

مروری جامع بر هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 در استعداد ابتلا به دیابت نوع ۱: نگاهی مبتنی بر داده‌های بیوانفورماتیکی

منصوره آزاده^۱، حمیدرضا روشنی دستگردی^۱، پردیس کریمیان^۱، سیده زهرا شیردلی^۱، مرجان زارعیان جهرمی^۲

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: دیابت نوع ۱، بیماری خودایمنی چندعاملی است که با تخریب سلول‌های β پانکراس به‌وسیله سیستم ایمنی مشخص و تحت تأثیر ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارد. در میان عوامل ژنتیکی، ناحیه‌ی آنتی‌ژن لکوسیت انسانی، به‌ویژه هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4، نقش کلیدی در افزایش خطر ابتلا دارند. این هاپلوتیپ‌ها با تسهیل ارائه‌ی آنتی‌ژن به سلول‌های T کمکی CD4⁺ خودواکنش‌گر، منجر به تخریب سلول‌های β می‌شوند.

روش‌ها: در این مطالعه مروری، چشم‌انداز بیوانفورماتیکی SNP و RNAهای مرتبط با ناحیه HLA در دیابت نوع ۱ مورد بررسی و مطالعات منتشرشده در سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ تحلیل شد. بانک‌های اطلاعاتی dbSNP و ClinVar برای شناسایی چهار SNP کلیدی شامل rs3135002، rs9271365، rs9273364 و rs9273364 به‌کار گرفته، که همگی درون یا در نزدیکی ناحیه MHC کلاس II قرار دارند.

یافته‌ها: اگرچه نقش بالینی این SNPها در پایگاه ClinVar به‌طور قطعی تأیید نشده، اما داده‌های حاصل از GWAS، احتمال ارتباط آن‌ها با T1D را نشان می‌دهد. تحلیل‌های انجام شده با ابزار miRWalk نشان داد که hsa-miR-5585-3p ممکن است ژن HLA-DQA1 را هدف قرار دهد و نتایج حاصل از IncRRIsearch حاکی از آن بود که LncRNA RP11-573D15.8-018 نیز ممکن است با همین ژن برهم‌کنش داشته باشد.

نتیجه‌گیری: این مرور، بر نقش محوری هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 در افزایش استعداد ابتلا به دیابت نوع ۱ تأکید دارد و به تأثیرات احتمالی تنظیمی برخی SNPها، میکروRNAها و lncRNAها بر بیان ژن HLA-DQA1 اشاره می‌کند. این یافته‌ها اهمیت به‌کارگیری بیوانفورماتیک را در کشف سازوکارهای مولکولی بیماری نشان می‌دهند و می‌توانند بستری برای توسعه راهکارهای تشخیصی درمانی شخصی‌شده فراهم کنند.

واژگان کلیدی: دیابت نوع ۱؛ HLA-DR3؛ HLA-DR4؛ کمپلکس سازگاری بافتی کلاس II؛ lncRNA

ارجاع: آزاده منصوره، روشنی دستگردی حمیدرضا، کریمیان پردیس، شیردلی سیده‌زهرا، زارعیان جهرمی مرجان. مروری جامع بر هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 در استعداد ابتلا به دیابت نوع ۱: نگاهی مبتنی بر داده‌های بیوانفورماتیکی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۱۵): ۵۲۷-۵۳۲.

مقدمه

دیابت نوع ۱، در اثر حمله‌ی خودایمنی علیه سلول‌های β تولیدکننده انسولین در پانکراس ایجاد می‌شود و تحت تأثیر مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی بروز می‌کند. در افرادی که زمینه ژنتیکی دارند، فرایند خودایمنی به‌تدریج آغاز می‌شود و سلول‌های β را بدون بروز علائم بالینی آشکار، هدف قرار می‌دهد (۱، ۲). با گذشت زمان و تخریب پیشرونده این سلول‌ها، توانایی بدن در تولید انسولین کاهش یافته و در نهایت، افزایش سطح گلوکز خون مشاهده می‌شود (۲).

مهم‌ترین عامل ژنتیکی درگیر در دیابت نوع ۱، مجموعه سازگاری بافتی اصلی (MHC) است، به‌ویژه ژن‌های HLA که در بازوی کوتاه کروموزوم ۶ (6p21) واقع شده‌اند. این ناحیه حدود ۴۰۰۰ کیلوباز طول داشته و بیش از ۲۰۰ ژن را در بر می‌گیرد (۳). هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 ارتباط نزدیکی با افزایش ریسک ابتلا به دیابت نوع ۱ دارند (۴). این ژن‌ها کدکننده پروتئین‌هایی هستند که نقش حیاتی در ارائه آنتی‌ژن دارند و پاسخ‌های ایمنی را که ممکن است منجر به خودایمنی شوند، تحت تأثیر قرار می‌دهند. سامانه

۱- دپارتمان تخصصی بیوتکنولوژی زیست فناوری نوین، سازمان آموزش فنی و حرفه‌ای، اصفهان، ایران

۲- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤو: مرجان زارعیان جهرمی: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

داده miRWalk برای شناسایی تعاملات بین میکروRNAها و ژن‌ها استفاده شد. همچنین به منظور بررسی ارتباطات SNP، پایگاه‌های داده dbSNP و ClinVar به کار گرفته شدند. برای شناسایی تعاملات LncRNA-ژن، ابزار LncRRIsearch مورد استفاده قرار گرفت.

سیستم HLA و دیابت نوع ۱

سیستم HLA مسئول رمزگشایی پروتئین‌های کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) است که آنتی‌ژن‌ها را برای سلول‌های T ارائه داده و به این ترتیب پاسخ‌های ایمنی را تنظیم می‌کند (۳، ۱۳). مولکول‌های کلاس II این سیستم، نظیر HLA-DR و HLA-DQ، در حفظ تحمل ایمنی نقش کلیدی دارند. در زمینه دیابت نوع ۱، برخی آلل‌های HLA می‌توانند آنتی‌ژن‌های خودی مانند انسولین را ارائه دهند و بدین ترتیب باعث فعال‌سازی سلول‌های T خودواکنشگر شوند (۴، ۶). هاپلوتایپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 که اغلب با آلل‌های خاص HLA-DQ همراه هستند، از مهم‌ترین عوامل خطر ژنتیکی برای دیابت نوع ۱ محسوب می‌شوند (۱۴). آنالیز ژنوتیپ HLA نشان داد هموزیگوت بودن برای DR4-DQ8 (DRB104-DQA103:01-DQB103:02) با افزایش ریسک همراه است. بر این اساس، هاپلوتایپ‌های HLA به سه دسته «مستعد»، «خنثی» و «محافظتی» تقسیم‌بندی شدند. آلل‌های کلاس HLA II تا حدود ۵۰ درصد از خطر ژنتیکی دیابت نوع ۱ را شامل می‌شوند. بررسی‌ها نشان می‌دهد آلل‌های DRB103، DRB104 و DQB102 با افزایش خطر T1D همراه هستند، در حالی که آلل‌های DRB107، DRB111، DRB113، DRB115، DQB105 و DQB106 اثر حفاظتی دارند (۱۵، ۱۶).

هاپلوتایپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4

هاپلوتایپ‌های HLA-DR3 (DRB103:01-DQA105:01-DQB102:01) و HLA-DR4 (DRB104-DQA103:01-DQB103:02) در افراد مبتلا به T1D شایع‌ترند HLA-DR3 بیشتر با شروع زودهنگام بیماری مرتبط است (۱۴)، در حالی که HLA-DR4 به‌ویژه همراه با DQB103:02 (DQ8)، با کارایی بیشتری آنتی‌ژن‌های خودی را ارائه می‌دهد (۴). افرادی که دارای ژنوتیپ ناهموزیگوت DR3/DR4 هستند، به دلیل برهم‌کنش‌های سینرژیک میان هاپلوتایپ‌ها، بیشترین خطر ابتلا به T1D را دارند (۳). به‌عنوان مثال، ترکیب DQA105:01 از DR3 و DQB1*03:02 از DR4 موجب تولید دایمرهای DQ دیابت‌زا می‌شود که منجر به فعال‌سازی شدیدتر سلول‌های T خود واکنشگر می‌شود (۱۴).

مکانیسم‌های ایمنی‌شناختی

مطالعات نشان می‌دهد که چندین فرایند پاتولوژیک در ایجاد دیابت نوع ۱ نقش دارند. این فرایندها شامل مشارکت میکروRNAها،

HLA به‌عنوان پرپلی‌مورف‌ترین سیستم ژنتیکی انسان شناخته می‌شود و با ایجاد تنوع در ارائه آنتی‌ژن، سیستم ایمنی را قادر می‌سازد با مجموعه گسترده‌ای از پاتوژن‌ها مقابله کند.

مکانیسم تخریب سلول‌های β شامل تعامل پیچیده‌ای بین سلول‌های دندریتیک (DC)، ماکروفاژها، سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) است (۵، ۶).

این مرور به بررسی نقش هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 در دیابت نوع ۱، عملکردهای مولکولی آن‌ها و کاربردهای بالقوه در پیش‌بینی خطر ابتلا می‌پردازد. اطلاعات آن از مقالات معتبر منتشرشده در پایگاه‌های Google Scholar و PubMed و داده‌های بیوانفورماتیکی استخراج شده است.

این مطالعه بر پایه تحلیل‌های بیوانفورماتیکی انجام شده است. بیان ژن تحت تأثیر عوامل ژنتیکی مختلفی از جمله پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی (SNP) قرار دارد. بسیاری از SNPها در نواحی غیرترجمه‌شونده انتهایی سه‌گانه (3'-UTR) ژن‌ها واقع شده‌اند؛ نواحی که معمولاً محل اتصال ریز RNAها (miRNA) هستند. این SNPها می‌توانند موجب تقویت یا اختلال در اتصال miRNAها به ژن‌های هدف شوند و در نتیجه، بیان آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند (۷). برای شناسایی SNPهای دارای اهمیت بالینی، ابزارهایی نظیر dbSNP و ClinVar مورد استفاده قرار گرفتند.

میکروRNAها نوعی RNA غیرکدکننده‌ی کوچک هستند (کمتر از ۲۴ نوکلئوتید) که در تنظیم بیان ژن نقش کلیدی دارند. این مولکول‌ها عمدتاً به ناحیه 3'-UTR mRNA متصل شده و منجر به تخریب mRNA یا مهار ترجمه آن به پروتئین می‌شوند (۸).

علاوه بر میکروRNAها، RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) نیز در تنظیم ژن‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند. ابزار lncRRIsearch با محاسبه انرژی اتصال بازها و دسترسی‌پذیری RNA، تعاملات احتمالی بین lncRNAها و ژن‌ها را پیش‌بینی می‌کند (۹). همچنین پایگاه داده‌ی miRWalk برای ترسیم شبکه‌های برهم‌کنشی میان miRNAها و mRNAهای هدف، ابزاری ارزشمند محسوب می‌شود (۱۰-۱۲).

هدف این مطالعه، بررسی نقش مولکولی و تنظیمی هاپلوتیپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 و عوامل ژنتیکی مرتبط با آن‌ها در زمینه‌ی دیابت نوع ۱، با استفاده از داده‌های بیوانفورماتیکی و مقالات مروری معتبر است.

روش‌ها

در این مطالعه، ۲۲ مقاله منتشر شده در فاصله‌ی سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۵ بررسی شد. برای تحلیل‌های بیوانفورماتیکی، از ابزارهایی مانند پایگاه

HLA-DPB1 و ژن‌های کلاس I و همچنین ژن‌های غیر HLA-مانند PTPN22 و INS، نیز در افزایش یا کاهش خطر T1D نقش دارند (۳). برای مثال، آلل DPB103:01 با افزایش خطر و DPB104:02 با کاهش خطر ابتلا به T1D همراه هستند (۱۴). این یافته‌ها پیچیدگی چندژنی بیماری را تأیید می‌کنند (۱۸).

پیش‌بینی خطر

ژنوتایپ‌گیری HLA-DR3/DR4 ابزار ارزشمندی برای پیش‌بینی خطر ابتلا به T1D، به‌ویژه در افراد دارای سابقه خانوادگی، به‌شمار می‌رود (۴). ترکیب این روش با آزمایش اتوآنتی‌بادی می‌تواند در شناسایی افراد در معرض خطر مؤثر باشد؛ گرچه شیوع پایین DR3/DR4 در جمعیت عمومی، اثربخشی آن را برای غربالگری سراسری محدود می‌کند (۱۹).

عوامل جمعیتی و محیطی مؤثر در دیابت نوع ۱

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بروز دیابت نوع ۱ حاصل تعامل پیچیده عوامل ژنتیکی و محیطی است. شواهد قوی از مطالعات دوقلوها و خانوادگی حاکی از سهم ۴۰-۵۰ درصدی عوامل ژنتیکی در ابتلا به این بیماری می‌باشند. با این وجود، الگوی توارث این بیماری از پیچیدگی قابل توجهی برخوردار است و نمی‌توان آن را به یک الگوی ساده مندلی تقلیل داد.

توزیع آلل‌های مستعدکننده در جمعیت‌های مختلف تفاوت‌های چشمگیری نشان می‌دهد. در جمعیت‌های قفقازی، آلل‌های DRB1*03 و DRB1*04 بیشترین ارتباط را با افزایش خطر ابتلا نشان می‌دهند. در مقابل، در جمعیت‌های آسیایی شرقی از جمله ژاپن و کره، آلل‌های DRB1*04 و DRB1*09 نقش پررنگ‌تری در استعداد ابتلا ایفا می‌کنند. جالب توجه اینکه در جمعیت‌های آفریقای جنوب صحرائی که آلل DRB1*04 به ندرت یافت می‌شود، تنها آلل DRB1*03 با افزایش خطر ابتلا همراه است.

این تفاوت‌های قومیتی را می‌توان به تغییرات در فراوانی آللی و الگوهای هاپلوتایپی در جمعیت‌های مختلف نسبت داد. نکته حائز اهمیت این است که در غیاب یک آلل خاص در یک جمعیت، سهم آن در استعداد ابتلا به دیابت نوع ۱ در آن جمعیت نیز حذف می‌شود. به عنوان مثال، در جمعیت‌های آسیایی که آلل DRB1*03 نادر است، وجود همین آلل به عنوان یک فاکتور خطر مهم محسوب می‌شود (۱۶).

بر اساس پیش‌بینی‌های فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF (International Diabetes Federation)، تا سال ۲۰۴۰ حدود ۴۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان به دیابت نوع ۱ مبتلا خواهند بود. این آمار هشداردهنده‌ی لزوم توجه بیشتر به عوامل خطر ساز و توسعه راهکارهای پیشگیرانه را برجسته می‌سازد (۲۰).

تقلید مولکولی و تغییرات اپی‌ژنتیک مانند متیلاسیون DNA و اصلاحات هیستونی می‌شوند. تخریب سلول‌های بتای پانکراس عمدتاً توسط ژن‌های مستعدکننده ایجاد می‌شود که بیشتر در ناحیه‌ی HLA قرار دارند، اگرچه ژن‌های غیر HLA-دیگری مانند ژن انسولین انسانی، CTLA4، PTPN2، IL2RA، SUMO4، IFIH1 و STAT نیز در این فرایند مشارکت دارند.

نکته قابل توجه این است که حساسیت ژنتیکی به شدت با ژن‌های HLA مرتبط است، به طوری که این ژن‌ها مسئول ۴۰-۵۰ درصد از خطر خانوادگی ابتلا به دیابت نوع ۱ هستند (۵). هاپلوتایپ‌های HLA-DR3/4 از طریق میانجی‌گری در ارائه آنتی‌ژن و فعال‌سازی سلول‌های T، خطر ابتلا به دیابت نوع ۱ را افزایش می‌دهند. این مولکول‌ها به خودآنتی‌ژن‌های سلول‌های بتا متصل شده و آنها را به سلول‌های CD4+ T ارائه می‌دهند، که این فرایند می‌تواند منجر به تخریب سلول‌های بتا در افراد مستعد شود (۱۷).

ویژگی‌های ساختاری جایگاه‌های اتصال پپتید در DR3/4، اتصال خودآنتی‌ژن‌ها را تسهیل می‌کند و بدین ترتیب خطر خودایمنی را افزایش می‌دهد (۱۴). اختلال در فعالیت سلول‌های T تنظیمی ممکن است تحمل ایمنی را بیشتر به خطر بیندازد، اگرچه مکانیسم‌های دقیق این فرایند نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد (۶).

بیشتر فرضیه‌های مربوط به دیابت نوع ۱ بر تولدایی مولکول‌های HLA در ارائه پپتیدهای آنتی‌ژنی متمرکز هستند. مولکول‌های HLA محافظتی معمولاً میل اتصال بالایی به خودآنتی‌ژن‌های خاص سلول‌های بتا دارند، در حالی که مولکول‌های HLA مستعدکننده میل اتصال ضعیف‌تری نشان می‌دهند یا ممکن است این خودآنتی‌ژن‌ها را به شکل نادرستی ارائه دهند، که این امر می‌تواند منجر به شکست تحمل ایمنی شود. آلل‌های HLA مستعدکننده ممکن است انتخاب مثبت سلول‌های T خودواکنش‌گر را تقویت کنند. فرضیه‌های دیگر نشان می‌دهند که مولکول‌های HLA در انتخاب تیموسی سلول‌های CD4+ T بالغ در طی تکوین کلون‌های سلول T نیز نقش حیاتی ایفا می‌کنند. در مقابل، مولکول‌های HLA محافظتی ممکن است حذف داخل تیموسی سلول‌های CD4+ T اختصاصی برای خودآنتی‌ژن‌ها را تسهیل کنند (۱۶).

هاپلوتایپ‌های محافظتی

برخی هاپلوتایپ‌ها مانند DRB115:01-DQA101:02-DR2 (DR2) QB1*06:02 حتی در حضور اتوآنتی‌بادی‌ها، اثر محافظتی علیه T1D دارند (۴). این هاپلوتایپ‌ها ممکن است از طریق تقویت تحمل ایمنی یا افزایش عملکرد سلول‌های T تنظیمی، از بروز بیماری جلوگیری کنند (۱۴).

نقش ژن‌های غیر HLA

علاوه بر ژن‌های کلاسیک HLA، سایر ژن‌ها مانند

پایمدهای درمانی

نقش هاپلوتایپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 در دیابت نوع ۱، منجر به طراحی درمان‌های ایمنی تعدیل‌گر از جمله ایمونوتراپی اختصاصی آنتی‌ژن با هدف بازگرداندن تحمل ایمنی شده است. طرح‌هایی مانند مطالعه Pre-POINT در حال بررسی راهکارهای پیشگیرانه در کودکان با ریسک بالا هستند (۴). شناخت به‌دست آمده از هاپلوتایپ‌های محافظتی می‌تواند مسیر توسعه درمان‌هایی را هموار سازد که تحمل ایمنی را تقویت می‌کنند. همچنین، ژنوتایپ‌گیری دقیق زمینه را برای طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده فراهم می‌سازد (۱۴).

نتایج داده‌های بیوانفورماتیکی

بر اساس مطالعات پیشین، چهار SNP شامل rs3135002، rs9271365 (۲۱)، و rs9273364 (۲۲) با دیابت نوع ۱ مرتبط شناخته شده‌اند (جدول ۱). با این حال، طبق تحلیل‌های بیوانفورماتیکی و بر اساس پایگاه داده ClinVar، هیچ‌کدام از این SNPها در حال حاضر دارای اهمیت بالینی تأیید شده نیستند.

جدول ۱: SNPهایی که با دیابت نوع یک و HLA-DQA1 ارتباط دارند

SNP ID	Genomic Position (hg19)	Associated Gene
rs3135002	chr6:32,626,508	HLA-DQA1
rs9271365	chr6:32,676,233	HLA-DQA1
rs9273364	chr6:32,697,497	HLA-DQA1
rs9260151	chr6:32,456,891	HLA-DQA1

با این وجود، مطالعات پیوستگی گسترده ژنومی (GWAS) وجود

ارتباط آماری میان این SNPها و دیابت نوع ۱ و سایر بیماری‌های خودایمنی را نشان داده‌اند. علاوه بر این، تحلیل‌های انجام شده با استفاده از پایگاه داده miRWalk نشان می‌دهد که میکرو RNA hsa-3p-miR-5585 به‌طور بالقوه ژن HLA-DQA1 را هدف قرار می‌دهد. همچنین بر اساس داده‌های حاصل از IncRRISearch، RNA غیررمزکننده بلند به‌نام RP11-573D15.8-018 نیز به‌طور پیش‌بینی شده با ژن HLA-DQA1 تعامل دارد (جدول ۲ و ۳).

نتیجه‌گیری

هاپلوتایپ‌های HLA-DR3 و HLA-DR4 نقش حیاتی در استعداد ژنتیکی به دیابت نوع ۱ دارند و از طریق ارثه آنتی‌ژن، پاسخ‌های خودایمنی را القا می‌کنند. ترکیب این دو هاپلوتایپ در افراد ناهموزیگوت، به همراه تعامل با عوامل محیطی، منجر به افزایش قابل‌توجه خطر ابتلا می‌شود. از سوی دیگر، داده‌های حاصل از هاپلوتایپ‌های محافظتی می‌توانند در توسعه راهبردهای درمانی نوین مؤثر باشند. ژنوتایپ‌گیری HLA ابزار مهمی برای ارزیابی خطر ابتلا محسوب می‌شود، هرچند تفاوت‌های جمعیتی و پیچیدگی تعاملات مولکولی، نیاز به بررسی‌های بیشتری دارند (۱۹). پیشرفت در تحقیقات ژنومی می‌تواند مسیر را برای رویکردهای شخصی‌سازی شده در پیشگیری و درمان دیابت نوع ۱ هموار کند. بر اساس داده‌های بیوانفورماتیکی، IncRNA RP11-573D15.8-018 و میکرو RNA hsa-miR-5585-3p هر دو با ژن HLA-DQA1 تعامل دارند، که می‌تواند سررخ‌هایی در درک تنظیمات پس‌از رونویسی در T1D فراهم سازد.

جدول ۲: SNP های مرتبط با دیابت نوع ۱

SNP ID	ارتباط با T1D	وضعیت در Clin Var	سایر بیماری‌های مرتبط بر اساس GWAS
rs3135002	مرتبط	ثبت نشده	برخی بیماری‌های ایمنی
rs9271365	مرتبط	ثبت نشده	برخی بیماری‌های ایمنی
rs9273364	مرتبط	ثبت نشده	برخی بیماری‌های ایمنی
rs9260151	مرتبط	ثبت نشده	برخی بیماری‌های ایمنی

جدول ۳: تعاملات RNA با ژن HLA-DQA1

نوع RNA	شناسه	تعامل با HLA-DQA1	پایگاه داده
microRNA	has-miR-5585-3P	احتمالاً ژن را هدف قرار می‌دهد	miRWalk
lncRNA	RP11-573D15.8-018	پیش‌بینی تعامل با ژن	IncRRISearch

References

- Cheung YH, Watkinson J, Anastassiou D. Conditional meta-analysis stratifying on detailed HLA genotypes identifies a novel type 1 diabetes locus around TCF19 in the MHC. *Hum Genet* 2011; 129(2): 161–76.
- Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? *Diabetes* 2010; 59(7): 1561–71.
- Sticht J, Álvaro-Benito M, Konigorski S. Type 1 Diabetes and the HLA Region: Genetic Association Besides Classical HLA Class II Genes. *Front Genet* 2021; 12: 683946.
- Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2011; 11(6): 533–42.
- Telang G, Mishra S, Sureshbabu A, Chiloo S, Joshi S, Thyagarajan S. HLA Class I and II genes: A key factor for type one diabetes susceptibility. *Gene Reports* 2025; 39: 102183.
- Gearty S V, Dündar F, Zumbo P, Espinosa-Carrasco G, Shakiba M, Sanchez-Rivera FJ, et al. An autoimmune stem-like CD8 T cell population drives type 1 diabetes. *Nature* 2022; 602(7895): 156–61.
- Bagheri F, Mesrian Tanha H, Mojtabavi Naeini M, Ghaedi K, Azadeh M. Tumor-promoting function of single nucleotide polymorphism rs1836724 (C3388T) alters multiple potential legitimate microRNA binding sites at the 3'-untranslated region of ErbB4 in breast cancer. *Mol Med Rep* 2016; 13(5): 4494–8.
- Ebrahimi Ghahnavieh L, Tabatabaeian H, Ebrahimi Ghahnavieh Z, Honardoost MA, Azadeh M, Moazeni Bistgani M, et al. Fluctuating expression of miR-584 in primary and high-grade gastric cancer. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 621.
- Ezzati E, Mosadeghi S, Akbarinia A, Horriat S, Rezaei M, Azadeh M. Linc00520 promotes breast cancer development by low expression as a tumor suppressor and prognostic biomarker by regulating the *esr2* expression level: integrated systems biology bioinformatics and experimental analyses. 2022. Available from: <https://assets-eu.researchsquare.com/files/rs-1944462/v1/8e04cdeb-825d-44cd-9851-70a466f1bb5b.pdf?c=1660154030>
- Michalek DA, Tern C, Zhou W, Robertson CC, Farber E, Campolieto P, et al. A multi-ancestry genome-wide association study in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* 2024; 33(11): 958–68.
- Azadeh M, Salehzadeh A, Ghaedi K, Talesh Sasani S. NEAT1 can be a diagnostic biomarker in the breast cancer and gastric cancer patients by targeting XIST, hsa-miR-612, and MTRNR2L8: integrated RNA targetome interaction and experimental expression analysis. *Genes Environ* 2022; 44(1): 16.
- Azadeh M, Salehzadeh A, Ghaedi K, Sasani ST. Decreased expression level of long non-coding RNA CCAT1, was observed in breast cancer tissue of an Isfahanian population (Iran). *Gene Reports* 2021; 23: 101154.
- Lipponen K, Gombos Z, Kiviniemi M, Siljander H, Lempainen J, Hermann R, et al. Effect of HLA Class I and Class II Alleles on Progression From Autoantibody Positivity to Overt Type 1 Diabetes in Children With Risk-Associated Class II Genotypes. *Diabetes* 2010; 59(12): 3253–6.
- Lee HS, Hwang JS. Genetic aspects of type 1 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 24(3): 143–8.
- de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* 2019; 181(3): 363–74.
- Hajjaj A, Almawi WY, Stayoussef M, Arnaiz-Villena A, Hattab L, Hmida S. Association of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with type 1 (autoimmune) diabetes in African Arabs: systematic review and meta-analysis. *Immunol Invest* 2019; 48(2): 130–46.
- Robino A, Bevilacqua E, Aldegheri L, Conti A, Bazzo V, Tornese G, et al. Next-generation sequencing reveals additional HLA class I and class II alleles associated with type 1 diabetes and age at onset. *Front Immunol* 2024; 15: 1427349.
- Gomes KFB, Santos AS, Semzezem C, Correia MR, Brito LA, Ruiz MO, et al. The influence of population stratification on genetic markers associated with type 1 diabetes. *Sci Rep* 2017; 7(1): 43513.
- Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387(10035):2331–9.
- Ning P, Mu X, Yang X, Li T, Xu Y. Prevalence of restless legs syndrome in people with diabetes mellitus: A pooling analysis of observational studies. *EClinicalMedicine* 2022; 46: 101357.
- Roshandel D, Gubitosi-Klug R, Bull SB, Cauty AJ, Pezzolesi MG, King GL, et al. Meta-genome-wide association studies identify a locus on chromosome 1 and multiple variants in the MHC region for serum C-peptide in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018; 61(5): 1098–111.
- Michalek DA, Tern C, Zhou W, Robertson CC, Farber E, Campolieto P, et al. A multi-ancestry genome-wide association study in type 1 diabetes. *Hum Mol Genet* 2024; 33(11): 958–68.

Review Addressing the HLADR3 and HLA-DR4 Haplotypes in the Susceptibility of Type 1 Diabetes: A Bioinformatic Analysis View Full-Text

Mansoureh Azadeh¹, Hamidreza Roshani Dastgerdi¹, Pardis Karimian¹,
Seyedeh Zahra Shirdeli¹, Marjan Zareian Jahromi²

Review Article

Abstract

Background: Type 1 diabetes (T1D) is a multifactorial autoimmune disease characterized immune-mediated destruction of pancreatic β -cells and influenced by a combination of genetic and environmental factors. Among the genetic factors, the human leukocyte antigen (HLA) region, especially the HLA-DR3 and HLA-DR4 haplotypes, plays a key role in increasing disease susceptibility. These haplotypes are thought to mediate increased auto-antigen presentation to autoreactive CD4⁺ T-helper cells leading to β -cell destruction.

Methods: This review study examines the bioinformatic perspective of SNPs and ncRNAs related to the HLA region in T1D and analyzes studies published between 2015 and 2025. The dbSNP and ClinVar databases were used to identify four key SNPs: rs3135002, rs9260151, rs9271365, and rs9273364, all located within or near the major histocompatibility complex (MHC) class II region. Although their clinical significance is not definitively confirmed in ClinVar, data from GWAS suggest their potential association with T1D. Analysis using the miRWalk tool indicated that hsa-miR-5585-3p may target the HLA-DQA1 gene, and results from lncRRIsearch suggested that lncRNA RP11-573D15.8-018 may also interact with this same gene.

Findings: Although their clinical significance is not definitively confirmed in ClinVar, data from GWAS suggest their potential association with T1D. Analysis using the miRWalk tool indicated that hsa-miR-5585-3p may target the HLA-DQA1 gene, and results from lncRRIsearch suggested that lncRNA RP11-573D15.8-018 may also interact with this same gene.

Conclusion: The present review focuses on the importance of HLA-DR3 and HLA-DR4 haplotypes in increasing susceptibility to type 1 diabetes and points to the potential regulatory effects of specific SNPs, microRNAs, and lncRNAs in HLA-DQA1 gene expression. These results underscore the utility of bioinformatics for revealing molecular mechanisms of T1D and possibly for designing personalized diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: Type 1 diabetes; HLA-DR3; HLA-DR4; MHC class II; lncRNA

Citation: Azadeh M, Roshani Dastgerdi H, Karimian P, Shirdeli SZ, Zareian Jahromi M. **Review Addressing the HLADR3 and HLA-DR4 Haplotypes in the Susceptibility of Type 1 Diabetes: A Bioinformatic Analysis View Full-Text.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(815): 527-32.

1- Zist Fanavari Novin Biotechnology Institute, Iran Technical and Vocational Training Organization, Isfahan, Iran

2- Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Marjan Zareian Jahromi, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran;

Email: zareian@dnt.mui.ac.ir