

Marosvásárhelyi Orvosi Kutató Központ
(vezető: dr. Popoviciu L. egyetmi tanár, docens-doktor)

A HLA RENDSZER ÉS JELENTŐSÉGE

Bérczes Judit



A HLA (human leukocyte antigen) rendszer az ember biológiai egyéniséget meghatározó, azt kontrolláló és annak megőrzését biztosító genetikai komplexum. Sokáig az MHS (major histocompatibility sistem) nevet viselte, de a rá vonatkozó adatok gyarapodásával az Egészségügyi Világszervezet nómenklátúra-bizottsága célszerűbbnek látta a HLA rendszer elnevezést.

A róla szerzett ismereteink nagy részét a szervátültetés fellendülé-

sének köszönhetjük. Bár a sebészi technika, az intenzív terápia és a műszerek fejlettségi foka a XX. században ezt lehetővé tették, a sikeres transzplantáció alapját mégis az immunológiai kutatások eredményei szolgáltatták. 30 évvel ezelőtt indult meg az a nagyarányú kutatómunka, melynek során a felhalmozódott és birtokunkba jutott ismeretek túlmutatnak a transzplantáció témakörén és új perspektívát nyitnak az orvostudomány más területein is.

Igy vált ismeretessé, hogy a HLA génkomplex a hatodik kromoszómán foglal helyet, szerkezeti felépítése minden egyedben hasonló, de ezen belül nagyfokú polimorfizmus jellemzi. Mai ismereteink szerint ez a legösszetettebb emberi génrendszer. Itt helyezkednek el az A, B, C és D lokuszokon egymással szoros összefüggésben azok a gének, amelyek a HLA-A, HLA-B, HLA-C és HLA-D hisztokompatibilitási antigéneket determinálják. A magvas sejtek felületén található hisztokompatibilitási antigének mintegy a termékei ezeknek a géneknek.

Mind a négy csoportba több allél-antigén tartozik, melyeket ugyanazon gén alternatív alakjai determinálnak. Jelenlegi ismereteink szerint a HLA-A csoportba 20, a HLA-B-be 31, a HLA-C-be 6 és a HLA-D-be 11 allél tartozik. Minden csoportban vannak még le nem irt allélek, különösen a legkevésbé ismert C szériában. Az egyes allél-antigéneket számmal, vagy számmal és w-vel (workshop) jelölik, pl. HLA-A3, HLA-Bw35, vagy röviden csak Aw25, B12, Cw5, Dw6 stb.

A hisztokompatibilitási antigének olyan fehérjemolekulák, amelyek a szervezet minden magvas sejtjének felületén megtalálhatók. A molekula nagyobb része a sejtmembránon kívül, kisebb része a membránon belül, a sejt belsejében van, harmadik középső része beépül a membránba. A membránon kívüli nagyobb rész, molekuláris csillóként „kilóg” a sejtből. Ennek a résznek a felszínén található az ún. determináns csoportok, az egyedi specifikitás jellemzői, a tulajdonképpeni antigének. Ezek nem mások, mint a fehérjemolekula felületén elhelyezkedő bizonyos atomcsoportok, melyeknek száma, helyzete és sztereokémiai felépítése határozza meg az antigén fajlagosságát. Legnagyobb mennyiségben a limfocitákon és a lépsejteken vannak, legkevésbé az aorta és agy sejtjein van, de kimutatták őket a vese, máj, tüdő és szív sejtjeinek felületén is.

A HLA antigéneket a velük reakcióba lépő ellenanyagok, illetve sejtek segítségével identifikálták. Az első három (HLA-A, -B, -C) csoportba tartozókat szerológiai módszerekkel tipizálták, ezért SD (serologically defined) gyűjtőnévvel jelölik. A HLA-D csoport antigénjeit a kevert limfocita-kultúra módszerével, tehát sejtes reakcióval mutatták ki, ezért LD (lymphocyte defined) antigéneknek is nevezik. Ebben a munkában, a sejt-felszín „feltérképezésében” Dausset és munkatársai jártak az élen.

A jelenleg ismert összes HLA antigének közül minden ember négygyel rendelkezik. Mivel minden csoportban sok allél található, a kombinációs lehetőségek száma nagy. A négy tagból álló antigénegyüttes adott kombinációja tehát éppen úgy jellemző az egyénre, mint arcának vonásai. Ez a saját, a biológiai egyéniséget meghatározó antigénrendszer felismeri a testidegen struktúrákat (sejtek, szövetek, baktériumok, vírusok, gombák stb.), melyeknek kiküszöbölésére, elpusztítására törekszik biológiai szuverenitásának megőrzése érdekében. Az összes immunfolyamatok tulajdonképpen ennek a célnak a szolgálatában állnak.

A sejt tipizálás rutinvizsgálattá válása után egyre több embernek határozták meg a HLA antigénjeit. Az így összegyűlt adatok alapján kezdett körvonalazódni, hogy ezeknek az antigéneknek a szervátültetéshez szükséges donor-recipiens páros kiválasztása mellett nagy jelentőségük van az apasági vizsgálatokban és az antropológiában is. Ezenkívül előtérbe került a HLA rendszer és egyes betegségek közötti összefüggések lehetősége.

Mindezek megértéséhez ismernünk kell a HLA antigének öröklődés-menetét. Az egyénre jellemző négy hisztokompatibilitási antigén ún. haplotípusban öröklődik. Haplotípust alkot az a két gén, amelyik egyetlen kromoszómán helyezkedik el (vagy az apain, vagy az anyain) és ezzel a kromoszómával jut át az utódba. (Cepellini használta először a haplotípus kifejezést, nyilvánvalóan a haploid szóból és fogalomból származtatva. Haploid a nemi sejtek kromoszóma garnitúrája, ami fele a testi sejtek diploid kromoszóma számának.) Egy haplotípusban tehát két gén öröklődik, ami két antigént determinál. Mivel az utód egy apai és anyai haplotípust örököl, két antigént kap az apától és kettőt az anyától. Ha az apai haplotípusokat a és b, az anyaiakat c és d betűvel jelöljük, akkor a következő kombinációk jöhetnek létre: a c, a d, b c, b d, ahol minden betű egy haplotípust, vagyis két antigént jelöl. Az ugyanazon szülőpártól származó utódok tehát a következő csoportba sorolhatók: 1. HLA identikus testvérek, akiknek mindkét haplotípusa egyforma (pl. a/c és a/c); 2. haploidentikus testvérek, akiknek csak egyik haplotípusa közös (pl. a/c és a/d); 3. azok a testvérek, akiknek nincs közös haplotípusuk (pl. a/c és b/d).

Mindezek alapján nyilvánvaló, hogy a donor-recipiens páros kiválasztása szempontjából a HLA identikus testvérpár helyzete az ideális, mert ezeknél mind a négy HLA antigén közös. A gyakorlatban azonban erre ritkán kerül sor, vagy mert nincs testvér, vagy ha van, az nem HLA identikus. A HLA antigének nagyfokú polimorfizmusa következtében, kicsi a valószínűsége annak, hogy szükség esetén akár haploidentikus donort találjanak. Ezért ma már világszerte a transzplantáció utáni immunsuppressziós kezelésre helyezik a hangsúlyt.

A HLA tipizálás az apasági vizsgálatokban is hamar tért hódított. Kizárható a jelölt, ha sem az anyával, sem a gyermekkel nincs közös antigénje. Apasága mellett szól viszont, ha az anyával nincs de a gyermekkel van közös haplotípusa, mert a nagy HLA variabilitás miatt kicsi a lehetősége a véletlennek. Ezt a módszert azonban csak akkor veszik igénybe, ha a klasszikus eljárással nem sikerül a kérdést tisztázni.

Az antropológiában is előrelépést jelentett a HLA antigének ismerete. A tömeges tipizálások során azt tapasztalták, hogy bizonyos antigének egyes populációkban gyakrabban fordulnak elő, mint másokban. Megállapították, hogy az európai típusra az A1-, A2-, A3-, A9-, B8-, B12-, és Bw35-ös antigének a legjellemzőbbek. Ezek közül gyakran egy haplotípusban fordul elő az A1 és B8, valamint az A3 és B7-es antigén. Az utóbbi antigénpáros különösen Észak-Európában gyakori, délfelé haladva egyre ritkul. Érdekes megfigyelés, hogy bár az európai populációban a B12-es, Jugoszláviában, Magyarországon és Finnországban a Bw35-ös a leggyakoribb antigén. A mongoloid népcsoportra az A9-, B5-, és a Bw40-es antigének a legjellemzőbbek, az óceáni populációra viszont az

A11-, B13-, és a Bw22-es. Az afrikai negrid rassz két jellegzetes antigénje az Aw36 és a Bw42. A japán populációban az A11 és a Bw22 a leggyakoribb. Az amerikai indiánok között kisebb a polimorfizmus, kevesebb az előforduló antigének száma, mert sok a homozigóta (azonos haplotípusú szülőktől származó utód).

Egy antigénpáros megjelenésének gyakorisága, a párost alkotó antigének gyakoriságától függ. Az, hogy az egyes haplotípusok gyakrabban, mások ritkábban fordulnak elő egy populációban a HLA rendszer egyik legfontosabb jellemzője. Bár ismeretes, hogy a véletlen asszociációk és a természetes kiválasztódás befolyásolják, mégsem tisztázott még az a kérdés, hogy a fennálló kiegyensúlyozatlanságot (linkage disequilibrium) milyen tényezők hozzák létre és tartják fenn. Az egyes populációkra jellemző HLA antigének alapján tanulmányozni lehet mind a populáción belüli, mind a populációk közötti keveredést, úgyszintén nyomon lehet követni egyes népcsoportok vándorlását is.

1967-ben figyeltek fel a HLA rendszer és egyes betegségek közötti összefüggésekre. Az ilyenirányú vizsgálatokhoz azok a tapasztalatok adták az ötletet, amelyek szerint a O vércsoportúak között a patkóbélfekély, az A vércsoportúaknál pedig a gyomorrák gyakrabban fordul elő, mint a többi vércsoportokhoz tartozóknál. A HLA tipizálás során valóban azt tapasztalták, hogy egyes betegségek halmozottabban jelennek meg bizonyos antigének hordozóinál. Például: a spondylitis ankylopoetika a B27-hez, a sclerosis multiplex a B7 és Dw2-hez, a myasthenia gravis az A1 és B8-hoz, a schizofrenia az A28-hoz, a szisztémás lupus eritematodes a B8-hoz, a coeliakia a B8 és Dw3-hoz, a Hodgkin-kór az A1, B5 és B8-hoz, az akut limfoid leukémia az A2 és B12-es antigénekhez társul leginkább. Gyakran tapasztalták azt is, hogy az adott antigénnel rendelkezők között is vannak egészségesek, nem betegszik meg mindenki, aki a megfelelő antigén hordozója.

A HLA antigén—betegség asszociáció erősségét a relativ rizikó fejezi ki. Ez az a szám, amely megmutatja, hogy az adott betegséggel társuló antigénnel rendelkezők között, hányszor gyakoribb a betegség előfordulása, mint a más antigének hordozóinál. Egyes rosszindulatú sejtburjánzással járó betegségekben ez a szám 1,24—2,35, de spondylitis anchilopoeitikában 120; vagyis a B27-es antigén hordozóinál ez a betegség 120-szor gyakoribb, mint a más antigénnel bírók között.

Mivel a relativ rizikó sok esetben alacsonyabb, mint várható volna a betegség gyakorisága alapján, feltételezték, hogy a HLA antigéneknek kívül több tényező együttes jelenléte szükséges a betegség kialakulásához. Ma már bizonyított, hogy az egyik ezek közül a szervezet immunválaszkészsége, ami nem más, mint valamennyi immunfunkció összessége. (Az idegen, vagy megváltozott struktúrák felismerése, bonyolult sejt kölcsönhatások, mediátorok és ellenanyagok termelése, valamint mindezek különböző irányú és erősségű akciói. *Snell* és *Benaceraff* nevéhez fűződik az immunválaszkészség és a sejt kölcsönhatások genetikai vonatkozásainak tisztázása. Ezen a területen elért eredményekért kaptak 1980-ban, *Dausset*val megosztva az orvosi Nobel-díjat.)

Az immunválaszkészséget — ami egyéenként igen változó — az Ir (immun reactiv) gén determinálja. Ez a gén is a HLA rendszer tagja, létezését először beltenyésztett egértörzsekben, majd *van Rood* emberi

kromoszómán is igazolta. A HLA és Ir gének közötti szoros kapcsolatra utal az a megfigyelés, amely szerint a sclerosis multiplexre jellemző B7 és Dw2 antigénekhez csökkent T limfocita működés társul, míg myasthenia gravisban az A1, B8 antigénpáros T limfocita túlműködéssel jár együtt. A további vizsgálatok azonban azt mutatják, hogy ez az asszociáció sem vezet mindig, törvényszerűen a betegség kialakulásához. Tehát mindezek a predisponáló tényezőkön kívül még lennie kell valamilyen ismeretlen faktornak, amely mintegy „gombnyomásra” beindítja a kóros folyamatot.

Amint az eddigiekből is látszik, még sok a megoldatlan probléma, a tisztázásra váró részletkérdés, különösen a malignus kórfolyamatok területén, melyeknek etiológiájával kapcsolatban sokféle hipotézis látott napvilágot. Egy dologban egyeznek meg ezek az elképzelések, nevezetesen abban, hogy a rákos szervezet immunválaszkészsége nem normális, kórosan megváltozott. Klein György, a Karolinszka Egyetem professzora szerint a HLA rendszer génjeihez kapcsolva létezik egy onko-gén is, amelynek akcióbalépése a betegség kezdetének pillanatát jelenti.

1983 augusztusában, a Kyotóban tartott Nemzetközi Immunológiai Kongresszuson összegezték az immunológiai kutatások során elért eredményeket. Megállapították, hogy nem csak a rákbetegség, hanem más, igen változatos betegségszoptok háttérében is vannak kisiklott, megváltozott immunfolyamatok: reumás betegségek, neurológiai körképek, bőrgyógyászati megbetegedések, endokrin betegségek, gastrointestinális körképek stb. Előrevetült a lehetősége annak, hogy ha az immunológiát alaptudománynak tekintjük, magyarázatot kaphatunk sok eddig ismeretlen kérdésre. Ez a szemlélet más megvilágításba helyezheti a betegségek etiológiájával, prognózisával, prevenciójával és terápiájával kapcsolatos mai nézeteinket és módot nyújthat a jövőben ahhoz, hogy eddig heterogénnek ismert szindrómákat szűkebb egységekre osszunk és megismerjük önállóan gondolt betegségek közös nevezőjét.

Irodalom

1. Aszódi Lili, Stenszky Valéria: Az orv. tud. aktuális prob. (1979) 33. 55;
2. Ceppellini R., van Rood J.: Seminars in Hematology (1974) 11. 3. 233;
3. Dausset J.: Vox Sanguinis (1971) 2. 97;
4. Dausset J., Rappaport F., Legrand I., Colombani J., Barge A., Feingold N.: Nouv. Rev. Française Hemat. (1969) 9, 2. 215;
5. Egorov I. K., Vedernikov A. A., Malenko A. F., Mnatsakanyan Y. A.: Histocompatibility Testing 1975, Report of the VI International Histocompatibility Workshop and Conference. E. F. Kissmeyer-Nielsen. Munksgaard, 1975, 186;
6. Gancevici G., Ghuca G., Mioraru I., Nacescu N., Popovici M.: Progresele recente in disciplinele imunologice. Ed. Medicală. București, 1969;
7. Gergely J.: Immunbiológia. Medicina. Budapest, 1979. 213;
8. Möller Erna, Link H., Matell G., Olhagen G., Stendhal Lena: Histocompatibility Testing 1975. Report of the VI International Histocompatibility Workshop and Conference, Ed. F. Kissmeyer—Nielsen. Munksgaard, 1975, 778;
9. Payne R., Radvany R., Grumet C.: Tissue Antigens (1975), 5, 69.;
10. Popovici C.: Documenta hematologica, Ed. Medicală. București, 1971, 29.;
11. Thorsby E.: Transplant. Rev. (1974) 18, 51.