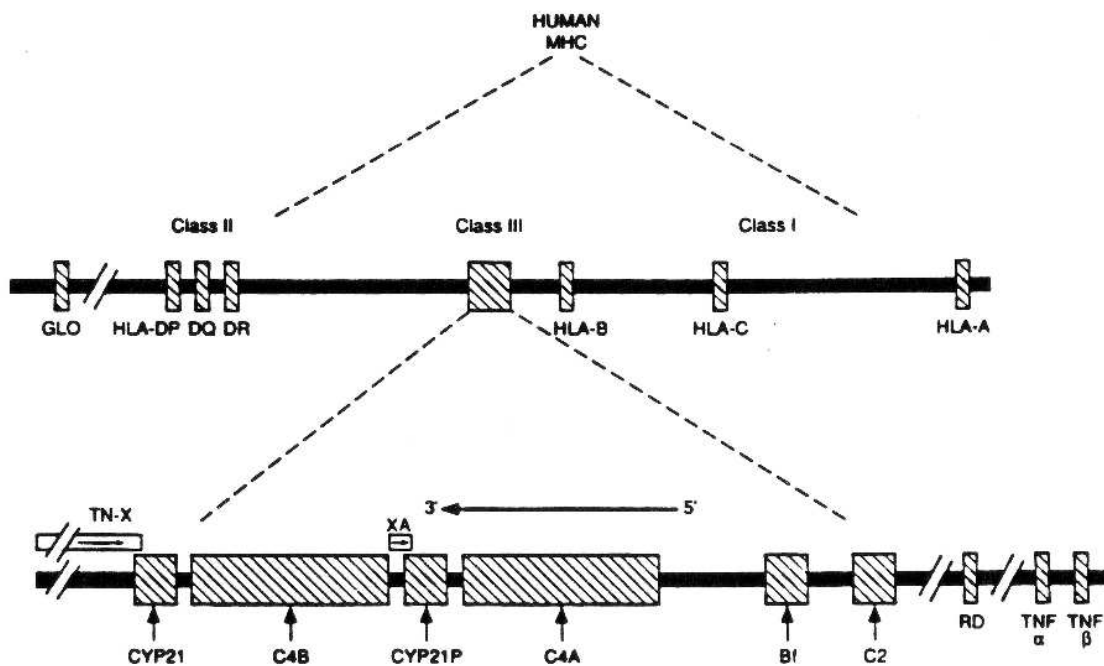




## HLA-Typisierung / genetische Analyse des HLA-Systems

### Wissenschaftlicher Hintergrund / Genetik

Das humane Leukozyten-Antigen (HLA)-System ist ein wichtiger Bestandteil immunologischer Prozesse, die der Abwehr körperfremder und dem Erkennen körpereigener Moleküle dienen. Es ist Bestandteil des „major histocompatibility complex“ (MHC), der in drei Klassen eingeteilt wird. Die Klasse I enthält die Loci für die Antigene HLA-A, -B, und -C. Die Klasse II enthält die Loci für die Antigene HLA-DP, -DQ und -DR. Die Klasse III enthält keine HLA-Loci, sondern Gene des Komplementsystems.



Klasse I-Antigene finden sich auf der Plasmamembran praktisch aller kernhaltigen Zellen, dagegen werden Klasse II-Antigene hauptsächlich von B-Lymphozyten, Makrophagen und aktivierten T-Zellen exprimiert. Beide Klassen sind sowohl an der Transplantatabstoßung als auch an der Erkennung von Antigenen, an Wechselwirkungen zwischen Lymphozyten und an der Entwicklung der körpereigenen Toleranz beteiligt. Im Besonderen sind sie

unerlässlich bei der Präsentation eines Antigens gegenüber T-Lymphozyten. Die Ausprägung eines HLA-Typs wird nach serologischer Bestimmung Antigen und nach molekulargenetischer Bestimmung HLA-Allel genannt.

Seit längerem ist bekannt, dass bestimmte Allele bzw. Antigene des HLA-Systems mit verschiedenen Erkrankungen, meist autoimmuner Natur, assoziiert sind (siehe Tabelle für Beispiele). Beispielsweise ist das Vorliegen des HLA-Allels B27 mit dem Auftreten des M. Bechterew vergesellschaftet. Während insgesamt etwa 5% der Weißen ein HLA B27-Allel tragen, haben über 90% der Bechterew-Patienten dieses Allel. Umgekehrt besitzen Personen mit einem B27-Allel ein 90fach erhöhtes Risiko, einmal einen M. Bechterew zu entwickeln. Die ätiologische Verbindung zwischen dem Allel und der Erkrankung bleibt in dem meisten Fällen bis heute unbekannt, es kann aber angenommen werden, dass Kreuzreaktionen mit den HLA-Antigenen eine Rolle dabei spielen. In einigen wenigen Fällen ist die physikalische Nachbarschaft eines (defekten) Gens zu einem HLA-Allel, die zu der Assoziation zwischen Erkrankung und HLA-Typ führt, wie z.B. die Kopplung des HLA-Bw47-Allels mit dem Auftreten eines Adrenogenitalen Syndroms. Das verantwortliche Gen der 21-Hydroxylase (CYP21) befindet sich nur ca. 0,5 Mbp von dem HLA-B-Locus entfernt (siehe Abbildung).

Erkrankung	HLA-Antigen/Allel	Relatives Risiko in %
Ankylosierende Spondylitis	B27	87,4
Narkolepsie	DRB1*1501	29
Myasthenia gravis, juvenile Form	B59	12,3
M. Addison	DR3	6,3
Alopecia areata	B12	5,4
Tuberkulose	B8	5,1
Aspirin-sensitives Asthma	DQ2	4,1
Hashimoto Thyreoiditis	DR4	3,1
	DR5	3,2

In vielen Fällen kann also die Identifizierung eines HLA-Allels zusätzliche Informationen über ein Krankheitsrisiko geben.

## **Methodik, Vorgehen und Dauer der Untersuchung**

DNA-Isolierung aus einer Blutprobe, Polymerase-Kettenreaktion und nachfolgende direkte Sequenzierung. Bestimmung des gewünschten HLA-Allels bzw. der gewünschten Allele.

## **Material**

2 ml EDTA-, Citrat- oder Heparin-Blut.

## **Indikation zur Untersuchung**

HLA-Typisierung vor Knochenmarkspende, vor den meisten Organtransplantationen, Risikoabschätzung und diagnostische Hilfe bei Autoimmunerkrankungen.

## **Kosten der Untersuchung**

Die Kosten berechnen sich nach den EBM-Ziffern 172, 4977, 4982 und 4984 bzw. nach den GOÄ-Ziffern 80, 3920, 3922 und 3926. Die Abrechnung erfolgt mit Überweisungsschein oder mit einem privaten Untersuchungsauftrag.

## **Literatur**

Auffray C und Strominger JL. Adv Hum Genet 15: 197-247 (1986).

Bell JI et al. Adv Hum Genet 18: 1-41 (1989).