

多发性硬化人类白细胞抗原易感基因研究进展

邱伟 胡学强

【摘要】 多发性硬化为一种免疫相关性中枢神经系统脱髓鞘疾病,临床表现呈异质性,好发于青壮年女性,病残率高,给患者家庭及社会造成沉重负担。遗传因素和环境因素共同参与其发病机制,而 *HLA* 基因复合体为重要的遗传学决定因素,占易感风险的 60%,对其研究是目前多发性硬化遗传学研究的热点和难点。

【关键词】 多发性硬化; *HLA* 抗原; 遗传学; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.006

Human leukocyte antigen susceptibility genes in multiple sclerosis

QIU Wei, HU Xue-qiang

Multiple Sclerosis Clinical Research Center, Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: QIU Wei (Email: qw9406@gmail.com)

【Abstract】 Multiple sclerosis (MS) is an immune-related demyelinating disease of the central nervous system. The onset age of MS is usually between 20–40 years, showing a heterogeneous clinical feature. Due to the high disability rate, MS causes a huge burden to the society. MS is a complex disease caused by the genetic and environmental factors, in which genetic factors play a critical role. *HLA* gene complex is the most important determinant in MS risk, with a risk factor rate more than 60%. *HLA* gene complex has been a focus in MS research worldwide.

【Key words】 Multiple sclerosis; *HLA* antigens; Genetics; Review

Fund Project: National Natural Science Foundation of China (No. 81100886); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (No. 2010B031600310); Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province (No. B2010099)

多发性硬化(MS)为一种免疫相关性中枢神经系统脱髓鞘疾病,临床表现呈异质性,主要表现为运动、感觉及自主神经功能障碍。青壮年好发,高加索人种患病率为 1000/10 万、中国 10~100/10 万,病残率较高,给患者家庭及社会造成沉重的负担。研究多发性硬化易感基因,对其高危人群预报、早期干预与预防,以及发病机制的理论研究均具有重要临床意义。

1972 年, Jersild 等^[1]首次报告人类白细胞抗原(HLA)与多发性硬化具有相关性,从此多发性硬化

的基因学研究即翻开了崭新的一页。遗传流行病学及分子基因学研究均已证明:与孟德尔遗传病不同,多发性硬化是遗传因素和环境因素共同作用所导致的一种复杂的中枢神经系统脱髓鞘疾病,其中遗传因素占重要地位,而位于 6p21.3 位点上的 *HLA* 基因复合体又是其中最重要的决定因素,占多发性硬化易感风险的 60% 以上^[2]。自 2007 年以来,欧洲、北美地区和澳大利亚相继完成了 6 项西方国家多发性硬化人群的全基因组关联研究(GWAS),进一步证实 *HLA* 作为多发性硬化主效基因的地位^[3]。

HLA 基因复合体全长 3.60 Mb,分为 *HLA-I*、*II* 和 *III* 类区域,含 239 个基因位点。其中 *HLA-II* 类基因长 0.70 Mb,分为 *HLA-DR*、*DQ* 和 *DP* 共 3 个亚区,编码各自的 α 和 β 链共同组成 *HLA-DR*、*DQ* 和 *DP* 分子,主要表达于抗原呈递细胞表面,参与体液免疫反应。*HLA-DP* 基因接近着丝点,由重组热点(*TAP2*

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81100886);广东省科技计划资助项目(项目编号:2010B031600310);广东省卫生厅基金资助(项目编号:B2010099)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院神经病学科多发性硬化临床研究中心

通讯作者:邱伟(Email:qw9406@gmail.com)

等基因)与 *DR* 和 *DQ* 基因分开, *DP* 与 *DR* 和 *DQ* 之间存在连锁不平衡。*HLA* 等位基因在不同种族的频率不同,而同一种族不同地区的人群也存在差异。由于 *HLA* 基因复合体具有显著的人种差异性、高密度基因分布、紧密连锁不平衡及复杂多态性等特点,因此一直是全世界多发性硬化遗传学研究的热点和难点。

HLA- II 类区包含了目前多发性硬化最主要的易感等位基因 *DRB1*15:01* (*DR2*) 和 *DQB1*06:02* (*DQ6*), 由于存在连锁不平衡,上述等位基因常以单体型(haplotype)形式遗传。*HLA-DRB1*15:01* 基因与多发性硬化的相关性,首先在高加索人群中得到证实。与正常人群相比,携带 *HLA-DRB1*15:01* 基因者罹患多发性硬化的风险增加 3 倍。然而,并非所有多发性硬化患者都携带 *HLA-DRB1*15:01* 基因,而且该基因可出现在 30% 的正常人群中,表明 *HLA-DRB1*15:01* 基因非多发性硬化患者所特有,且不足以单独诱发多发性硬化。尽管 *HLA-DRB1*15:01* (*DR2*) 可能是东方多发性硬化人群的易感基因,然而 *HLA-DR2* 在东方多发性硬化($OR = 1.50$)发病机制中的作用显著小于西方人种($OR = 4.00$)。在一些非高加索人种,如美国黑人、巴西人、伊朗人及某些日本人群中,*DRB1*15:01* 基因与多发性硬化易感性无关^[4]。此外,尽管 *HLA-DRB1*15:01* 基因在北欧多发性硬化患者中呈高表达,而 *DRB1*03:01* 和 *DRB1*04:01* 基因则被证明是地中海地区多发性硬化人群(高加索人种)的易感基因^[5]。因此,*HLA-DRB1* 基因位点可能在不同多发性硬化人群中存在多种易感等位基因。*HLA-DRB1* 基因对多发性硬化的保护作用同样引起关注。研究表明,*DRB1*09:01* 为东方多发性硬化的抵抗基因,所含 *DR9* 的单倍体可能对多发性硬化起到抵抗作用;而 *DRB1*01*、*04* 和 *07* 则分别为西班牙、澳大利亚及意大利人群的保护性基因^[6]。目前,对 *HLA-DRB1* 保护性等位基因的研究结果不尽一致。除了 *HLA-DRB1* 基因,位于 *HLA- II* 类区域的 *HLA-DQB1* 基因也起重要作用。一项中国多发性硬化研究发现,*DR2* 表达阳性的多发性硬化患者 *DQB1*06:02* 基因频率显著高于 *DR2* 阳性对照组,其结果提示:*DQB1*06:02* 基因是中国多发性硬化患者的易感基因之一^[7]。然而,究竟 *DRB1* 基因还是 *DQB1* 基因在多发性硬化的发病中起决定性作用,仍然存在争议,迄今尚未发现不同多发性硬化单体型共有的 *HLA-DQB1* 等位基因。因此,尽管目前关

于 *HLA-DRB1-DQB1* 等位基因与多发性硬化相关性研究获得了一些肯定的结果,但尚需在不同人群样本中进行验证和补充。

与 *HLA-DRB1* 和 *DQB1* 基因相比, *DPB1* 基因与多发性硬化的关联研究较少,原因之一是 *DP* 基因较 *DR* 和 *DQ* 基因表达水平低,以往的血清学方法很难检测。而且, *DP* 基因与其他位点之间的距离相对较远,早期研究认为 *DP* 基因与自身免疫性疾病无明显的相关性。但近年关于 *HLA-DPB1* 基因与多发性硬化相关性的报道逐渐增多。日本学者的研究结果表明, *HLA-DPB1*05:01* 基因在亚洲视神经-脊髓型多发性硬化(OSMS)患者中呈高表达^[8],但也有学者认为这可能是 *DPB1*03:01* 基因表达水平过低所致^[9]。国内学者 2009 年报道,南方汉族多发性硬化也与 *DPB1*05:01* 基因具有相关性^[10]。2010 年,对中国汉族多发性硬化患者的研究亦进一步证实多发性硬化相关基因并不局限于 *HLA-DR* 和 *DQ* 位点, *DPB1* 位点也发挥重要作用;而且, *HLA-DPB1*05:01* 等位基因与视神经脊髓炎(NMO)-IgG 抗体的产生密切相关^[6,11]。2010 年 Field 等^[12] 报告, *DP* 基因内含子 *rs3135021* 位点的单核苷酸多态性(SNP)与美国黑人多发性硬化紧密相关;2011 年澳大利亚的一项大规模相关分析亦证实,单核苷酸多态性 *rs9277353* 位点与澳大利亚多发性硬化显著相关($OR = 1.27$),而该位点与 *DPB1*03:01* 基因呈紧密连锁^[13]。 *DPB1* 基因多态性仅次于最富多态性的 *DRB1* 基因,它在抗原呈递及表位扩散过程中起重要作用;而且 *DP* 基因与 *DR* 基因和其他重要基因之间存在连锁不平衡。因此,对 *HLA-DPB1* 基因的探讨可能为多发性硬化的遗传学机制研究开辟一条崭新的道路。

HLA 基因相互作用(epistasis)对多发性硬化发病机制的影响已成为近年来 *HLA* 基因研究的热点。以往认为, *HLA-DRB1*15:01* 即是多发性硬化易感基因的观点正在改变, *HLA-DRB1*15:01* 基因与其他基因之间相互作用后甚至对多发性硬化具有保护作用^[14]。2009 年, Lincoln 等^[15] 经研究证实,多发性硬化患者 *HLA* 单体型较单个位点能起到更为重要的作用, *DRB1*15:01* 基因和 *DQB1*06:02* 基因携带者患多发性硬化的相对危险度(*RR*)分别为 1.10 和 1.20,而单体型 *DRB1*15:01 ~ DQB1*06:02* 基因携带者发生多发性硬化的相对危险度(*RR*)为 2.60,远远大于单一相对危险度。2009 年, Ramagopalan 和

Ebers^[16]报告双体型(diplotype)之间的相互作用对多发性硬化具有协同或抵抗作用,HLA-DRB1位点的DRB1*15:01等位基因易感作用会因保护性等位基因DR14、DR10和DR01的抵抗作用而减弱;相反,DRB1*15:01基因的易感作用亦可因DR08基因的协同作用而增强。近年研究也证实,DRB1*04:01基因与DRB1*15:01基因相互作用能够使多发性硬化的发病年龄提前,与DRB1*08:01基因相互作用则推迟发病年龄;DRB1*15:01基因对多发性硬化的作用呈剂量依赖效应^[16-18]。HLA位点上的基因呈共显性,因此可以推断基因组合中,一个基因位点可能参与疾病特异性的抗原表位的呈递,而另一个基因位点通过连锁不平衡与其他参与细胞因子网络的基因发生关联^[17]。总之,HLA基因位点之间的相互作用可对多发性硬化的发病产生重要影响,HLA区域内基因相互作用是未来研究的重点。

目前关于人类白细胞抗原与多发性硬化临床表型的研究相对较少,且结果存在明显的种族和地区差异性。2006年,Barcellos等^[18]报告,高加索人种多发性硬化发病年龄与HLA-DRB1*15无关,而2009年Ramagopalan等^[19]研究发现,HLA-DRB1*15基因位点与高加索人和美国黑人多发性硬化发病年龄早具有关联性。2010年报道的研究则表明,HLA-DRB1*08:01基因与迟发性多发性硬化显著相关,DRB1*08:01基因携带者发病年龄推迟^[20]。由此可见,HLA基因对不同多发性硬化人群的发病年龄可能产生不同的影响。另有的研究还发现,HLA-DRB1*15:01基因与脑脊液中寡克隆区带(OB)的产生有关^[21],而HLA-DR2基因多态性可能影响多发性硬化脊髓病灶的形态(如楔形病灶)及分布(如颈髓多发)等^[22]。2009年,Stankovich等^[23]研究发现,HLA-DRB1*15:01基因与复发-缓解型患者的病程及预后良好相关;而2010年的一项研究结果显示,DRB1*15:01基因与多发性硬化患者的残疾程度呈正相关,DRB1*12:01基因可延缓多发性硬化的残疾进展^[24]。与西方多发性硬化不同,亚洲国家以视神经-脊髓型多发性硬化更为常见。视神经-脊髓型多发性硬化以脊髓和视神经受累为主要表现,西方多发性硬化则以大脑白质受累为主。基因关联性研究显示,DRB1*15:01基因与大脑白质病变具有较强的关联性,而基因型为DPB1*05:01的患者主要表现为脊髓和视神经病变,因此HLA基因型可能决定了不同多发性硬化人群的临床表型差异。尽管目前

一些研究已对多发性硬化患者的人类白细胞抗原临床特征的差异性进行比较,但总体而言,HLA基因与多发性硬化临床表型相关性的研究结果尚存在许多不一致性,有待进一步验证。

综上所述,未来多发性硬化易感基因的研究重点仍以HLA-II类基因为主,包括DR、DP和DQ基因及其相互作用,以及HLA-II类基因与环境因素(如维生素D)交互作用对不同种族多发性硬化患者易感性及其表型的影响。最近,Wellcome Trust和国际多发性硬化协会(IMS GC)完成了迄今最大的15个国家的多中心合作研究,对近1万例西方多发性硬化患者进行了全基因组扫描,新发现了23个HLA以外的基因可能与多发性硬化具有相关性^[25]。新一轮的多发性硬化基因学研究的浪潮已经来临。

参 考 文 献

- [1] Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. Lancet, 1972, 1:1240-1241.
- [2] Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet, 2002, 359: 1221-1231.
- [3] Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, et al. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. Nat Rev Genet, 2008, 9:516-526.
- [4] Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. Am J Epidemiol, 2007, 165:1097-1109.
- [5] Olerup O, Hillert J. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. Tissue Antigens, 1991, 38:1-15.
- [6] Qiu W, James I, Carroll WM, et al. HLA-DR allele polymorphism and multiple sclerosis in Chinese populations: a meta-analysis. Mult Scler, 2011, 17:382-388.
- [7] Serjeantson SW, Gao X, Hawkins BR, et al. Novel HLA-DR2-related haplotypes in Hong Kong Chinese implicate the DQB1*0602 allele in susceptibility to multiple sclerosis. Eur J Immunogenet, 1992, 19(1/2):11-19.
- [8] Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. Brain, 1999, 122(Pt 9):1689-1696.
- [9] Fukazawa T, Kikuchi S, Miyagishi R, et al. HLA-dPB1*0501 is not uniquely associated with opticospinal multiple sclerosis in Japanese patients. Important role of DPB1*0301. Mult Scler, 2006, 12:19-23.
- [10] Wu XM, Wang C, Zhang KN, et al. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Southern Han Chinese with HLA-DRB1, -DPB1 alleles and DRB1-DPB1 haplotypes: distinct from other populations. Mult Scler, 2009, 15:1422-1430.
- [11] Wang H, Dai Y, Qiu W, et al. HLA-DPB1 0501 is associated with susceptibility to anti-aquaporin-4 antibodies positive neuromyelitis optica in southern Han Chinese. J Neuroimmunol, 2011, 233(1/2):181-184.
- [12] Field J, Browning SR, Johnson LJ, et al. A polymorphism in the HLA-DPB1 gene is associated with susceptibility to multiple sclerosis. PLoS One, 2010, 5:e13454.
- [13] McElroy JP, Cree BA, Caillier SJ, et al. Refining the

- association of MHC with multiple sclerosis in African Americans. *Hum Mol Genet*, 2010, 19:3080-3088.
- [14] Chao MJ, Barnardo MC, Lincoln MR, et al. HLA class I alleles tag HLA-DRB1*1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 13069-13074.
- [15] Lincoln MR, Ramagopalan SV, Chao MJ, et al. Epistasis among HLA - DRB1, HLA - DQA1, and HLA - DQB1 loci determines multiple sclerosis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:7542-7547.
- [16] Ramagopalan SV, Ebers GC. Epistasis: multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Neurology*, 2009, 72:566-579.
- [17] Steenkiste A, Valdes AM, Feolo M, et al. 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report on the HLA component of type 1 diabetes. *Tissue Antigens*, 2007, 69 Suppl 1:214-225.
- [18] Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, et al. Heterogeneity at the HLA - DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*, 2006, 15:2813-2824.
- [19] Ramagopalan SV, Byrnes JK, Dyment DA, et al. Parent - of - origin of HLA - DRB1*1501 and age of onset of multiple sclerosis. *J Hum Genet*, 2009, 54:547-549.
- [20] Qiu W, Wu JS, Castley A, et al. Clinical profile and HLA - DRB1 genotype of late onset multiple sclerosis in Western Australia. *J Clin Neurosci*, 2010, 17:1009-1013.
- [21] Wu JS, Qiu W, Castley A, et al. Presence of CSF oligoclonal bands (OCB) is associated with the HLA - DRB1 genotype in a West Australian multiple sclerosis cohort. *J Neurol Sci*, 2010, 288(1/2):63-67.
- [22] Qiu W, Raven S, James I, et al. Spinal cord involvement in multiple sclerosis: a correlative MRI and high-resolution HLA - DRB1 genotyping study. *J Neurol Sci*, 2011, 300(1/2):114-119.
- [23] Stankovich J, Butzkueven H, Marriott M, et al. HLA - DRB1 associations with disease susceptibility and clinical course in Australians with multiple sclerosis. *Tissue Antigens*, 2009, 74:17-21.
- [24] Wu JS, James I, Qiu W, et al. HLA-DRB1 allele heterogeneity influences multiple sclerosis severity as well as risk in Western Australia. *J Neuroimmunol*, 2010, 219(1/2):109-113.
- [25] Sawcer S, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 2011, 476:214-219.

(收稿日期:2011-12-12)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 肌酸 creatine(Cr)
- 肌酸激酶 creatine kinase(CK)
- 基础泪液分泌实验 Schirmer I test(S I t)
- 基质金属蛋白酶-9 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)
- 基质金属蛋白酶类 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 吉兰-巴雷综合征 Guillain-Barré syndrome(GBS)
- 急性播散性脑脊髓炎 acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 急性部分性横贯性脊髓炎 acute partial transverse myelitis(APTM)
- 急性泛自主神经病 acute panautonomic neuropathy(APN)
- 急性感觉神经病 acute sensory neuropathy(ASN)
- 急性横贯性脊髓炎 acute transverse myelitis(ATM)
- 急性完全性横贯性脊髓炎 acute complete transverse myelitis(ACTM)
- 急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病 acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(AIDP)
- 急性运动感觉轴索性神经病 acute motor-sensory axonal neuropathy(AMSAN)
- 急性运动轴索性神经病 acute motor axonal neuropathy(AMAN)
- 疾病修正治疗 disease modifying treatment(DMT)
- 继发进展型多发性硬化 secondary progression multiple sclerosis(SPMS)
- N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)
- 甲胎蛋白 alpha-fetoprotein(AFP)
- 甲状腺过氧化物酶抗体 thyroid peroxidase antibody(TPOAb)
- 甲状腺球蛋白抗体 thyroglobulin antibody(TgAb)
- 间变性淋巴瘤激酶 anaplastic lymphoma kinase(ALK)
- 简易智能状态检查量表 Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 碱性磷酸酶 alkaline phosphatase(ALP)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 结核性脑膜炎 tuberculous meningitis(TBM)
- 睫状神经营养因子 ciliary neurotrophic factor(CNTF)
- 进行性肌营养不良症 progressive muscular dystrophy(PMD)
- 进行性脊肌萎缩 progressive spinal muscular atrophy(PSMA)
- 进展复发型多发性硬化 progressive relapsing multiple sclerosis(PRMS)
- 经颅多普勒超声 transcranial Doppler(TCD)
- 颈内动脉海绵窦瘘 carotid cavernous fistula(CCF)
- CT 静脉血管成像术 computed tomography venography(CTV)
- 静脉注射免疫球蛋白 intravenous immunoglobulin(IVIg)
- 巨细胞病毒 cytomegalovirus(CMV)
- 聚偏二氟乙烯 polyvinylidene fluoride(PVDF)
- 抗核抗体谱 antinuclear antibodies(ANAs)
- 抗链球菌溶血素 O 试验 antistreptolysin O test
- 抗双链 DNA 抗体 anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)