

Zprávy odborných společností

Aktuální informace k nomenklatuře HLA systému

Úvodem

*V životě máme 3 jistoty: ... že umřeme, že budeme platit stále vyšší daně a že zažijeme několik klasifikací lymfomů... Pokud bychom v posledním bodě místo lymfomů dali „HLA nomenklaturu“, lze tato slova jistého slavného amerického hematopatologa nepochybně aplikovat i na WHO nomenklaturu HLA systému. V březnovém čísle časopisu *Transfuze a hematologie* dnes jsme vás informovali o chystaných zásadních změnách v nomenklatuře HLA, které měly být spuštěny v polovině roku 2009. Tato revize, přijatá v září 2008 na 15. histokompatibilním workshopu, však v „HLA“ komunitě vyvolala nebývalé kontroverze a způsobila globální vášnivé diskuse. Tyto kontroverze a nedostatek konsensu vedl HLA komitét k tomu, že na jaře 2009 změnu HLA nomenklatury jednak odložil a jednak podrobil další diskusi odborné veřejnosti. Bohužel či spíše bohudík, lidská rozhodnutí bývají obvykle rychlejší než výrobní lhůty časopisů a časopis *Transfuze a hematologie* dnes byl v té době již v tisku, takže byla v březnovém čísle zveřejněna původní, tudíž v době distribuce již zavádějící informace o revizi HLA nomenklatury (viz *Transfuze Hematol Dnes* 2009; 15: 6-8). V červnu 2009 byla oficiálně zveřejněna nová verze HLA nomenklatury (dostupné na www.hla.alleles.org/announcement.html), která (snad již definitivně) deklaruje základní principy revidované nomenklatury a též stanovuje (opět snad) definitivní datum její oficiální implementace.*

Pro potřeby široké HLA „veřejnosti“ zveřejňujeme tento oficiální dokument ve více méně doslovném překladu v českém jazyce. Originální text je dostupný na výše uvedené webové adrese.

*Text připravili
MUDr. Pavel Jindra a Mgr. Petra Venigová
HLA laboratoř ČNRDD
Plzeň*

NOMENKLATURA FAKTORŮ HLA SYSTÉMU

Aktualizace názvosloví HLA, 2009

WHO komitét pro nomenklaturu HLA systému se sešel při příležitosti 15. mezinárodního workshopu histokompatibility a imunogenetiky (15th International Histocompatibility and Immunogenetics Workshop) konaného v září v Brazílii. V rámci tohoto setkání se vedla i diskuse o sporných otázkách v HLA nomenklatuře.

Současné názvosloví HLA

Na základě dohody z roku 1987 (Nomenclature Report) (1) se používá čtyřmístný kód pro rozlišení HLA alel kódujících různé proteiny. Postupně byly přidávány další číslice a v současnosti jméno alely tvoří čtyři, šest nebo až osm číslic v závislosti na příslušné sekvenci.

První dvojčíslí popisuje skupinu alel, kterým často odpovídají i antigeny určené sérologickými metodami. Třetí a čtvrtá číslice uvádějí v jakém pořadí byly nové sekvence popsány. Alely, jejichž první 4 čísla jsou rozdílná, se navzájem liší minimálně v jedné nukleotidové záměně DNA. Tyto tzv. nukleotidové substituce se následně podílejí na změně aminokyselinového řetězce příslušného proteinu kódovaného danou alelou. Naopak alely, u nichž došlo k tzv. synonymní nukleotidové substituci (nemá vliv na změnu aminokyselinového řetězce) jsou rozlišeny pomocí páté a šesté číslice. Alely, které se liší nukleotidovým polymorfismem v sekvencích intronů, případně 5' a 3' nepřekládaných oblastí ohraničujících exony, jsou rozlišeny sedmou a osmou číslicí.

V roce 2002 vznikl problém s alelickými skupinami A*02 a B*15, u kterých bylo popsáno již více než 100 alel. Tehdy bylo rozhodnuto, že další nově objevené a popsané alely v těchto „alelických rodinách“ budou označeny jako HLA-A*92, respektive HLA-B*95. U alel HLA-DPB1 bylo rozhodnuto pokračovat v pojmenovávání nových alel dle existujícího systému, tudíž až bude „přidělena“ alela DPB1*9901, následující alela bude označena jako DPB1*0102, následovat bude DPB1*0203, DPB1*0302 atd.

Když byla tato dohoda přijímána, očekávalo se, že tento systém názvosloví bude vyhovovat všem HLA alelám. Bohužel, se stále narůstajícím počtem nově objevovaných alel a s tím souvisejícím rychlým vyčerpáváním všech potenciálně možných číselných označení alel, se i tento systém názvosloví jeví v současné době jako nedostačující.

V následujícím přehledu jsou uvedena hlavní usnesení Komise pro názvosloví HLA systému. Kompletní verze je součástí souhrnné zprávy workshopu, která bude publikována v časopise *Tissue Antigens*.

1. Označení HLA alel

Na základě stále vzrůstajícího počtu nových HLA alel bylo rozhodnuto, že k oddělování jednotlivých dvojčíslic v označení alel se budou používat **dvojtečky** (:). Nuly před číslicemi obsažené ve jménech současných alel budou i nadále povinně uváděny, další však již přidávány nebudou.

Ukázka nového názvosloví je znázorněna několika následujícími příklady:

Dosavadní nomenklatura		Nová nomenklatura
A*01010101	→	A*01:01:01:01
A*02010102L	→	A*02:01:01:02L
A*3301	→	A*33:01
B*0808N	→	B*08:08N
DRB1*01010101	→	DRB1*01:01:01:01

V případě, že alelická skupina („rodina“) již obsahuje více než 100 popsaných alel (např. A*02 nebo B*15), nebude již nutné přejmenovávat další nově objevené alely z dané skupiny úplně jiným číslem. Tudíž alely typu A*92 a B*95 budou nyní zpět přejmenovány na alely skupiny A*02, respektive B*15.

Příklady:

Dosavadní nomenklatura		Nová nomenklatura
A*9201	→	A*02:101
A*9202	→	A*02:102
A*9203	→	A*02:103 atd.
B*95001	→	B*15:101
B*9502	→	B*15:102
B*9503	→	B*15:103 atd.

Názvy A*02:100 a B*15:100 nebudou přiděleny žádným alelám. V případě ostatních alelických skupin, ve kterých překročí počet alel 100, budou přidělována další jména souvisle, bez přerušení, např. po A*24:99 bude následovat A*24:100.

Také u recentně popsaných alel DPB1, které byly nově pojmenovány podle dosavadního systému dojde k přejmenování podle nové nomenklatury.

Příklad:

Dosavadní nomenklatura		Nová nomenklatura
DPB1*0102	→	DPB1*100:01
DPB1*0203	→	DPB1*101:01
DPB1*0302	→	DPB1*102:01
DPB1*0403	→	DPB1*103:01
DPB1*0502	→	DPB1*104:01 atd.

Úplný seznam všech starých a nových jmen jednotlivých alel bude k dispozici v databázi IMGT/HLA.

2. Pojmenování HLA-C antigenů a alel

Dosud používané „w“ v názvu alel HLA-C (psáno tedy HLA-Cw*) bude vynecháno. Zůstane však nadále ponecháno ve jménech HLA-C antigenů, aby se zabránilo možným záměnám s komplementovým systémem a epitopy na HLA-C molekulách (C1 a C2), které jsou ligandy pro KIRy (Killer-cell Immunoglobulin-like Receptors).

Dosavadní nomenklatura		Nová nomenklatura
Cw*0103	→	C*01:03
Cw*020201	→	C*02:02:01
Cw*07020101	→	C*07:02:01:01 atd.

3. Reportování ambiguozit (nejednoznačností)

Metodiky, které jsou v současnosti běžně používané k HLA typizaci obvykle neumožní jednoznačně identifikovat přítomnost jediné unikátní HLA alely. Většinou je možné pouze stanovit přítomnost několika, navzájem si velice blízkých alel. Tento výsledek je pak označován jako nejednoznačná (ambiguítní) řada alel (string of alleles). Strategie

současných typizačních technik je navíc velmi často zaměřena pouze na rozlišení alel ovlivňujících strukturu peptid-vazebné domény, ale nedokáží vyloučit alely, jež se liší na jiných místech molekuly a na peptid-vazebnou doménu nemají vliv. Proto bylo rozhodnuto zavést písmenné kódy, jež by v některých případech usnadnily reportování výsledků, které by jinak musely být uváděny ve formě uvedených nejednoznačných výsledků (alleles strings). Použití těchto písmenných kódů je doporučeno především v následujících případech:

a. HLA alely kódující identické peptid-vazebné domény

HLA alely s nukleotidovou sekvencí kódující identickou proteinovou sekvencí peptid-vázající domény (exon 2 a 3 u HLA I. třídy, exon 2 u HLA II. třídy) budou označovány velkým písmenem „P“, za kterým následuje označení alely s nejnižším číslem dané alelické skupiny.

Například níže uvedené alely sdílejí stejné $\alpha 1$ a $\alpha 2$ proteinové sekvence kódované exony 2 a 3

A*02:01:01:01:02L/02:01:01:02L/02:01:01:03/02:01:02/02:01:03/02:01:04/02:01:05/02:01:06/02:01:07/02:01:08/02:01:09/02:01:10/02:01:11/02:01:12/02:01:13/02:01:14/02:01:15/02:01:17/02:01:18/02:01:19/02:01:21/02:01:22/02:09/02:66/02:75/02:89/02:97/02:132/02:134/02:140

Celý zápis (string) může být zkrácen na A*02:01P

b. HLA alely, které sdílejí identické nukleotidové sekvence v exonech kódujících peptid-vazebnou doménu

HLA alely, které mají identické nukleotidové sekvence v exonech kódujících peptid-vazebnou doménu (exon 2 a 3 u HLA I. třídy, exon 2 u HLA II. třídy), budou označeny velkým písmenem „G“, za kterým následuje označení alely s nejnižším číslem v dané alelické skupině.

Například níže uvedené alely mají stejnou nukleotidovou sekvenci exonů 2 a 3.

A*02:01:01:01:02L/02:01:01:03/02:01:08/02:01:11/02:01:14/02:01:15/02:01:21/02:09/02:43N/02:66/02:75/02:83N/02:89/02:97/02:132/02:134/02:140

Celý zápis může být zkrácen na A*02:01:01G

Tyto změny HLA nomenklatury budou oficiálně zavedeny v dubnu 2010. Úplný seznam všech původních a nových jmen jednotlivých alel bude k dispozici prostřednictvím databáze IMGT/HLA (www.ebi.ac.uk/imgt/hla) (2) a bude implementován počínaje edicí duben 2010 (Release April 2010).

Přehled všech současných HLA alel a antigenů spolu s informacemi o zde zmíněných změnách bude publikován v časopise *Tissue Antigens* v chystaném reportu WHO Komise pro názvosloví HLA systému, 2009.

Seznam všech současných alel spolu s jejich novým označením je k dispozici na adrese:

http://hla.alleles.org/data/txt/Nomenclature_2009.txt

Tento text připravil jménem WHO komise pro názvosloví Steven Marsh

SGE Marsh, ED Albert, WF Bodmer, RE Bontrop, B Dupont, HA Erlich, M Fernandez-Vina, DE Geraghty, R Holdsworth, CK Hurley, M Lau, KW Lee, B Mach, M Maiers, CH Müller WR Mayr, P Parham, EW Petersdorf, T Sasazuki, JL Strominger, A Svejgaard, PI Terasaki, JM Tiercy and J Trowsdale

Literatura

1. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, Geraghty DE, Hansen JA, Hurley CK, Mach B, Mayr WR, Parham P, Petersdorf EW, Sasazuki T, Schreuder GMTh, Strominger JL, Svejgaard A, Terasaki PI, Trowsdale J. Nomenclature for Factors of the HLA System, 2004. *Tissue Antigens* 2005; 65: 301–369, *Human Immunology* 2005; 66: 571–636, *International Journal of Immunogenetics* 2005; 32: 107–159.
2. Robinson J, Malik A, Parham P, Bodmer JG, Marsh SGE. IMGT/HLA Database - sequence database for the Human Major Histocompatibility Complex. *Tissue Antigens* 2000; 55: 280–287.