

РОЛЬ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA: ОТ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДО COVID-19



© Е.А. Трошина, М.Ю. Юкина*, Н.Ф. Нуралиева, Н.Г. Мокрышева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Гены системы HLA (Human Leukocyte Antigen) играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы. Различают три класса генов: I, II и III. Функция молекул HLA I класса заключается в презентации на поверхности клетки антигенов пептидов из цитоплазмы Т-лимфоцитам, а II класса — в презентации антигенов пептидов из внеклеточного пространства. В классическом представлении патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. Однако в последнее время рассматривается влияние этой системы и на развитие неаутоиммунных заболеваний, в том числе на их тяжесть и прогноз. Кроме того, молекулы HLA обеспечивают презентацию различных возбудителей инфекционных заболеваний. В связи с чем локусы главного комплекса гистосовместимости могут рассматриваться как кандидаты для определения генетической предрасположенности как к самим инфекционным заболеваниям, так и определять их течение. В данном обзоре выдвигается гипотеза, что определенные варианты генов HLA могут обуславливать формирование «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19. Выявление группы пациентов с особыми генетическими вариациями, обуславливающими нарушения иммунной толерантности и гиперактивный ответ на фоне вирусной инфекции, поможет оптимизировать алгоритм профилактики заболевания и лечения таких больных и, как следствие, ослабить напряженность эпидемиологической ситуации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; гены HLA; полиорганная недостаточность.

THE ROLE OF HLA GENES: FROM AUTOIMMUNE DISEASES TO COVID-19

© Ekaterina A. Troshina, Marina Yu. Yukina*, Nurana F. Nuralieva, Natalia G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Genes of HLA system (Human Leukocyte Antigen) play an essential role in the normal functioning of the immune system. There are three classes of genes: I, II, and III. The function of HLA molecules class I is to present antigens of peptides from the cytoplasm to T-lymphocytes on the cell surface, and class II — to present antigens of peptides from the extracellular space. In the classical view, the pathological activation of the immune system in patients with a genetic predisposition can result in the development of autoimmune diseases. However, the influence of this system on the development of non-autoimmune diseases, their severity and prognosis, has been recently considered. Besides, HLA molecules provide a presentation of various infectious agents. In this connection, the loci of the main histocompatibility complex can be considered candidates for determining the genetic predisposition to infectious diseases themselves and their course. This review hypothesizes that specific variants of HLA genes may cause the formation of a «cytokine storm» in patients with COVID-19. Identification of a group of patients with particular genetic variations that cause violation of immune tolerance and hyperresponse in the setting of viral infection will help to optimize the algorithm for disease prevention and treatment of such patients and, as a result, to reduce the severity of the epidemiological situation.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; HLA genes; multiple organ failure.

ГЛАВНЫЙ КОМПЛЕКС ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ

Как известно, гены главного комплекса гистосовместимости HLA (Human Leukocyte Antigen), или МНС (Major Histocompatibility Complex), локализованы на коротком плече хромосомы 6 и кодируют молекулы HLA (МНС) на поверхности клетки [1]. HLA является самой полиморфной генетической системой человека (сообщается о более чем 9000 аллелей) [2]. Название Human Leukocyte Antigen обусловлено тем, что впервые данные антигены были идентифицированы и охарактеризованы при помощи аллоантител к лейкоцитам [1].

Различают три класса генов: I, II и III (рис. 1). К I классу относятся 3 классических: *HLA-A*, *-B* и *-C*, 3 неклассических: *HLA-E*, *-F* и *-G* и 12 не кодирующих, или псевдогенов:

HLA-S/17, *-X*, *-N/30*, *-L/92*, *-J/59*, *-W/80*, *-U/21*, *-K/70*, *-16*, *-H/54*, *-90* и *-75* [3]. Классические гены кодируют α-полипептидные цепи молекул МНС I класса: *HLA-A*, *-B* и *-C* соответственно (структура молекул HLA I и II класса представлена на рисунке 2). При этом различные домены цепи (α1, α2 и α3) кодируются различными экзонами гена. Общая цепь молекул МНС I класса — β2-микроглобулин — кодируется геном, который локализован вне комплекса HLA на хромосоме 15 [2]. Неклассические гены отличаются от классических низким полиморфизмом и ограниченной тканевой экспрессией [3].

К генам II класса относятся семейства генов: *HLA-DR*, *-DP*, *-DQ*, кодирующих молекулы *HLA-DR*, *-DP* и *-DQ* соответственно [1, 2]. Семейство *DR* включает ген *DRA* (кодирующий α-полипептидную цепь соответствующей

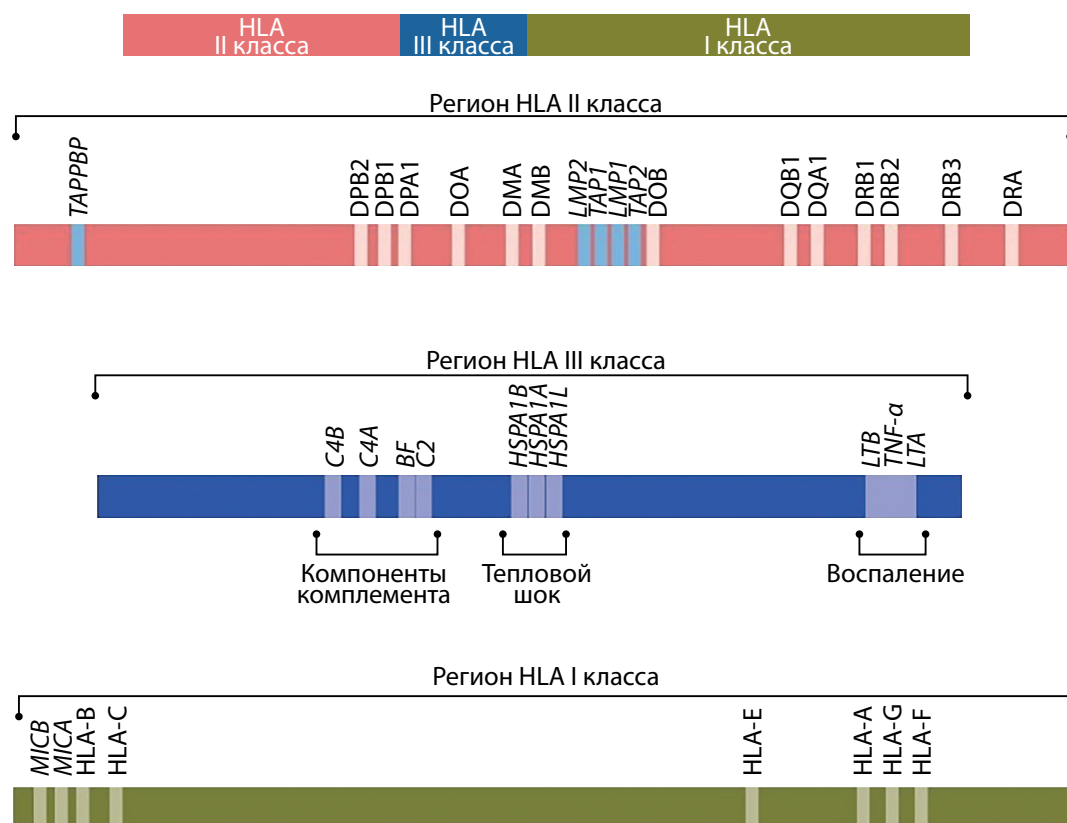


Рисунок 1. Гены главного комплекса гистосовместимости HLA [2]. Адаптировано авторами.

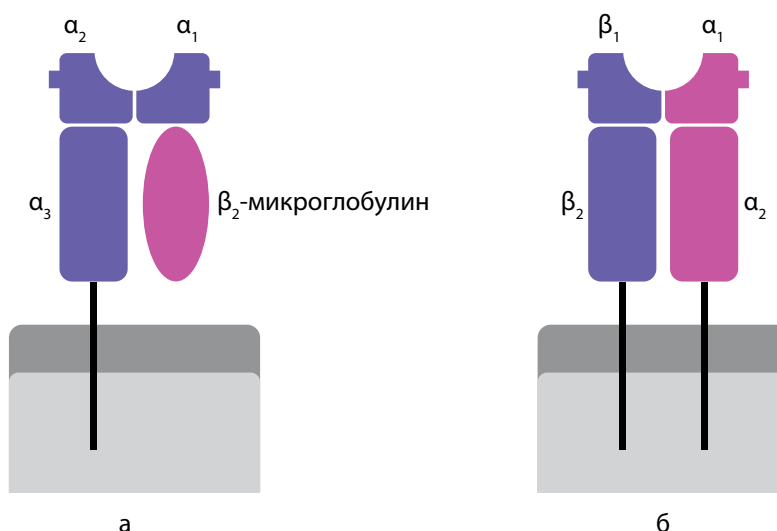


Рисунок 2. Структура молекулы МНС I (а) класса и II (б) класса [4]. Адаптировано авторами.

молекулы) и до девяти генов *DRB* (от *DRB1* до *DRB9*). β -Полипептидную цепь кодируют гены *HLA-DRB1*, *-DRB3*, *-DRB4* и *-DRB5* [1]. *HLA-DPA1* и *-DQA1* кодируют α -цепи молекул HLA-DP и -DQ соответственно, а *HLA-DPB1* и *HLA-DQB1* кодируют β -цепи молекул HLA-DP и -DQ соответственно [4]. Также различают неклассические гены HLA II класса: *-DM* и *-DO*, а также другие гены [3].

Более 50 [2] генов III класса (включая гены компонентов комплемента, 21-гидроксилазы, факторов некроза опухоли) не кодируют молекулы HLA [1].

Наследование гаплотипов HLA подчиняется законам Менделя. Кроме того, для генов HLA характерен феномен

неравновесного сцепления (linkage disequilibrium) — неслучайных комбинаций генов в разных локусах, которые наследуются как гаплотипические блоки [3]. Это приводит к более высокой распространенности определенных гаплотипов в некоторых популяциях. Так, например, наиболее частыми (5%) гаплотипами среди представителей европеоидной расы являются HLA-A1, -B8, -DR17 [1].

Молекулы HLA I класса экспрессируются на поверхности практически всех ядродержащих клеток, II класса — на поверхности В-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток и активированных Т-лимфоцитов. Функция молекул HLA I и II класса заключается в презентации антигенов

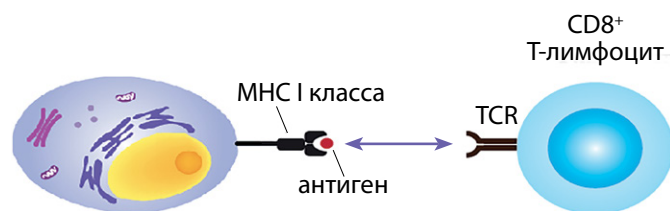


Рисунок 3. Схема презентации эндогенного антигена CD8⁺ Т-лимфоцитам. TCR — рецептор Т-лимфоцита. *Адаптировано авторами.*

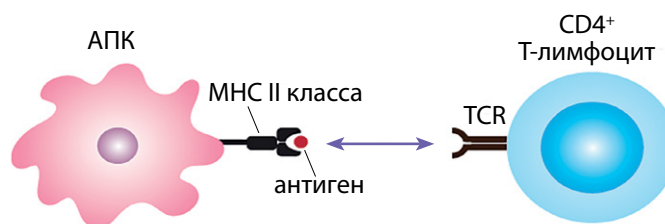


Рисунок 4. Схема презентации экзогенного антигена CD4⁺ Т-лимфоцитам. АПК — антигенпрезентирующая клетка; TCR — рецептор Т-лимфоцита. *Адаптировано авторами.*

пептидов (I класс — эндогенных, II класс — экзогенных), прошедших процессинг [1]. При этом молекулы HLA I класса презентуют пептиды CD8⁺ Т-лимфоцитам (рис. 3), а II класса — CD4⁺ Т-лимфоцитам (рис. 4) [5]. Таким образом, гены системы HLA играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы.

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Патологическая активация иммунной системы у пациентов с генетической предрасположенностью (в том числе определяемой генами HLA) может приводить к формированию аутоиммунных реакций, обуславливать развитие, влиять на тяжесть и прогноз неаутоиммунных заболеваний (таблица). В частности, определенные аллели генов системы HLA увеличивают риск развития аутоиммунных эндокринопатий: сахарного диабета 1 типа (СД1) [6], болезни Грейвса [7], аутоиммунного тиреоидита [7], первичной надпочечниковой недостаточности [8], идиопатического гипопаратиреоза [9], лимфоцитарного гипопаратиреоза [10], в том числе в составе аутоиммунных полиглангулярных синдромов [11]. Кроме того, обнаружена ассоциация аллелей HLA с риском развития неэндокринных аутоиммунных заболеваний: анкилозирующего спондилоартрита [1], ревматоидного артрита (РА) [12], системной красной волчанки [13], целиакии [1], рассеянного склероза [14]. Более того, при СД1 [15] определенные аллели HLA увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а при РА [16] — смерти от ССЗ. Также выявлена связь между гаплотипом HLA-DRB1*0101-DQA1*01-DQB1*05 и аллелем HLA-DRB1*0101 и острым инфарктом миокарда (вне зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска) [17]. Таким образом, гены системы HLA могут определять предрасположенность и к развитию патогенетически отличающихся неаутоиммунных заболеваний. В частности, некоторые аллели ассоциированы с неаутоиммунными эндокринопатиями, например, сахарным диабетом 2 типа (СД2) [18]; более высоким индексом массы тела (ИМТ) [19]. Кроме того, обнаружена высокая частота носительства аллеля HLA-DRB1*04 у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы по сравнению со здоровой когортой [20]. Вариативность генов главного комплекса гистосовместимости также может быть ассоциирована с развитием других новообразований: рака шейки матки [21], желудка [22], а также играть роль в определении прогноза при раке легких [23] и меланоме кожи [24].

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ СИСТЕМЫ HLA С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЗВАННЫМИ ВИРУСАМИ СЕМЕЙСТВА КОРОНАВИРУСОВ

Учитывая, что молекулы HLA обеспечивают презентацию антигенов, в том числе различных возбудителей, локусы главного комплекса гистосовместимости являются кандидатами для определения генетической предрасположенности к инфекционным заболеваниям [25]. Существует даже гипотеза, что полиморфизм генов HLA обусловлен эпидемиями инфекционных заболеваний, приводящими к селекции аллелей с различной пептидсвязывающей способностью [2]. При этом не исключается, что в условиях окружающей среды с множеством возбудителей гетерозиготы с различными молекулами HLA являются более приспособленными к формированию иммунного ответа по сравнению с гомозиготами [26].

Так, известно, что с предрасположенностью к гриппу H1N1 ассоциированы HLA-A*11, HLA-B*35 и HLA-DRB1*10 [25], а при ВИЧ-1 у носителей HLA-A*02:05 снижен риск сероконверсии. Также предполагается, что различные генотипы HLA по-разному индуцируют Т-клеточно-опосредованный противовирусный ответ, что влияет на течение заболевания. Например, определенные аллели HLA ассоциированы с увеличением степени тяжести вторичной формы инфекции Денге среди этнических тайцев [27].

В настоящее время в условиях пандемии инфекции, вызванной вирусом семейства коронавирусов — SARS-CoV-2 (COVID-19), представляется актуальным поиск генетических факторов, определяющих тяжесть данного заболевания. С целью систематизации современных данных по этому вопросу мы провели анализ публикаций, найденных в базах данных Pubmed, в которых встречались термины «HLA», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «SARS-CoV-1».

Как известно, при COVID-19 может отмечаться бессимптомное носительство [28], а спектр клинических проявлений варьирует от легкого (приблизительно у 80% инфицированных [27]) до тяжелого течения с развитием полиорганной недостаточности, вызванной гиперпродукцией цитокинов («цитокиновый шторм») [29]. Пожилой возраст и сопутствующие заболевания, включая эндокринные [30], сердечно-сосудистые и легочные заболевания, ассоциированы с увеличением степени тяжести заболевания и смертности от COVID-19. Индивидуальные генетические вариации, влияющие на функционирование иммунной системы, могут помочь объяснить

Таблица. Аллели генов системы HLA, предрасполагающие к развитию различных заболеваний [1, 6–27, 32].

Заболевание	Предрасполагающие аллели
Аутоиммунные эндокринные заболевания	
Сахарный диабет 1 типа	HLA-A24, -B8, -B18, -B60, -B62
Болезнь Грейвса	HLA-DR3
Аутоиммунный тиреоидит	HLA-DR3, -DR4, -DQw7
Первичная надпочечниковая недостаточность	HLA-DRB1*0403, -DR3-DQ2, -DQB1*0302-DRB1*0404
Идиопатический гипопаратиреоз	HLA-DRB1*01, -DRB1*09
Лимфоцитарный гипопизит	HLA-DQ8, -DR53
Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых	HLA-DRB1*04-DQB1*0302, -DRB1*03-DQB1*0201
Неэндокринные аутоиммунные заболевания	
Анкилозирующий спондилоартрит	HLA-B27
Ревматоидный артрит	HLA-DRB1*04:01, -DRB1*04:04, -DRB1*01:01, -DRB1*10:01, -DRB1*04:05, -DRB1*14:02
Системная красная волчанка	HLA-DR3, -DR15
Целиакия	HLA-DQB1*02
Рассеянный склероз	HLA-DRB1*15:01
Сердечно-сосудистые заболевания	
Сердечно-сосудистые заболевания при сахарном диабете 1 типа	HLA-(DR1/10)-DQB1*05:01, -(DR1/10)-DQB1*05:01/DRB1*04:01-DQB1*03:02
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите	HLA-DRB1*01/*04
Острый инфаркт миокарда	HLA-DRB1*0101-DQA1*01-DQB1*05, -DRB1*0101
Неаутоиммунные эндокринные заболевания	
Сахарный диабет 2 типа	HLA-DRB1*04:01:01, -DRB1*07:01:01, -DRB1*04:01:01-DQB1*03:02, -DRB1*07:01:01-DQB1*02:01, -DRB1*07:01:01-DQB1*05:01:01, -DRB1*15:01:01-DQB1*06:01:01
Высокий индекс массы тела	HLA-B*07, -DRB1*07, -DRB1*12 ¹
Папиллярный рак щитовидной железы	HLA-DRB1*04
Злокачественные новообразования неэндокринной природы	
Рак шейки матки	HLA-A*01:01
Рак желудка	HLA-DRB1*1601
Рак легких (<i>неблагоприятный прогноз</i>)	HLA-A24(9), -B53, -B63(15), -B64(14), -B65(14), -CW5
Меланома кожи (<i>неблагоприятный прогноз</i>)	HLA-B*50, -DRB1*12
Инфекционные заболевания	
Грипп H1N1	HLA-A*11, -B*35 -DRB1*10
Вторичная инфекция денге (тяжелые формы)	HLA-A*02:07, -B*51
SARS-CoV-1	HLA-B*4601, -B*07:03, -C*08:01, -DRB1*12:02
SARS-CoV-2	HLA-B*46:01, -A*25:01, -C*01:02

¹ Представлены аллели с наибольшей корреляционной связью

различный ответ на вирусную инфекцию в популяции. Кроме того, предполагается наличие связи между встречаемостью определенных аллелей в разных странах с напряженностью эпидемиологической ситуации в этих регионах.

Таким образом, определение влияния вариаций генов HLA на течение COVID-19 может помочь идентифицировать индивидуумов с более высоким риском тяжелых форм заболевания [27]. Также крайне актуален поиск локусов HLA, ассоциированных с формированием протективного иммунитета при этом заболевании [25, 27]. Данная информация имеет крайне важное значение для: 1) разработки стратегий лечения пациентов, 2) определения эффективности вакцинации у отдельных лиц в популяции, 3) подбора команды специалистов для работы с больными COVID-19 [25]. Некоторые авторы даже предлагают одновременно проводить HLA-типирование и тестирование на COVID-19, а также вакцинировать в первую очередь лиц высокой группы риска в соответствии с данными генетического исследования [27].

В этой связи большой интерес представляет работа Nguyen A. и соавт. ([27] 2020 г.), которые выполнили анализ *in silico* по определению аффинности 145 генотипов HLA-A, -B и -C ко всем пептидам SARS-CoV-2. Далее авторы изучили потенциал к перекрестному защитному иммунитету после предшествующей экспозиции с 4 человеческими коронавирусами. Ученые обнаружили, что HLA-B*46:01 обладает наименьшей прогнозируемой связывающей способностью с пептидами SARS-CoV-2. Так, HLA-B*46:01 связывается с наименьшим (из 32,257 проанализированных) числом пептидов SARS-CoV-2. Таким образом, носители данных аллелей могут быть отнесены к особо уязвимым группам с развитием тяжелых клинических проявлений заболевания. К другим аллелям с низкой прогнозируемой связывающей способностью относятся: HLA-A*25:01 и HLA-C*01:02. Напротив, HLA-B*15:03 продемонстрировал наибольшую способность презентировать пептиды SARS-CoV-2, которые являются общими для человеческих коронавирусов, что предполагает его способность обеспечить перекрестный защитный Т-клеточный иммунитет. К другим аллелям с высокой прогнозируемой связывающей способностью относятся: HLA-A*02:02 и HLA-C*12:03.

Необходимо отметить, что в данной работе [27] исследовались исключительно аллели генов HLA I класса. Действительно, молекулы MHC I класса обеспечивают презентацию CD8⁺ Т-лимфоцитам пептидов, которые образуются при распаде протеина вируса, синтезированного в клетке. Однако молекулы MHC II класса также играют важную роль в развитии противовирусного иммунитета. Так, при захвате внеклеточного вирусного протеина клеткой путем эндоцитоза происходит его деградация до пептидов и связывание с молекулами MHC II класса. Затем эти пептиды распознаются CD4⁺ Т-лимфоцитами [5]. Также ранее упоминалось о предрасположенности к гриппу H1N1 у носителей HLA-DRB1*10 [25]. Кроме того, обнаружено, что у американцев европейской расы некоторые генотипы HLA II класса (HLA-DQB1*03, DRB1*11 и DRB3*02) коррелируют с клиренсом вируса гепатита С. Точный механизм ассоциации

неизвестен, так как влияние данных генотипов HLA не обусловлено противовирусным CD4⁺ Т-клеточным ответом [31]. С учетом вышесказанного, мы считаем целесообразным изучение при COVID-19 также и аллелей генов HLA II класса.

Принимая во внимание структурное сходство (~50%) SARS-CoV-2 с другим представителем семейства коронавирусов — SARS-CoV-1, необходимо учитывать также результаты генетических исследований, выполненных на когорте пациентов, инфицированных данным вирусом. Инфекция, вызванная SARS-CoV-1, стала причиной эпидемии в странах Восточной Азии в 2002–2003 гг. Для определения аллелей HLA, предрасполагающих к развитию заболевания, было проведено несколько исследований. Необходимо отметить, что результаты данных исследований (иногда даже выполненные одними и теми же авторами через определенные промежутки времени) зачастую противоречат друг другу [26]. Так, в выборке Lin и соавт. ([32], 2003 г.) с тяжелым течением инфекции был ассоциирован аллель HLA-B*4601. Однако эти данные не были подтверждены другими учеными. Также результаты некоторых авторов предполагали, что предрасполагающими аллелями являются: HLA-B*07:03, -C*08:01 и -DRB1*12:02, в то время как протективными — HLA-C*15:02 и -DRB1*03:01 [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не исключается, что гиперактивация иммунитета, приводящая к развитию «цитокинового шторма», или «цитокинового каскада», определяется аллелями генов системы HLA. Учитывая более частое развитие тяжелых форм пневмоний у пациентов с отягощенным анамнезом (в том числе с эндокринопатиями), возможно, существуют общие предрасполагающие аллели при данных заболеваниях. С другой стороны, отсутствие тяжелых форм пневмоний у ряда пациентов с эндокринопатиями предполагает наличие у них неких протективных аллелей. С учетом вышесказанного, целесообразен поиск предрасполагающих и протективных аллелей HLA в отношении COVID-19, в том числе в контексте сопутствующих патологий и популяционных особенностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи осуществлена в рамках реализации научной программы, поддержанной Российским научным фондом (грант РНФ №17-75-30035).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация о вкладе каждого автора.

Трошина Е.А. — концепция и дизайн статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Юкина М.Ю. — сбор и обработка материалов, написание текста, редактирование рукописи; Нуралиева Н.Ф. — сбор и обработка материалов, написание текста, подготовка статьи к печати; Мокрышева Н.Г. — концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
2. Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al. Autoimmunity from bench to bedside. Bogota: El Rosario University Press. School of Medicine and Health Sciences, CREA; 2013. 856 p.
3. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*. 2009;54(1):15–39. doi: 10.1038/jhg.2008.5.
4. Mahdi BM. Introductory chapter: concept of human leukocyte antigen (HLA). In: Mahdi BM, editor. Human leukocyte antigen (HLA). IntechOpen; 2019. P. 1–8. doi: 10.5772/intechopen.83727.
5. Navarro JM, Perez-ruiz M. Antiviral Immunity. *Current Immunology Reviews*. 2011;7(1):19–24. doi: 10.2174/157339511794474244.
6. Sia C, Weinem M. The Role of HLA class I gene variation in autoimmune diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2005;2(2):97–109. doi: 10.1900/RDS.2005.2.97.
7. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun*. 2008;30(1-2):58–62. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.010.
8. Gombos Z, Hermann R, Kiviniemi M, et al. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(6):757–761. doi: 10.1530/EJE-07-0290.
9. Goswami R, Brown EM, Kochupillai N, et al. Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):9–18. doi: 10.1530/eje.0.1500009.
10. Heaney AP, Sumerel B, Rajalingam R, et al. HLA Markers DQ8 and DR53 are associated with lymphocytic hypophysitis and may aid in differential diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4092–4097. doi: 10.1210/jc.2015-2702.
11. Fourati H, Mahfoudh N, Abida O, et al. HLA-DRB1/DQB1 susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III in south of Tunisia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(3):232–238. doi: 10.1016/j.ando.2011.04.004.
12. Van Drongelen V, Holoshitz J. HLA-disease associations in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):363–376. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.003.
13. Xue K, Niu WQ, Cui Y. Association of HLA DR3 and HLA DR15 Polymorphisms with risk of systemic lupus erythematosus. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(23):2844–2851. doi: 10.4103/0366-6999.246058.
14. Stamatelou P, Anagnostouli M. HLA-genotype in multiple sclerosis: the role in disease onset, clinical course, cognitive status and response to treatment: a clear step towards personalized therapeutics. *Immunogenetics: Open Access*. 2017;2:116.
15. Söderlund J, Forsblom C, Ilonen J, et al. HLA class II is a factor in cardiovascular morbidity and mortality rates in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(11):2963–2969. doi: 10.1007/s00125-012-2670-6.
16. Farragher TM, Goodson NJ, Naseem H, et al. Association of the HLA-DRB1 gene with premature death, particularly from cardiovascular disease, in patients with rheumatoid arthritis and inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):359–369. doi: 10.1002/art.23149.
17. Lavant EH, Fredrikson GN, Melander O, et al. Weak associations between human leucocyte antigen genotype and acute myocardial infarction. *J Intern Med*. 2010;268(1):50–58. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02209.x.
18. Motala AA, Busson M, Al-harbi EM, et al. Susceptible and protective human leukocyte antigen class II alleles and haplotypes in Bahraini type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(1):213–217. doi: 10.1128/CDLI.12.1.213-217.2005.
19. Shen J, Guo T, Wang T, et al. HLA-B*07, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*12, and HLA-C*03:02 strongly associate with BMI: data from 1.3 million healthy Chinese adults. *Diabetes*. 2018;67(5):861–871. doi: 10.2337/db17-0852.
20. Amoli MM, Yazdani N, Amiri P, et al. HLA-DR association in papillary thyroid carcinoma. *Dis Markers*. 2010;28(1):49–53. doi: 10.3233/DMA-2010-0683.
21. Alifu M, Hu YH, Dong T, Wang RZ. HLA A*30:01 and HLA A*33:03 are the protective alleles while HLA A*01:01 serves as the susceptible gene for cervical cancer patients in Xinjiang, China. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(6):1266–1272. doi: 10.4103/0973-1482.199430.
22. Enroth H, Cullman I. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res*. 2001;61(6):2684–2689.
23. Ozbek N, Birinci A, Karaoglanoglu O, et al. HLA alleles and lung cancer in a Turkish population. *Ann Saudi Med*. 2004;24(2):106–111. doi: 10.5144/0256-4947.2004.106.
24. Dhall A, Patiyal S, Kaur H, et al. Computing skin cutaneous melanoma outcome from the HLA-Alleles and clinical characteristics. *Front Genet*. 2020;11:221. doi: 10.3389/fgene.2020.00221.
25. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
26. Sanchez-Mazas A. HLA Studies in the context of coronavirus outbreaks. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20248. doi: 10.4414/smww.2020.20248.
27. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol*. 2020;94(13):e00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
28. Hu Z, Chen W, Lin Y, Hu Z. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China*. 2020;63(5):706–711. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
29. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
30. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2–5. doi: 10.1007/s12020-020-02294-5.
31. Harris RA, Sugimoto K, Kaplan DE, et al. Human leukocyte antigen Class II associations with hepatitis C virus clearance and virus-specific CD4 T cell response among caucasians and African Americans. *Hepatology*. 2008;48(1):70–79. doi: 10.1002/hep.22287.
32. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet*. 2003;4:9. doi: 10.1186/1471-2350-4-9.

Рукопись получена: 05.06.2020. Одобрена к публикации: 22.07.2020. Опубликовано online: 28.09.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юкина Марина Юрьевна, к.м.н. [Marina Yu. Yukina, MD, PhD]; адрес: 117036 Москва, Россия, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8771-8300>; eLibrary SPIN: 4963-8340; e-mail: kuronova@yandex.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна [Nurana F. Nuralieva]; e-mail: Dr.NuralievaNF@yandex.ru;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>; eLibrary SPIN: 7373-2602

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: nm70@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875

ЦИТИРОВАТЬ:

Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19 // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №4. — С. 9–15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>

TO CITE THIS ARTICLE:

Troshina EA, Yukina MY, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):9–15. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12470>