

Het HLA-systeem

De relatie tussen HLA en bloedtransfusie

HLA, Ig-allotypen en erythrocytenbloedgroepen

De werking van ons immuunsysteem is gebaseerd op het vermogen om onderscheid te maken tussen eigen en vreemde structuren. Contact met eigen structuren zal in de regel niet leiden tot een afweerreactie, terwijl contact met lichaamsvreemde zaken, zoals virussen en bacteriën, een immuunreactie opwekt waardoor deze vreemde indringers onschadelijk gemaakt worden. Een zelfde immunologische reactie is ook de oorzaak van het feit dat transplantaties, uitgewisseld tussen genetisch niet-identieke individuen (dat wil zeggen andere combinaties dan eeneiige tweelingen), onherroepelijk leiden tot afstoting van de getransplanteerde weefsels, tenzij medicijnen worden toegediend die de afweerreactie onderdrukken.

De immunologische afweerreactie is gericht tegen vreemde antigenen op de cellen van de getransplanteerde weefsels. De belangrijkste van deze transplantatie-antigenen maken deel uit van het HLA-systeem (Humane Leukocyten Antigenen-systeem). Hoewel ze als eerste zijn aangetoond op leukocyten, bevinden ze zich ook op andere cellen van het lichaam.

HLA-antigenen

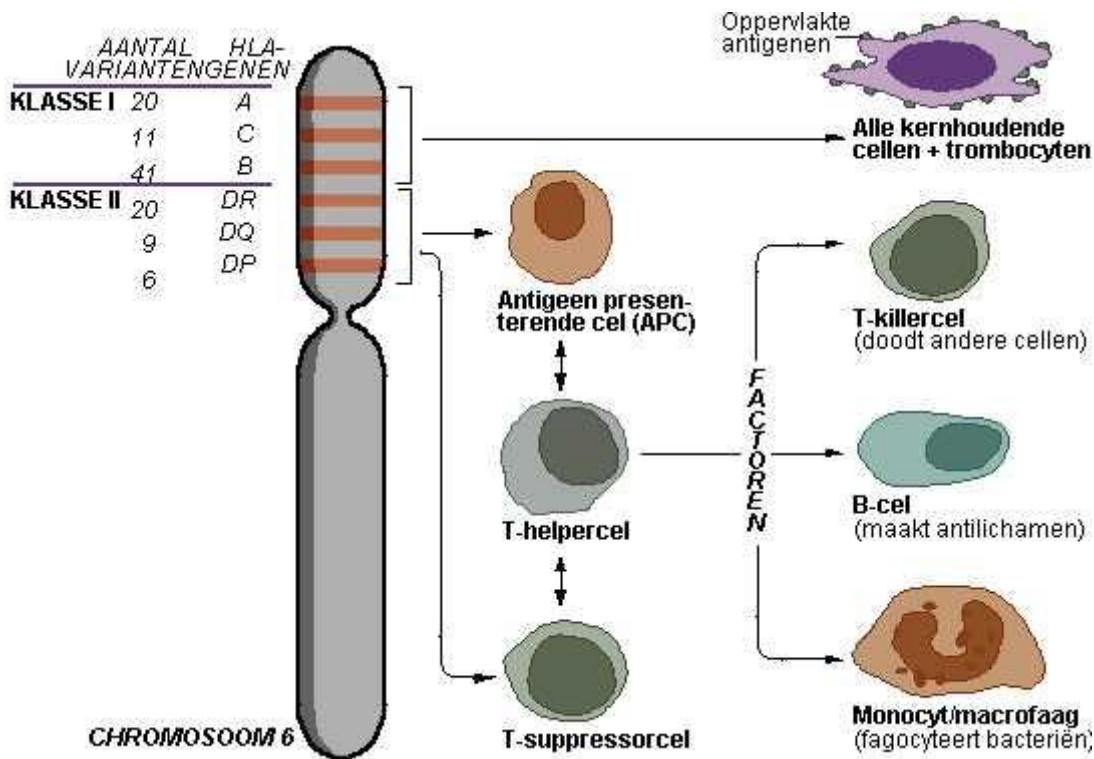
Men kan het HLA-systeem beschouwen als een zeer ingewikkeld bloedgroepensysteem. De complexiteit ervan wordt duidelijk als we het vergelijken met het bekende AB0-systeem. Dit laatste leidt uiteindelijk tot vier bloedgroepen (A, B, 0, AB), terwijl het HLA-systeem tot meer dan 1 miljoen verschillende combinaties leidt.

Een ander verschil met het AB0-systeem is dat antistoffen tegen HLA-antigenen niet van nature in ons plasma aanwezig zijn. We maken pas antistoffen tegen vreemde HLA-antigenen als we daarmee in aanraking komen via zwangerschap (het kind erft HLA-antigenen van de vader, die voor de moeder vreemd zijn), bloedtransfusie of transplantatie. Met behulp van dergelijke antistoffen is het HLA-systeem uiteindelijk ontrafeld.

De genetische informatie voor de HLA-antigenen is vastgelegd in een aantal genen op chromosoom 6. Wat betreft de expressie ervan is er sprake van codominantie – een kind draagt op zijn lichaamcellen de HLA-antigenen die het erft van én de moeder én de vader.

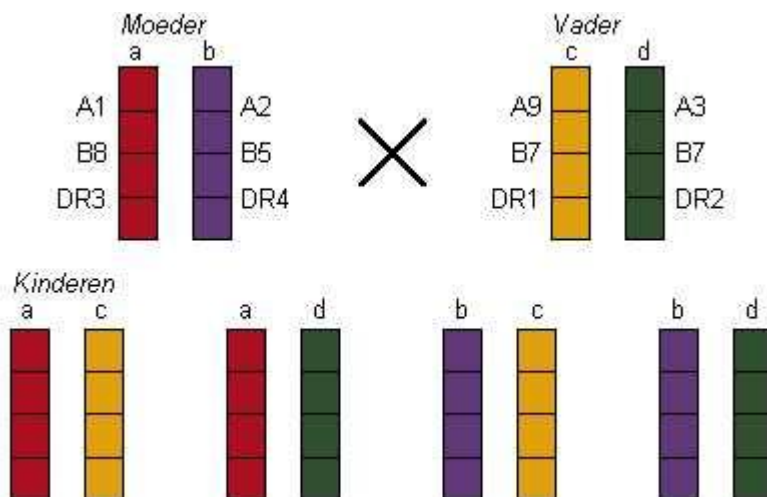
De zes genen van het HLA-systeem

De zes genen van het HLA-systeem liggen in twee klassen verdeeld op de korte arm van chromosoom 6. Omdat iedere ouder de helft van het chromosomenpaar van een individu bepaalt, heeft men in totaal twaalf HLA-genen. Deze genen zijn elk zeer polymorf, zodat de combinatie van HLA-genen bij iedereen vrijwel uniek is. Genproducten van het systeem spelen een centrale rol bij de herkenning van lichaamsvreemde elementen en de regulatie van het immuunsysteem. De combinatie van genen op één chromosoom 6 wordt een haplotype genoemd. Binnen een gezin zal men in principe vier verschillende HLA-haplotypen aantreffen. De kans dat twee kinderen binnen een gezin dezelfde HLA-antigenen bezitten, is ongeveer 25 procent.



Overerving van HLA-antigenen

Beide ouders hebben ieder twee verschillende chromosomen 6, elk chromosoom met een eigen set HLA-loci. De ene ouder heeft de haplotypen a en b, de andere c en d. Een kind erft van elke ouder één chromosoom, zodat er uiteindelijk vier verschillende combinaties kunnen ontstaan. Elk kind zal een van deze vier combinaties vertegenwoordigen en de kans op een HLA-identieke broer of zus is dus 25 procent.



Het HLA-systeem bestaat uit een groot aantal genen. Wat de transplantatie-antigenen betreft, kan men momenteel zeggen dat het om ten minste zes loci gaat. Deze worden aangeduid met HLA-A, -B, -C, DR, DQ en DP. Al deze loci vertonen polymorfisme, hetgeen betekent dat de genetische informatie voor een betreffend locus van individu tot individu kan variëren. Het resultaat hiervan is dat de HLA-moleculen onderling verschillen. De polymorfe genen binnen een locus worden allelen genoemd en de producten

daarvan antigenen. Oorspronkelijk werden de verschillende HLA-antigenen aangetoond met serologische technieken. Hierbij bleek al dat het aantal allelen enorm groot was. De recente introductie van moleculaire weefseltyperingstechnieken heeft echter geleid tot een exponentiële toename van het aantal HLA-allelen. Zo blijkt bijvoorbeeld dat er van het serologisch gedefinieerde HLA-A2-antigen al meer dan 20 verschillende varianten bestaan.

Zoals eerder vermeld, bestaat een HLA-haplotype uit alle HLA-loci die op één chromosoom voorkomen. Gezien de polymorfe aard van de afzonderlijke loci kan men uitrekenen dat er theoretisch meer dan 1 miljoen verschillende haplotypen zijn ($6 \times 9 \times 20 \times 41 \times 11 \times 20$). Bovendien heeft ieder individu twee HLA-haplotypen, zodat de kans dat twee niet verwante individuen volledig HLA-identiek zijn bijzonder klein is. Het HLA-systeem is het meest polymorfe genetische systeem bij de mens en dat levert een enorm probleem op voor weefseltransplantaties, waarbij men streeft naar compatibiliteit (overeenkomst) van de HLA-antigenen van donor en ontvanger.

Wat betreft de expressie van de verschillende HLA-antigenen bestaan er in principe twee groepen. De HLA-A-, HLA-B- en HLA-C-antigenen komen voor op de membranen van vrijwel alle kernhoudende cellen en bloedplaatjes, en worden HLA-klasse I antigenen genoemd. De HLA-DR-, -DQ- en -DP-antigenen worden HLA-klasse II antigenen genoemd en hebben een meer beperkte weefseldistributie.

Bloedtransfusies en HLA

Zoals eerder vermeld, kunnen antistoffen tegen HLA-antigenen onder andere worden opgewekt door bloedtransfusies en grote problemen opleveren voor eventuele latere transfusies. In de praktijk gaat het vooral om patiënten die wegens bloedingsneigingen regelmatig trombocyten-transfusies nodig hebben. Wanneer een dergelijke patiënt antistoffen heeft gevormd tegen een aantal HLA-antigenen kan men deze geen trombocyten van een willekeurige donor meer toedienen, aangezien er een grote kans bestaat dat die onmiddellijk door de betreffende antistoffen zullen worden vernietigd.

Om deze patiënten toch aan werkzame trombocyten te helpen, worden trombocyten van HLA-identieke of compatibele trombocytendonoren geselecteerd die in de meeste gevallen met succes getransfundeerd kunnen worden. (Soms kan een patiënt antistoffen gevormd hebben tegen trombocyt-specifieke non-HLA-antigenen, waardoor zelfs HLA-identieke trombocyten niet tot een succesvolle transfusie zullen leiden.)

Antistofvorming tegen HLA-antigenen ten gevolge van trombocyten-transfusies kan worden voorkomen door de trombocytensuspensies te ontdoen van leukocyten. Met name de HLA-klasse II positieve leukocyten blijken verantwoordelijk voor het opwekken van HLA-antistoffen. Trombocyten (die enkel HLA-klasse I antigenen dragen) zijn zelf nauwelijks in staat sensibilisatie op te wekken. Om immunisatie te voorkomen, worden dergelijke transfusies met gezuiverde trombocyten dan ook in de regel gegeven aan patiënten die langdurig trombocyten-transfusies nodig hebben.

Transplantaties en HLA

Transplantaties van nieren, harten, beenmerg, hoornvlies, levers en alveesklier zijn inmiddels algemeen aanvaarde therapieën. De eerste niertransplantaties konden slechts worden uitgevoerd met een eeneiige tweelingbroer of zus als donor.

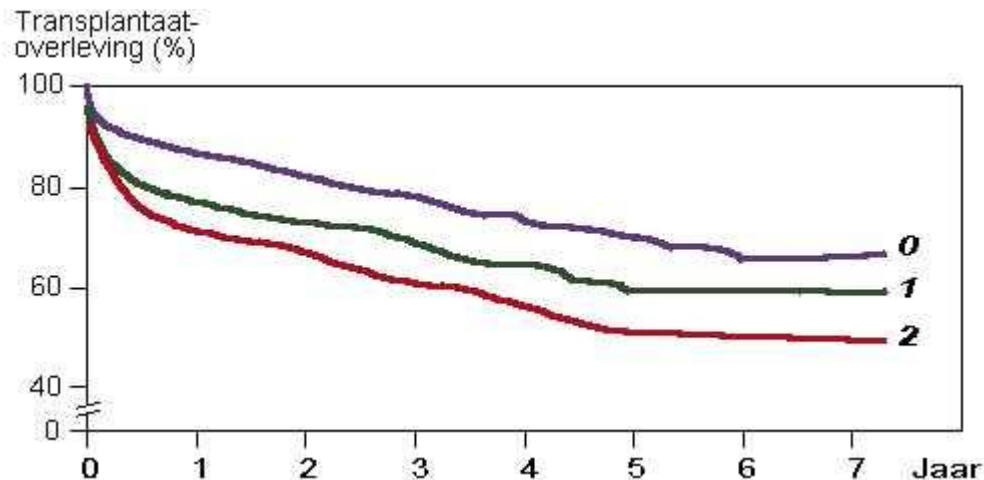
De invoering van immuunsuppressieve (afweerondrukkende) stoffen maakte ook het gebruik van andere donors mogelijk. Transplantaties van HLA-identieke familieleden bleken toen een veel betere prognose te hebben dan transplantaties van niet HLA-identieke familieleden. De HLA-antigenen werden daarom beschouwd als belangrijke transplantatie-antigenen en men ging streven naar HLA-identieke donors. Binnen een gezin is er een kans van ongeveer 25 procent dat een broer of zus HLA-identiek is. Wanneer men echter transplantaties met niet-verwante donors wil verrichten, is de kans heel klein om donor en patiënt wat HLA betreft te 'matchen', gezien het grote polymorfisme van het systeem.

Om deze reden is er een internationale samenwerking begonnen. Hoe groter het aantal HLA-getypeerde

patiënten op de wachtlijst, des te groter is de kans dat een van deze patiënten HLA-identiek is met een bepaalde donor. Dit idee vormt de basis van de stichting Eurotransplant, opgericht in 1968 door prof. dr. J.J. van Rood, als een samenwerkingsverband tussen Nederland, België, Luxemburg, Duitsland en Oostenrijk. Hoewel het effect van matching voor de HLA-antigenen minder dominant is geworden door de invoering van efficiëntere immuunsuppressie, bijvoorbeeld met cyclosporine A, beïnvloedt HLA de transplantatoverleving nog wel degelijk. De HLA-DR-antigenen zijn daarbij het belangrijkste, gevolgd door matching voor HLA-B. De HLA-A-antigenen blijken minder sterke transplantatie-antigenen te zijn.

Het effect van matching

van nierdonor en ontvanger voor de HLA-DR-antigenen. Wanneer ontvanger en donor géén mismatches hebben (0), is de overleving van het transplantaat significant beter dan wanneer ze verschillende HLA-DR-antigenen hebben.



Positieve effecten

Bij hart-, hoornvlies- en alveeskliertransplantaties bestaan er ook duidelijk positieve effecten van HLA-matching, terwijl er tot nu toe geen effect op de overleving van levertransplantaten is gevonden. Beenmergtransplantaties werden tot voor kort slechts verricht met een HLA-identieke broer of zus als donor. Omdat zo'n donor niet in elk gezin voorkomt, konden veel patiënten niet geholpen worden. Daarom is in een wereldomvattend samenwerkingsproject gestart met de registratie van de HLA-typeringen van potentiële beenmergdonoren. Zo is het mogelijk voor patiënten zonder familiedonor een niet verwante donor te vinden die HLA-identiek is. Inmiddels zijn al meer dan 4 miljoen potentiële donoren geregistreerd. Toch is het polymorfisme van het HLA-systeem zó groot dat zelfs hieruit nog slechts voor een minderheid van de patiënten een compatibele donor geselecteerd kan worden.

HLA in het immuunsysteem

Er bestaat natuurlijk niet zo'n grote verscheidenheid van HLA-antigenen om bloedtransfusies en transplantaties te bemoeilijken. De rol die de HLA-antigenen daarbij spelen, is in principe een cultureel artefact.

De taak van de HLA-antigenen is uiteraard gerelateerd aan onze afweer tegen infecties. Zo worden stukjes virus aan HLA-antigenen gebonden en dan aan het immuunsysteem gepresenteerd. Dat merkt dat de eigen HLA-antigenen er vreemd uitzien en antwoordt hierop met een immunologische reactie. Veranderde HLA-klasse II moleculen zullen de aanzet geven tot de afweerreactie. Cellen met veranderde HLA-klasse I moleculen zullen uiteindelijk vernietigd worden. Elk virus zal weer aan een ander HLA-molecuul binden. Dat is ook de reden dat bepaalde ziekten vaker voorkomen bij mensen met een bepaalde HLA-typering (ziekte van Bechterew, HLA-B27).

We hebben uiteindelijk zoveel verschillende HLA-moleculen om alle mogelijke vreemde structuren te kunnen binden, zodat in elk geval iemand in staat zal zijn een afweerreactie op te wekken tegen een onbekende ziekteverwekker.