو هاپلوتیپ خواهد بود. از این جهت که تمام ژنهای HLA رابطه هم غالبی دارند پس برسلولهای هرفرد می توان ۲ مجموعه کامل از آنتی ژنهای HLA پیدا کرد. توسط قوانین مندل می توان با دانستن هاپلوتیپ

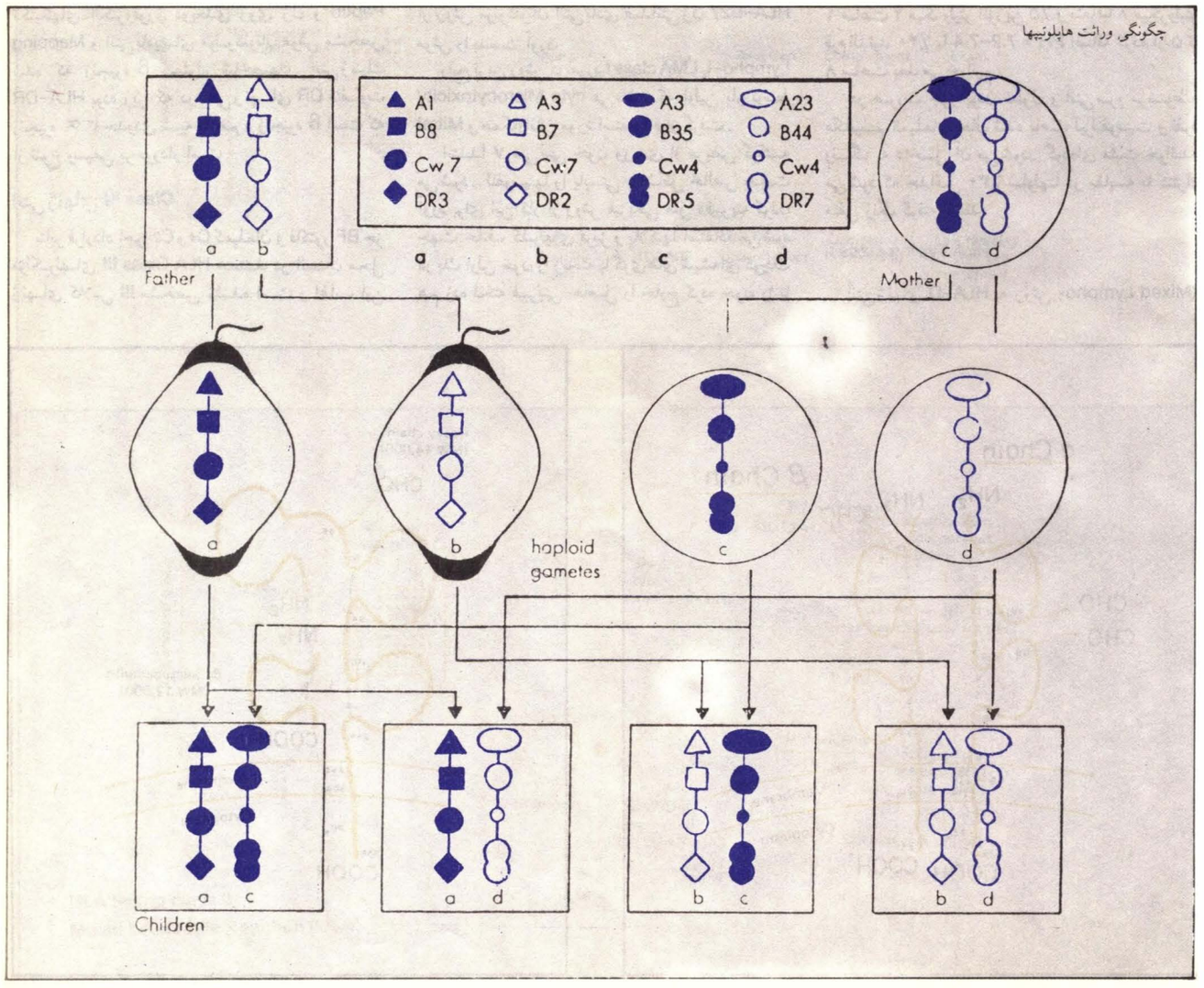


پدر و مادر هاپلوتیپهای فرزندان را نیز بدست آورد. از این روش در پزشکی قانونی برای تشخیص پدر واقعی کودك استفاده می شود.

ساختمان HLA class I

کلاس I شامل لوکوسهای A,B,C بوده که برسطح تمام سلولها وجود دارد گرچه برسطح سلولهای لنفاوی بارزتر می باشد.

دارای ساختمان گلیکو پروتئینی‌است که از یك طرف با خارج سلول و از طرف دیگر با سیتوپلاسم در ارتباط است. شامل ۲ مولکول ۲ زنجیره‌ای است که از زنجیره سنگین و سبك تشکیل شده است که توسط پیوند غیر کووالان به هم وصل می شوند. آنتی ژ نهای Class I در هنگام ردپیوند توسط سلولهای کشنده (T Killer) میزبان شناسایی می شوند. نکته مهم در ارتباط با HLA class I مسئله بازچینی یا Turn over مداوم این مولکولها است



ش ۱۷/ ز ۷۱

که مولکولهای جوان جایگزین مولکولهای پیرشده و مولکولهای پیر داخل سرم آزادشده و یا از طریق ادرار دفع و یا توسط پدیده اندوپینوسیتوز به داخل سلول برگشته، اهمیت آنتی‌ژنهای رهاشده در متصل شدن به لنفوسیتهای اتوراکتیو (Autoreactive) و مسدود کردن (blocking) آنها می‌باشد که مانع از ابتلاء شخص به بیماریهای اتوایمیون می‌شود.

آنتی‌ژنهای Class II

شامل آنتی‌ژنهای DQ ، DP ، DR و D می‌باشد که هم از جهت عمل و هم از نظر ساختمانی با HLA class I فرق دارند. این قسمت معادل منطقه I در H-2 موش است. در سطوح تمام سلولهای صلاحیتدار ایمنی مثل ماکروفاژ مونوسیت لنفوسیتهای T فعال شده و به مقدار کمتر در لنفوسیتهای T در حال استراحت بخصوص لنفوسیتهای B دیده می‌شوند.

از دو زنجیره گلیکوپروتئینی شبیه به هم تشکیل شده که از جدار سلول عبور می‌کنند و با سیتوپلاسم در ارتباط هستند براساس مطالعات متفاوت با استفاده از تکنیکهای الکتروفورز دوبعدی روی ژل و Peptid Mapping و آنتی بادیهای مونوکلونال موش مشخص شده که زنجیره β مسئول شاخصهای آنتی‌ژنتیک HLA-DR بوده زیرا که در آنتی‌ژنهای DR متفاوت زنجیره ∝ تا حدودی شبیه به هم و زنجیره β است که از تنوع وسیعی برخوردار است.

آنتی‌ژنهای Class III

بنابر قرارداد اجزا C2 و C4 کمپلمان و فاکتور BF جز مولکولهای HLA Class III هستند در انسان محل ژنهای کلاس III مشخص نشده است و اغلب این مسئله مورد سؤال است که آیا ژنهای کلاس III براستی اعضا واقعی کمپلکس HLA هستند یا مهاجرین تصادفی که بوسیله جابجایی (Translocation) به این منطقه آمده‌اند.

HLA Typing

آنتی‌ژنهای کلاس I تماماً با روش سرولوژیک استاندارد و تعیین نوع می‌شوند. سرمهایی که برای HLA Typing این آنتی‌ژنها به کار می‌روند عمدتاً از زنان چندبار زا (multiparous) گرفته می‌شوند. این سرمها دارای تیتر نسبتاً بالائی از آنتی بادی بوده به علت اینکه سیستم ایمنی زن توسط آنتی‌ژنهای یك فرد واحد که پدر فرزندان او باشد تحریك شده اگرچه این تحریك به شکل غیرمستقیم از طریق جنین صورت می‌گیرد. البته تلاشهایی برای بدست آوردن این آنتی بادیها از طریق مونوکلونال صورت گرفته که در صورت موفقیت می‌توان به عنوان معرف در تعیین این آنتی‌ژنها استفاده کرد. اولین گزارش در این مورد توسط گرونت (Grunet) در سال ۱۹۸۰ داده شد که با استفاده از روش مونوکلونال آنتی بادی ضدآنتی‌ژن HLA-B27 موش را بدست آورد.

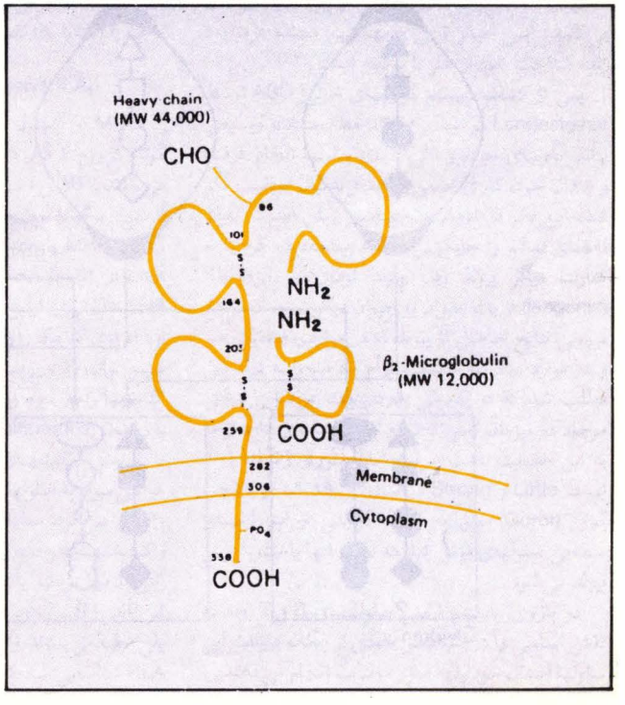
رایج ترین روش در مورد LMA class I یا Lympho-cyte Microcytoxicity می‌باشد که اولین بار توسط Mittal و همکارانش مورد استفاده قرار گرفت.

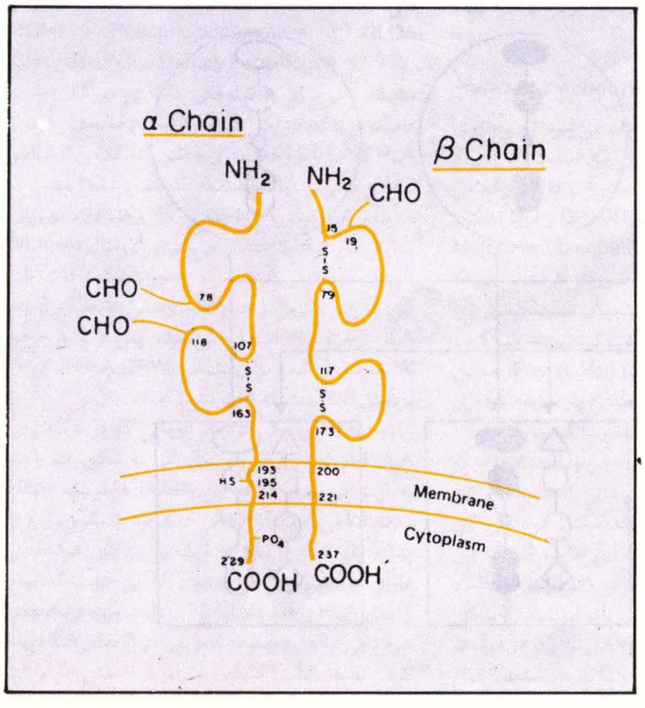
ابتدا ۷ سی سی خون وریدی از مریض گرفته می‌شود. لنفوسیتها را بایستی به شکل خالص بدست آورد برای این کار از روش فیزیکی مثل دفیبرینه کردن جهت حذف گلبولهای قرمز و پلاکتها استفاده می‌شود در یك ارلن خون را ریخته با گوی‌های شیشه‌ای کوچك هم زده لخته فیبرینی حاصل را خارج کرده خون را با هم‌حجمش هنکس (Hanks) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گوساله Fetal calf serum مخلوط کرد. سپس به آرامی به محلول Ficol اضافه کرده فایکول به علت داشتن غلظت بالا مانع رسوب لنفوسیتها می‌شود سپس در دور ۳۵۰۰ سانتریفوژ شده Buify coat که منطقه‌ای است غباری بین فایکول و هنکس را به آرامی جدا کرده این لایه حاوی لکوسیتهای زنده می‌باشد ۳ بار با هنکس شسته و هربار سانتریفوژ می‌شود سوسپانسیون لنفوسیتی از جهت تعداد لنفوسیتها ارزشیابی شده (توسط لام هماسیتومتر) رقت بصورتی تعیین می‌گردد که در هرمیکرولیتر سوسپانسون ۲۰۰۰ لنفوسیت وجود داشته باشد. صفحه حاوی گوده‌ها (Plate) که دارای آنتی سرمهای اختصاصی می‌باشدآماده آزمایش است ۱ میکرولیتر آب مقطر با سرنگ هامیلتون (Hamilton) به هرگوده اضافه کرده بعد از ۵ دقیقه به گوده‌ها یك قطره روغن معدنی (پارافین) اضافه کرده چند دقیقه بعد روی آنتی سرم یك میکرولیتر سوسپانسیون لنفوسیتی اضافه کرده نیم ساعت در حرارت آزمایشگاه مانده سپس ۵ میکرولیتر کمپلمان خرگوش اضافه کرده بعد از گذشت ۱ ساعت ۲ میکرولیتر اثوزین ۵٪ و متعاقباً ۸ میکرولیتر فرم الدئید ۴۰٪ با PH = 7.2-7.4 اضافه کرده از ۵ تا ۸ ساعت بعد می‌خوانیم.

در صورت جور بودن سلول و آنتی سرم مربوطه مکانیسم کمپلمان فعال شده باعث لیزلنفوسیت و نفوذ رنگ به داخل آن می‌شود. گوده‌ای مثبت خوانده می‌شود که حداقل ۳۰٪ سلولها در مقایسه با کنترل منفی رنگ گرفته باشند.

HLA Typing class II

آنتی‌ژنهای HLA-D به روش (Mixed Lympho-



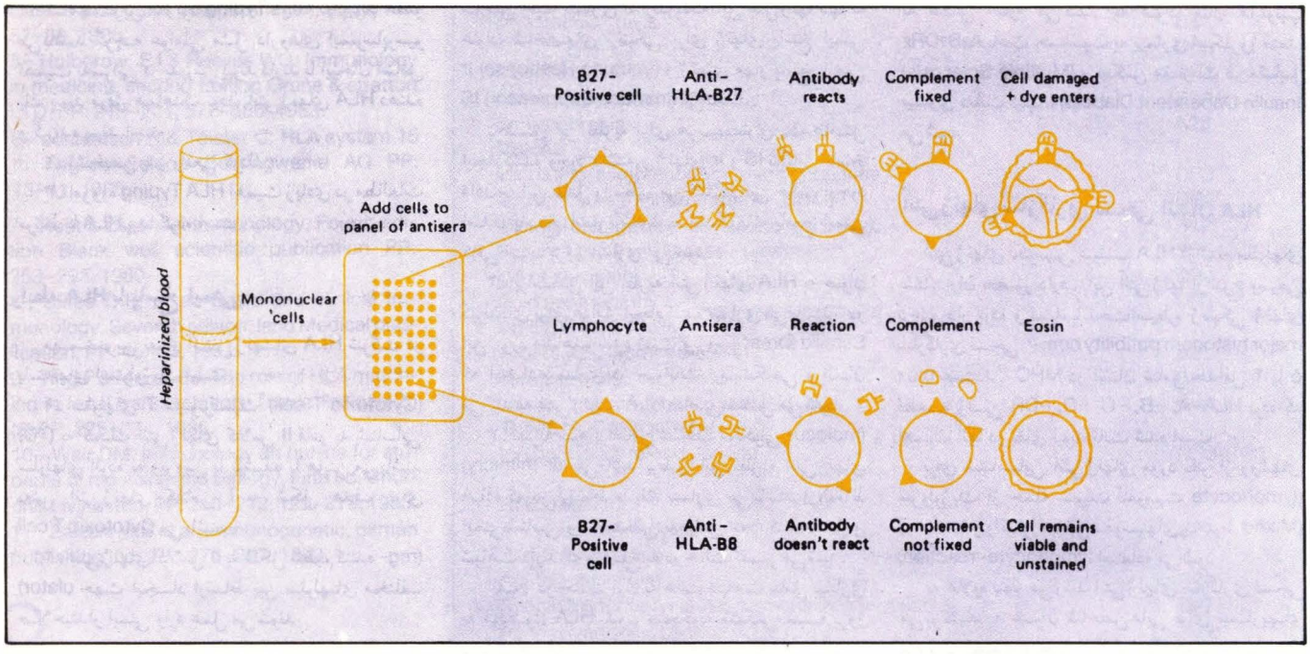


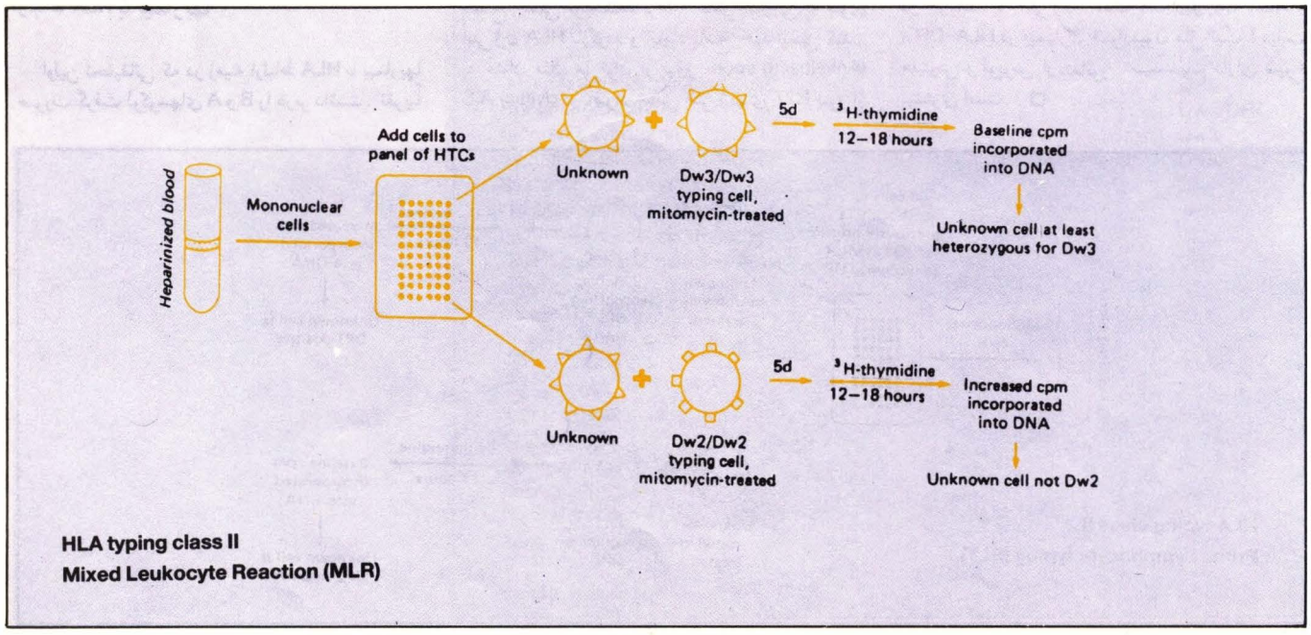
ش ۱۷ / ز ۷۱

cyte Reaction) MLR تعیین نوع می‌شوند. در این روش از عکس‌العمل لنفوسیتهای متفاوت از نظر HLA-D در مقابل هم استفاده می‌کنیم یعنی لنفوسیتها به شکل بلاست تغییر شکل داده و سنتز DNA در آنها صورت می‌گیرد و تکثیر پیدا می‌کنند. برای این منظور از یك سری سلول به عنوان Panel که از نظر HLA-D هموزیگوس هستند استفاده می‌شود این سلولها به عنوان محرك برای سلولهای دیگر بوده و برای جلوگیری از تقسیم و فعالیتشان آنها را قبلاً در معرض یك ماده متوقف‌کننده سنتز DNA قرار داده بعد از مجاور کردن این سلولها با سلولهایی که از نظر HLA-D نامشخص هستند یك MLR یکطرفه حاصل می‌شود. پس از ۵ روز که لنفوسیتهای مجهول در کنار این لنفوسیتها کشت داده شدند تیمیدین رادیواکتیو به ظرف کشت اضافه شده تیمیدین رادیواکتیو در ساختمان DNA سلولهای مجهول که تقسیم شده‌اند شرکت نموده می‌توان میزان این تیمیدین را محاسبه کرد میزان مصرف این ماده معیاری برای تعیین شدت سنتز DNA می‌باشد.

در صورتی که سلول مجهول بعد از مجاورت با سلولهای محرك خالص شروع به سنتز DNA کنند نتیجه خواهیم گرفت که آنتی‌ژن HLA-D سلول مجهول از نوع HLA-D سلولهای محرك نبوده.

در صورتی که به عکس سنتز DNA صورت نگیرد معلوم می‌شود که سلولهای مجهول دارای HLA-D سلولهای محرك بوده ولی مشخص نمی‌شود که هموزیگوس بوده یاهتروزیگوس. در این حالت می‌توان MLR عکس انجام داد یعنی جای سلول محرك و





مجهول عوض شود بدین‌ترتیب که سلول مجهول تحت تأثیر میتومایسین قرار گیرد و منتظر تقسیم سلولهای محرك باشیم در صورت سنتز DNA سلول مورد نظر هتروزیگوس و در صورت عدم سنتز DNA سلولهای مجهول ما هموزیگوس بوده است.

آنتی‌ژنهای SB یا همان DQ را به روش (Primed Lymphocyte Typing) PLT تشخیص می‌دهند که اساس کار حدودی شبیه به MLR است.

کاربردهای HLA Typing

۱ـ مهمترین کاربرد HLA Typing در پیوند عضو می‌باشد گرچه عواملی مثل داروهای ایمنوساپرسیو اهمیت به‌سزایی در پذیرش پیوند دارند با اینحال اساس یك پیوند موفق هماهنگ بودن آنتی‌ژنهای HLA دهنده و گیرنده پیوند است.

۲ـ تشخیص پدر واقعی کودك.

۳ـ امروزه HLA Typing اهمیت زیادی در مطالعات مرتبط با HLA پیدا کرده است.

رابطه HLA با پاسخ ایمنی

مهمترین نقش آنتی‌ژنهای HLA شرکت در پاسخهای ایمنولوژیك است:

۱ـ سلولهای T سیتوتوکسیك (Cytotoxic T cell) (TC) به کمك آنتی‌ژنهای کلاس II قادر به شناسایی سلولهای آلوده به ویروس یا پوشیده با هاپتن می‌باشند یعنی آنتی‌ژنهای کلاس I به شکل هدف برای Cytotoxic T cell می‌باشند.

۲ـ آنتی‌ژنهای کلاس II به شکل تنظیم کننده (regulator) جهت ایجاد ارتباط بین سلولهای مختلف صلاحیتدار ایمنی وارد عمل می‌شوند.

ارتباط HLA با بیماریها

اولین تحقیقاتی که در زمینه ارتباط HLA با بیماریها صورت گرفت لوکوسهای A و B را دربر داشت. تقریباً در تمام مواردی که ازدیاد یك آنتی‌ژن HLA خاص در بیماران مشاهده می‌شود این آنتی‌ژن مربوط به لوکوس B بود. اگرچه در چند حالت نیز ارتباط با لوکوس A بود که از این میان ارتباط بیماری هماتوکروماتوزیس یا HLA-A_3 از همه معروفتر است. البته بعد از کشف روشهای تعیین نوع DR و D ارتباطات زیادی یافت شده است.

سه نظریه در ارتباط با HLA و بیماریها ارائه شده است:

۱ـ آنتی‌ژنهای HLA خود مستقیماً تأثیری برمستعد ساختن زمینه بیماری ندارند بلکه این آنتی‌ژنها تنها به عنوان شاخصهای ژنتیکی برای ژنهای پاسخ ایمنی (Immune Response) Ir و ژنهای مهار پاسخ ایمنی (Immune Suppressor) IS می‌باشند.

برطبق این نظریه برای هربیماری یك عامل ایجادکننده وجود داشته و ژنهای Ir و IS توانایی پاسخ دادن به این عامل را تنظیم می‌کنند در این حالت بوجود آمدن پاسخ ایمنی شدید یا فقدان یك پاسخ ایمنی کافی سبب بروز بیماری می‌شود.

۲ـ براساس این نظریه آنتی‌ژنهای HLA به عنوان گیرنده‌ای برای عوامل ایجادکننده بیماری می‌باشند. در این مورد مشاهده شده است ویروس Semliki forest که ایجاد بیماری در حیوانات آزمایشگاهی و انسان می‌کند به آنتی‌ژنهای HLA خاصی متصل می‌شود.

۳ـ نظریه سوم براساس شباهت مولکولی (molecular mimicry) می‌باشد برطبق این نظریه آنتی‌ژنهای HLA که در ارتباط با یك بیماری می‌باشند از لحاظ ایمنی شناسی و ساختمانی به عامل ایجادکننده بیماری شباهت دارند که موضوع به دو حالت تفسیر می‌شود.

الف: در حالت اول به علت شباهت عامل بیماری به مولکول HLA بدون هیچگونه مشکلی سبب بروز بیماری می‌شود.

ب: در حالت دوم ممکن است به علت شباهت پاسخ ایمنی تولیدشده برعلیه عامل خارجی به سوی آنتی‌ژن HLA بازگردد و ایجاد پاسخ خود ایمنی کند. به عنوان مثال می‌توان از بروز (Ankylosing spondylitis) A.S در افراد حامل آنتی‌ژنهای B27 پس از ابتلاء به یکی از عفونتهای شیگلایی و سالمونلایی نام برد که در این رابطه اخیراً ارتباط مستقیمی بین HLA-B27 و زیرگروههای کلبسیلا (Klebsiella B27) گزارش شده است که آنتی‌بادیهای ساخته‌شده علیه کلبسیلا قادر به شناسایی نوع آنتی‌ژن در سطح لنفوسیتهای حامل آنتی‌ژن B27 در بیماران A.S می‌باشد.

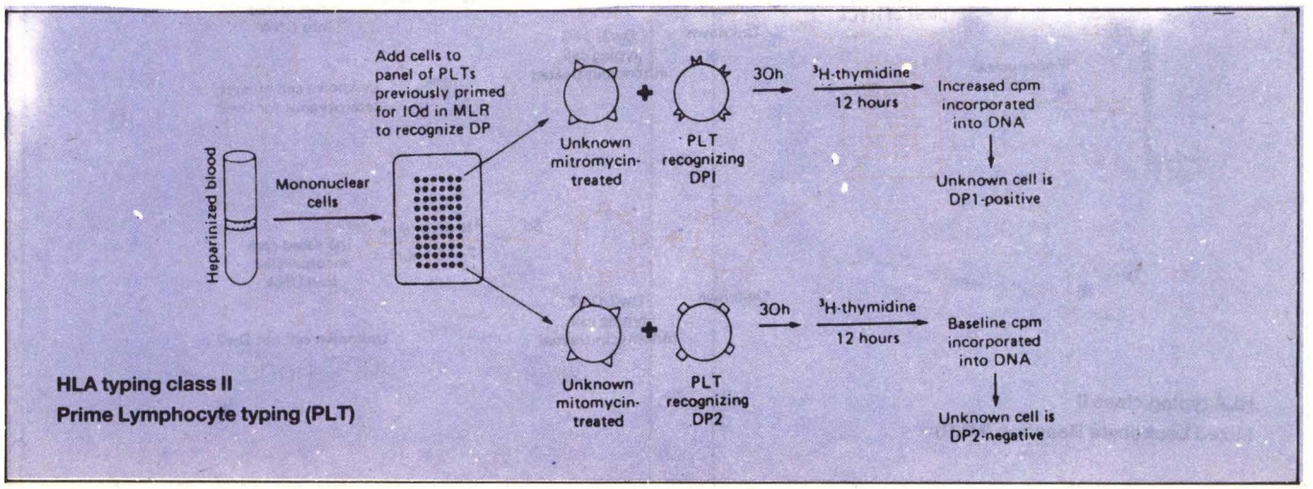
به این ترتیب هرفرد که حاوی دو هاپلوتیپ از سیستم HLA می‌باشد دارای واکنش با قدرت ایمنی مخصوص خود می‌باشد که او را نسبت به یك بیماری حساس و یا به عکس مقاوم می‌کند. به عنوان مثال هاپلوتیپ $A_3B_7DR_2$ باعث حساسیت به بیماری اسکلروز متعدد (Multiple Sclerosis) و بعکس مقاومت در مقابل بیماری دیابت تیپ I (Insulin Dependent Diabetes) می‌شود.

آنتی‌ژنهای سازگاری نسجی انسان HLA

آنتی‌ژنهای لکوسیتی سیستم HLA در تمام سلولهای پستانداران حضور دارد. این آنتی‌ژنها از تنوع وسیعی برخوردار بوده و تماماً تحت سیطره ژنتیکی ژنهای سازگاری نسجی major histocompatibility complex هستند. MHC در انسان شامل حداقل ۴ یا ۵ قطعه ژنی HLA-A, -B, -C, -D, -DR بوده که اهمیت آنها در بقای پیوند ثابت شده است.

برای شناسایی آنتی‌ژنهای مورد نظر از روشهای سرولوژیك از جمله سمیت لنفوسیت (lymphocyte toxicity) و واکنش متقابل لنفوسیتهای مخلوط (Mixed lymphocyte-reaction) استفاده می‌شود.

به علاوه بنظر می‌رسد آنتی‌ژنهای سازگاری نسجی می‌توانند به عنوان شاخص‌هایی برای بیماریهای متفاوت باشند. از جمله انکیلوزینگ اسپوندیلیت (Ankylosing spondylitis) و بیماری رایترز (Riter's) که در ارتباط با آنتی‌ژن HLA-B27 و HLA-B_8 و HLA-DR 3 در بیماران اتوایمیون مثل تیپ I دیابت ملیتوس و لوپوس اریتماتوز سیستمیك دارای شیوع بیشتری است. □



بیماریهائی که قوی‌ترین ارتباط را با آنتی‌ژنهای سیستم **HLA** نشان می‌دهند.

	آنتی‌ژن **HLA**
ENDOCRINE	
Type 1 diabetes mellitus	DR4
	DR3
	DR2
Hyperthyroidism	Blf1
	B8
	Dw3
Hyperthyroidism (Japanese)	Bw35
Adrenal insufficiency	Dw3
Subacute thyroiditis (de Quervain)	Bw35
Hashimoto's thyroiditis	DR5
NEUROLOGIC	
Myasthenia gravis	B8
	DR3
Multiple sclerosis	DR2
Manic-depressive disorder	Bw16
Schizophrenia	A28
RENAL	
Idiopathic membranous glomerulonephritis	DR3
Goodpasture's syndrome (anti- GBM)	DR2
Minimal change disease (steroid response)	B12
Polycystic kidney disease	B5
IgA nephropathy	DR4
Gold nephropathy	DR3
INFECTIOUS	
Tuberculoid leprosy (Asians)	B8
Paralytic polio	Bw16
Low vs. high response to vaccinia virus	Cw3
IMMUNODEFICIENCY	
IgA deficiency (blood donors)	DR3
RHEUMATIC	
Ankylosing spondylitis	B27
Reiter's syndrome	B27
Acute anterior uveitis	B27
Reactive arthritis (yersinia, salmonella, gonococcus)	B27
Psoriatic arthritis, central	B27
	Bw38
Psoriatic arthritis, peripheral	B27
	Bw38
Juvenile rheumatoid arthritis	B27
	DRw8
Juvenile arthritis, pauciarticular	DR5
Rheumatoid arthritis	Dw4/DR4
Sjögren's syndrome	Dw3
Systemic lupus erythematosus	DR3
Systemic lupus erythematosus (hydralazine)	DR4
GASTROINTESTINAL	
Gluten-sensitive enteropathy	DR3
Chronic active hepatitis	DR3
Ulcerative colitis	B5
HEMATOLOGIC	
idiopathic hemochromatosis	A3
	B14
	A3,B14
Pernicious anemia	DR5
SKIN	
Dermatitis herpétiformis	Dw3
Psoriasis vulgaris	Cw6
Psoriasis vulgaris (Japanese)	Cw6
Pemphigus vulgaris (Jews)	DR4
	A10
Behcet's disease	B5

منابع مورد استفاده:

1- Alen EH, et al: Principle and practice of Medical Genetic, charchil! Livingston Edinburgh London (2) PP: 1127-1133, 1983.

2- Batchelor jr & welsh: Clinical Aspects of Immunology forth Edition, Black well scientific publication, PP: 283-306, 1982.

3- Bellanti Ja & Kenneth W: Biochemistry of MHC class II molecules Tissue Antigen, 25 (2) PP: 57-68, 1986.

4- Giles RC & Carps JD: Biochemistry of MHC class II molecules Tissue Antigen, 25 (2) PP: 57-68, 1985.

5- Holborow, EJ & Reeves WG: Immunology in medicine, second Edition Grune & stratton LTD, PP: 213-221, 577-586, 1983.

6- Johannsen R & Teieter C: HLA system 15 th English Edition Behringwerke AG PP: 13-41, 1985.

7- Roitt I: Essential Immunology, Fourth edition Black well scientific publication PP: 253-292, 1980.

8- Stites D.P, et al: Basic and clinical Immunology. Seventh edition, lang Medical publication, PP: 45-61, 1991.

9- Ting F & Morris PJ: The role of HLA matching in renal tranplantation, Tissue Antigen 25 (5) PP: 225-234, 1985.

10- Weir DM: Immunology an outline for students of medicine and Biology, Fifth ed. Churchill Livingston, PP: 210-212, 120-219, 1983.

11- Zaleski M.B et al: Immunogenetic, pitman publishing Inc., PP: 275-307, 1983.