



**Studiengang Medizinische Biotechnologie
M10.d (Master)
WS 2023/2024**

***Major histocompatibility complex (MHC), HLA
in der Medizin***

**Prof. Dr. V. Kiefel
ehem. Institut für Transfusionsmedizin**

Begriffe

Major histocompatibility complex (MHC): Genkomplex, der für extrem polymorphe Zellproteine kodiert, die

- Einfluß auf die Verträglichkeit von Organtransplantaten haben
- eine zentrale Rolle bei der adaptiven Immunantwort spielen

Human leukocyte antigens (HLA): Antigene des MHC beim Menschen. Bei den HLA-Antigenen handelt es sich um typische **Alloantigene**

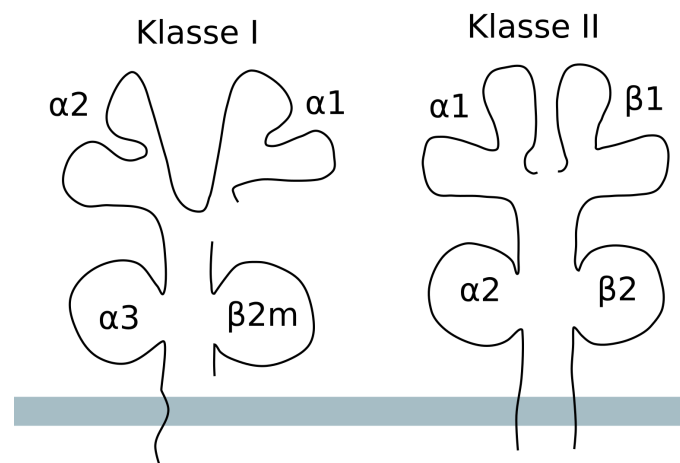
Transplantationsimmunologie: beschreibt die immunologischen Vorgänge bei der Transplantatabstoßung

Klinische Implikationen von HLA-Antigenen und Antikörpern

- MHC Genprodukte (HLA Antigene): zentrale Rolle bei der Erzeugung einer **spezifischen Immunantwort** Präsentation von Peptiden aus Fremdantigenen, exzessiver Polymorphismus als Überlebensvorteil einer *species*
- HLA I-Antikörper: **febrile Transfusionsreaktionen**, HLA II und HLA I Antikörper: **TRALI**
- HLA Antigene sind verantwortlich für das klinische Resultat einer **allogenen Knochenmarktransplantation** und für **Transplantationen solider Organe** (Niere!)
- Bestimmte HLA-Spender/Empfängerkonstellationen bei Transfusionen sind für **TA-GvHR** verantwortlich
- Es gibt **HLA-Krankheitsassoziationen**

3

Struktur der MHC (HLA)-Proteine



4

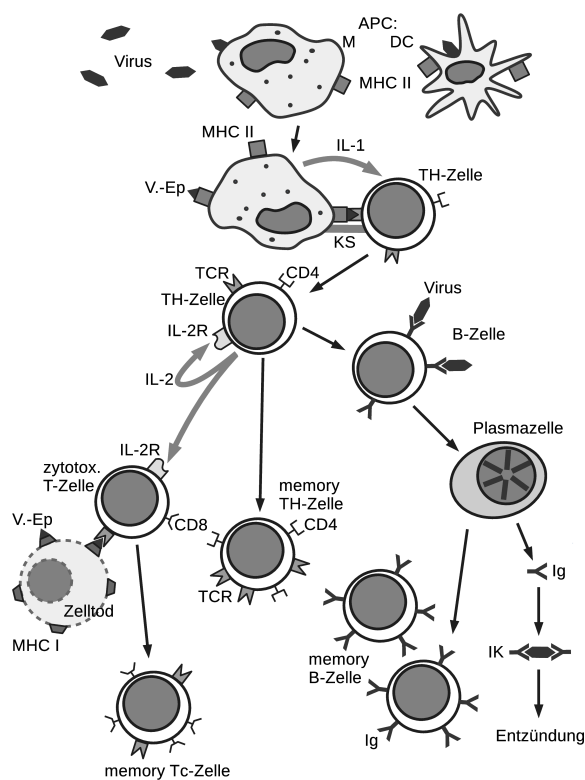
HLA Klasse I, II-Antigene

HLA Klasse I	HLA-A, HLA-B, HLA C ($hc\beta_2M$)
HLA Klasse II	HLA-DR ($\alpha\beta$) HLA-DQ ($\alpha\beta$) HLA-DP ($\alpha\beta$)

Klasse I Antigene: exprimiert auf allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten

Klasse II Antigene: exprimiert auf Zellen, die die Funktion von APC übernehmen können: B-Zellen, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen

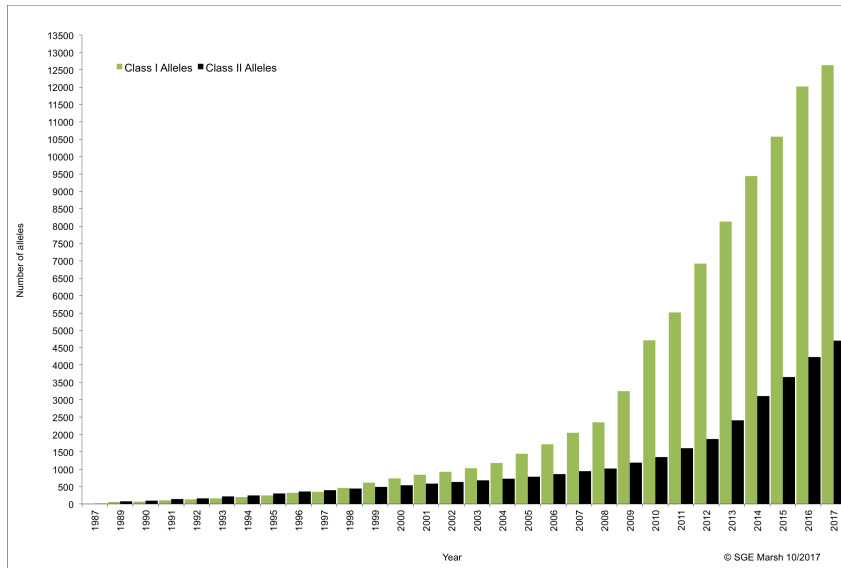
5



Vorgänge bei der Immunantwort

6

Bekannte HLA-Allele 1987 – Juni 2017*

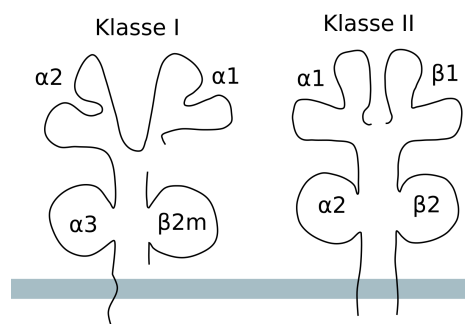


*<http://hla.alleles.org>

11

HLA: Polymorphe Strukturen*

- Schwere Kette von HLA-A, HLA-B, HLA-C
- DRB1*, DQB1*, DPB1*
- DRB3*, DRB4*, DRB5*
- aber auch: (DRA*), DQA1*, DPA1*



DQA2 nicht exprimiert, DPA2*, DPA3* sind Pseudogene

12

Polymorphismus des HLA-Systems*

HLA Klasse I-Antigene:

HLA-	Allele	Proteine
A	3997	2792
B	4859	3518
C	3605	2497
Summe	12461	8807

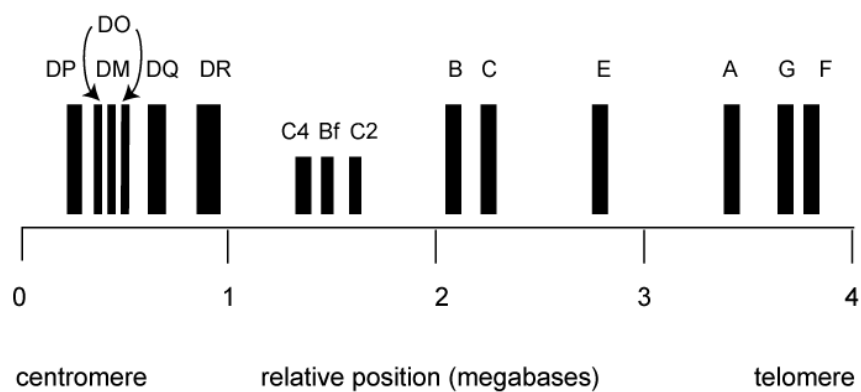
HLA Klasse II-Antigene:

HLA-	Allele	Proteine
DRB1	2122	1532
DQB1	1152	779
DPB1	942	655
Summe	4216	2966

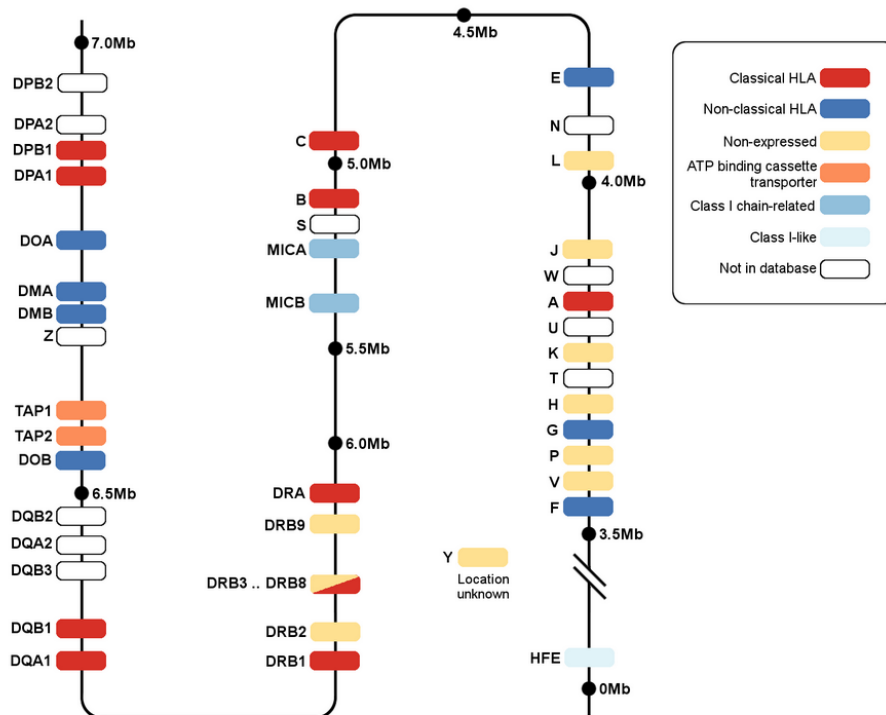
*Stand: Sept. 2017,
<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>

13

Gene des HLA-Systems



14



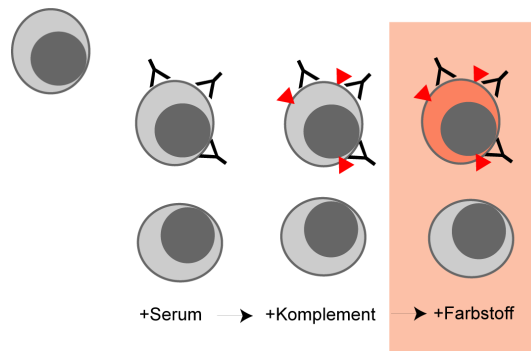
15

HLA – Techniken zur Antigen-/Allelbestimmung

- Lymphozytotoxischer Test
- DNA-basierte Methoden:
 - Sequenzspezifische PCR (SSP)
 - konventionelle Sequenzierung (SBT)
 - *next generation sequencing* (NGS)
- (historisch: MLC: spielte eine Rolle bei der Entdeckung der Klasse II Antigene)

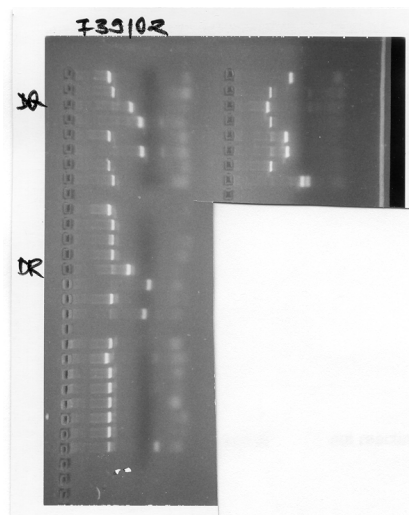
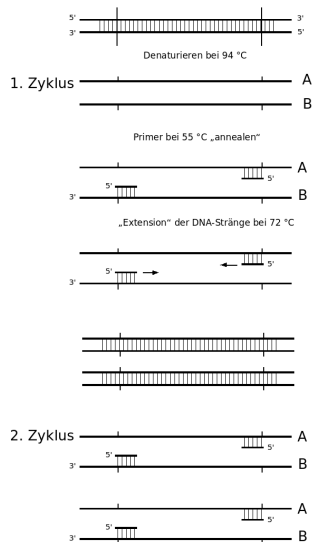
16

Prinzip: lymphozytotoxischer Test (LCT)



17

Molekularbiologische Bestimmung von HLA-Antigenen*



*Sequenzspezifische PCR (SSP-PCR)

20

HLA A-, C-Antigene

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	
Cw1	
Cw2	
Cw3	Cw9, Cw10
Cw4	
Cw5	
Cw6	
Cw7	
Cw8	

21

HLA B-Antigene

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

22

Beziehungen zwischen HLA-Antigenen

- Die Immunisierung gegen HLA-Antigene induziert oft „breiter“ reagierende Alloantikörper als erwartet
- verschiedene Antigene tragen teilweise gemeinsame Epitope: daher unterschiedlich starke **Kreuzreaktionen** zwischen „ähnlichen“ Antigenen.

Beispiele:

B7, B27: Teil der *crossreacting group (CREG)* **7C**

A2, A68(28), A69(28): Teil der *CREG* **2C**

23

CREG

CREG	Assoziierte Genprodukte
1C	A1, 3, 9 (23, 24), 11, 29, 30, 31, 36, 80
10C	A10 (25, 26, 34, 66), 11, 28 (68, 69), 32, 33, 43, 74
2C	A2, 9 (23, 24), 28 (68, 69), B17 (57, 58)
5C	B5 (51, 52), 15 (62, 63, 75, 76, 77), 17 (57, 58), 18, 21 (49, 50), 35, 46, 53, 70 (71, 72), 73, 78
7C	B7, 8, 13, 22 (54, 55, 56), 27, 40 (60, 61), 41, 42, 47, 48, 59, 67, 81, 82
8C	B8, 14 (64, 65), 16 (38, 39), 18, 59, 67
12C	B12 (44, 45), 13, 21 (49, 50), 37, 40 (60, 61), 41, 47

Wichtige kreuzreagierende Gruppen (CREG) der HLA-A und HLA-B Antigene

24

HLA Klasse I Bw4/Bw6 Assoziationen

HLA-Bw4	HLA-Bw6				
B5		B47	B46		B64(14)
	B7		B48		B65(14)
	B8	B49(21)	B50(21)		B67
B13		B51(5)			B70
	B14	B52(5)			B71(70)
B17		B53			B72(70)
	B18		B54(22)	B77	B73
	B22		B55(22)		B75(15)
B27			B56(22)		B76(15)
	B35	B57(17)			
B37		B58(17)		A9	
B38(16)	B39(16)	B59		A25(10)	
	B40		B60(40)	A32(19)	
	B41		B61(40)		
	B42		B62(15)		
B44(12)	B45(12)	B63(15)			

25

HLA-DR, DQ

supertypische Merkmale	subtypische Merkmale	supertypische Merkmale	subtypische Merkmale
DR1		DQ1	DQ5, DQ6
DR103		DQ2	
DR2	DR15, DR16	DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
DR3	DR17, DR18	DQ4	
DR4			
DR5	DR11, DR12		
DR6	DR13, DR14		
DR7			
DR8			
DR9			
DR10			
DR1403			
DR1404			
DR51			
DR52			
DR53			

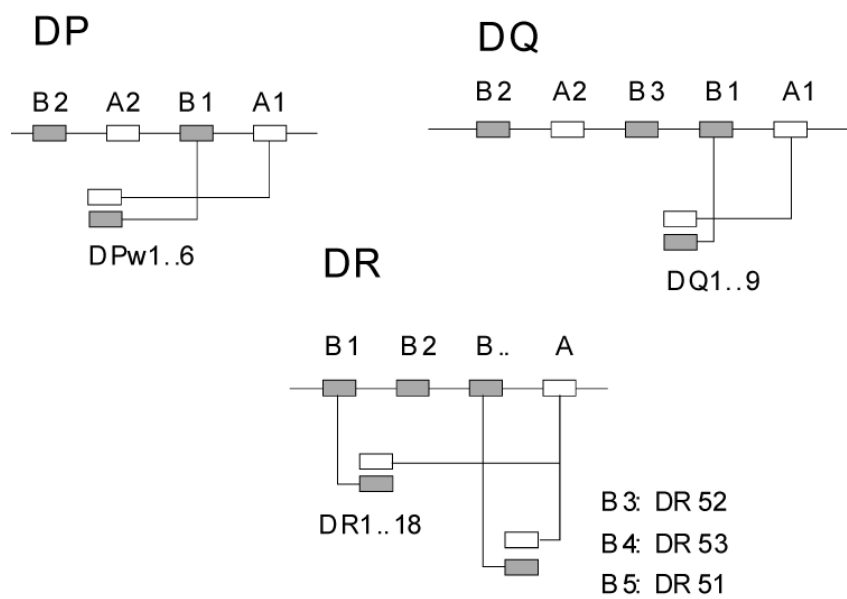
26

Assoziationen Klasse II-Antigene

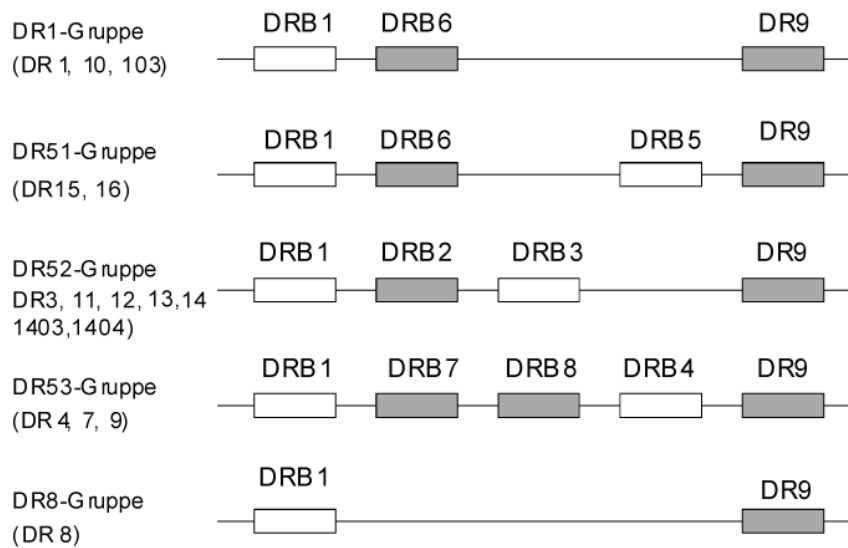
DR51 (DRB5*)	DR15, DR16
DR52 (DRB3*)	DR11, DR12, DR13, DR14, DR1403, DR1404, DR17, DR18
DR53 (DRB4*)	DR4, DR7, DR9
(keine)	DR1, DR8, DR10

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

27



28



29

Nomenklatur von HLA-Allelen

Beispiele: HLA-DR 13(6), A2, DR7

HLA-DRB1	Kennzeichnung des Genlocus
HLA-DRB1*13	Feld 1: Gruppe von Allelen, die für DR13 Antigen kodieren
HLA-DRB1*13:01	Feld 2: ein spezifisches HLA-Allel
HLA-DRB1*13:01:02	Feld 3: ein Allel mit einer „ synonymen “ Mutation
HLA-A*02:101:01:02	Feld 4: Differenzen in einer nichkodierenden Region (DNA)
HLA-DRB1*07:10N	Suffix: veränderte Expression, hier: ein NULL-Allel

30

Allele und serologische Äquivalente (HLA-B*)

HLA-B	Spez.								
B*07:02:01	B7	B*07:07	B7	B*07:31	B7/B42	B*07:57	B7	B*08:14	
B*07:02:02	B7	B*07:08	B7	B*07:32		B*07:58	B7	B*08:15	B8
B*07:02:03	B7	B*07:09	B7	B*07:33		B*08:01:01	B8	B*08:16	B8
B*07:02:04	B7	B*07:10	B7	B*07:34		B*08:01:02	B8	B*08:17	
B*07:02:05	B7	B*07:11	B7	B*07:35		B*08:01:03	B8	B*08:18	B8
B*07:02:06	B7	B*07:12	B7	B*07:36		B*08:01:04	B8	B*08:19N	NULL
B*07:02:07	B7	B*07:13		B*07:37		B*08:01:05	B8	B*08:20	
B*07:02:08	B7	B*07:14	B7	B*07:38		B*08:01:06	B8	B*08:21	
B*07:02:09	B7	B*07:15	B7	B*07:39		B*08:01:07	B8	B*08:22	
B*07:02:10	B7	B*07:16	B7	B*07:40	B7	B*08:01:08	B8	B*08:23	
B*07:02:11	B7	B*07:17	B7	B*07:41		B*08:01:09	B8	B*08:24	
B*07:02:12	B7	B*07:18:01		B*07:42		B*08:01:10	B8	B*08:25	
B*07:02:13	B7	B*07:18:02		B*07:43		B*08:02	B8	B*08:26	
B*07:02:14	B7	B*07:19		B*07:44		B*08:03	B8	B*08:27	
B*07:02:15	B7	B*07:20		B*07:45		B*08:04		B*08:28	
B*07:02:16	B7	B*07:21		B*07:46	B7	B*08:05	B8	B*08:29	B8
B*07:02:17	B7	B*07:22:01		B*07:47		B*08:06	B8	B*08:30N	NULL
B*07:02:18	B7	B*07:22:02		B*07:48		B*08:07	B8	B*08:31	
B*07:02:19	B7	B*07:23		B*07:49N	NULL	B*08:08N	NULL	B*08:32	
B*07:03	B7/B703	B*07:24	B7	B*07:50		B*08:09	B8	B*08:33	
B*07:04	B7	B*07:25		B*07:51		B*08:10	B8	B*13:01:01	B13
B*07:05:01	B7	B*07:26	B7	B*07:52		B*08:11	
B*07:05:02	B7	B*07:27		B*07:53		B*08:12:01		B*14:01	B64(14)
B*07:05:03	B7	B*07:28		B*07:54		B*08:12:02	
B*07:06	B7	B*07:29		B*07:55		B*08:12:03			
		B*07:30	B7	B*07:56		B*08:13			

31

HLA-Antigene in einem Befundbericht

Patient 1:

HLA-A2, A24(9);
 B7, B62(15); **Bw6**;
 Cw3, Cw7;
 DR 15(2), DR 13(6);
 DQ6(Q1)

Patient 2:

HLA-A1, A3;
 B8, B37; **Bw4, Bw6**;
 Cw6, Cw7;
 DR15(2); DR11(5);
 DQ6(Q1), DQ7(Q3)

32

HLA Klasse I Bw4/Bw6 Assoziationen

HLA-Bw4	HLA-Bw6				
B5		B47	B46		B64(14)
	B7				B65(14)
	B8	B49(21)	B48		B67
B13		B51(5)	B50(21)		B70
	B14	B52(5)			B71(70)
B17		B53			B72(70)
	B18		B54(22)	B77	B73
	B22		B55(22)		B75(15)
B27			B56(22)		B76(15)
	B35	B57(17)			
B37		B58(17)		A9	
B38(16)	B39(16)	B59		A25(10)	
	B40		B60(40)	A32(19)	
	B41		B61(40)		
	B42		B62(15)		
B44(12)	B45(12)	B63(15)			

33

Befundbericht HLA-Typisierung

Patient: ██████████ geb.: ██████████

Diagnose:

serologisch:

Labornummer: 671/17
 Untersuchungsmaterial: Heparinblut
 Entnahmedatum:
 Eingangsdatum: 16.02.17
 Befunddatum: 17.02.17

molekulargenetisch:

Labornummer: 1331/17
 Untersuchungsmaterial: EDTA-Blut
 Entnahmedatum:
 Eingangsdatum: 16.02.17
 Befunddatum: 20.02.17

Methode:

SSO
 SSP
 low
 high

Ersttypisierung

Zweittypisierung (confirmatory typing)

	A A*	A A*	B B*	B B*	Bw4	Bw6	Cw C*	Cw C*
serologisch	33(19)	30(19)	13	14	POS	POS	6	8
molekulargenetisch	33:01	30:01	13:02	14:02	n.f.	n.f.	06:02	08:02
	DR DRB1*	DR DRB1*	DR52 DRB3*	DR53 DRB4*	DR51 DRB5*	DQ DQB1*	DQ DQB1*	
serologisch								
molekulargenetisch	01:02	16:01	NEG	NEG	POS	05:01	05:02	

34

Methoden zum Nachweis von HLA-Antikörpern

- Lymphozytotoxischer Test, mit unseparierten, isolierten T-, B-Zellen, mit/ohne Dithiothreitol (DTT)*
- ELISA, FACS
 - Screening: Gemisch aus
 - Identifizierung: Antigene humanen Ursprungs;
KI I: HLA-A, -B, -C;
KI II: HLA-DR, -DQ
- Single antigen Tests (Mikro-ELISA, Luminex, Chip-Technologien)
- Crossmatch-Verfahren (LCT)

*starkes Reduktionsmittel, sprengt die Disulfidbrücken von IgM-Antikörpern

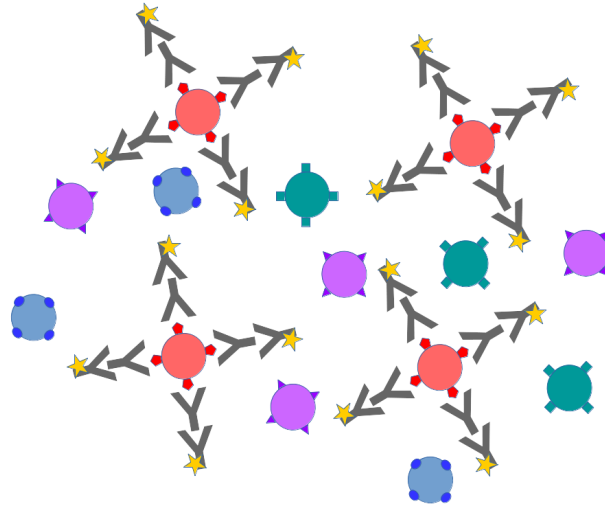
35

HLA Klasse I-Antikörpernachweis, Identifizierungs-ELISA

X Well	Pan ID	Rel OD = (RawOD)-(Factors)	ANTIGENS -> -> -> -> ->	Negative	Positive
+ D1	TH1458	0.515 = (0.864)-(0.349)	A24 A26 B60 B77 C07 C08 W04 W06	0.515	
+ F1	DAG333	0.459 = (0.829)-(0.370)	A24 A32 B18 B64 C05 C08 W04 W06	0.459	
+ A5	H11402	0.410 = (0.772)-(0.362)	A11 A24 B59 B67 C01 C07 W04 W06	0.410	
+ C1	KB372	0.384 = (0.727)-(0.343)	A02 A23 B35 B61 C04 C15 W04 W06	0.384	
+ E4	LB792	0.364 = (0.786)-(0.422)	A23 A36 B07 B58 C04 C07 W04 W06	0.364	
+ B4	LB116	0.357 = (0.690)-(0.333)	A23 A80 B45 B81 C16 C18 W04 W06	0.357	
+ H5	MHU317	0.355 = (0.751)-(0.396)	A24 A33 B44 B60 C03 C16 W04 W06	0.355	
+ H3	WAR374	0.277 = (0.716)-(0.439)	A02 A23 B45 B50 C06 --- W04 W06	0.277	
+ F2	PL1544	0.235 = (0.674)-(0.439)	A24 A33 B37 B62 C03 C06 W04 W06	0.235	
+ C5	JFC812	0.194 = (0.674)-(0.480)	A24 A68 B49 B82 C03 C07 W04 W06	0.194	
+ D4	LB758	0.173 = (0.664)-(0.491)	A23 A33 B41 B47 C07 C08 W04 W06	0.173	
+ G1	HOP144	0.168 = (0.548)-(0.380)	A31 A32 B60 B61 C02 C03 W04 W06	0.168	
+ E3	BOG477	0.163 = (0.559)-(0.396)	A02 A25 B08 B27 C01 C07 W04 W06	0.163	
+ D2	MFZ325	0.152 = (0.606)-(0.454)	A02 A26 B27 B38 C01 C12 W04 ---	0.152	
+ B1	LB136	0.050 = (0.441)-(0.391)	A02 A66 B07 B53 C04 C07 W04 W06	0.050	
E2	YHI06	-0.028 = (0.364)-(0.392)	A11 A31 B39 B61 C03 C07 --- W06		-0.028
B2	YNE770	-0.073 = (0.300)-(0.373)	A01 A33 B07 B57 C07 C07 W04 W06		-0.073
C4	LB364	-0.083 = (0.327)-(0.410)	A25 A33 B55 B58 C03 C06 W04 W06		-0.083
H1	FLB316	-0.090 = (0.261)-(0.351)	A26 A33 B42 B65 C08 C17 --- W06		-0.090
E1	HC109	-0.096 = (0.337)-(0.433)	A31 A33 B35 B46 C01 C04 --- W06		-0.096
G3	L1N726	-0.096 = (0.289)-(0.385)	A03 A32 B18 B37 C05 C06 W04 W06		-0.096
A4	LB634	-0.103 = (0.297)-(0.400)	A01 A66 B52 B58 C07 C12 W04 ---		-0.103
H2	YUT652	-0.106 = (0.300)-(0.406)	A02 A11 B55 B67 C03 C07 --- W06		-0.106
C3	K5603	-0.111 = (0.270)-(0.381)	A01 A02 B08 B62 C03 C07 --- W06		-0.111
A3	HAT517	-0.115 = (0.290)-(0.405)	A11 --- B54 B75 C01 C08 --- W06		-0.115
E5	M1L397	-0.123 = (0.278)-(0.401)	A03 A34 B57 B71 C03 C07 W04 W06		-0.123
A2	I1L311	-0.125 = (0.246)-(0.371)	A03 A29 B51 B56 C01 C15 W04 W06		-0.125
C2	ICH467	-0.129 = (0.272)-(0.401)	A29 A68 B49 B71 C03 C07 W04 W06		-0.129
A1	KJ814	-0.131 = (0.196)-(0.327)	A01 A66 B41 B65 C08 C17 --- W06		-0.131
G2	ACD412	-0.132 = (0.308)-(0.440)	A02 A29 B13 B62 C03 C06 W04 W06		-0.132
F3	HC079	-0.134 = (0.325)-(0.459)	A11 A30 B48 B56 C01 C08 --- W06		-0.134
D3	TR373	-0.135 = (0.311)-(0.446)	A02 A29 B13 B44 C06 C16 W04 ---		-0.135
B5	AK342	-0.150 = (0.290)-(0.440)	A01 A69 B08 B73 C07 C15 --- W06		-0.150
F5	LB206	-0.153 = (0.213)-(0.366)	A03 A74 B08 B45 C07 C16 --- W06		-0.153
B3	CJN080	-0.160 = (0.273)-(0.433)	A30 --- B42 B50 C06 C17 --- W06		-0.160
H4	AHN822	-0.167 = (0.256)-(0.423)	A26 A30 B51 B62 C03 C14 W04 W06		-0.167
D5	PPP398	-0.175 = (0.207)-(0.382)	A02 A30 B18 B78 C02 C16 --- W06		-0.175
F4	LB653	-0.179 = (0.233)-(0.412)	A33 A74 B13 B72 C02 C06 W04 W06		-0.179
G5	H1A941	-0.183 = (0.285)-(0.468)	A30 A68 B44 B63 C07 C14 W04 ---		-0.183
G4	TCH077	-0.211 = (0.226)-(0.437)	A01 A02 B37 B76 C04 C06 W04 W06		-0.211
F6	=NAW	-0.215 = (0.044)-(0.259)	X-- X-- X-- X-- X-- X-- X--		-0.215

36

Prinzip: *single antigen* Test*



*(Multi-Analyte Profiling (xMAP) technology (Luminex(TM)))

37



38

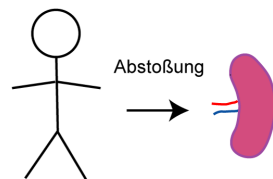
Befund Klasse II Antikörper: *single-antigen assay* (Luninex)

Antigen ID	Cut-off	Raw Value	MFI/LRA	Assignment	BG Adjusted	AD-MFI	AD-BG Adjusted	DR/DR5x	DOA	DQB	DPA	DPB	DR Serology	DO Serology	DP Serology	RAD	Epitopes
212	4.42	4884	34.27	Positive	4713	3848	3714	DRB1*04:03					DR4			1.2690	96Y2
214	3.56	4510	31.65	Positive	4399	3526	3439	DRB1*04:05					DR4			1.2790	96Y2
211	3.69	3896	27.34	Positive	3780	3102	3010	DRB1*04:02					DR4			1.2560	96Y2
213	3.77	3683	25.85	Positive	3542	3092	2974	DRB1*04:04					DR4			1.1910	96Y2
210	4.55	3165	22.21	Positive	3005	2717	2579	DRB1*04:01					DR4			1.1650	96Y2
299	4.43	2971	17.27	Positive	2854	2746	2638				DPA1*02:02	DPB1*28:01				1.0820	35FA
281	3.69	2596	15.09	Positive	2483	2055	1966				DPA1*02:02	DPB1*04:01			DPw4	1.2630	35FA
282	3.69	983	5.71	Positive	851	833	721				DPA1*03:01	DPB1*04:01				1.1800	35FA
248	4.32	928	4.89	Positive	791	864	736	DQA1*03:02	DQB1*03:01					DQ7(3)		1.0740	55PP
	3.90	901	4.75	Positive	789	768	673	DQA1*02:01	DQB1*03:02					DQ8(3)		1.1720	55PP
249	3.75	844	4.45	Positive	704	712	594	DQA1*05:01	DQB1*03:01					DQ7(3)		1.1850	55PP
247	3.64	823	4.34	Positive	697	732	620	DQA1*03:01	DQB1*03:01					DQ7(3)		1.1250	55PP
254	4.00	823	4.34	Positive	694	692	584	DQA1*03:02	DQB1*03:03					DQ8(3)		1.1880	55PP
255	3.92	774	4.08	Positive	620	722	578	DQA1*04:01	DQB1*03:03					DQ8(3)		1.0720	55PP
256	3.77	771	4.07	Positive	635	789	650	DQA1*06:01	DQB1*03:03					DQ8(3)		0.9760	55PP
252	3.84	759	4.01	Positive	685	704	635	DQA1*03:01	DQB1*03:02					DQ8(3)		1.0780	55PP
250	4.97	854	4.51	Negative	669	928	727	DQA1*06:01	DQB1*03:01					DQ7(3)		0.9200	55PP
253	3.90	716	3.78	Negative	608	638	541	DQA1*03:02	DQB1*03:02					DQ8(3)		1.1220	55PP
207	4.04	655	4.60	Negative	534	582	474	DRB1*03:01					DR17(3)			1.1260	
215	3.81	614	4.31	Negative	471	500	383	DRB1*07:01					DR7			1.2270	
285	3.82	541	3.15	Negative	409	462	349				DPA1*03:01	DPB1*04:02			DPw4	1.1720	
220	3.59	521	3.66	Negative	424	616	501	DRB1*11:01						DR11(5)		0.8460	
206	3.99	489	3.43	Negative	357	430	314	DRB1*01:03					DR103			1.1370	
217	3.74	475	3.33	Negative	372	459	359	DRB1*08:02					DR8			1.0350	
275	4.37	470	2.73	Negative	333	394	279				DPA1*02:02	DPB1*01:01			DPw1	1.1930	
266	3.96	429	2.26	Negative	267	556	346	DQA1*01:04	DQB1*05:03					DQ5(1)		0.7710	
282	3.52	402	2.33	Negative	243	347	210				DPA1*02:01	DPB1*13:01				1.1570	
280	3.89	370	2.15	Negative	241	288	188				DPA1*02:01	DPB1*04:01			DPw4	1.2830	35FA

39

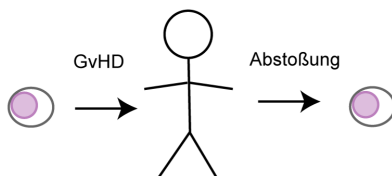
Erforderliche „Auflösung“ bei HLA-Typisierungen (Transplantation)

TX solider Organe



- **NTX:** „niedrig auflösend“ (Patient und Spender), ein Feld: z. B. HLA-A*02 (Transfusion: gilt auch für das matching von Thrombozytenspendern)

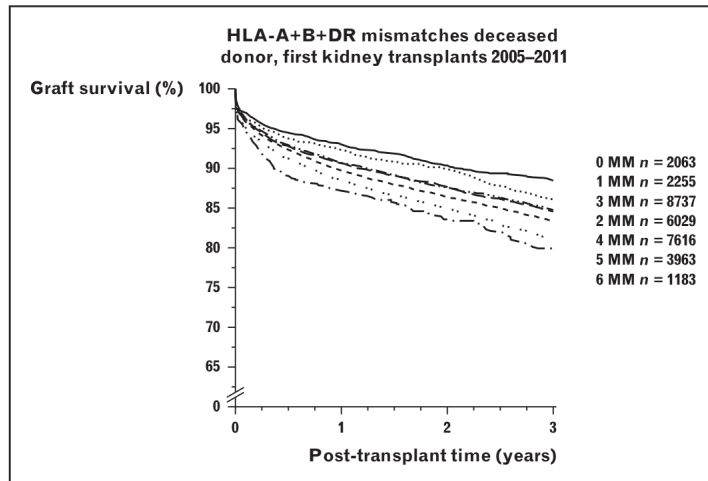
TX hämatopoetischer Stammzellen, Bluttransfusion



- **HSCT** (Patient und Spender): „hochauflösend“, zwei Felder: HLA-A*02:01

40

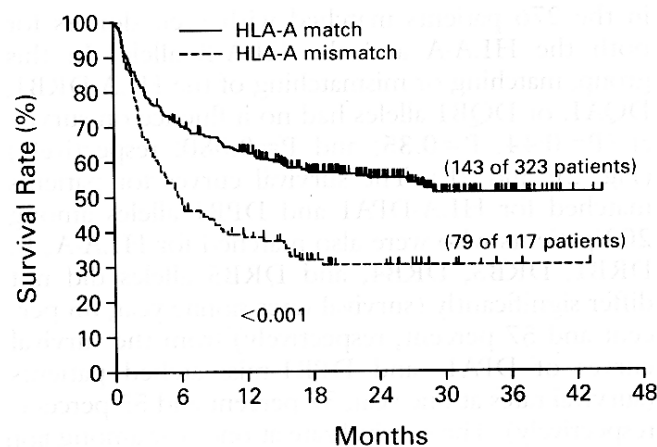
HLA-Übereinstimmung und Organüberleben bei Leichennieren-TX*



*Süsal und Opelz, 2013

41

HLA-Übereinstimmung und Überleben nach TX allogener hämatopoetischer Stammzellen*



*Sasazuki et al., NEJM 1998, 339,1177

42

Bedeutung der Richtung von „Missmatches“ bei Transplantationen

- Transplantation **solider Organe, Thrombozyentransfusion:**
E: A2,-; Sp: A2,A11;
→ Organabstoßung, unzureichender Thrombozytenanstieg
- Transplantation **hämatopoetischer Stammzellen:**
E: A*02:01,A*11:02; Sp: A*02:01,-
→ Gefahr der GvHR

43

Begriff des „Kopplungsungleichgewichts“

Differenz zwischen beobachteter und erwarteter relativer Allelhäufigkeit, Beispiel B8 und DR3; Einzelhäufigkeiten:

B8: 0.09 (9%), DR3: 0.12 (12%)

Erwartete kombinierte Häufigkeit:

$0.09 \times 0.12 = 0.0108$ (1,08%)

tatsächlich beobachtete Häufigkeit: 0.0740 (7,4%)

$\Delta = 0.0740 - 0.0108 = 0.0632$

ist ein Maß für das Kopplungsungleichgewicht.

44

Häufige HLA-A-B-DR Haplotypen*

Haplotyp	Häufigkeit (%)
A1-B8-DR3	6,24
A3-B7-DR15	3,43
A2-B7-DR15	2,22
A2-B62-DR4	1,82
A3-B35-DR1	1,70
A2-B44-DR4	1,37
A2-B60-DR13	1,11
A2-B13-DR7	0,96
A1-B57-DR7	0,92
A29-B44-DR7	0,88
A2-B57-DR7	0,83
A2-B62-DR13	0,80
A11-B35-DR1	0,75

*aus: Müller et al., *Human Immunology* 2003,64:137

45

HLA-Krankheitsassoziationen

- **man beobachtet zunächst:** Patienten mit bestimmten Erkrankungen besitzen bestimmte HLA-Antigene häufiger* als „gesunde“ Personen
- **man sichert** HLA-/Krankheitsassoziationen durch Bestimmung von der Häufigkeiten von HLA-Antigenen bei Patienten und in Kontrollgruppen
- **man nutzt** dies bei der Diagnostik von Erkrankungen mit hohen HLA/Krankheitsassoziationen[†] (M. Bechterew, Narkolepsie, Zöliakie)

*manchmal auch seltener

[†]gemessen z. B. anhand der *odds ratio (OR)* (im folgenden besprochen)

46

HLA-Krankheitsassoziationen – Hypothesen

- bestimmte HLA-Moleküle sind Rezeptoren für krankheitsauslösende Erreger/Toxine
- bestimmte HLA-Moleküle präsentieren selektiv bestimmte Peptide ⇒ diese Komplexe spielen eine Rolle bei der Krankheitsauslösung
- Epitope auf bestimmten Krankheitserregern ähneln Epitopen auf HLA-Molekülen (*molecular mimicry*)
- Krankheitsauslösende Gene (Chromosom 6) weisen ein Kopplungsungleichgewicht mit bestimmten HLA-Antigenen auf

Für einige HLA-assoziierte Erkrankungen sind einzelne der o. g. Zusammenhänge bekannt

47

HLA-Krankheitsassoziationen – Methodik ...

Untersuchung von Patienten- und Kontrollgruppe(n):

	Antigen +	Antigen –
Patienten	a	b
Kontrollen	c	d

Berechnung der *odds ratio*: $OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$

Bestimmung des *p*-Wertes aus den Vierfeldertafeln z. B. mit FISHER'S exaktem Test. Bei „Screening“ in einer Population ohne Vorwissen: Korrektur des erhaltenen *p*-Wertes um die Zahl der betrachteten Antigene.

48

HLA-Krankheitsassoziationen

Erkrankung	HLA-Ag	OR
M. Bechterew	B27	90
Postinfektiöse Arthritiden	B27	40
Adrenogenitales Syndrom (m. Salzverlust)	B47	90
Narkolepsie	DR2, DQB1*06:02	> 100
Multiple Sklerose	DR2	10
Diabetes mellitus Typ 1	DR4, DQ8	6
Diabetes mellitus Typ 1	DR3, DQ2	3
Rheumatoide Arthritis	DR4	4
Zöliakie	DQ2	> 100

49

Informationsquellen zum HLA-System ...

- <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>
IPD-IMGT/HLA database (part of the international ImMunoGeneTics project (IMGT))
- <http://hla.alleles.org/>
Nomenklatur-Informationen
- Holdsworth R, Hurley CK, Marsh SG, Lau M, Noreen HJ, Kempenich JH, Setterholm M, Maiers M. [The HLA dictionary 2008](#): 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* 2009; 73: 95-170.

50

Manuskript zum HLA-System und seinen klinischen Aspekten, Vorlesungsfolien

Manuskript: „HLA und Transplantation“

<http://vkiefel.de/hla.pdf>

Vorlesungsfolien

<http://vkiefel.de/tmed/lehre.html>