

HLA-DRB1 ir HLA-DQB1 genų vaidmuo vystantis autoimunitetui ir ASIA sindromo klinikinis atvejis

Anastasija Marčenko¹, Irena Butrimienė², Rita Rugienė^{2,3}

¹ Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

² Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Clinic of Rheumatology, Orthopedics, Traumatology and Reconstructive Surgery, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

³ Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centro Personalizuotos medicinos skyrius

Department of Personalized Medicine, State Research Institute Center for Innovative Medicine

El. paštas: anastasija.marcenko@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Įvadas. Autoimunitetas – tai būklė, kai organizmo imuninė sistema savo audinius traktuoja kaip svetus ir ima juos naikinti, sukeldama autoimunines būkles ir ligas. Žmogaus leukocitų antigenų (HLA) sistemos, ypač *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* genai, atlieka svarbų vaidmenį vystantis autoimuniniams procesams. Šiame straipsnyje analizuojama HLA genų reikšmė autoimunitetui ir pristatomas klinikinis

atvejis, susijęs su adjuvantų sukeltu autoimuniniu / uždegiminiu sindromu (angl. *Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*, ASIA).

Klinikinis atvejis. Aprašomas klinikinis atvejis, kai pacientei po atliktos krūtų didinimo procedūros per penkerius metus pasireiškė niežintis odos bėrimas, migruojantis sąnarių skausmas, plaukų slinkimas ir subfebrili temperatūra. 2023 m. buvo atliktas platus ištyrimas dėl infekcijos židinių, onkologinių ligų – neradus duomenų, buvo nustatyta sisteminio jungiamojo audinio pažeidimo diagnozė. HLA tyrimo PGR metodu buvo nustatytos *HLA-DQB1*05* ir *HLA-DRB1*01* pozicijos. Vertinant ligos eigą, klinikinį pasireiškimą, tyrimų duomenis pacientė atitiko ASIA sindromo diagnostikos kriterijus. Gydymas hidroksichlorokvinu ir metilprednizolonu labai pagerino pacientės būklę.

Išvados. Literatūros duomenys ir klinikinis atvejis rodo, kad *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* genai turi didelę reikšmę autoimuninėms ligoms atsirasti. Tai patvirtina genetinio polinkio svarbą formuojantis skirtingiems autoimuniniams procesams, įskaitant ir ASIA.

Reikšminiai žodžiai: autoimunitetas, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, adjuvantas, ASIA sindromas.

ĮVADAS

Autoimunitetas – tai grupė procesų, kuriems būdinga imuninės sistemos ląstelių, t. y. autoreaktyvių T limfocitų arba autoantikūnų, reakcija prieš organizmo audinius – antigenus arba autoantigenus. Tai gali būti tiek fiziologinė organizmo atsako dalis, tiek nulemta pataloginių mechanizmų, o tai galiausiai gali sukelti autoimunines ligas. Šios ligos dažnai suvokiamos kaip retos, tačiau jei sujungsime visas autoimunines ligas, jų paplitimas sieks 3–5 % [1]. Tiek autoimuninių reakcijų, tiek registruojamų autoimuninių ligų paplitimas pasaulyje kasmet didėja, ir tai siejama su mitybos pokyčiais, oro tarša, gyvenimo būdo ir klimato kaita [1, 2].

Svarbų vaidmenį autoimuniteto pasireiškinge atlieka žmogaus leukocitų antigenų (HLA) sistema, ypač tokie HLA II klasės genai, kaip *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* [3]. Pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama HLA genų tyrimams reumatologijoje, nes šie genai yra glaudžiai susiję su tokiais ligomis, kaip reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) ir Sjogreno sindromas [3–5]. Be to, vis daugėja duomenų, kad HLA genai taip pat gali būti susiję su autoimuniniu atsaku, kuris yra išprovokuotas aplinkos

veiksnių – kitaip šis fenomenas aprašomas kaip adjuvantų sukeltas autoimuninis / uždegiminis sindromas (angl. *Autoimmune/inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*, ASIA) [6]. Šiame straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga ir aprašomas ASIA sindromu sergančios pacientės, kuriai buvo aptikti *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1*, klinikinis atvejis.

HLA-DRB1 ir HLA-DQB1 genetika

HLA komplekso pagrindinė funkcija yra padėti imuninei sistemai atskirti organizmo pagamintus antigenus nuo svetimų organizmų antigenų (pavyzdžiui, virusų ir bakterijų). *HLA-DR* ir *HLA-DQ* priklauso MHC (audinių suderinamumo kompleksas) genų grupei, vadinamai MHC II klase. MHC klasės regioną sudaro 6 lokusai (be reikšmingiausių vystantis autoimunitetui *HLA-DR* ir *HLA-DQ*, dar ir *HLA-DP*, *HLA-DM*, *HLA-DN*, *HLA-DO*) ir užima apie 1000 kilobazių. Jie koduoja MHC II klasės molekules β grandinę, kuri dalyvauja egzogeninius antigenus (fagocituotus arba pincituotus) pateikiant CD4+ T ląstelėms. Polimorfizmas (kai randamas daugiau nei vienas alelis tam tikroje genetinėje srityje) *HLA-DR* ir *HLA-DQ* gene yra glaudžiai susijęs

su receptorių giminingumu, ląstelių aktyvavimu, o tai gali lemti su autoimunitetu susijusius simptomus ir ligas [7–9].

Baltymas, pagamintas iš *HLA-DRB1* arba *HLA-DQB1* geno, vadinamo beta grandine, prisijungia prie kito baltymo, vadinamo alfa grandine, kuris gaminamas iš *HLA-DRA* arba *HLA-DQA1* geno. Kartu jie sudaro funkcinį baltymų kompleksą, vadinamą antigeną jungiančiu heterodimeru. Šis kompleksas pristato svetimus peptidus imuninei sistemai, kad sukeltų organizmo imuninę atsaką. Kiekvienas MHC II klasės genas turi daug galimų variantų, leidžiančių imuninei sistemai reaguoti į svetimų organizmų antigenus. Mokslininkai nustatė šimtus skirtingų *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* geno alelių, kiekvienam iš jų suteiktas tam tikras skaičius (pvz., *HLA-DRB1*04:01* arba atitinkamai *HLA-DQB1*06:02*) [8, 9].

Klinikinė reikšmė

Transplantato prieš šeimininką liga

HLA antigenai turi svarbią reikšmę transplantologijoje. Pirmąjį didelės imties tyrimą, nagrinėjantį šią temą, atliko Petersdorf ir kt. 1996 m. Paaiškėjo, kad *HLA-DRB1* alelių neatitikimas tarp donoro ir recipiento atliekant alogeninę kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją yra susijęs su padidėjusia rizika įgyti ūmios stadijos transplantato prieš šeimininką ligą (angl. *Graft-versus-host Disease*) (iki 100 dienų). Ši liga dažniausiai pažeidžia odą: pasireiškia paraudimas, bėrimas, atsiranda išopėjimų; virškinimo traktą: pykinimas, vėmimas, viduriavimas; gali atsirasti kepenų funkcijos nepakankamumas [10, 11]. Retrospektyviai išanalizavus 449 serologiškai suderintas kaulų čiulpų transplantacijas, buvo įrodyta, kad santykinė ūminės transplantato prieš šeimininką ligos rizika, kuri yra susijusi su vieno lokuso *HLA-DQB1* neatitikimu, buvo 1,8, o rizika, susijusi su *HLA-DQB1* ir (arba) *HLA-DRB1* neatitikimu, buvo 1,6. Remiantis gautais rezultatais buvo padaryta išvada, kad HLA-DQ yra transplantato antigenas ir kad atrenkant potencialius donorus prieš kaulų čiulpų transplantaciją būtina įvertinti tiek *HLA-DQB1*, tiek *HLA-DRB1* [11].

Šiuo metu vyksta diskusijos apie trombocitų ir leukocitų HLA alelių svarbą transfuziologijoje. 2019 m. atliktame tyrime akcentuojamas poreikis vertinti pasaulio genetinė įvairovę platesniu mastu, siekiant sumažinti kraujo perpilimo procedūrų komplikacijas. Tam, kad būtų palengvinta retų HLA antikūnų donorų paieška, buvo pasiūlyta sukurti kraujo donorų, kurių genotipai būtų sužymėti, duomenų bazę, tačiau šią iniciatyvą riboja duomenų apsaugos klausimai [12].

Infekcinės ligos

2015 m. atliktame Hammer ir kt. tyrime buvo nustatytos sąsajos tarp *HLA-DRB1* haplotipų ir reagavimo į gripo A ir Epšteino–Bar virusus (buvo naudotas ELISA metodas siekiant įvertinti IgG atsaką į virusų antigenus 2 363 nesutrikusio imuniteto suaugusiems asmenims, atliktas SNP genotipavimas). Buvo padaryta išvada, kad nedideli *HLA-DRB1* geno alelių skirtumai daro įtaką baltymų gebėjimui surišti virusų antigenus ir efektyviai juos pateikti T ląstelėms – tai atitinkamai turi poveikį antikūnų gamybai [13].

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas turi stiprią asociaciją su *HLA-DRB1*, o būtent su DR1 pozicija. Tai yra susiję su vadinamuoju bendru epitopu (angl. *Shared epitope*) – jis skatina autoreaktyvių T ląstelių aktyvaciją, tačiau tikslus mechanizmas dar nėra iki galo ištirtas. Daroma išvada, kad DR4 surišimas keičia ciklinių citrulininių peptidų pateikimą (CCP), kas prisideda prie reumatoidinio artrito (ir kitų autoimuninių būklių, kurioms būdingas anti-CCP padidėjimas) vystymosi [14].

2015 m. Jungtinės Karalystės artrito mokslinių tyrimų genetikos ir genomikos centre (angl. *Arthritis Research UK Centre for Genetics and Genomics*) buvo atliktas kohortinis tyrimas, nagrinėjantis *HLA-DRB1* haplotipų įtaką reumatoidinio artrito (RA) sunkumui, atsakui į gydymą ir pacientų mirtingumui. Buvo ištirta, kad tam tikri *HLA-DRB1* haplotipai (ypač turintys bendrą epitopą) yra susiję susunkesne ligos eiga ir blogesniais gydymo rezultatais taikant ligą modifikuojančius vaistus. Pavyzdžiui, *HLA-DRB1*01:01* ir *HLA-DRB1*04:01* haplotipai yra siejami su sunkesniu reumatoidinio artrito fenotipu, *HLA-DRB1*04:04* siejamas su didesne erozinio artrito rizika [15].

Kaip jau buvo minėta, žinios apie žmogaus, sergančio reumatoidiniu artritu, fenotipą taip pat gali turėti įtakos jo gydymo parinkimui. Pavyzdžiui, 2023 m. atliktame tyrime buvo išsiaiškinta, kad pacientai, turintys *HLA-DRB1*04:05* alelį, dažniau pasiekia geresnį klinikinį atsaką į abataceptą, palyginti su pacientais, neturinčiais šio alelio. *HLA-DRB1* aleliai gali būti naudingi prognozuojant gydymo efektyvumą ir padėti taikyti individualizuotą terapiją [16].

Sisteminė raudonoji vilkligė

Vis daugėja duomenų apie tai, kad sisteminės raudonosios vilkligės patogenezėje (SRV) yra svarbūs tam tikri *HLA-DRB1* ir *HLA-DQA1* aleliai. 2024 m. Italijos mokslininkų straipsnyje yra pabrėžiama genetinių veiksnių svarba SRV imunologiniuose mechanizmuose – genai daro įtaką histonams specifinių CD4+ T ląstelių (angl. *Histone-Specific CD4+ T Cells*) veiklai. Šie HLA II klasės genai yra atsakingi už antigenų, įskaitant ir histonus, pateikimą T ląstelėms, todėl sergančių žmonių T ląstelės yra labiau reaktyvios, o tai padidina agresyvesnės ligos eigos riziką [17].

ASIA sindromas

Viena naujausių ir aktualiausių autoimuninių reakcijų koncepcijų yra adjuvantų sukeltas autoimuninis / uždegiminis sindromas (angl. *Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants*, ASIA). ASIA ypač svarbus šiuolaikinėje medicinoje, nes atsiranda vis daugiau pacientų, kuriems diagnozuojami nespecifiniai, tačiau autoimuninio pobūdžio simptomai po estetinių ar medicininių procedūrų. Sindromą pirmą kartą aprašė Izraelio profesorius Yehuda Shoenfeld 2011 metais. Seniai yra žinoma, kad aplinkos veiksniai yra svarbūs autoimuninių reakcijų pasireiškimui, tačiau šiuo darbu buvo patvirtintas adjuvantų vaidmuo uždegiminiuose procesuose. Adjuvantai – tai įvairios kilmės ir sudėties medžiagos, kurios gali skatinti imunogenezę – dažniausiai jie įtraukiami į skiepų sudėtį didesniai

antikūnų kiekiui pasiekti. Kitais atvejais, pavyzdžiui, estetinėje medicinoje, adjuvantai, kaip preparatų sudedamoji dalis, naudojami medžiagoms stabilizuoti ir jų poveikiui prailginti. Gerai žinomi adjuvantai yra aliuminio druskos, skvalenas, silicio dioksidas. Praėjusį dešimtmetį paaiškėjo, kad įvairiausi medicininiai implantai, kurių sudėtyje yra polipropileno, taip pat sukelia imunines reakcijas. Kita estetinės medicinos specialistų plačiai naudojama medžiaga – hialurono rūgštis (HA) irgi atitinka adjuvantų kriterijus. Adjuvantų turinčios medžiagos taip pat yra tatuiruočių rašalas, vakcinos, mineralinių aliejų injekcijos ir kt. [18, 19].

Sindromas tipiskai pasireiškia artralgija, mialgija, sausos burnos ir akių (*sicca*) sindromu, lėtiniu nuovargiu, karščiavimu, tokiais neurologiniais sindromais, kaip kognityvinių funkcijų blogėjimas bei amnezija. Pacientui diagnozuojamas ASIA sindromas, kai yra nustatomi nors du didieji kriterijai arba vienas didysis ir du mažieji kriterijai [18, 20].

Didieji kriterijai:

- pasireiškimas po adjuvanto poveikio;
- tipinė klinika: mialgija, miozitas, raumenų silpnumas, artralgija ir (ar) artritas, lėtinis nuovargis, miego problemos, neurologinė manifestacija, susijusi su demielinizacija, kognityvinių funkcijų blogėjimas, atminties sutrikimai, karščiavimas, sausos burnos ar sausų akių sindromas;
- simptomų raiškos sumažėjimas arba išnykimas pašalinus provokuojantį veiksnį;
- specifiniai pokyčiai biopsinėje medžiagoje – smulkiųjų skaidulų neuropatija.

Mažieji kriterijai:

- specifinių HLA haplotipų aptikimas (*HLA-DRB1*, *HLA-DQB1* ir kiti);
- autoimuninės ligos iniciacija arba pablogėjimas;
- kitos autoimuninės klinikos pasireiškimas [21].

Genetinis polinkis yra svarbi autoimuniteto dalis. Yra ištirta, kad tam tikri haplotipai ir specifinės alelių pozicijos sukelia į tam tikras reumatines ligas panašius simptomus su galimybe diagnozuoti konkrečią ligą po adjuvanto poveikio ar be tokios galimybės. Pavyzdžiui, *HLA-DRB1*01* yra siejamas su panašiu į sisteminę raudonosios vilkligės vaizdą arba mikrofaginiu miofascitu, *HLA-DQA1*01*02* – su silikoze, *HLA-DRB1*01*04* – su reumatoidiniu artritu [22–24].

Tiek epigenetiniai pokyčiai, tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai kompleksiskai prisideda apie ASIA sindromo vystymosi. Epigenetiniai pokyčiai yra ypač svarbūs priimtiems po ASIA sindromo „skėčiu“ Gulf War sindromui, silikozėms, makrofaginio miofascito ir povakcinaciniam sindromui, kurie siejami su ankstesne adjuvanto ekspozicija ir atitinka ASIA kriterijus [21]. Adjuvantai gali keisti genų raišką epigenetiškai – nekeisdami DNR sekos. Vienas iš epigenetinių mechanizmų, kuris dalyvauja ASIA sindromo kontekste – DNR metilinimas ir histonų modifikavimas. Šie pokyčiai gali tiesiogiai paveikti imunitetą lemiančių genų, įskaitant *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1*, raišką, dėl ko gali sustiprėti arba nusilpti imuninės reakcijos [25]. Aplinkos veiksniai, tokie kaip naftos produktai, gvajakolis (medžiaga, plačiai naudojama dezinfekantams bei kitiems

medicininiais skysčiams gaminti) ir kiti, taip pat pasižymi panašiu poveikiu imuninei sistemai – atitinka adjuvantų kriterijus ir laikomi vienais iš galimų autoimuninės kaskados užvedimo veiksnų [26].

Šiuo metu nagrinėjamas tiesioginis *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* genų poveikis imuniniam atsakui, pabrėžiama, kad tam tikri anksčiau minėti haplotipai daro įtaką įgimto imuniteto sukeltoms imuninėms reakcijoms po adjuvanto pateikimo į organizmą. Įgimto imuninio atsako grandinėje adjuvantų molekulės jungiasi prie antigenų pateikiančių ląstelių (APC) TLR-receptorių ir aktyvuoja NALP3 inflammasomą (arba tiesiogiai aktyvuoja makrofagus ir kitas fagocitines ląsteles). Kalbant apie humoralinį organizmo atsaką, adjuvantų sukeltas epigenetinis reguliavimas paveikia B ląstelių veiklą, didindamas autoantikūnų (pavyzdžiui, antinuklearinių antikūnų – ANA) gamybą. Dėl adjuvanto poveikio kyla tiek lokalių, tiek sisteminių reakcijų ir išskiriami uždegimą skatinantys citokinai [25, 27].

KLINIKINIS ATVEJIS

2024 metų spalį į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Reumatologijos skyrių buvo paguldyta 35 metų moteris. Po 2018 metų pavasarį atliktos krūtų didinimo procedūros *Motiva* implantais pacientei pasireiškė niežintis bėrimas kaklo ir krūtinės ląstos srityje. Gydytojo klinikinio imunologo buvo diagnozuota nežinomos kilmės dilgėlinė, pasireiškianti spontaniais bėrimais viršutinėje kūno dalyje.

2021 m. vasarą ir rudenį pacientė pradėjo jausti migruojantį sąnarių skausmą ir niežintį bėrimą ant blauzdų bei šlaunų, kurį gydytojas dermatologas traktavo kaip neaiškios etiologijos alerginį kontaktinį dermatitą. 2022 metų vasarą simptomai stiprėjo: bėrimas išplito ant rankų, nosies nugarėlės ir skruostų. Pacientei kartojosi šlapimo takų infekcijos, dėl kurių buvo gydoma keturiais antibiotikų kursais.

2023 m. sausio mėnesį ėmė slinkti plaukai, pasireiškė rytinis karščiavimas iki 37,5, raumenų silpnumas, atsirado opelių burnoje, širdies plakimo, dešinės kojos tirpimo epizodų, plaštakų smulkiųjų sąnarių skausmingumas ir odos paburkimas. Kadangi paauglystėje pacientei buvo diagnozuotas autoimuninis tiroiditas, buvo kartoti skydliaukės funkcijos rodiklių tyrimai (TSH, LT4 ir anti-TPO antikūnų). Naujausio tyrimo metu šie rodikliai pateko į normos ribas ir papildomas gydymas nebuvo skirtas.

2023 m. pavasarį atlikti bendrieji kraujo, šlapimo, kepenų fermentų tyrimai buvo be pakitimų, ŽIV ir hepatito žymenys – neigiami. Atlikus imunologinius tyrimus, anti-Sm, anti-RNP ir CENP-B antikūnai buvo teigiami, tačiau anti-dsDNA neigiamas. Tiriant dėl lytiškai plintančių ligų rasta *Ureaplasma parvum* (DNR nustatymas PGR metodu) – diagnozuota reaktyvioji artropatija su sisteminiu jungiamojo audinio pažeidimu. Paskyrus gydymą antibiotikais, infekcija sanuota.

Iki 2023 metų pabaigos išliko subfebrili temperatūra, odos bėrimai, sąnarių skausmas ir pasikartojantys cistito epizodai. Pradėtas gydymas geriamaisiais vaistais: naproksenų ir metilprednizolonu po 4 mg/d., o 2024 metų balandį

pridėta hidroksichlorokvino 200 mg. Tęsiant gydymą būklė reikšmingai pagerėjo.

2024 m. spalį į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Reumatologijos skyrių hospitalizuotai pacientei buvo atlikti bendrieji kraujo, šlapimo, kepenų fermentų tyrimai, ŽIV, hepatito žymenų, imunologiniai tyrimai – jie buvo be patologinių pokyčių. Lytiškai plintančių ligų PGR metodu nebuvo rasta. Padarius ŽLA tyrimą PGR metodu, aptiktos *HLA-DQB1*05* ir *HLA-DRB1*01* pozicijos. Atmetus kitas įmanoma simptomų priežastis, pacientei buvo diagnozuotas po krūtų didinimo procedūros *Motiva* implantais išsivystęs adjuvantų sukeltas autoimuninis / uždegiminis sindromas (ASIA). Pacientė iš didžiųjų diagnostinių kriterijų surinko 2 balus (simptomų pasireiškimas po adjuvanto poveikio – naujai atsiradusi mialgija, artralgija, miego problemos, subfebrili temperatūra ir atminties sutrikimai), iš mažųjų – 3 balus (specifinių HLA haplotipų aptikimas, autoimuninių ligų pablogėjimas / iniciacija: GERL, cistitas, dilgėlinė, autoimuninis tiroiditas). ASIA diagnozė išlieka tarp objektyvumo ir interpretacijos ribų, todėl svarbi ilgalaikė pacientės stebėseną dėl naujų simptomų atsiradimo ir laboratorinių tyrimų pokyčių.

IŠVADOS

1. *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* genai yra svarbūs atsirandant tokioms autoimuninėms ligoms, kaip reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, būklės po infekcinių ligų, transplantato prieš šeimininką liga, ir tai patvirtina genetinės predispozicijos svarbą vystantis skirtingoms autoimuninėms ligoms.

2. Išnagrinėtas pacientės, kuriai buvo atlikta krūtų didinimo procedūra, klinikinis atvejis patvirtina *HLA-DRB1* ir *HLA-DQB1* genų svarbą ne tik individualiai imuninei reakcijai po adjuvanto poveikio, bet ir nustatant ASIA sindromo diagnozę.

Gauta: 2025 02 14 Priimta spaudai: 2025 04 28

Summary

THE ROLE OF *HLA-DRB1* AND *HLA-DQB1* GENES IN AUTOIMMUNITY AND A CLINICAL CASE OF ASIA SYNDROME

Anastasija Marčenko, Irena Butrimienė, Rita Rugienė

Introduction. Autoimmunity is a condition in which the immune system treats the body's own tissues as foreign and begins to destroy them, leading to autoimmune diseases. The Human Leukocyte Antigen (HLA) system, particularly the *HLA-DRB1* and

HLA-DQB1 genes, plays a crucial role in the development of autoimmune processes. In this article we analyze the significance of HLA genes in autoimmunity and present a clinical case related to Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA).

Clinical Case. We report a clinical case of a patient, who developed systemic and dermatological symptoms over five years after undergoing breast augmentation. The first symptom was an itchy rash, which later progressed and developed to migratory joint pain, hair loss and low-grade fever. In 2023, extensive tests were conducted to rule out infections and oncological conditions: no abnormalities were found, the patient was diagnosed with the systemic connective tissue disease. HLA testing using PCR revealed the *HLA-DQB1*05* and *HLA-DRB1*01*, the patient met the diagnostic criteria for the ASIA. Treatment with hydroxychloroquine and methylprednisolone significantly improved the patient's condition, confirming the importance of the autoimmune mechanism.

Conclusions. The literature data and the clinical case show that the *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* genes play a significant role in the onset of autoimmune diseases. This supports the importance of genetic predisposition in the development of various autoimmune processes, as well as for ASIA syndrome.

Keywords: autoimmunity, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, adjuvant, ASIA syndrome.

LITERATŪRA

1. World Health Organization. Internetinė prieiga: <https://www.who.int/publications/i/item/9241572361> [žiūrėta 2025-01-09].
2. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol* 2023; 80: 102266. doi:10.1016/j.coi.2022.102266.
3. Dedmon LE. The genetics of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(10): 2661–70. doi:10.1093/rheumatology/keaa232.
4. Rasouli-Saravani A, Tahamoli-Roudsari A, Behzad M, Hajilooi M, Solgi G. Clinical Relevance of *HLA-DRB1* and *-DQB1* Alleles in Iranian Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Iran J Allergy Asthma Immuno* 2021; 20(1): 67–75. Published 2021 Feb 11. doi:10.18502/ijaa.v20i1.5413.
5. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A metaanalysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 2012; 11(4): 281–7. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.002.
6. André D, Gouveia F, Nascimento R, Luis H, Caldeira M, Ferreira C, et al. ASIA syndrome: Adverse reaction or autoimmunity? *JRSM Open* 2022; 13(4): 20542704221086166. Published 2022 Apr 4. doi:10.1177/20542704221086166.

7. Nordquist H, Jamil RT. Biochemistry, HLA Antigens, StatPearls Publishing, 2023 m. Internetinė prieiga: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546662/#> [žiūrėta 2025-01-13].
8. National Institutes of Health, Medline Plus. Internetinė prieiga: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/hla-dqb1> [žiūrėta 2025-01-10].
9. National Institutes of Health, Medline Plus. Internetinė prieiga: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/hla-drb1> [žiūrėta 2025-01-10].
10. Kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija: informacinis leidinys pacientams ir jų artimiesiems. 2021 m. Internetinė prieiga: https://kraujas.lt/wp-content/uploads/2024/06/KC-transplantacijos_mazesnis.pdf [žiūrėta 2025-01-12].
11. Petersdorf EW, Longton GM, Anasetti C, Mickelson EM, Smith AG, Martin PJ, et al. Definition of HLA-DQ as a transplantation antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(26): 15358–63. doi:10.1073/pnas.93.26.15358.
12. Dutra VF, Bub CB, Costa TH, Santos LD, Bastos EP, Aravechia MG, Kutner JM. Allele and haplotype frequencies of human platelet and leukocyte antigens in platelet donors. *Einstein (Sao Paulo)* 2019; 17(1): eAO4477. doi:10.31744/einstein_journal/2019AO4477.
13. Hammer C, Begemann M, McLaren PJ, Bartha I, Michel A, Klose B, et al. Amino acid variation in HLA class II proteins is a major determinant of humoral response to common viruses. *Am J Hum Genet* 2015; 97(5): 738–43. doi:10.1016/j.ajhg.2015.09.008.
14. Miyadera H, Tokunaga K. Associations of human leukocyte antigens with autoimmune diseases: challenges in identifying the mechanism. *J Hum Genet* 2015; 60(11): 697–702. doi:10.1038/jhg.2015.100.
15. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 haplotypes with rheumatoid arthritis severity, mortality, and treatment response. *JAMA* 2015; 313(16): 1645–56. doi:10.1001/jama.2015.3435.
16. Inoue M, Nagafuchi Y, Ota M, Tsuchiya H, Tateishi S, Kanda H, et al. Carriers of HLA-DRB1*04:05 have a better clinical response to abatacept in rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2023; 13(1): 15250. Published 2023 Sep 14. doi:10.1038/s41598-023-42324-6.
17. Ramirez GA, Tassi E, Noviello M, Mazzi BA, Moroni L, Citterio L, et al. Histone-specific CD4+ T cell plasticity in active and quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2024; 76(5): 739–50. doi:10.1002/art.42778.
18. Cohen Tervaert JW, Martinez-Lavin M, Jara LJ, Halpert G, Watad A, Amital H, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in 2023. *Autoimmun Rev* 2023; 22(5): 103287.
19. Owczarczyk-Saczonek A, De Boulle K. Hyaluronic acid fillers and ASIA syndrome: case studies. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2023; 16: 2763–71.
20. André D, Gouveia F, Nascimento R, Luís H, Caldeira M, Ferreira C, et al. ASIA syndrome: adverse reaction or autoimmunity?. *JRSM Open* 2022; 13(4): 20542704221086166. Published 2022 Apr 4. doi:10.1177/20542704221086166.
21. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36(1): 4–8. doi:10.1016/j.jaut.2010.07.003.
22. Guis S, Pellissier JF, Nicoli F, Revirion D, Mattei JP, Gherardi RK, et al. HLA-DRB1*01 and macrophagic myofasciitis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9): 2535–7. doi:10.1002/art.10465.
23. O'Hanlon T, Koneru B, Bayat E, Love L, Targoff I, Malley J, et al. Immunogenetic differences between Caucasian women with and those without silicone implants in whom myositis develops. *Arthritis Rheum* 2004; 50(11): 3646–50. doi:10.1002/art.20587.
24. Harrison BJ, Thomson W, Pepper L, Ollier WER, Chakravarty K, Barrett EM, et al. Patients who develop inflammatory polyarthritis (IP) after immunization are clinically indistinguishable from other patients with IP. *Br J Rheumatol* 1997; 36(3): 366–9. doi:10.1093/rheumatology/36.3.366.
25. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(4): 361–73. doi:10.1586/eci.13.2.
26. Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Ramirez P, Gayosso-Rivera J, Anduaga-Dominguez H, et al. Human adjuvant disease induced by foreign substances: A new model of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Lupus* 2012; 21(2): 128–35. doi:10.1177/0961203311429317.
27. Knapik M, Owczarczyk-Saczonek A, Jaśkiewicz Ł, Kuna J, Chmielewski G, Krajewska-Włodarczyk M. Systemic lupus erythematosus (SLE) induced by ASIA syndrome after the aesthetic medicine procedures – a case report. *J Clin Med* 2024; 14(1): 119. doi:10.3390/jcm14010119.