

# HLA und Transplantation

V. Kiefel

9. August 2005

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>HLA-Antigensystem</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Struktur des HLA-Genkomplexes, Nomenklatur</b>	<b>3</b>
2.1	HLA-Klasse I-Antigene . . . . .	3
2.2	HLA-Klasse II-Antigene . . . . .	5
2.3	Nomenklatur der HLA-Antigene . . . . .	8
<b>3</b>	<b>Hinweise auf die Funktion von HLA-Antigenen</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>Klinische Bedeutung von HLA-Antigenen, HLA-Antikörpern</b>	<b>8</b>
4.1	Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen . . . . .	8
4.2	Transfusionen, Transplantationen . . . . .	9
<b>5</b>	<b>Techniken zum Nachweis von HLA-Antikörpern, HLA-Typisierung</b>	<b>11</b>
5.1	Fragestellungen für immungenetische Untersuchungen . . . . .	11
5.2	Untersuchungstechniken . . . . .	11
5.3	Befundung . . . . .	12
5.3.1	Antigenbestimmung . . . . .	12
5.3.2	Analyse der Spezifität von HLA-Antikörpern . . . . .	12
<b>6</b>	<b>Übersichten: Gegenwärtig anerkannte HLA-Antigene</b>	<b>16</b>
6.1	HLA-Klasse I-Antigene . . . . .	16
6.2	HLA-DR-Antigene . . . . .	17
6.3	HLA-DP-Antigene . . . . .	18
6.4	HLA-DQ-Antigene . . . . .	18
<b>7</b>	<b>Antigenfrequenzen</b>	<b>20</b>

Adresse des Autors:  
Prof. Dr. med. Volker Kiefel  
volker.kiefel@med.uni-rostock.de  
Abteilung für Transfusionsmedizin  
Ernst-Heydemann-Str. 6  
D-18057 Rostock

Dieses Manuskript kann unter Angabe des URL <a href="http://www.tmed.med.uni-rostock.de/hla.pdf">www.tmed.med.uni-rostock.de/hla.pdf</a> zitiert werden. Hier findet sich auch die aktualisierte Version.
---

### **Wichtiger Hinweis**

Obwohl sich der Autor bei der Zusammenstellung dieses Manuskripts darum bemüht hat, ausschließlich korrekte Angaben zu ermitteln und mitzuteilen, kann **keine Gewähr für die Richtigkeit der in diesem Skript enthaltenen Informationen** übernommen werden. Jeder Leser ist angehalten, durch Prüfung von Beipackzetteln z. B. von Laborreagenzien, Produktinformationen und durch das Studium der aktuellen Fachliteratur die in diesem Skript enthaltenen Angaben zu überprüfen. Für die **Mitteilung von Fehlern oder Ungenauigkeiten** ist der Autor dankbar.

## 1 HLA-Antigensystem

HLA-Moleküle haben einerseits eine bedeutende Funktion im Rahmen der Vorgänge bei der Immunisierung gegen körperfremde Strukturen, andererseits spielen sie eine wichtige Rolle als Alloantigene im Zusammenhang mit Transfusionen, so sind die häufigsten gegen Thrombozyten gerichteten Antikörper gegen HLA Klasse I Antigene gerichtet.

Ihre wesentlichste Bedeutung in der praktischen Medizin haben HLA-Antigene als "Gewebeverträglichkeitsmerkmale" bei Transplantationen gewonnen. Dausset entdeckte 1958 einen ersten Antikörper gegen ein Antigen ("Mac"), das heute als HLA-A2 bezeichnet wird, im Blut von polytransfunden Patienten. In der Folgezeit wurde ein Fülle von Antigenen des MHC<sup>1</sup> entdeckt. Als "Werkzeuge" beim Nachweis von Merkmalen des MHC dienten hierzu meist Alloantikörper in Seren von Frauen nach Schwangerschaften sowie Seren alloimmunisierter Patienten nach Transfusionen.

Übersichten zum HLA-System finden sich in [7, 15, 16, 19, 20], weitergehende Darstellungen [2, 4, 17, 23]

## 2 Struktur des HLA-Genkomplexes, Nomenklatur

Die Gene, die für die Produkte der HLA-Alloantigene kodieren, liegen eng benachbart auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Dieser Abschnitt wird auch als Haupthistokompatibilitätskomplex bezeichnet (Abb. 2, nach [17]).

### 2.1 HLA-Klasse I-Antigene

HLA-Klasse I-Antigene (HLA-A, B, C, Abb. 1) bestehen aus einer schweren Kette von 44 kDa, an die nicht-kovalent  $\beta_2$ -Mikroglobulin angelagert ist. Der extrazelluläre Anteil der  $\alpha$ -Kette besteht aus drei Domänen, von denen die äußersten beiden die durch die Aminosäuresequenz determinierten alloantigenen Determinanten tragen. Der räumliche Aufbau der HLA-Klasse I-Antigene ist inzwischen durch kristallographische Untersuchungen aufgeklärt: Die beiden äußeren Domänen bilden eine Rinne, in die die Peptide passen, die von den MHC-Molekülen "präsentiert" werden. Bei den Genloci der HLA-A-, B-, C-Antigene liegt ein ausgeprägter Polymorphismus vor. Die z. Zt.<sup>2</sup> anerkannten Antigene sind in 6.1 aufgeführt.

Es gibt *supertypische* Merkmale, die von Antikörpern mit einem „breiten“ Bindungsspektrum (einer allgemeinen Spezifität) erkannt werden und solche Merkmale, die durch Seren mit individueller Spezifität erkannt werden (Tabellen 1, 2). Dies ist dadurch zu erklären, daß HLA-A, B, C-Antigene mehrere Determinanten tragen. So kann ein HLA-A9 tragendes HLA Klasse I-Molekül entweder für das Antigen HLA-A23 oder für HLA-A24 charakteristische Determinanten tragen. (s. Tabelle 1). Vor allem zwischen Alloantigenen innerhalb einzelner Genorte kommen zahlreiche Kreuzreaktionen vor. Solche Antigengruppen, gegen die besonders häufig kreuzreakierende Antikörper gebildet werden, werden auch in "kreuzreagierenden Gruppen" [9, 27] (CREG<sup>3</sup>) zusammengefaßt (Tabelle 3, nach [21]). Die Merkmale Bw4 und Bw6 sind Determinanten, die auf allen B-Antigenen und einigen A-Antigenen nachweisbar sind. Dabei ist in der Regel entweder Bw4 oder Bw6 auf allen HLA-B-kodierten schweren Ketten der HLA-Klasse I-Antigene nachweisbar. Außerdem ist Bw4 auf den Produkten von HLA-A9, A25 und A32 nachweisbar. Die wichtigsten HLA-B Assoziationen mit Bw4, Bw6 sind in der Tabelle 4 ausgeführt. Beispiele: die HLA-B-Antigene B5, B49, B63 sind mit HLA-Bw4 assoziiert, HLA-B7, B48 und B64 mit HLA-Bw6.

Von den beschriebenen **Bw4/Bw6-Assoziationen** gibt es **seltene Abweichungen**:

- Die Antigene B\*0802 und B\*0803 weisen ein Bw4-Epitop auf (die meisten B\*08-Allele tragen ein Bw6-Epitop) [30].

<sup>1</sup>engl.: major histocompatibility complex (Haupthistokompatibilitätskomplex)

<sup>2</sup>Dezember 1998, aktualisiert anhand der Angaben von [29, 30]

<sup>3</sup>crossreactive groups

## *HLA und Transplantation*

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
A1	
A2	
A203	
A210	
A3	
A9	A23, A24
A10	A25, A26, A34, A66
A11	
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74
A28	A68, A69
A36	
A43	
A80	
<hr/>	
Cw1	
Cw2	
Cw3	Cw9, Cw10
Cw4	
Cw5	
Cw6	
Cw7	
Cw8	

Tabelle 1: Serologisch definierte HLA-A und HLA-C-Antigene

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
B5	B51, B52
B7	
B703	
B8	
B12	B44, B45
B13	
B14	B64, B65
B15	B62, B63, B75, B76, B77
B16	B38, B39
B17	B57, B58
B18	
B21	B49, B50
B22	B54, B55, B56
B27	
B2708	
B35	
B37	
B3901	
B3902	
B40	B60, B61
B4005	
B41	
B42	
B46	
B47	
B48	
B5102	
B5103	
B53	
B59	
B67	
B70	B71, B72
B73	
B78	
B81	
<hr/>	
Bw4	
Bw6	

Tabelle 2: Serologisch definierte HLA-B-Antigene

- In der B47-Gruppe weist B\*4703 Bw4- und Bw6-Antigenität auf [6,32], in B4702 findet sich die Bw6-Sequenz.
- In den Sequenzen zu B\*4013 und B\*4019 wurde die Bw4-Sequenz gefunden, das entsprechende Epitop wurde allerdings noch nicht bestätigt (zit. in [32]).
- Voorter et al. identifizierten Bw4 auf B\*1809 und B\*5607 [32].
- Das Antigen B\*2712 wird von Anti-B27 Seren nicht erkannt, allerdings reagieren Anti-Bw4-Seren mit diesem Antigen [13]. Auch B\*2708 trägt ein Bw6-Epitop [30].

Enge Assoziationen finden sich zwischen Merkmalen des HLA-B und HLA-C-Locus (Tabelle 5 [20]).

## 2.2 HLA-Klasse II-Antigene

HLA-Klasse II-Antigene (Abb. 1) bestehen ebenfalls aus zwei Polypeptidketten, einer schweren  $\alpha$ -Kette (33 kDa) und einer leichten  $\beta$ -Kette (29 kDa). Es werden im Bereich der für HLA-Klasse II kodierenden Genabschnitte die Subregionen HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP (Abb.3) unterschieden. Die komplexe chromosomale Organisation der HLA-DR-Gene (Abb. 4) ist durch ein Nebeneinander von exprimierten Genen und sogenannten Pseudogenen gekennzeichnet. Die "eigentlichen" DR-Antigene (1-18, s. 6.2) sind mit dem Polymorphismus der DRB1-Kette assoziiert, die als Heterodimer mit DRA angetroffen wird.

Auch bei den DR-Antigenen gibt es breitere, ursprünglich immunologisch definierte Spezifitäten (z. B DR2), denen nach der neueren numerischen Nomenklatur die Merkmale DRB1\*1501 . . . DRB1\*1506 entsprechen. Die Ketten DRB5, DRB3, DRB4 bilden zusammen mit DRA Heterodimere, die die Antigene DR51, DR52 bzw. DR53 exprimieren (Abb. 4).

Es bestehen starke Assoziationen zwischen den Antigenen DR51, DR52 und DR53 einerseits und den DRB1-Allelen andererseits (Abb. 4, Tab. 8 [19]). Von den in der Tabelle 8 beschriebenen Assoziationen gibt es einige Ausnahmen (eine Zusammenfassung findet sich in der Einleitung von [33]):

- Einige Individuen mit DR1 (DRB1\*01) weisen ein exprimiertes DRB5-Gen auf [33].
- Gelegentlich ist DR15 nicht mit einem DRB5\* gekoppelt [33].
- Manchmal fallen Null-Allele von HLA-Klasse II Antigenen in bestimmten Haplotypen dadurch auf, daß serologische Reaktionen „ausbleiben“, die man aufgrund von Kopplungsungleichgewichten bei Antigenbestimmungen erwarten würde. Ein Beispiel dafür ist das Allel DRB4\*0103102N, das meist bei Personen mit dem Haplotyp DR7-DQ9 gefunden wurde (Ausnahmen wurden von Voorter et al. [33] beschrieben). Das Antigen DR53 kann in diesen Fällen serologisch (erwartet aufgrund der üblichen Kopplung mit DR7, s. Tabelle 8) nicht nachgewiesen werden.
- In einer deutschen Familie wurde ein Haplotyp identifiziert, der DRB1\*0801 und DRB3\*0202 trägt [5] (normalerweise ist DRB1\*08 nicht mit DRB3\*, DRB4\* oder DRB5\* gekoppelt).

Zur Vervollständigung der Darstellung der HLA Klasse II-Antigene sei noch auf die Listen der z. Zt. akzeptierten DP- und DQ-Antigene verwiesen (6.3, 6.4, Tabelle 7) Die ausgeprägten Kopplungsungleichgewichte (s. u.) zwischen HLA-DR und HLA-DQ sind in Tabelle 9 aufgeführt, nach [20]. Eine Tabelle mit Häufigkeiten von HLA-Haplotypen (Klasse I/II-Antigene) (Kopplungsgruppen) bei verschiedenen ethnischen Gruppen wird von Mori et al. angegeben [22].

**Kopplungsungleichgewicht bei HLA-Antigenen:** Man kann ein Kopplungsungleichgewicht anhand der Differenz zwischen beobachteter und erwarteter Allelhäufigkeit quantifizieren. Zur Illustration ein Beispiel: Die HLA-Antigene HLA-B8 und HLA-DR3 werden bei Weißen mit Häufigkeiten von 0.09 und 0.12 festgestellt. Wenn ein positives Kopplungsungleichgewicht nicht bestünde, würde man den Haplotyp B8-DR3 mit einer Häufigkeit erwarten, die dem Produkt der Häufigkeiten der Gene entspräche ( $0.09 \times 0.12 = 0.0108$ ). Die beobachtete Häufigkeit liegt deutlich darüber, bei 0.074%. Die Differenz  $\Delta$  von 0.0632 spiegelt dabei das Ausmaß des Kopplungsungleichgewichts wider.

HLA und Transplantation

CREG	Assoziierte Genprodukte
1C	A1, 3, 9, 10, 11, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 43
2C	A2, 28, 9, B17
28C	A28, 33, 34, 26
5C	B5, 53, 35, 18, 70, 15, 17, 21
12C	B12, 21, 40, 13, 41
7C	B7, 22, 27, 40, 13, 42, 47, 48
22C	B22, 16, 67, 42
8C	B8, 14, 18, 59, 16, 51

Tabelle 3: Wichtige kreuzreagierende Gruppen der HLA-A und HLA-B Antigene

HLA-Bw4	HLA-Bw6	B41	B58(17)	B77	B76(15)
B5		B42	B59		
	B7	B44(12)			B78
	B8	B45(12)			B81
B13		B46			
	B14	B47			
B17		B48	B63(15)	A9	
	B18	B49(21)		A23(9)	
	B22	B51(5)		A24(9)	
B27		B52(5)		A25(10)	
	B35	B53		A2403	
B37		B54(22)		A32(19)	
B38(16)	B39(16)	B55(22)			
	B40	B56(22)			
		B57(17)			
			B60(40)		
			B61(40)		
			B62(15)		
			B64(14)		
			B65(14)		
			B67		
			B70		
			B71(70)		
			B72(70)		
			B73		
			B75(15)		

Tabelle 4: Zuordnung der „breit“ reagierenden Determinanten Bw4 und Bw6 zu HLA-B Antigenen und einigen HLA-A Antigenen

B27, Cw1
B51, Cw1
B56, Cw1
B27, Cw2
B61, Cw2
B55, Cw3
B60, Cw3
B62, Cw3
B35, Cw4
B53, Cw4
B18, Cw5
B44, Cw5
B13, Cw6
B37, Cw6
B45, Cw6
B47, Cw6
B50, Cw6
B57, Cw6
B7, Cw7
B8, Cw7
B49, Cw7
B64, Cw8
B65, Cw8

Tabelle 5: HLA-B/C-Assoziationen bei Weißen

## HLA und Transplantation

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DR1	
DR103	
DR2	DR15, DR16
DR3	DR17, DR18
DR4	
DR5	DR11, DR12
DR6	DR13, DR14
DR7	
DR8	
DR9	
DR10	
DR1403	
DR1404	
DR51	
DR52	
DR53	

Tabelle 6: Serologisch definierte HLA-DR-Antigene

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DQ1	DQ5, DQ6
DQ2	
DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
DQ4	

Tabelle 7: HLA-DQ-Antigene

DR51 (DRB5*)	DR15, DR16
DR52 (DRB3*)	DR11, DR12, DR13, DR14, DR1403, DR1404, DR17, DR18
DR53 (DRB4*)	DR4, DR7, DR9
(keine)	DR1, DR8, DR10

Tabelle 8: Assoziationen innerhalb der DR-Subregion bei Weißen

DQ	assoziierte DR-Antigene
DQ1	DR1, DR2, DR6, DR10
DQ2	DR7, DR17
DQ3	DR5, DR9, DR4 (meist)
DQ4	DR8, DR4 (selten)

Tabelle 9: Assoziationen zwischen DR und DQ-Antigenen

Nomenklatur-Beispiel	Bedeutung
HLA	HLA Region, Präfix für eine Allelbezeichnung
HLA-DRB1	HLA-Locus
HLA-B*08	Gruppe von HLA Allelen, die für das B8-Antigen kodieren
HLA-B*0801	Ein spezifisches HLA-Allel
HLA-DQB1*030201, HLA-DQB1*030202	Allele, die sich durch synonyme Mutationen unterscheiden
HLA-A*0104N	Ein Null-Allel (nicht exprimiert)
HLA-A*3014L	Ein Allel mit stark verminderter Expression

Tabelle 10: Prinzip der Nomenklatur von HLA-Allelen

## 2.3 Nomenklatur der HLA-Antigene

Die Benennung der HLA-Antigene und von HLA-Allelen erfolgt wegen des unterschiedlichen Informationsgehalts der Resultate immunologischer Methoden (Bindung von Antikörpern, zelluläre Methoden) und von Sequenzdaten "zweigleisig": so entsprechen in der immunologisch entstandenen Nomenklatur dem Antigen HLA-B8 die genetisch (auf der Grundlage der DNA-Sequenzen) definierten Merkmale B\*0801 und B\*0802 [18]. Dabei steht B für den Genort, 08 für das Hauptmerkmal und 01 oder 02 für die auf DNA-Ebene definierten Untermerkmale (Tabelle 10). Eine fünfte und sechste Ziffer wird zur Bezeichnung von Allelen angehängt, wenn eine "stumme" Mutation vorliegt, die nicht zu einer Veränderung der Aminosäuresequenz führt ("synonyme Mutationen"), (Beispiel: DQB1\*030201 und DQB1\*030202). Ein nicht exprimiertes Allel ("Null-Allel") wird mit einem angehängten N gekennzeichnet (Beispiel: A\*0104N). Allele, die stark vermindert exprimiert sind, werden einem angehängten L gekennzeichnet [3], z. B. A\*3014L. Die Zuordnung von serologisch definierten Antigenen und Allelen findet [28–30] sich in den Tabellen des Abschnitts 6.1.

## 3 Hinweise auf die Funktion von HLA-Antigenen

MHC-Genprodukte fallen durch ihre außerordentlich ausgeprägte Vielgestaltigkeit (multiple Allelie) auf. Sie sind vermutlich entstanden, um Rezeptoren zu steuern, die bei der Erkennung unterschiedlicher antigener Determinanten eine Rolle spielen. Für die Einbeziehung von Genprodukten des HLA-Systems in die Immunantwort sprechen Befunde, nach denen Helfer-T-Lymphozyten nach Zusatz von Antigenen nur dann proliferieren, wenn diese Fremdsubstanzen durch Monozyten präsentiert werden, die mindestens ein HLA-Klasse II-Genprodukt mit den CD4(+)-T-Lymphozyten gemeinsam besitzen. Weiter können gegen zellgebundene Viren oder Haptene sensibilisierte CD8(+)-T-Lymphozyten Zielzellen nur dann lysieren, wenn sie ein HLA-Klasse I-Merkmal gemeinsam mit den Effektorzellen aufweisen. Beide Phänomene werden unter dem Schlagwort der *MHC-Restriktion der Immunantwort* zusammengefaßt.

Es wird allgemein unterstellt, daß in den beschriebenen Funktionen der MHC-Produkte z. B. im Rahmen der Infektabwehr eine Ursache für die Entstehung des komplexen Polymorphismus des menschlichen MHC liegt. Bei Vorhandensein einer großen Zahl von Varianten kann damit gerechnet werden, daß die Gesamtheit der Individuen einer Species besser gegen Krankheitserreger geschützt ist, da so in der Population mit größerer Wahrscheinlichkeit einige Varianten von HLA-Antigenen vorkommen, die Bestandteile pathogene Erreger besonders effizient den immunkompetenten Zellen des jeweils betroffenen Individuums präsentieren können.

## 4 Klinische Bedeutung von HLA-Antigenen, HLA-Antikörpern

### 4.1 Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen

Es wird unterstellt, daß die biologischen Funktionen des MHC auch in statistischen Assoziationen zwischen HLA-Faktoren und Krankheiten zum Ausdruck kommen [34]. So ist schon lange bekannt, daß Personen,



HLA-B27 tragen, ein etwa 80–90 mal größeres Risiko aufweisen, an einem M. Bechterew zu erkranken.

Bei der epidemiologischen Analyse solcher Zusammenhänge zwischen genetischen Markern und von einer Krankheit betroffenen Individuen (Tabelle 11) dient neben einer Reihe weiterer Maßzahlen die *Odds Ratio* als Näherungswert des relativen Risikos<sup>4</sup>:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (1)$$

Einige der bereits länger bekannten Assoziationen zwischen HLA-Antigenen und Erkrankungen sind in der Tabelle 12 aufgeführt.

## 4.2 Transfusionen, Transplantationen

Die große Bedeutung einer guten Übereinstimmung von HLA-Antigenen bei *Nierentransplantationen* ist mittlerweile gut belegt [24], dabei sollten in erster Linie HLA-DR und dann HLA-B und HLA-A bei der Auswahl von Spenderorganen für Patienten berücksichtigt werden. Besonders ausgeprägt ist der Nutzen einer vorherigen HLA-gemäßen Auswahl bei vorimmunisierten Patienten.

Aus praktischen Gründen muß auf eine HLA-Zuordnung bei *Herztransplantationen* wegen der kurzen kalten Ischämiezeit in der Regel verzichtet werden. Dennoch zeigen retrospektive Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen HLA-*match* und der Überlebenszeit.

Bei *Lebertransplantationen* scheint der Einfluß der HLA-Übereinstimmung bei der Ersttransplantation eher gering zu sein, bei Retransplantationen scheint ein HLA-*Matching* jedoch einen Einfluß auf das Transplantatüberleben zu haben.

Eine überragende Bedeutung hat die Berücksichtigung der HLA-Antigene bei allogenen *Knochenmark- und Stammzelltransplantationen*. Hier wird der Spender bezüglich der HLA-A, B-Antigene (serologische Auflösung einschließlich “splits”) und der Klasse II-Antigene DRB1 in der (feinen) Auflösung der DNA-basierten Typisierung ausgewählt. Während bei der Transplantation solider Organe durch eine sorgfältige Auswahl vor allem das Risiko einer **Transplantatabstoßung** ausgeschaltet werden soll<sup>5</sup>, kann es nach der Transplantation hämatopoetischer Zellen auch zu einer “Graft versus Host-Reaktion”<sup>6</sup> kommen, wenn transplantierte T-Zellen in der “fremden” Umgebung stimuliert werden. Kürzlich wurden Empfehlungen zur immungenetischen Spenderauswahl publiziert [26]. Diese sind erforderlich, da es nicht für alle potentiellen Empfänger von Knochenmarkstransplantaten einen HLA-identischen Spender gibt und deshalb gelegentlich nicht hundertprozentig identische Knochenmarkspender akzeptiert werden müssen. Bei der Suche beginnt man zunächst bei den unmittelbaren Verwandten<sup>7</sup>, wenn dort kein geeigneter Spender gefunden wird, setzt man die Suche unter den Blutsverwandten der erweiterten Familie<sup>8</sup> fort, schließlich greift man auf unverwandte Spender zurück, die von Spenderorganisationen bereitgestellt werden<sup>9</sup>.

Bei der Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen haben die Merkmale des HLA-Antigenkomplexes eindeutig Vorrang vor den ABO-Blutgruppenmerkmalen. Daraus folgt, daß ABO- und Rh(D)-ungleiche Transplantationen von Blutstammzellen stattfinden (müssen). Bei ABO-ungleich transplantierten Patienten ändert sich die Blutgruppe, wenn die Erythrozyten des Patienten aufgrund der natürlichen Alterung allmählich verschwinden und die Blutzellen des Transplantats in zunehmendem Anteil in der Zirkulation angetroffen werden. Bei der serologischen Untersuchung von Blutproben solcher Patienten beobachtet man dann sogenannte Mischfeldagglutinationen.

Beobachtungen bei weitestgehend HLA-ident mit hämatopoetischen Stammzellen transplantierten Patien-

<sup>4</sup>RR: relative risk

<sup>5</sup>d. h. eine Alloimmunreaktion in “host versus graft”-Richtung

<sup>6</sup>GvHR

<sup>7</sup>“core family donor search”: CFDS

<sup>8</sup>“extended family donor search: EMDS”

<sup>9</sup>“unrelated marrow donor search: UMDS”

HLA und Transplantation

	Marker positiv	Marker negativ
Patitenten (erkrankt)	a	b
Kontrollpersonen (nicht erkrankt)	c	d

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen Auftreten von Erkrankungen in Abhängigkeit von Risikofaktoren

Erkrankung	Merkmal	RR
Birdshot Chorioretinopathie	A29	224.3
Idiopathische Hämochromatose	A3	8.2
M. Bechterew	B27	87.4
M. Reiter	B27	37.0
Chron. Hepatitis B	B35	5.0
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Narkolepsie	DQB1*0602	> 100 [25]
Goodpasture Syndrom	DR2	15-9
Systemischer Lupus Erythematodes	DR3	5.8
Sjögren/Sicca-Syndrom	DR3	9.7
Idiopathischer M. Addison	DR3	9.3
Hereditäre IgA-Defizienz	DR3	17.0
Typ I Diabetes mellitus	DR4	6.4
	DR3	3.3
Rheumatoide Arthritis	DR4	4.2
Felty-Syndrom	DR4	76.0
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4
Perniziöse Anämie	DR5	5.4
HPA-1a-Immunsierung (Thrombozyten)	DRB3*0101	24.9
HPA-5b-Immunsierung (Thrombozyten)	DR6	

Tabelle 12: HLA-Krankheitsassoziationen, RR *relative risk*

ten legen die Vermutung nahe, das es außer den Merkmalen des “MHC” noch weitere Histokompatibilitätsantigene gibt, die einen Einfluß auf das “Angehen” des Transplantats haben können oder für eine GvHR verantwortlich sein können. Solche Antigene werden als “**Minor-Histokompatibilitätsantigene**” bezeichnet. Folgende Strukturen der Zellmembranen werden gegenwärtig diskutiert: Das Merkmal **HA-1** [12], ein Y-chromosomal vererbtes Merkmal **H-Y** und **CD31** ein Adhäsionsmolekül, bei dem kürzlich ein Polymorphismus entdeckt wurde, der in Zusammenhang mit GvHR gebracht wurde [1].

## 5 Techniken zum Nachweis von HLA-Antikörpern, HLA-Typisierung

### 5.1 Fragestellungen für immungenetische Untersuchungen

Je nach klinischer Fragestellung werden im HLA-immunologischen Labor unterschiedliche Sachverhalte untersucht. Bei Patienten, die nach Substitution mit Thrombozyten keinen adäquaten Transfusionserfolg zeigen oder die auf nach Gabe zellulärer Blutprodukte febrile Transfusionsreaktionen entwickeln und bei Patienten, bei denen eine Transplantation (z. B. Niere) bevorsteht, werden Antikörper gegen HLA-Klasse I-Antigene bestimmt, um beispielsweise die Notwendigkeit HLA-ausgewählter Thrombozytenkonzentrate zu klären. Nach Auswahl eines geeigneten Spenders für eine Transfusion oder Transplantation wird die Verträglichkeit in einer sogenannten *Crossmatch-Untersuchung* überprüft. Das wichtigste serologische Verfahren zum Nachweis von Antikörpern gegen HLA-Antigene ist der *lymphozytotoxische Test* [31]. Er beruht darauf, daß HLA-Antikörper nach Bindung an Lymphozyten Komplement aktivieren können.

### 5.2 Untersuchungstechniken

Das Prinzip des ursprünglich von Terasaki beschriebenen **lymphozytotoxischen Tests**: Lymphozyten werden mit Hilfe eines Dichtegradienten aus antikoaguliertem Blut gewonnen. Das antikörperhaltige Serum wird zu den Lymphozyten hinzugegeben (nachdem es 30 Minuten bei 56 °C erhitzt wurde, um die noch im Serum vorhandene Komplementaktivität zu inaktivieren). Nach der Bindung der Antikörper an die Lymphozyten wird Kaninchenkomplement hinzupipettiert. An die Lymphozyten gebundene Antikörper aktivieren das Komplement, wodurch diese dann durchlöchert werden. Dies wird sichtbar gemacht, indem ein Farbstoff, z. B. Eosin hinzupipettiert wird. In die beschädigten Lymphozyten dringt der Farbstoff dann ein, so daß diese dann bei Ablesung im Phasenkontrastmikroskop dunkler erscheinen.

**HLA-Antikörperscreening** und die Differenzierung von HLA-Antikörperspezifitäten wird häufig mit dem lymphozytotoxischen Test durchgeführt. Bei der Untersuchung des Immunisierungsgrads (gegen HLA-Antigene) von Patienten läßt man das zu untersuchende Patientenserum mit einer größeren Zahl von Spenderlymphozyten (einem sog. Zellpanel) reagieren. Die Bindung nicht komplementfixierender Antikörper an Lymphozyten kann mit Antiglobulinbindungstests wie z. B. **Immunfluoreszenztest** mit Lymphozyten nachgewiesen werden. Personen, die zuvor noch nicht transfundiert wurden und Frauen, die zuvor nicht schwanger waren, weisen in der Regel keine HLA-Antikörper auf<sup>10</sup>.

Bei der **serologischen HLA-Typisierung** werden Seren mit spezifischen HLA-Antikörpern zur Bestimmung der HLA-Merkmale verwendet. Es wird auch hierzu der lymphozytotoxische Test in einer Mikromethode verwendet. Dabei können sogar „Splits“ der meisten Klasse I-Antigene bestimmt werden (allerdings oft nicht immer zuverlässig die Splits von HLA-B14 und A28). Bei der serologischen Typisierung der Klasse II-Antigene gelingt häufig die Bestimmung der Splits von DR3 nicht.

Nachdem in den letzten Jahren die dem Polymorphismus der HLA-Antigene zugrundeliegenden Variabilitäten der DNA-Sequenzen erforscht wurden, können Typisierungen der HLA-Antigene auch mit molekularbiologischen Methoden durchgeführt werden. Die direkte **Sequenzierung** der HLA-Gene ist z. Zt. vor allem wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten (dürfte künftig allerdings eine immer größere Rolle

<sup>10</sup>Bei ca 25–30% aller schwangeren Frauen kommt es dagegen zur Alloimmunisierung gegen HLA-Antigene, es ist bemerkenswert, daß dies offenbar den Feten bzw. das Neugeborene nicht beeinträchtigt

auch in der ‘Routinetypisierung’ spielen), heute wird vor allem die **Polymerase–Kettenreaktion mit sequenzspezifischen Primern verwendet (PCR–SSP)** und die Hybridisierung mit der PCR amplifizierter DNA–Abschnitte mit Oligonukleotiden (**PCR–SSO**).

### 5.3 Befundung

#### 5.3.1 Antigenbestimmung

Bei der Auswertung der Daten zu einer Antigentypisierung werden einige Plausibilitätsprüfungen vorgenommen, bei denen man vor allem Kenntnisse über bestehende Assoziationen von Antigenen nutzt.

Bei der Befunderstellung von HLA Klasse I-Typisierungen werden die Assoziationen zwischen HLA-B-Merkmalen und einigen HLA-A-Merkmalen (Tabelle 2) und den Merkmalen Bw4 und Bw6 (Tabelle 4) überprüft. So wird man wenn z. B. Bw4 und Bw6 nachweisbar sind, die gefundenen HLA-B-Antigene Bw4 und Bw6 zuordnen. Sofern bei nachgewiesenem Bw4 und Bw6 nur ein mit Bw6 assoziiertes HLA-B-Antigen in der Tabelle 2 gefunden wurde, wird man überlegen, ob eines der in Tabelle 4 genannten A-Antigene, das ein Bw4-Epitop trägt, vorliegt. Besonders in der Vergangenheit, als serologische Typisierungen ein gewisses Maß an Unsicherheit aufwiesen, waren Diskrepanzen dieser Art Hinweis darauf, daß man gegebenenfalls nach weiteren B-Antigenen zu fahnden hatte. In Abschnitt 2.1 sind zudem einige Ausnahmen zu den in Tabelle 4 aufgezählten Assoziationen genannt.

Ebenfalls für eine orientierende Plausibilitätsprüfung sind HLA-B/Cw-Assoziationen geeignet, hier wird es bei Typisierungen jedoch immer auch Ausnahmen von den in Tabelle 5 genannten Assoziationen finden.

Die gefundenen HLA-DR-Antigene (der DRB1\*-Allele) werden DR51 (DRB5\*), DR52 (DRB3\*) und DR53 (DRB4\*) zugeordnet. Die entsprechenden Kopplungsungleichgewichte finden sich in der Tabelle 8, auch hier gibt es einige Ausnahmen, von denen einige in Abschnitt 2.2 genannt sind. Darüberhinaus gibt es „enge“ Assoziationen zwischen DR- und DQ-Antigenen (Tabelle 9).

#### 5.3.2 Analyse der Spezifität von HLA-Antikörpern

Bei der Bestimmung von serologischen Spezifitäten von HLA-Antikörpern (z. B. HLA-A2) läßt man zu untersuchenden Seren mit einem möglichst großen Panel von Lymphozyten (meist unter Verwendung des lymphozytotoxischen Tests) reagieren. Um anhand des „Reaktionsmusters“ Antikörperspezifitäten (oder Kombinationen von Antikörperspezifitäten) zu definieren, zählt man für interessierende Antigene (Antigengruppen) die Resultate in der in Tabelle 13 beschriebenen Art und Weise aus.

	Reaktion –	Reaktion +
Antigen –	a	b
Antigen +	c	d

Tabelle 13: Auswertung des Reaktionsmusters im Bezug auf eine Antikörperspezifität

Wenn nur die Felder a (fehlende Reaktion des Serums mit einer Zelle, die ein Antigen nicht trägt) und b und d (vorhandene Reaktion des Serums mit einer Antigen-positiven Zelle) belegt sind, spricht dies bei einem für die Antigenhäufigkeit ausreichend großen Panelumfang dafür, daß eine entsprechende Spezifität vorliegen könnte. Felder mit „diskordanten“ Resultaten haben die Bedeutung von „Zusatzreaktionen“ (Feld b) beziehungsweise für in Bezug auf eine angenommene Spezifität „fehlenden“ Reaktionen (Feld c). Da das manuelle Auszählen extrem zeitaufwendig wäre, bedient man sich gern einer speziellen Software, die die Zusammenstellung der Tafeln wie in Tab. 13 automatisiert vornehmen kann, z. B [14]. In gleicher Weise wie in Tabelle 13 werden Seren für die serologische Typisierung auf ihre Eignung hin untersucht.

Bei der Differenzierung von HLA-Antikörpern findet man übrigens viel seltener klar definierte Antikörperspezifitäten (Anti-A2, Anti-B13 etc.) als z. B. in der Erythrozytenserologie und Thrombozytenserologie. Dies

## *HLA und Transplantation*

hat zur Entwicklung neuerer Konzepte über serologische Epitope auf HLA-Antigenen geführt [8, 10, 11].

## HLA und Transplantation

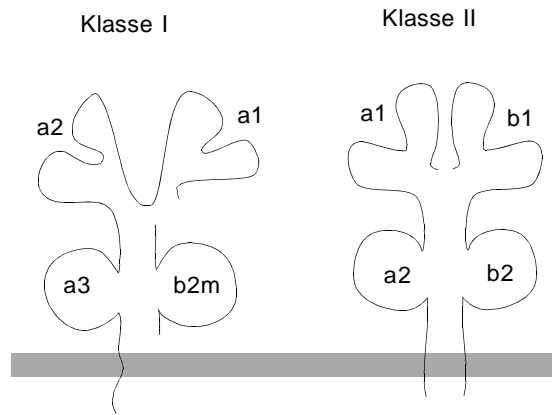


Abbildung 1: Struktur und Funktion von MHC Klasse I- und Klasse II-Molekülen. Klasse I-Antigene besitzen 3 Domänen auf der schweren Kette  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  und  $\alpha 3$ . Mit der schweren Kette ist  $\beta 2$  Mikroglobulin assoziiert.

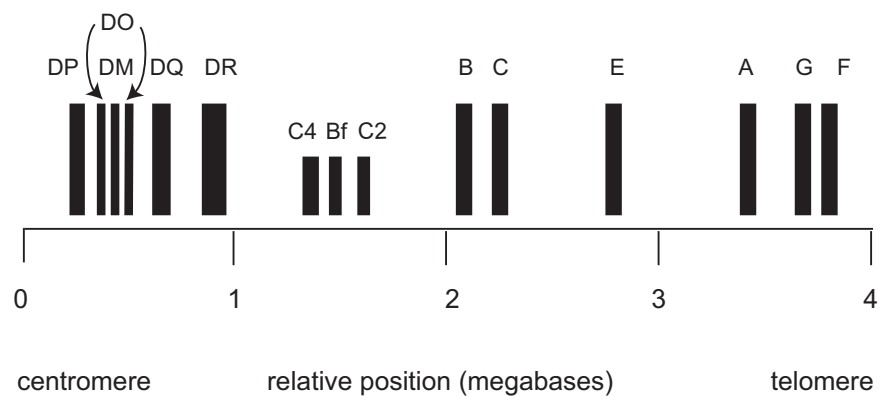


Abbildung 2: Anordnung der HLA-Antigene auf dem kurzen Arm des 6. Chromosoms

HLA und Transplantation

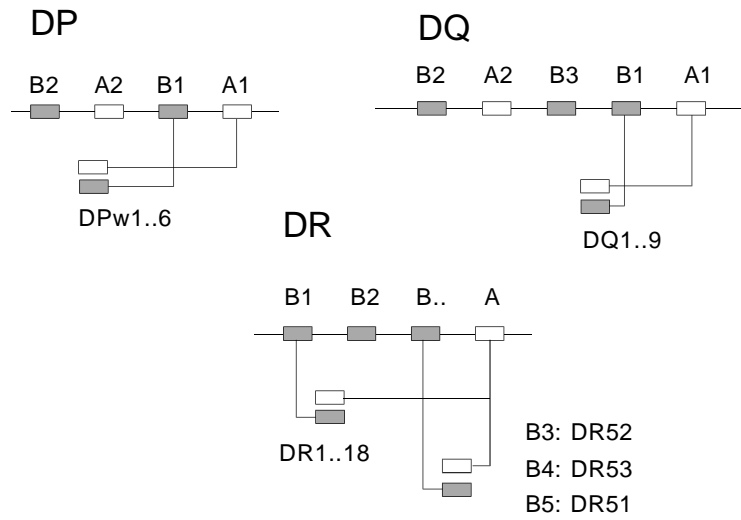


Abbildung 3: Molekulargenetik von HLA Klasse II-Genen.

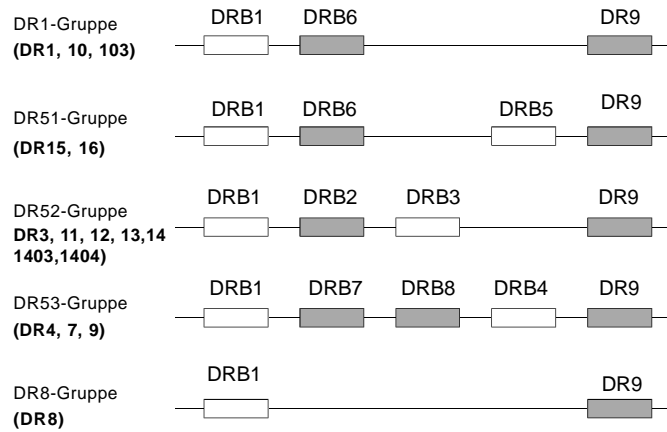


Abbildung 4: Chromosomale Organisation der HLA-DRB-Genen bei verschiedenen Haplotypen. Exprimierte Gene sind durch offene, Pseudogene durch schraffierte Flächen dargestellt. DRA/DRB1-Heterodimere exprimieren die Antigene DR1-18, DRA/DRB5 das Antigen DR51, DRA/DRB3 das Antigen DR52, DRA/DRB4 das Antigen DR53. HLA-DRB2, DR-B6-9 sind nicht exprimierte Pseudogene.

## 6 Übersichten: Gegenwärtig anerkannte HLA-Antigene

### 6.1 HLA-Klasse I-Antigene

HLA-A	Spez.	A*2607	A26(10)	B*1401	B64(14)	B*3501	B35
A*0101	A1	A*2608	A26(10)	B*1402	B65(14)	B*3502	B35
A*0102	A1	A*2609	A23(10)	B*1501	B62(15)	B*3503	B35
A*02011	A2	A*2610	A23(10)	B*15011	B62(15)	B*3504	B35
A*02012	A2	A*2611N	A Blank	B*15012	B62(15)	B*3505	B35
A*0202	A2	A*2612		B*1502	B75(15)	B*3506	B35
A*0203	A203	A*2901	A29(19)	B*1503	B72(70)	B*3507	B35
A*0204	A2	A*2902	A29(19)	B*1504	B62(15)	B*3508	B35
A*0205	A2	A*2903		B*1505	B62(15)	B*35091	B35
A*0206	A2	A*3001	A30(19)	B*1506	B62(15)	B*35092	B35
A*0207	A2	A*3002	A30(19)	B*1507	B62(15)	B*3510	B35
A*0208	A2	A*3003	A30(19)	B*1508	B75(15)	B*3511	B35
A*0209	A2	A*3004	A30(19)	B*1509	B70	B*3512	B35
A*0210	A210	A*3006		B*1510	B71(79)	B*3513	B35
A*0211	A2	A*3007		B*1511	B75(15)	B*3514	B35
A*0212	A2	A*31012	A31(19)	B*1512	B76(15)	B*3515	B35
A*0213	A2	A*3102		B*1513	B77(15)	B*3516	B35
A*0214	A2	A*3103		B*1514	B76(15)	B*3517	B35
A*0215N	A2 Blank	A*3201	A32(19)	B*1515	B62(15)	B*3518	B35
A*0216	A2	A*3202	A32(19)	B*1516	B63(15)	B*3519	B35
A*02171	A2	A*3301	A33(19)	B*1517	B63(15)	B*3520	B35
A*02172	A2	A*3401	A34(10)	B*1518	B71(70)	B*3521	
A*0218	A2	A*3402	A34(10)	B*1519	B76(15)	B*3522	
A*0219		A*3601	A36	B*1520	B62(15)	B*3523	
A*0220	A2	A*4301	A43	B*1521	B75(15)	B*3524	
A*0221	A2	A*6601	A66(10)	B*1522	B35	B*3525	
A*0222	A2	A*6602	A66(10)	B*1523		B*3701	B37
A*0224	A2	A*6603	A10	B*1524	B62(15)	B*3801	B38(16)
A*0225	A2	A*68011	A68(28)	B*1525	B62(15)	B*3802	B38(16)
A*0226		A*68012	A68(28)	B*1526N	B Blank	B*39011	B3901
A*0227		A*6802	A68(28)	B*1527	B62(15)	B*39013	B3901
A*0229	A2	A*68031	A28	B*1528	B15	B*39021	B3902
A*03011	A3	A*68032	A28	B*1529	B15	B*39022	B3902
A*03012	A3	A*6804	A68(28)	B*1530	B62(15)	B*3903	B39(16)
A*03013	A3	A*6805	A68(28)	B*1531	B75(15)	B*3904	B39(16)
A*0302	A3	A*6806		B*1532	B62(15)	B*3905	B16
A*0303N	A Blank	A*6808	A68(28)	B*1533	B15	B*39061	B39(16)
A*0304	A3	A*6809		B*1534	B15	B*39062	B39(16)
A*1101	A11	A*6901	A69(28)	B*1535	B62(15)	B*3907	B39(16)
A*1102	A11	A*7401	A74(19)	B*1536		B*3908	B39(16)
A*1103	A11	A*7402	A74(19)	B*1537	B70	B*3909	B39(16)
A*1104	A11	A*7403	A74(19)	B*1538		B*3910	B39(16)
A*1105	A11	A*8001	A80	B*1539	B62(15)	B*3911	B39(16)
A*2301	A23(9)			B*1540		B*3912	B39(16)
A*2402	A24(9)	<b>HLA-B</b>	<b>Spez.</b>	B*1543		B*3913	B39(16)
A*2402101		B*0702	B7	B*1544		B*3914	
A*2402102L	Low A24	B*07021		B*1545	B62(15)	B*3915	
A*2403	A2403	B*07022		B*1546	B72(70)	B*40011	B60(40)
A*2404	A24(9)	B*07023		B*1547		B*40012	B60(40)
A*2405	A24(9)	B*0703	B703	B*1801	B18	B*4002	B61(40)
A*2406	A24(9)	B*0704	B7	B*1802	B18	B*4003	B40
A*2407	A24(9)	B*0705	B7	B*1803	B18	B*4004	B40
A*2408	A24(9)	B*0706	B7	B*1804		B*4005	B4005
A*2409N	A Blank	B*0707	B7	B*1805	B18	B*4006	B61(40)
A*2410	A9	B*0708		B*1807		B*4007	
A*2413	A24(9)	B*0709	B7	B*2701	B27	B*4008	
A*2411N	A Blank	B*0710		B*2702	B27	B*4009	B61(40)
A*2413	A24(9)	B*0711	B7	B*2703	B27	B*4010	B60(40)
A*2414	A24(9)	B*0712		B*2704	B27	B*4011	B40
A*2416		B*0713		B*27052	B27	B*4012	
A*2417		B*0801	B8	B*27053	B27	B*4013	
A*2418		B*0802	B8	B*2706	B27	B*4014	
A*2501	A25(10)	B*0803	B8	B*2707	B27	B*4015	
A*2502	A10	B*0804		B*2708	B2708	B*4016	B61(40)
A*2601	A26(10)	B*0805		B*2709	B27	B*4018	
A*2602	A26(10)	B*0806	B8	B*2710	B27	B*4019	
A*2603	A26(10)	B*1301	B13	B*2711	B27	B*4020	
A*2604	A26(10)	B*1302	B13	B*2712		B*4101	B41
A*2605	A26(10)	B*1303		B*2713	B27	B*4102	B41
A*2606	A26(10)	B*1304		B*2714		B*4201	B42



## HLA und Transplantation

B*4202	B42	B*5114		<b>HLA-C</b>	<b>Spez.</b>	Cw*0708	
B*4402	B44(12)	B*5115		Cw*0102	Cw1	Cw*0709	
B*44031	B44(12)	B*52011	B52(5)	Cw*0103	Cw1	Cw*0710	
B*44032	B44(12)	B*52012	B52(5)	Cw*0201	Cw2	Cw*0801	Cw8
B*4404	B44(12)	B*5301	B53	Cw*02021	Cw2	Cw*0802	Cw8
B*4405	B44(12)	B*5302		Cw*02022	Cw2	Cw*0803	Cw8
B*4406	B44(12)	B*5303		Cw*02023	Cw2	Cw*0804	Cw8
B*4407	B44(12)	B*5401	B54(22)	Cw*02024		Cw*12021	
B*4408	B44(12)	B*5501	B55(22)	Cw*0302	Cw10(w3)	Cw*12022	
B*4409	B12	B*5502	B55(22)	Cw*03031	Cw9(w3)	Cw*1203	
B*4410	B44(12)	B*5503		Cw*03032	Cw9(w3)	Cw*12041	
B*4411		B*5504	B55(22)	Cw*03041	Cw10(w3)	Cw*12042	
B*4501	B45(12)	B*5505	B22	Cw*03042	Cw10(w3)	Cw*1205	
B*4502		B*5601	B56(22)	Cw*0305		Cw*1206	
B*4601	B46	B*5602	B56(22)	Cw*0306		Cw*1301	
B*4701	B47	B*5603	B22	CW*0307	Cw3	Cw*14021	
B*4801	B48	B*5604	B56(22)	Cw*0308		Cw*14022	
B*4802	B48	B*5605	B56(22)	Cw*0309		Cw*1403	
B*4803	B48	B*5701	B57(17)	Cw*04011	Cw4	Cw*1501	
B*4804		B*5702	B57(17)	Cw*04012	Cw4	Cw*1502	
B*4901	B49(21)	B*5703	B57(17)	Cw*0403		Cw*1503	
B*5001	B50(21)	B*5704	B57(17)	Cw*0404		Cw*1504	
B*5002	B45(12)	B*5705		Cw*0405		Cw*15051	
B*51011	B51(5)	B*5801	B58(17)	Cw*0406		Cw*15052	
B*51012	B51(5)	B*5802	B58(17)	Cw*0501	Cw5	Cw*1506	
B*51021	B5102	B*5901	B59	Cw*0502	Cw5	Cw*1507	
B*51022	B5102	B*67011	B67	Cw*0602	Cw6	Cw*1601	
B*5103	B5103	B*67012	B67	Cw*0603		Cw*1602	
B*5104	B51(5)	B*7301	B73	Cw*0604		Cw*16041	
B*5105	B51(5)	B*7801	B78	Cw*0701	Cw7	Cw*1701	
B*5106	B5	B*78021	B78	Cw*0702	Cw7	Cw*1702	
B*5107	B51(5)	B*78022	B78	Cw*0703		Cw*1801	
B*5108	B51(5)	B*7803		Cw*0704	Cw7	Cw*1802	
B*5109	B51(5)	B*8101	B81	Cw*0705			
B*5110		B*8201		Cw*0706	Cw7		
B*5113				Cw*0707			

## 6.2 HLA-DR-Antigene

<b>DRB1</b>	<b>Spez.</b>						
DRB1*0101	DR1	DRB1*0303	DR18(3)	DRB1*0422	DR4	DRB1*1122	
DRB1*01021	DR1	DRB1*0304	DR17(3)	DRB1*0423	DR4	DRB1*1123	DR11(5)
DRB1*01022	DR1	DRB1*0305	DR17(3)	DRB1*0424	DR4	DRB1*1124	
DRB1*0103	DR103	DRB1*0306	DR3	DRB1*0425	DR4	DRB1*1125	DR11(5)
DRB1*0104	DR1	DRB1*0307	DR3	DRB1*0426	DR4	DRB1*1126	DR11(5)
DRB1*0105		DRB1*0308		DRB1*0427		DRB1*1127	DR11(5)
DRB1*0106		DRB1*0309		DRB1*0428	DR4	DRB1*1128	
DRB1*15011	DR15(2)	DRB1*0310	DR17(3)	DRB1*0429	DR4	DRB1*1129	DR11(5)
DRB1*15012	DR15(2)	DRB1*0311	DR17(3)	DRB1*0430		DRB1*1130	
DRB1*15021	DR15(2)	DRB1*0312	DR3	DRB1*0431	DR4	DRB1*1131	
DRB1*15022	DR15(2)	DRB1*0313		DRB1*0432	DR4	DRB1*1132	
DRB1*1503	DR15(2)	DRB1*0314		DRB1*11011	DR11(5)	DRB1*1133	
DRB1*1504	DR15(2)	DRB1*04011	DR4	DRB1*11012	DR11(5)	DRB1*1134	
DRB1*1505	DR15(2)	DRB1*04012	DR4	DRB1*11013	DR11(5)	DRB1*1135	
DRB1*1506	DR15(2)	DRB1*0402	DR4	DRB1*1102	DR11(5)	DRB1*1201	DR12(5)
DRB1*1507	DR15(2)	DRB1*04031	DR4	DRB1*1103	DR11(5)	DRB1*12021	DR12(5)
DRB1*1508	DR2	DRB1*04032	DR4	DRB1*11041	DR11(5)	DRB1*12022	DR12(5)
DRB1*16011	DR16(2)	DRB1*0404	DR4	DRB1*11042	DR11(5)	DRB1*12032	DR12(5)
DRB1*16012	DR16(2)	DRB1*04051	DR4	DRB1*1105	DR11(5)	DRB1*1204	DR5
DRB1*16021	DR16(2)	DRB1*04052	DR4	DRB1*1106	DR11(5)	DRB1*1205	DR12(5)
DRB1*16022	DR16(2)	DRB1*0406	DR4	DRB1*1107	DR11(5)	DRB1*1206	DR12(5)
DRB1*1603	DR2	DRB1*0407	DR4	DRB1*11081	DR11(5)	DRB1*1301	DR13(6)
DRB1*1604	DR16(2)	DRB1*0408	DR4	DRB1*11082	DR11(5)	DRB1*1302	DR13(6)
DRB1*1605	DR2	DRB1*0409	DR4	DRB1*1109	DR11(5)	DRB1*13031	DR13(6)
DRB1*1606	DR2	DRB1*0410	DR4	DRB1*1110	DR11(5)	DRB1*13032	DR13(6)
DRB1*1607		DRB1*0411	DR4	DRB1*1111	DR11(5)	DRB1*1304	DR13(6)
DRB1*1608		DRB1*0412		DRB1*1112		DRB1*1305	DR13(6)
DRB1*1609		DRB1*0413	DR4	DRB1*1113	DR11(5)	DRB1*1306	DR13(6)
DRB1*1610		DRB1*0414	DR4	DRB1*1114	DR11(5)	DRB1*13071	DR13(6)
DRB1*1611		DRB1*0415	DR4	DRB1*1115		DRB1*13072	DR13(6)
DRB1*1612		DRB1*0416	DR4	DRB1*1116		DRB1*1308	DR13(6)
DRB1*1613		DRB1*0417	DR4	DRB1*1117		DRB1*1309	
DRB1*1614		DRB1*0418		DRB1*1118		DRB1*1310	DR13(6)
DRB1*1615		DRB1*0419	DR4	DRB1*1119	DR11(5)	DRB1*1311	DR13(6)
DRB1*1616		DRB1*0420	DR4	DRB1*1120	DR11(5)	DRB1*1312	DR6
DRB1*1617		DRB1*0421	DR4	DRB1*1121	DR11(5)	DRB1*1313	DR13(6)

## HLA und Transplantation

DRB1*1314	DR13(6)	DRB1*1414	DR14(6)	DRB1*0809	DR8	<b>DRB4</b>	<b>Spez.</b>
DRB1*1315		DRB1*1415	DR8	DRB1*0810	DR8	DRB4*01011	DR53
DRB1*1316	DR13(6)	DRB1*1416	DR6	DRB1*0811	DR8	DRB4*0102	DR53
DRB1*1317	DR13(6)	DRB1*1417	DR6	DRB1*0812	DR8	DRB4*0103101	DR53
DRB1*1318	DR13(6)	DRB1*1418	DR6	DRB1*0813		DRB4*0103102N	DR blank
DRB1*1319	DR13(6)	DRB1*1419	DR14(6)	DRB1*0814	DR8	DRB4*01032	
DRB1*1320	DR13(6)	DRB1*1420	DR14(6)	DRB1*0815		DRB4*0104	
DRB1*1321		DRB1*1421	DR6	DRB1*0816	DR8	DRB4*0105	DR53
DRB1*1322	DR13(6)	DRB1*1422	DR14(6)	DRB1*0817	DR8	DRB4*0201N	DR blank
DRB1*1323		DRB1*1423		DRB1*0818		DRB4*0301N	DR blank
DRB1*1324		DRB1*1424		DRB1*0819		<b>DRB5</b>	<b>Spez.</b>
DRB1*1325		DRB1*1425		DRB1*0820		DRB5*01011	DR51
DRB1*1326		DRB1*1426	DR14(6)	DRB1*0821		DRB5*01012	DR51
DRB1*1327	DR13(6)	DRB1*1427	DR14(6)	DRB1*09012	DR9	DRB5*0102	DR51
DRB1*1328		DRB1*1428		DRB1*1001	DR10	DRB5*0103	
DRB1*1329	DR6	DRB1*1429	DR14(6)	<b>DRB3</b>	<b>Spez.</b>	DRB5*0104	
DRB1*1330		DRB1*1430		DRB3*01011	DR52	DRB5*0105	
DRB1*1331		DRB1*1431		DRB3*01012	DR52	DRB5*0106	
DRB1*1332		DRB1*1432		DRB3*01013	DR52	DRB5*0107	DR51
DRB1*1333		DRB1*1433		DRB3*0102	DR52	DRB5*0108N	DR blank
DRB1*1334		DRB1*0701	DR7	DRB3*0103		DRB5*0109	
DRB1*1401	DR14(6)	DRB1*0703	DR7	DRB3*0104		DRB5*0202	DR51
DRB1*1402	DR14(6)	DRB1*0704	DR7	DRB3*0105		DRB5*0203	
DRB1*1403	DR1403	DRB1*0801	DR8	DRB3*0201	DR52	DRB5*0204	
DRB1*1404	DR1404	DRB1*08021	DR8	DRB3*0202	DR52		
DRB1*1405	DR14(6)	DRB1*08022	DR8	DRB3*0203	DR52	<b>DRB6</b>	<b>Spez.</b>
DRB1*1406	DR14(6)	DRB1*08032	DR8	DRB3*0204		DRB6*0101	
DRB1*1407	DR14(6)	DRB1*08041	DR8	DRB3*0205		DRB6*0201	
DRB1*1408	DR14(6)	DRB1*08042	DR8	DRB3*0206		DRB6*0202	
DRB1*1409	DR14(6)	DRB1*08043	DR8	DRB3*0207	DR52		
DRB1*1410	DR14(6)	DRB1*0805	DR8	DRB3*0208	DR52	<b>DRB7</b>	<b>Spez.</b>
DRB1*1411	DR14(6)	DRB1*0806	DR8	DRB3*0301	DR52	DRB7*01011	
DRB1*1412	DR14(6)	DRB1*0807	DR8	DRB3*0302	DR52	DRB7*01012	
DRB1*1413	DR14(6)	DRB1*0808		DRB3*0303			

### 6.3 HLA-DP-Antigene

<b>DPA1</b>		DPB1*0601	DPw6	DPB1*3001		DPB1*5801	
DPA1*01031		DPB1*0801		DPB1*3101		DPB1*5901	
DPA1*0104		DPB1*0901		DPB1*3201		DPB1*6001	
DPA1*0105		DPB1*1001		DPB1*3301		DPB1*6101N	
DPA1*0106		DPB1*11011		DPB1*3401		DPB1*6201	
DPA1*02011		DPB1*11012		DPB1*3501		DPB1*6301	
DPA1*02012		DPB1*1301		DPB1*3601		DPB1*6401N	
DPA1*02013		DPB1*1401		DPB1*3701		DPB1*6501	
DPA1*02021		DPB1*1501		DPB1*3801		DPB1*6601	
DPA1*02022		DPB1*1601		DPB1*3901		DPB1*6701	
DPA1*0203		DPB1*1701		DPB1*4001		DPB1*6801	
DPA1*0301		DPB1*1801		DPB1*4101		DPB1*6901	
DPA1*0302		DPB1*1901		DPB1*4401		DPB1*7001	
DPA1*0401		DPB1*20011		DPB1*4501		DPB1*7101	
		DPB1*20012		DPB1*4601		DPB1*7201	
<b>DP</b>	<b>Spez.</b>	DPB1*2101		DPB1*4701		DPB1*7301	
DPB1*01011	DPw1	DPB1*2201		DPB1*4801		DPB1*7401	
DPB1*01012	DPw1	DPB1*2301		DPB1*5001		DPB1*7501	
DPB1*02012	DPw2	DPB1*2401		DPB1*5101		DPB1*7601	
DPB1*02013	DPw2	DPB1*2501		DPB1*5201		DPB1*7701	
DPB1*0202	DPw2	DPB1*26011		DPB1*5301		DPB1*7801	
DPB1*0301	DPw3	DPB1*26012		DPB1*5401		DPB1*7901	
DPB1*0401	DPw4	DPB1*2701		DPB1*5501			
DPB1*0402	DPw4	DPB1*2801		DPB1*5601			
DPB1*0501	DPw5	DPB1*2901		DPB1*5701			

### 6.4 HLA-DQ-Antigene

<b>DQA1</b>		DQA1*0105		DQA1*05011		DQA1*06011	
DQA1*0101		DQA1*0201		DQA1*05012		DQA1*06012	
DQA1*01021		DQA1*03011		DQA1*0502			
DQA1*01022		DQA1*0302		DQA1*0503		<b>DQB1</b>	
DQA1*0103		DQA1*0303		DQA1*0504		DQB1*0501	DQ5(1)
DQA1*0104		DQA1*0401		DQA1*0505		DQB1*0502	DQ5(1)

*HLA und Transplantation*

DQB1*05031	DQ5(1)	DQB1*06051	DQ6(1)	DQB1*0613		DQB1*03033	DQ9(3)
DQB1*05032	DQ5(1)	DQB1*06052	DQ6(1)	DQB1*0614	DQ1	DQB1*0304	DQ7(3)
DQB1*0504	DQ5(1)	DQB1*0606		DQB1*0615		DQB1*0305	DQ8(3)
DQB1*06011	DQ6(1)	DQB1*0607		DQB1*0201	DQ2	DQB1*0306	DQ3
DQB1*06012	DQ6(1)	DQB1*0608		DQB1*0202	DQ2	DQB1*0307	
DQB1*06013	DQ6(1)	DQB1*0609	DQ6(1)	DQB1*0203	DQ2	DQB1*0308	
DQB1*0602	DQ6(1)	DQB1*0610		DQB1*03011	DQ7(3)	DQB1*0309	
DQB1*0603	DQ6(1)	DQB1*06111	DQ1	DQB1*03012	DQ7(3)	DQB1*0401	DQ4
DQB1*06041	DQ6(1)	DQB1*06112	DQ1	DQB1*0302	DQ8(3)	DQB1*0402	DQ4
DQB1*06042	DQ6(1)	DQB1*0612	DQ1	DQB1*03032	DQ9(3)		

## 7 Antigenfrequenzen

Antigen	Weißer	Mongolide	Afrikaner
A1	14.2	1.0	8.1
A2	28.9	28.1	17.5
A3	13.2	1.5	6.7
A11	6.3	11.7	1.9
A23	1.4	0.1	8.0
A24	10.3	31.4	4.8
A25	2.4	0	0
A26	3.2	7.2	4.5
A28	4.7	2.1	9.9
A29	2.9	0.4	4.9
A30	3.5	2.3	11.0
A31	2.9	5.2	1.6
A32	3.9	0.4	2.3
A33	1.4	6.0	3.9
A34	0.1	0.3	5.1
A36	0.1	0.1	3.2
A43	0	0	1.3
A66	0.2	0.5	0.3
AX	0.4	1.7	5.0
B7	11.5	4.7	12.1
B8	9.6	0.2	5.5
B13	2.9	3.8	1.6
B18	5.5	0.3	4.2
B27	3.4	1.6	1.9
B35	10.5	10.2	7.1
B37	1.6	0.6	1.3
B38	2.5	0.7	1.6
B39	2.0	0.4	0
B41	0.9	0.1	2.3
B42	0.2	0.5	5.8
B44	12.3	6.0	7.7
B45	0.4	0.1	2.3
B46	0.1	3.6	0
B47	0.2	0.4	0
B48	0	1.6	0
B49	1.8	0.3	2.3
B50	1.1	0.3	0.6
B51	6.2	7.8	1.9
B52	2.0	7.3	0.6
B53	0.5	0.3	6.7
B54	0.1	6.7	0
B55	1.6	2.1	0
B56	1.1	1.5	0.3
B57	2.9	0.7	2.9
B58	1.8	1.9	10.7
B59	0	1.2	0
B60	3.8	6.5	2.3
B61	2.1	11.7	1.5

*HLA und Transplantation*

Antigen	Weißer	Mongolide	Afrikaner
B62	6.1	9.6	2.6
B63	0.7	0	1.9
B64	1.1	0	1.3
B65	2.6	0.2	1.6
B67	0	0.1	0
B71	0.1	0.4	0.8
B72	0.3	0.5	7.1
B73	0.1	0.2	0
BX	4	5.9	1.5
Cw1	3.3	16.3	1.0
Cw2	4.1	1.0	11.9
Cw3	12.6	27.3	8.3
Cw4	11.6	5.3	14.0
Cw5	6.9	0.6	3.0
Cw6	8.6	3.8	12.9
Cw7	24.3	12.1	24.1
Cw8	3.7	0.3	3.5
CX	24.9	33.3	21.3
DR1	9.5	5.0	5.1
DR2	15.8	15.1	15.1
DR3	12.0	1.8	14.9
DR4	12.7	21.8	7.6
DR7	12.0	2.9	13.2
DR8	3.0	7.3	0.8
DR9	0.8	11.5	1.5
DR10	0.8	0.5	2.3
DR11	12.3	4.0	16.5
DR12	2.0	7.2	3.4
DR13	5.4	2.9	3.8
DR14	5.8	6.8	10.7
DRX	7.9	13.2	5.1

## Literatur

- [1] Behar E, Chao NJ, Hiraki DD, Krishnaswamy S, Brown BW, Zehnder JL et al. (1996) Polymorphism of adhesion molecule CD31 and its role in acute graft-versus-host disease. *New England Journal of Medicine* 334: 286–291.
- [2] Bein G, Nagy M, Waßmuth R und Wegener S (1998) *Technisches Handbuch Histokompatibilität & Immungenetik*. Deutsche Gesellschaft für Immungenetik, Erlangen, 1 Aufl.
- [3] Bodmer JG, Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Charron D et al. (1997) Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. In *Proceedings of the twelfth International Histocompatibility Workshop and Conference, Volume II: Conference*, Charron D, Hg., S. 505–532, EDK Medical and Scientific International Publisher, Paris.
- [4] Browning M und McMichael A, Hg. (1996) *HLA and MHC: genes, molecules and function*. Bios Scientific Publishers, Oxford.
- [5] Chen DF, Pastucha LT, Albert ED, Seibert I, Volgger A, Yao Z et al. (1997) A novel DRB1\*0801 haplotype carrying DRB3\*0202 found in a German pedigree. *European Journal of Immunogenetics* 24: 435–437.
- [6] Darke C, Guttridge MG, Street J, Thomson J und Thomas M (1999) HLA-B\*4703: sequence confirmation, serology and distribution. *Tissue Antigens* 53: 586–590.
- [7] Doxiadis IN (1998) Haupthistokompatibilitätsantigene (MHC–Antigene) und Krankheitsprädispositionen. In *Labor und Diagnose*, Thomas L, Hg., S. 878–888, TH–Books, Frankfurt/Main, 5 Aufl.
- [8] Duquesnoy RJ und Marrari M (2002) HLA Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. II. Verification of the algorithm and determination of the relative immunogenicity of amino acid triplet-defined epitopes. *Human Immunology* 63: 353–363.
- [9] Duquesnoy RJ, White LT, First JW, Vanek M, Banner BF, Iwaki Y et al. (1990) Multiscreen serum analysis of highly sensitized renal dialysis patients for antibodies toward public and private class I HLA determinants. Implications for computer-predicted acceptable and unacceptable donor mismatches in kidney transplantation. *Transplantation* 50: 427–437.
- [10] Duquesnoy RJ (2001) HLA MATCHMAKER: a molecularly based donor selection algorithm for highly alloimmunized patients. *Transplantation Proceedings* 33: 493–497.
- [11] Duquesnoy RJ (2002) HLA Matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I. Description of the algorithm. *Human Immunology* 63: 339–352.
- [12] Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JHF, Vossen J et al. (1996) Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *New England Journal of Medicine* 334: 281–285.
- [13] Hurley CK, Steiner N, Kosman C, Mitton W, Koester R, Bei M et al. (1998) Novel HLA-A and HLA-B alleles. *Tissue Antigens* 52: 84–87.
- [14] Kiefel V, HLA Spec, Software zur Bestimmung von HLA-Antikörperspezifitäten. <http://www-tmed.med.uni-rostock.de/hlaspecNN.zip>.
- [15] Klein J und Sato A (2000) The HLA system. First of two parts. *New England Journal of Medicine* 343: 702–709.
- [16] Klein J und Sato A (2000) The HLA system. Second of two parts. *New England Journal of Medicine* 343: 782–786.

- [17] Marsh SGE, Parham P und Barber LD, Hg. (2000) *The HLA FactsBook*. Academic Press, San Diego.
- [18] Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA et al. (2002) Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Human Immunology* 63: 1213–1268.
- [19] Mayr WH (1994) Der HLA-Genkomplex. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 21: 185–191.
- [20] Mayr WR und Schwarz DWM (1996) Das HLA-System. In *Transfusionsmedizin. Grundlagen, Therapie, Methodik*, Mueller-Eckhardt C, Hg., S. 183–200, Springer Verlag, Berlin, 2 Aufl.
- [21] Moore SB (1987) The human MHC (HLA) and its immediate relevance in transfusion practice. In *White cells and platelets in blood transfusion*, Sibinga CTS, Das PC und Engelfriet CP, Hg., S. 1–12, Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1 Aufl.
- [22] Mori M, Beatty PG, Graves M und Boucher KM, HLA Gene and Haplotype Frequencies in the North American Population: The National Marrow Donor Program Donor Registry. Website [http://www.ashi-hla.org/publicationfiles/archives/prepr/mori\\_ab.htm](http://www.ashi-hla.org/publicationfiles/archives/prepr/mori_ab.htm).
- [23] Moulds JM, Fawcett KJ und Garner RJ, Hg. (1989) Scientific and technical aspects of the major histocompatibility complex. American Association of Blood Banks, Arlington, 1 Aufl.
- [24] Mytilineos J, Wujciak T, Scherer S und Opelz G (1997) Influence of HLA matching in solid organ transplantation. In *Transplantations of organs and cells. Contribution of clinical biochemistry to clinical success*, Kleesiek K und Heubner A, Hg., S. 126–131, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.
- [25] Nishino S, Okura O und Mignot E (2000) Narcolepsy: genetic predisposition and neuropharmacological mechanisms. *Sleep Medicine Reviews* 4: 57–99.
- [26] Ottinger HD, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blaszyk R, Bunjes D et al. (1997) German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. *Bone Marrow Transplantation* 20: 101–105.
- [27] Rodey GE und Fuller TC (1987) Public epitopes and the antigenic structure of the HLA molecules. *Critical Reviews in Immunology* 7: 229–267.
- [28] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Fernandez-Vina M, Noreen HJ et al. (2005) The HLA dictionary 2004: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5 and -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR and -DQ antigens. *Tissue Antigens* 65: 1–55.
- [29] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Maiers M, Kollman C et al. (1999) The HLA dictionary 1999: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Human Immunology* 60: 1157–1181.
- [30] Schreuder GM, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Maiers M, Kollman C et al. (2001) The HLA dictionary 2001: a summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens. *Human Immunology* 62: 826–849.
- [31] Terasaki PI und McClelland JD (1964) Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature* 204: 998–1000.
- [32] Voorter CEM, van der Vlies S, Kik M und van der Berg-Loonen EM (2000) Unexpected Bw4 and Bw6 reactivity patterns in new alleles. *Tissue Antigens* 56: 363–370.
- [33] Voorter CE, Lardy NM und van den Berg-Loonen EM (2000) Presence of the DRB\*0103102N null allele in different DRB\*04-positive individuals. *Tissue Antigens* 55: 37–43.
- [34] Wegener S (1994) HLA und Krankheitsassoziationen. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 21: 213–219.

## Index

Antikörperscreening, 11

B\*0802, 3

B\*0803, 3

B\*1809, 5

B\*2708, 5

B\*2712, 5

B\*4013, 5

B\*4019, 5

B\*4703, 5

B\*5607, 5

B4702, 5

Bw4, 3

Bw6, 3

CFDS, 9

CREGs, 3

DR51, 5

DR52, 5

DR53, 5

DRB4\*0103102N, 5

EFDS, 9

Haplotypfrequenzen, 5

Haupthistokompatibilitätskomplex, 3

Herztransplantation

HLA, 9

HLA

Crossmatch, 11

Kreuzreagierende Antikörper, 3

kreuzreagierende Gruppen, 3

lymphozytotoxischer Test, 11

multiple Allelie, 8

Polymorphismus, 8

HLA-Typisierung, 11

HLA-Antikörperscreening, 11

Knochenmarktransplantation

HLA, 9

LCT, *siehe* lymphozytotoxischer Test

Lebertransplantation

HLA, 9

lymphozytotoxischer Test, 11

major histocompatibility complex, 3

major histocompatibility complex, 3

MHC, 3

MHC-Restriktion der Immunantwort, 8

Minor-Histokompatibilitätsantigene, 11

Mischfeldagglutinationen, 9

Nierentransplantation

HLA, 9

PCR-SSO, 12

PCR-SSP, 12

Polymorphismus

HLA-Gene, 8

relatives Risiko, 9

RR

relative Risk, 9

Stammzelltransplantation

HLA, 9

UMDS, 9

Zellpanel, 11



## Liste der letzten Änderungen

**19. Juli 2002:** Tabellen in den Abschnitten 6.1 und 6.2 korrigiert und aktualisiert.

**9. August 2002:** Ergänzung in Abschnitt 5: 5.3 neu, Korrekturen und Ergänzungen in Abschnitt 1

**27. Mai 2003:** Ergänzungen in Abschnitt 2.2 (Neue Literaturstellen [5, 22]).

**22. Oktober 2003:** Korrektur in Abschnitt 2.1: Die schwere Kette von HLA I-Antigen ist nicht-kovalent an  $\beta_2$ -Mikroglobulin angelagert. Präzisierungen der seltenen Abweichungen Bw4/Bw6-Assoziationen (Abschnitt 2.1). Abschnitt 5.2 ergänzt, Tabelle 12 aktualisiert.

**9. August 2005:** Aktualisierung Abschnitt 2.3, Tabelle 10 eingefügt. Klinische Aspekte von HLA-Antigenen und Antikörpern werden in einem eigenen Kapitel (4) zusammengefaßt.