

22. Leung W, Handgretinger R, Iyengar R, Turner V, Holladay MS, Hale GA. Inhibitory KIR-HLA receptor-ligand mismatch in autologous haematopoietic stem cell transplantation for solid tumour and lymphoma. *Br J Cancer* 2007; 97(4): 539-542.
23. Willemze et al, Annual EBMT meeting, Florence, Italy, 2008
24. Meer A van der, Schaap NP, Schattenberg AV, Cranenbroek B van, Tijssen HJ, Joosten I. KIR2DS5 is associated with leukemia free survival after HLA identical stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia patients. *Mol Immunol* 2008; 45(13): 3631-3638.
25. Schellekens J, Rozemuller EH, Petersen EJ, Tweel JG van den, Verdonck LF, Tilanus MG. Activating KIRs exert a crucial role on relapse and overall survival after HLA-identical sibling transplantation. *Mol Immunol* 2008; 45(8): 2255-2261.
26. Fauriat C, Andersson S, Björklund AT, Carlsten M, Schaffer M, Björkström NK, et al. Estimation of the size of the alloreactive NK cell repertoire: studies in individuals homozygous for the group A KIR Haplotype. *J Immunol* 2008; 181(9): 6010-6019.
27. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, Saeteurn K, Klein J, Le CT, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2008 Oct 22. [Epub ahead of print]
28. Cook M, Briggs D, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Fegan C, Darbyshire P, Lawson S, Boxall E, Moss P. Donor KIR genotype has a major influence on the rate of cytomegalovirus reactivation following T-cell replete stem cell transplantation. *Blood* 2006; 107(3): 1230-1232.
29. Stern M, Elsässer H, Hönger G, Steiger J, Schaub S, Hess C. The number of activating KIR genes inversely correlates with the rate of CMV infection/reactivation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8(6): 1312-1317.
30. Kwakkel-van Erp JM, Graaf EA van de, Paantjens AW, Ginkel WG van, Schellekens J, Kessel DA van, Bosch JM van den, Otten HG. The killer immunoglobulin-like receptor (KIR) group A haplotype is associated with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(9): 995-1001.
31. Hanvesakul R, Spencer N, Cook M, Gunson B, Hathaway M, Brown R, et al. Donor HLA-C genotype has a profound impact on the clinical outcome following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(9): 1931-1941.
32. Kreijveld E, Meer A van der, Tijssen HJ, Hilbrands LB, Joosten I. KIR gene and KIR ligand analysis to predict graft rejection after renal transplantation. *Transplantation* 2007; 84(8): 1045-1051.
33. Cooley S, McCullar V, Wangen R, Bergemann TL, Spellman S, Weisdorf DJ, Miller JS. KIR reconstitution is altered by T cells in the graft and correlates with clinical outcomes after unrelated donor transplantation. *Blood* 2005; 106(13): 4370-4376.

Summary

Otten H, Spierings E. *Functional properties of HLA molecules. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2009; 34: 3-8

The success of stem cell and organ transplantation is predominantly determined by the extent of histocompatibility between patient and donor. In case insufficient histocompatibility exists between patient and donor, rejection may occur after organ transplantation whereas graft-versus-host disease may occur after stem cell transplantation. The most important molecules which determine histocompatibility are the HLA-molecules. Functionally, these proteins present parts of other proteins (peptides) to T cells which initiates immune responses. In addition, HLA-molecules act as ligand for killer immunoglobulin-like receptors (KIRs), which are expressed on the surface of natural (NK) killer cells and regulate their cytotoxic activity. Both functional properties of HLA-molecules -antigen presentation and regulation of NK cell activity- play an important role in transplantation.

Keywords: HLA; antigen presentation; killer immunoglobulin-like receptors

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 8-12

Inzicht in HLA-variantie: de complexiteit van HLA typeringen

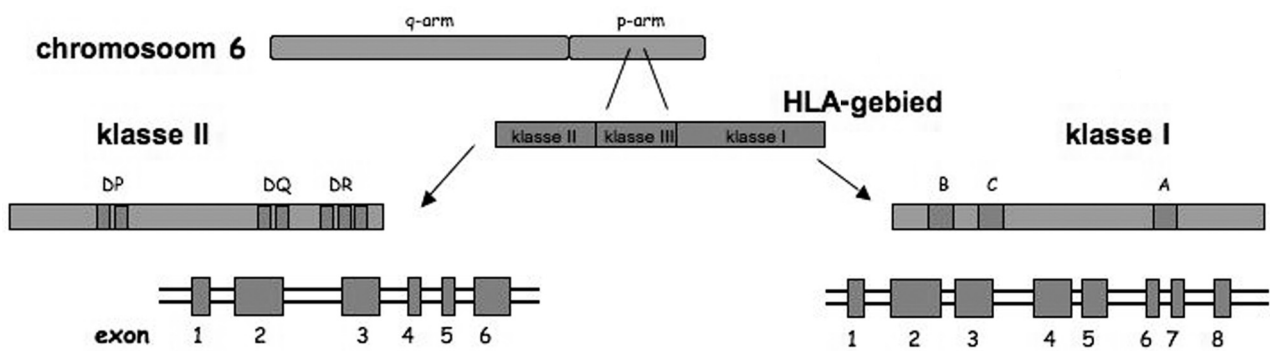
C.E.M. VOORTER en M.G.J. TILANUS

Inzicht in HLA-diversiteit wordt niet alleen bepaald door begrip van de complexiteit van het polymorfisme van de HLA-genen maar vereist kennis over de bepalingen die verkregen worden met verschillende technieken. Een serologische typering identificeert HLA-antigenen op de celmembraan en toont de expressie van HLA-moleculen aan. Daarentegen identificeren DNA-technieken polymorfisme van de genen: de HLA-allelen. Meerdere verschillende allelen kunnen

Transplantatie Immunologie, Laboratorium Weefseltypering, azM, Maastricht

Correspondentie: dr. Christien Voorter, Maastricht University Medical Center, P. Debyelaan 25, 6229 HX Maastricht.
E-mail: cvoo@lwee.azm.nl

tot een en dezelfde serologische groep behoren vanwege de herkenning van gemeenschappelijke epitopen op het molecuul door specifieke antisera. DNA-technologische benaderingen verschillen in de mate van resolutie: van identificatie van serologische equivalenten gebaseerd op DNA-polymorfisme tot het volledige genpolymorfisme, hoewel de laatste tot geselecteerde exonen die voor de peptidebindingsgroeve coderen beperkt kunnen zijn of het polymorfisme voor het hele gen bepalen. HLA typeren is alleen toegestaan in HLA-geaccrediteerde laboratoria die participeren in externe kwaliteitscontroles voor alle genen en technologieën die gebruikt worden. Vanwege het feit dat HLA een selectie criterium is in o.a. orgaan- en stamceltransplantaties is men op deze wijze van een goede toepassing en interpretatie van HLA-data verzekerd.



Figuur 1. HLA-klasse-I- en -II-genen.

HLA-klasse-I-moleculen op de celmembranen zijn samengesteld uit een alfa-keten, waarvan het gen in het HLA-gebied op chromosoom 6 ligt, en een beta-2-microglobulineketen waarvan het gen op chromosoom 15 ligt. HLA-klasse-II-moleculen bestaan uit een alfa- en een beta-keten, die gecodeerd worden door een A- en een B-gen, beide gelegen op chromosoom 6. De HLA-klasse-I-genen bevatten acht exonen die de eiwitcoderende delen van het gen zijn. De A- en B-genen van HLA klasse II bestaan uit respectievelijk vijf en zes exonen (figuur 1).

De groeve van HLA-moleculen is voornamelijk betrokken bij het binden van lichaamsvreemde peptiden. In deze groeve komt de meeste variatie van het eiwit voor. De hoge mate van variabiliteit is van belang voor een adequate immuunrespons door de presentatie van lichaamsvreemde peptiden door het HLA-molecuul aan cellen van het immuunsysteem (bijv. T-cellen) en stelt het immuunsysteem in staat een respons tegen het grote scala aan lichaamsvreemde pathogenen te genereren.

De hoge mate van variatie en het belang van de peptidebindingsgroeve heeft ertoe geleid dat identificatie van de variatie vaak tot dit gebied beperkt is gebleven. De variatie in de peptidebindingsgroeve wordt door het polymorfisme van de exonen 2 en 3 van de HLA-klasse-I-genen en door exon 2 van zowel het klasse-II-A- als het -B-gen bepaald. Hoewel de overige exonen ook polymorfisme vertonen, is de mate van variatie lager dan de variatie van de bindingsgroeve en is een directe functie met de immuunrespons beperkt.

Serologie en DNA

Het aantonen van HLA-polymorfisme m.b.v. antilichamen die de HLA-moleculen, de HLA-antigenen, op de celmembranen herkennen, vereist specificiteit en gevoeligheid van de reagentia. Deze serologische benadering identificeert HLA-antigengroepen (tabel 1) (1). De DNA-geïdentificeerde HLA-allelen zijn vaak gebaseerd op sequentie-informatie van een beperkt aantal exonen, slechts van sommige allelen is de volledige genomische sequentie bekend. De IMGT/HLA-database (www.ebi.ac.uk/imgt/hla) biedt een databank voor sequenties van het humane histocompatibiliteitscomplex (HLA: humaan leukocytenantigeen) en bevat alle officiële sequenties en bepaalt de naamgeving van de allelen volgens de richtlijnen van de WHO-nomenclatuurcommissie voor factoren van het HLA-systeem.

De HLA-dictionary beschrijft de HLA-A-, -B-, -C-, -DRB1/3/4/5 en -DQB1-allelen en hun associatie met de serologisch gedefinieerde HLA-A-, -B-, -C-, -DR- en -DQ-antigenen (2). In tabel 2 staan de aantallen allelen die op dit moment in de HLA-database bekend zijn.

Nomenclatuur

De naamgeving van nieuwe allelen wordt bepaald door de nomenclatuurcommissie. In tabel 3 is als voorbeeld HLA-A*24020102N weergegeven. Naast de toevoeging van 'N' voor niet tot expressie komende allelen, zgn. nul-allelen, bestaan de toevoegingen 'L' voor allelen die laag tot expressie komen; 'S' ('soluble') voor allelen die niet membraan gebonden zijn en 'Q' ('questionable') voor allelen waarvan er twijfel is of en in welke mate het nieuwe polymorfisme invloed heeft op de expressie. Daarnaast biedt de nomencla-

Tabel 1. Serologische HLA-antigenspecificiteiten. 'Broad antigenen' zijn vet gedrukt weergegeven met hun 'split antigenen'. Bijvoorbeeld: A9 is een 'broad antigen' dat de antigenen A23 en A24 bevat.

Split antigenen		Split antigenen	
A1		B35	
A2		B37	
A3		B40	B60, B61
A9	A23, A24	B41	
A10	A25, A26, A34, A66	B42	
A11		B46	
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74	B47	
A28	A68, A69	B48	
A36		B53	
A43		B59	
		B67	
		B70	B71, B72
B5	B51, B52	B73	
B7		B81	
B8			
B12	B44, B45	DR1	
B13		DR2	DR15, DR16
B14	B64, B65	DR3	DR17, DR18
B15	B62, B63, B75, B76, B77	DR4	
B16	B38, B39	DR5	DR11, DR12
B17	B57, B58	DR6	DR13, DR14
B18		DR7	
B21	B49, B50	DR8	
B22	B54, B55, B56	DR9	
B27		DR10	

tuur de mogelijkheid om allelen met enkel cytoplasmatische expressie ('C') of een afwijkende (aberrante 'A') expressie aan te geven. De identificatie van meer dan 99 allelen binnen een groep maakt het noodzakelijk de nomenclatuur binnenkort aan te passen, waarbij de serologische equivalenten (eerste twee cijfers van een allel) en de tweede coderende variant (het derde en vierde cijfer) weergegeven zullen worden met drie cijfers. In 2009 zal de nomenclatuurcommissie de nieuwe richtlijnen voor nomenclatuur publiceren.

Tabel 2. Aantal HLA-klasse-I- en -II-allelen. IMGT-polymorfisme: aantal allelen per locus/gen; release 2.23.0, oktober 2008

HLA klasse I					
gen	A	B	C		
allelen	697	1109	381		
null-allelen	47	39	9		
HLA klasse II					
gen	DRA	DRB1	DRB3	DRB4	DRB5
allelen	3	603	48	13	18
null-allelen	0	3	0	3	2
HLA klasse II					
gen	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	
allelen	34	95	27	131	
null-allelen	1	1	0	3	

Tabel 3. HLA-nomenclatuur: A*24 02 01 02N

A	locus: HLA-A
*	DNA bepaald
24	serologisch equivalent
02	tweede coderende allelvariant (bevat niet-synonieme aminozuursubstituties)
01	eerste niet-coderende allelvariant (bevat synonieme aminozuursubstituties)
02N	varianten buiten de eiwitcoderende gebieden (intronen, splicesite); N= 'Non-expressed'

Tabel 4. HLA-'ambiguities'. De combinatie van sequenties is weergegeven door de hiervoor internationaal afgesproken één-lettercodes voor combinaties van nucleotiden (15).

	539	545	559	560	570	571
HLA-A*01010101	G	T	C	G	C	G
HLA-A*1104	A	C	A	C	G	T
Combinatie A*01010101,1104	R	Y	M	S	S	K
HLA-A*0114	G	T	A	C	C	G
HLA-A*110101	A	C	C	G	G	T
Combinatie A*0114,110101	R	Y	M	S	S	K

HLA typeren op DNA-niveau

Verschillende DNA-gebaseerde typeringsmethoden kunnen in meer of mindere mate de details van het polymorfisme van de allelen weergeven. De mate van detail van de typering wordt in de praktijk door middel van de identificatie 'lage', 'intermediaire' en 'hoge' resolutie aangeduid. Lageresolutie typering kunnen met sequentiespecifieke primers (SSP-typeren) in een PCR-amplificatie bereikt worden en geven minimaal de serologisch gedefinieerde groepen weer. Typering met sequentiespecifieke oligoprobes (SSOP-typeren) kunnen afhankelijk van het aantal allelspecifieke probes die gebruikt worden, een lage- tot hogeresolutie-typering geven. Door het bepalen van de nucleotidevolgorde van de HLA-genen d.m.v. het sequencen van PCR-geamplificeerde producten (SBT, 'sequencing based typing') kan de volledige sequentie van de geamplificeerde exonen en hiermee het aanwezige polymorfisme worden bepaald.

De resolutie van een HLA-typering hangt af van de gebruikte technologie of kan worden bereikt door combinatie van de verschillende technieken. Toch kunnen zelfs hogeresolutie-HLA-typeerstrategieën leiden tot combinaties van allelen die op grond van de gebruikte strategie niet tot op het hoogste resolutieniveau -het allelniveau- getypeerd kunnen worden, maar slechts mogelijke combinaties van allelen opleveren. Deze zogenaamde 'ambiguities' zijn verdeeld in 'genotype ambiguities' en 'allel ambiguities'. 'Genotype ambiguities' zijn allelcombinaties die op grond van exon 2 en 3 voor HLA-klasse-I-allelen en op grond van exon 2 voor HLA-klasse-II-allelen niet van elkaar onderscheiden kunnen worden. Additionele technieken zijn noodzakelijk om de typering op allelniveau te bepalen. De 'allel-ambiguities' zijn die combinaties van allelen waarbij polymorfisme in de overige exonen of intronen het allel bepaalt. Om tot een alleltypering te komen moet het polymorfisme in de betreffende exonen/intronen bepaald worden.

Van veel allelen is slechts het polymorfisme van exon 2 en 3 (klasse I) en exon 2 (klasse II) bekend. Zodra deze allelen in monsters met een 'allel ambiguity' voorkomen, kan de 'ambiguïteit' niet opgelost worden totdat van het betreffende allel een volledige sequentie bepaald is. De 'national marrow donor program' (NMDP) heeft codes geïntroduceerd om 'ambiguities' aan te geven: 'multiple allele codes' (<http://bioinformatics.nmdp.org>). Een alternatieve methode neemt de frequentie van de allelen in ogenschouw; immers de kans dat allelen geïdentificeerd worden die slechts eens of enkele malen in de populatie gevonden zijn, is klein. Deze 'common and well defined' (CWD)-benadering voor het aangeven van de meest waarschijnlijke typering van allelen biedt een praktische benadering en argumentatie om 'ambiguous' allelcombinaties wel of niet op te lossen (3).

Een voorbeeld van een 'genotype ambiguity' is de combinatie van HLA-A*01010101 met A*1104, die identiek is aan de combinatie A*110101 met A*0114 gebaseerd op exonen 2 en 3. Het allel A*01010101 vertoont een verschil van 2 nucleotiden met het allel A*0114 op posities 559 en 560, de sequentie van A*01010101 is CG, die van A*0114 is AC. Bij de

allelen A*110101 en A*1104 is het net andersom, ook deze twee allelen hebben een verschil van twee nucleotiden op posities 559 en 560, het allel A*110101 heeft CG, A*1104 AC. Hierdoor is de sequentie van de combinatie A*01010101 met A*1104 identiek aan de combinatie A*0114 met A*110101, zoals weergegeven in tabel 4.

De juiste allelcombinatie kan bepaald worden door de twee allelen van elkaar te scheiden. Dit kan worden bewerkstelligd door allerspecifieke amplificatie of 'sequencing primers', waardoor de allelen apart kunnen worden geamplificeerd en de sequentie van elk allel bepaald kan worden.

Ook bij klasse II komen 'genotype ambiguïteits' voor, zo is bv. de combinatie van de allelen DRB1*040301 met DRB1*130201 identiek aan de combinatie DRB1*040701 met DRB1*130101. Ook hier gaat het om een verschil van twee nucleotiden tussen de verschillende allelen.

Een voorbeeld van een 'allel ambiguity' is HLA-B*270502, waarvan de exon-2- en -3-sequentie identiek is met het allel HLA-B*2713 (4). Het allel B*2713 heeft slechts één nucleotide verschil met B*270502 op positie 14 in exon 1. Om dit soort 'ambiguïteits' op te lossen is het dus noodzakelijk om die additionele exonen te sequencen waar het verschil gelokaliseerd is (5, 6). In dit geval levert sequencing van exon 1 een correcte, 'unambiguous' typering op. Zo is ook de sequentie van exon 2 van DRB1*1401 identiek met die van DRB1*1454, het enige verschil is dat DRB1*1401 een T heeft op positie 421 in exon 3, terwijl DRB1*1454 hier een C vertoont. Wederom levert sequencing van exon 3 het beoogde 'unambiguous' resultaat op (7).

HLA-accreditatie en kwaliteitscontrole

Laboratoria die HLA typeren moeten wereldwijd aan accreditatie-eisen voldoen. Zo is bijvoorbeeld binnen Eurotransplant, die zorgt voor allocatie van donororganen, een accreditatie door de Europese Federatie voor Immunohistocompatibiliteit (EFI) vereist en geldt dit ook voor het typeren van HLA-allelen voor stamceltransplantatie (Europdonor). Een van de richtlijnen voor accreditatie is dat de kwaliteit van typeren getoetst moet worden door deel te nemen aan externe kwaliteitscontroles. Dit houdt in dat er een internationale uitwisseling van bloed- en/of DNA-monsters is, die door de diverse laboratoria worden getypeerd. Het gaat hierbij niet alleen om validering van de methodiek die gebruikt wordt voor typeren, maar ook om validering van de interpretatie van de resultaten. Evaluatie van de resultaten geeft een indicatie van de kwaliteit. Voor iedere gebruikte typeertechniek moeten kwaliteitscontroles en valideringen worden uitgevoerd voor ieder getypeerd locus.

HLA-allelen en epitopen

HLA-polymorfisme van allelen ligt verspreid over het hele gen en allelen kunnen één of vele aminozuren van elkaar verschillen. Vaak zijn specifieke polymorfismen karakteristiek voor een immunologische reactie. Een mismatch voor specifieke aminozuren kan een immunrespons of tolerantie voorspellen (8, 9). Een van de liganden voor de KIR-receptoren op NK-cellen zijn

HLA-C-antigenen. De binding van KIR-receptoren en de reactiviteit wordt bepaald door de aanwezigheid van het aminozuur asparagine of lysine op positie 80 van de HLA-C-allelen. Alle HLA-C-allelen worden op grond van posities 77 en 80 in twee groepen verdeeld (10), waardoor NK-alloreactiviteit kan worden voorspeld.

Antistoffen zijn voornamelijk gericht tegen epitopen (11, 12). Specifieke kennis over reactiviteit van antistoffen kan voor geïmmuniseerde patiënten die een orgaantransplantatie moeten ondergaan, een hogere kans op een donor opleveren. Specifieke kennis over toegestane ('permissible') en immunogene mismatches in transplantatie geeft de mogelijkheid om indien noodzakelijk een weloverwogen gemismatchte donor te selecteren (13, 14). Interpretatie van polymorfisme van allelen op deze wijze zal in de toekomst een nieuw inzicht in de functie van polymorfisme geven.

Dankwoord

De auteurs bedanken Diana van Bakel voor haar bijdrage aan de layout en redactie van het artikel.

Literatuur

1. Boucher K, Mori M, Milford E, Beatty PG. Estimation of HLA-A, -B, -DR haplotype frequencies in five racial groups represented in the NMDP donor file. In: Gjertson DW Terasaki PI, ed. HLA 1998. American Society for Histocompatibility and Immunogenetics, 1998: 57-78.
2. Schreuder GMTh, Hurley CK, Marsh SGE, et al. 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* 2005; 65: 1-55.
3. Cano P, Klitz W, Mack SJ et al. Common and well-documented HLA alleles: report of the Ad-Hoc Committee of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics. *Hum Immunol* 2007; 68: 392-417.
4. Seurnynck K, Baxter-Lowe LA. Novel polymorphism detected in exon 1 of HLA-B*2713. *Tissue Antigens* 1998; 52: 187-189.
5. Swelsen WTN, Voorter CEM, Berg-Loonen EM van den. Ambiguities of human leukocyte antigen-B resolved by sequence-based typing of exons 1, 4 and 5. *Tissue Antigens* 2004; 63: 248-254.
6. Vlies SA van der, Voorter CEM, Berg-Loonen EM van den. There is more to HLA-C than exons 2 and 3: sequencing of exons 1, 4 and 5. *Tissue Antigens* 1999; 54: 169-177.
7. Horn PA, Albis-Camps M, Verboom M et al. The nature of diversity of HLA-DRB1 exon 3. *Tissue Antigens* 2007; 70: 335-337.
8. Ferrara GB, Bacigalupo A, Lamparelli T, et al. Bone marrow transplantation from unrelated donors: the impact of mismatches with substitutions at position 116 of the human leukocyte antigen class I heavy chain. *Blood* 2001; 98: 3150-3155.
9. Macdonald WA, Purcell AW, Mifsud NA, et al. A naturally selected dimorphism within the HLA-B44 supertype alters class I structure, peptide repertoire, and T cell recognition. *J Exp Med* 2003; 198: 679-691.
10. Colonna M, Borsellino G, Falco M, Ferrara GB, Strominger JL. HLA-C is the inhibitory ligand that determines dominant resistance to lysis by NK1- and NK2-specific natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 12000-12004.

11. Duquesnoy RJ, Marrari M. 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. *Hum Immunol* 2002; 63: 353-363.
12. Duquesnoy RJ, Awaldalla Y, Lomago J et al. Retransplant candidates have donor-specific antibodies that react with structurally defined HLA-DR, DQ, DP epitopes. *Transpl Immunol* 2008; 18: 352-360.
13. Claas FHJ, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, Persijn GG, Doxiadis GGM. The acceptable mismatch program as a fast tool for highly sensitized patients awaiting a cadaveric kidney transplantation: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 2004; 78: 190-193.
14. Dankers MKA, Witvliet MD, Roelen DL et al. The number of amino acid triplet differences between patient and donor is predictive for the antibody reactivity against mismatched human leukocyte antigens. *Transplantation* 2004; 77: 1236-1239.
15. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry, (NC-IUB). Nomenclature for incompletely specified bases in nucleic acid sequences. Recommendations 1984. *Eur J Biochem* 1985; 150: 1-5.

Summary

Voorter CEM, Tilanus MGJ. Insight in HLA variability: complexity of HLA typings. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 8-12.

Insight of HLA diversity resides not only in the comprehension of complexity of the HLA polymorphism of the genes but includes understanding of distinct classification of HLA typing data obtained with a variety of techniques. Serological typing identifies HLA antigens at the cell membrane and indicates the expression of the HLA molecules. In contrast DNA based technologies identify allelic polymorphism of the genes: the HLA alleles. Many different alleles belong to one serological specificity since shared epitopes are recognized by serological reagents. DNA based technologies vary in their level of resolution i.e. defining serological equivalents based upon DNA polymorphism or full gene polymorphism albeit for selected exons encoding the peptide binding groove or the entire gene. HLA typing is restricted to accredited laboratories that participate in external proficiency testing for all genes and technologies that are applied. Since HLA typing is crucial as selection criterium in e.g. solid organ and stem cell transplantation a correct application and interpretation of data is thus ensured.

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 12-17

HLA-matching afhankelijk van orgaan, weefsel of functie

M. OUDSHOORN^{1,2}, I.I.N. DOXIADIS¹ en W.A. ALLEBES³

Bij stamceltransplantaties is matching gericht op het zoeken naar HLA-identieke donor-ontvangercombinaties. Binnen families met veel broers en/of zusters is die kans 30%. Indien geen identieke broer of zuster beschikbaar is, moet in de wereldwijde beenmergdonorpopulatie gekeken worden (Bone Marrow Donors Worldwide, BMDW). De kans om dan een HLA-identieke donor te vinden is sterk afhankelijk van de HLA-typering van de patiënt. Is de HLA-typering een combinatie van frequente of zeldzame HLA-allelen. Indien een identieke donor niet mogelijk is, dan moet naar een 'second best'-optie gezocht worden. Op grond van statistiek is vastgesteld dat enkelvoudige HLA-locus-afhankelijke mismatches acceptabel zijn. Om dit voor de individuele patiënt na te gaan kunnen functionele immunologische testen zoals een CTLp acceptabele HLA-klasse-mismatches duiden. Dit is niet zo simpel voor HLA-klasse-II-mismatches.

Bij orgaantransplantaties is naast een obligate bloedgroepcompatibiliteit, HLA-identiteit of -compatibiliteit nastrevenswaardig, voor die organen waarvoor dat mogelijk is. Dit ondanks dat met de jaren een steeds betere immuunsuppressieve medicatie de afstoting grotendeels kan onderdrukken en resulteert in zeer goede transplantatoverleving.

Omdat bij stamceltransplantaties zowel het immuunsysteem van de ontvanger als de donor hun rol spelen is identiteit voor HLA na te streven voor het beste resultaat. Indien beide immuunsystemen elkaar als niet vreemd zien is er geen wederzijdse rejectie. Het uiteindelijk resultaat moet zijn een getransplanteerde patiënt met een nieuw immuunsysteem en medicatievrij, genezen van zijn maligniteit of genetisch defect. Bij orgaantransplantaties is het streven herstel van orgaanfunctie en wel zolang mogelijk, met de beschikbare organen, bloedgroepcompatibel, bij voorkeur HLA-identiek of -compatibel maar een zo goed mogelijke match die onder de omstandigheden mogelijk is, waarbij klinische urgentie mede bepalend is, hoe lang nog gewacht kan worden. Patiënt zal voornamelijk permanent immuunsuppressiva moeten nemen om afstoting te voorkomen. Wat is mogelijk met HLA-matching in stamcel- en orgaantransplantatie?

Afdeling Immunohematologie & Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum¹, Stichting Europdonor², Leiden en Afdeling Bloedtransfusie & Transplantatie Immunologie, UMC St Radboud; Nijmegen³

Correspondentie: dr. M. Oudshoorn, Europdonor Foundation, Plesmanlaan 1b, 2333 BZ Leiden, The Netherlands
E-mail: oudshoorn@europdonor.nl