

Editorial

2009

– rok zásadních změn ve WHO nomenklatuře HLA systému

Jindra P.^{1,2}

¹Český Národní Registr Dárců Dřeně, Plzeň

²Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

Nomenklatura HLA genů je v důsledku historického vývoje typizačních technik poměrně komplikovaná a nepřehledná, navíc často chybně a nekonzistentně používaná. Příčinou jsou paralelně používané 2 systémy HLA nomenklatury: (1) sérologická nomenklatura označující reagující antigeny (HLA molekuly či spíše skupiny HLA molekul) a (2) DNA nomenklatura označující HLA geny a jejich alely. Obě nomenklatury jsou v klinické praxi bohužel používané promiskuitně. Relativně nekomplikovaná sérologická HLA nomenklatura je v odborné veřejnosti historicky dobře známá a často nesprávně „nadužívána“ v důsledku jejího vyžadování kliniky i při molekulární (DNA) HLA typizaci. Oproti tomu DNA (molekulární) nomenklatura je mimo imunogenetickou komunitu málo známá a nevzácně tedy i chybně používaná, což je částečně dáno jejím překotným vývojem v posledních 20 letech. Právě v DNA nomenklatuře HLA systému dojde v polovině roku 2009 k zásadním změnám a úkolem tohoto textu je s nimi odbornou veřejnost předběžně seznámit.

V současnosti je celá HLA nomenklatura spravována oficiálním „WHO nomenklaturním komitétem pro faktory HLA systému“ (WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System). Ten byl ustanoven v roce 1968 a od té doby v několikaletých intervalech oficiálně vydává aktuální WHO nomenklaturu pro všechny původní i nově popsané alely HLA genů a současně i pro jejich sérologické ekvivalenty (HLA antige-

ny). Nomenklatura je ve formě reportu následně publikována v odborném tisku (Report on the Nomenclature for Factors of the HLA System). Poslední takový report byl publikován v roce 2004 (1).

Oficiálním deponitářem pro všechny genomické sekvence oficiálně akceptovaných HLA alel je IMGT/-/HLA databáze (www.ebi.ac.uk/imgt/hla), která poskytuje online prostředek pro jejich vyhledávání a analýzu (2). Vzhledem k extrémnímu polymorfismu HLA genů (nejpolymorfnější geny lidského genomu!), expanzi molekulárně-genetických typizačních technik a stále častěji prováděné HLA typizaci populace (např. pro registry nepřibuzných dárců, populačně-genetické studie atp.), jsou neustále popisovány nové HLA alely (několik set ročně!). Je tedy logické, že několikaletý interval reportů je nedostatečný a proto IMGT/HLA databáze každé 3 měsíce „uvolňuje“ aktuální databázi (HLADB) jako celek, ve kterém jsou zahrnuty všechny nově popsané a akceptované alely. Tato oficiální vydání HLA databáze jsou konsektivně číslována a označují se jako „release“. K lednu 2009 je obecně platná tzv. verze 2 této databáze: *IMGT/HLA Sequence Database Release 2.24.0*.

Současná HLA (DNA) nomenklatura byla vytvořena na přelomu 80.–90. let 20. století a postupně se vyvinula v komplexní a sofistikovaný systém, jejíž princip shrnuje tabulka 1. Jméno každé HLA alely sestává jednak z prefixu „HLA“ s označením genu (HLA lokusu) s hvězdičkou (například HLA-A*) a následně 4–8

Tab. 1. Princip dosavadní nomenklatury pro geny HLA systému z roku 2004 (platná do 07/2009).

Nomenklatura	Označuje:
HLA	HLA region a předpona pro HLA gen
HLA-DRB1	Specifický HLA locus, např. DRB1
HLA-DRB1*13	Skupina alel, které kódují DR13 antigen
HLA-DRB1*1301	Specifická HLA alela
HLA-DRB1*1301N	„Null“ alela (alela, která není exprimována)
HLA-DRB1*130102	Alela, která se liší synonymní mutací
HLA-DRB1*13010102	Alela s mutací mimo kódující region
HLA-A*2409N	„Null“ alela
HLA-A*3014L	Alela kódující protein se významně redukovanou nebo „nízkou“ expresí na buňkách
HLA-A*24020102L	Alela kódující protein se významně redukovanou nebo „nízkou“ expresí na buňkách a kde se mutace nachází mimo kódující region
HLA-B*44020102S	Alela kódující protein, který je exprimován pouze jako „sekreční“ molekula
HLA-A*3211Q	Alela s mutací prokazatelně ovlivňující expresi na povrchu buněk, nicméně toto nebylo dosud jednoznačně potvrzeno a její expresní status zůstává tedy zatím ‘Questionable’

Tab. 2. Nová nomenklatura genů HLA systému (platná od 07/2009), srovnání s dosavadní verzí.

HLA nomenklatura roku 2004 (verze 2)	Revidovaná HLA nomenklatura platná od 07/2009 (verze 3)
DRB1*1503	DRB1*015003
A*010103	A*00100103
A*01010101	A*0010010101
B*39010102L	B*0390010102L
Cw*0802	C*008002
Cw*030303	C*00300303

unikátních číslic. Všechny alely mají minimálně 4místné označení, pouze ve specifických případech je používáno i 6místné či 8místné číselné označení.

První 2 místa (číslíce) označují typ alely, který obvykle odpovídá sérologickému antigenu neseného alotypem. 3. a 4. číslo označení alely jsou vlastně seznamem subtypů daného typu alely a jsou dávány v pořadí, v jakém byly jednotlivé DNA sekvence pro danou alelu objeveny a popsány. Nukleotidové sekvence alel s odlišnými čísly prvních 4 místech se nutně musí lišit i v aminokyselinové sekvenci kódovaného proteinu. HLA alely, které se liší pouze synonymní nukleotidovou substitucí (nazývané také nekódující či „tichou“ substitucí) uvnitř kódující sekvence, jsou odlišeny použitím 5. a 6. číslice, respektive 7.–8. číslicí u alel s odlišností v intronech (tab. 1). Kromě tohoto unikátního čísla alely jsou používány ještě volitelné přípony, které označují expresi alely. Alely, které nejsou exprimovány (takzvané „null“ alely) jsou označeny příponou „N“, podobně alely s nízkou expresí jsou označeny příponou „L“ (tab. 1). Pro potřeby klinické praxe jsou rozhodující právě první 4 číslice (místa), neboť pouze ony určují aminokyselinové odlišnosti jednotlivých HLA molekul a tedy i jejich funkční významnost. Zvláštní klinický význam pak mají samozřejmě ještě i „Null“ alely (písmenná přípona „N“). V klinické praxi potom podle rozsahu molekulární typizace používáme termín tzv. nízké rozlišení typizace (synonyma: nízká rezoluce, „2-digits“ typizace), které určí typ alely přibližně na úrovni sérologicky definovaného antigenu a tzv. vysoké rozlišení, které určuje vlastní subtypy alelické skupiny (vysoká rezoluce, „4-digits“ typizace).

Již zmíněný rostoucí počet popsaných alel HLA systému způsobil, že uvedený nomenklaturní systém přestal dostačovat. U některých alelických skupin (např. A*02, B*15) již bylo popsáno více než 100 alel, což samozřejmě překračuje maximální možný počet 99 alel daného typu určený dvěma místy 3.–4. číslice. To bylo prozatím řešeno označením A*9201 a B*95, čili po alele A*0299 byla další alela skupiny A*02 označena jako A*9201, analogicky další alela po B*1599 byla B*9501. To je samozřejmě označení nelogické, nesystémové a „neimunogenetickou“ veřejnost dále matoucí, neboť např. implikuje zásadní rozdílnost alel A*0201 a A*9201, přestože jde vlastně pouze o subtypy stejné alelické skupiny A*02!

Proto byla v září 2008 na 15. mezinárodním historicko-kompatibilním a imunogenetickém workshopu (IHIWS) v Brazílii přijata zásadní revize dosavadní HLA nomen-

klatury, tak aby její systém nadále vyhovoval rostoucímu počtu popisovaných HLA alel. Tato nová, významně revidovaná nomenklatura bude implementována oficiálním vydáním („uvolněním“) takzvané 3. verze HLA databáze v červenci 2009 (*IMGT/HLA Sequence Database Release 3.0.0*). Klíčové změny budou následující:

- 1. Označení alelické skupiny bude rozšířeno z 2 na 3 číslice (A*68→A*068)**
- 2. Označení alely alelické skupiny bude rozšířeno z 2 na 3 číslice (A*6801→A*068001)**
- 3. V důsledku toho budou „nesystémové“ alely (A*92 a B*95) zpátky přejmenovány na A*02 (A*002) a B*15(B*015) alelické skupiny.**
- 4. Označení genetického lokusu Cw* se mění na C*. U označení antigenu Cw však písmeno „w“ zůstává.**

Srovnání původní a nové nomenklatury je prakticky ukázáno v tabulce 2. Původní číslice na 5.–8. místě zůstávají beze změn.

Uvedené změny v nomenklatuře jsou významné a mají značný přesah i mimo úzkou imunogenetickou komunitu. Nepochybně se s ní budou muset obeznámit kliničtí lékaři pracující v oboru transplantologie (solidních orgánů i krevetvorných buněk). Zcela zásadní bude pro práci registrů nepříbuzných dárců, neboť jejich databáze budou muset mimo jiné zaručit akceptaci a kompatibilitu HLA dat dárců s různými verzemi HLA nomenklatury. Především však musí zaručit, že jejich vyhledávací algoritmy budou kompatibilní s oběma verzemi. Pro pacienta s HLA typizací dle nové nomenklatury identifikuje potenciální dárce jak s HLA genotypy dle původní nomenklatury, tak dárce s HLA genotypy dle nové nomenklatury (a samozřejmě i naopak). Podobné problémy budou jistě řešit i alokační programy u transplantací solidních orgánů (IKEM, Eurotransplant) či klinické databáze využívající data týkající se stupně HLA shody příjemce-dárce (EBMT, CIBMTR, Eurotransplant). Oblastí či oborů, které nová nomenklatura ovlivní je nepochybně celá řada a jejich výčet by byl zcela jistě nad rámec tohoto textu.

Přes všechny potenciální zmíněné problémy je však revize HLA nomenklatury krokem nevyhnutelným, logickým a správným. V principu zachovává základní logiku dosavadní nomenklatury a současně ji přitom adaptuje na reálně existující HLA polymorfismus. Tím, že o celý řád rozšiřuje počet možných alelických skupin a jejich jednotlivých alel, vrací celé HLA nomenklatuře vnitřní logiku, konzistenci a především perspektivu do další budoucnosti.

Literatura

1. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens* 2005; 65: 301–369, International Journal of Immunogenetics 2005; 32: 107–159, *Human Immunology* 2005; 66: 571–636.
2. Robinson J, Waller MJ, Fail SC, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SGE: The IMGT/HLA databáze. *Nucleic Acids Research* 2008; 37: D1013–7.

Chemoterapeutická sekce České internistické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s 3. LF UK pořádá jednodenní postgraduální kurz

INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE – možnosti moderní diagnostiky a doporučené postupy v terapii 2009

termín konání: 25. 4. 2009 (sobota) 09.00 – 16.00 hodin

místo konání: Praha, posluchárna Státního zdravotního ústavu, budova 11, Šrobárova 48, Praha 10

Vedoucí kurzu: MUDr. Jan Haber, CSc.

přednášející: prim. MUDr. Naďa Mallátová – České Budějovice, Mgr. Iva Kocmanová – Brno;

MUDr. Jana Červenková – VFN Praha, MUDr. Martina Lengerová, PhD. – Brno;

Prim. MUDr. Ivan Herold, CSc. – Mladá Boleslav, MUDr. Jan Haber, CSc. – VFN Praha,

MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D. – Brno, Doc. MUDr. Drgoňa, CSc. – Bratislava

Informace o kurzu jsou k dispozici na webových stránkách www.chemoterapie.cz.