

3. Bölüm

TRANSPLANTASYON İMMÜNOBİYOLOJİSİ

S. Rüştü OĞUZ¹

Transplantasyonda alıcı-verici arasındaki genetik ve immünolojik farklılıklar transplantasyon başarısını etkileyen önemli faktörler olup, transplantasyon öncesi sağkalım başarısını için hasta ve potansiyel donörüne; kan grubu antijenleri, HLA (human leucocyte antigene) doku grubu allelleri , Kompleman bağımlı sitotoksinite (CDC) cross match ve Flow Sitometrik Cross match (FCXM) testleri ve hastanın serumunda antikor araştırılmasına yönelik Panel Reaktif Antikor (PRA) antikor tarama /tanımlama ve tek antijen tanımlama testleri yapılmalıdır.

ABO kan grubu antijenleri hem eritrositlerin hücre zarı üzerinde hem de damar endotel hücrelerin yüzeyinde eksprese olurlar. Organ nakillerinde alıcı-verici arasındaki ABO uyumu kan transfüzyonlarındaki kadar önemlidir. ABO uyumsuz nakillerde, A ve / veya B antikorlarının varlığı hemaglutinasyona neden olarak hiperakut rejeksiyon gerçekleşmesine neden olur.

HLA DOKU GRUBU

HLA sisteminin genleri 6. Kromozomun kısa kolu içindeki büyük doku uyum kompleksi (major histocompatibility complex=MHC) içinde bulunurlar. HLA sistemi, MHC gen bölgesinde bulunan proteinlerin spesifitelerine göre Sınıf I, II ve III olarak bölgelere ayrılır (Şekil 1). Bu gen kompleksi 269' den fazla tanımlanmış gen lokusu içerir ve klinik olarak en önemlileri de HLA Sınıf I ve HLA Sınıf II proteinlerini kodlayan HLA gen lokuslarıdır. Bu proteinlerin birincil fonksiyonları antijenin işlenmesi ve kendinden olan ile olmayanın tanınmasıdır (1,2).

¹ Doktor Öğretim Görevlisi, Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi Doku Tipleme Laboratuvarı Sorumlusu.
rustu.oguz@florence.com.tr

bir DNA kalıbı üzerinden bir veya birden çok epitopun varlığını saptarlar. DNA, PCR ile birçok kopyaya amplifiye edilir (21). Yeni Nesil dizileme (NGS) teknolojisi son yıllarda yeni SBT yöntemleri olarak ortaya çıkmıştır (21,22). NGS yöntemlerinin çoğu, hedef bölgelerin geleneksel PCR'lerine ve ardından büyük paralel ampikonların dizilişine dayanır. NGS'nin avantajı, örnekleme ve lokus başına artan miktarda sıralama okumasıyla kombine edilen tek sarmallı sıralama niteliğidir. Allellerin tam olarak saptanmasına olanak tanır.

Anahtar Kelimeler: HLA, MHC, allel, gen, lokus, böbrek nakli, immunoloji

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH (eds): Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Philadelphia, PA, Saunders, 2004, pp 1-299
2. Stewart CA, Horton R, Allcock RJ, et al.: Complete MHC haplotype sequencing for common disease gene mapping. *Genome Res.* 2004; 14(6): 1176-87.
3. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht A, Alvarato-Benito M, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2017; 17: 8:292
4. Toh H, Savoie CJ, Kamikawaji N, Muta S, Sasazuki T, Kuhara S. Changes at the floor of the peptide-binding groove induce a strong preference for proline at position 3 of the bound peptide: Molecular dynamics simulations of HLA-A*0217. *Biopolymers.* 2000;54:318-327
5. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: A structural perspective. *Nature Reviews. Immunology.* 2006;6:271-282
6. Rhodes DA, Trowsdale J. Genetics and molecular genetics of the MHC. *Reviews in Immunogenetics.* 1999;1:21-31
7. DeGiorgio M, Lohmueller KE, Nielsen R. A model-based approach for identifying signatures of ancient balancing selection in genetic data. *PLoS Genetic.* 2014;10:e1004561
8. Kennedy AE, Ozbek U, Dorak MT. What has GWAS done for HLA and disease associations? *International Journal of Immunogenetics.* 2017;44:195-211
9. Marsh Steven G.E, Parham Peter, Barber Linda D: The HLA Facts Book
10. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics.* 2013;14:301-323
11. Horton R, Gibson R, Coggill P, Miretti M, Allcock RJ, Almeida J, et al. Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: The MHC haplotype project. *Immunogenetics.* 2008; 60: 1-18
12. Zhou F, Cao H, Zuo X, Zhang T, Zhang X, Liu X, et al. Deep sequencing of the MHC region in the Chinese population contributes to studies of complex disease. *Nature Genetics.* 2016;48:740-746
13. Kramer CSM, Roelen DL, Heidt S, Claas FHJ. Defining the immunogenicity and antigenicity of HLA epitopes is crucial for optimal epitope matching in clinical renal transplantation. *HLA.* 2017;90:5-16
14. Michielsen LA, Wisse BW, Kamburova EG, et al. A paired kidney analysis on the impact of pre-transplant anti-HLA antibodies on graft survival. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 25 Oct. 2018. DOI: 10.1093/ndt/gfy316. [Epub ahead of print]
15. Heidt S, Feltkamp MC, Karahan GE, et al. No evidence for cross-reactivity of virus specific antibodies with HLA alloantigens. *Transplantation.* 2018 ;102(11):1844-1849.
16. Amber KT, Zikry J, Hertl M. A multi-hit hypothesis of bullous pemphigoid and associated neurological disease: Is HLA-DQB1*03:01, a potential link between immune privileged antigen exposure and epitope spreading HLA. 2017;89:127-134

17. Viken MK, Flåm ST, Skrivarhaug T, Amundsen SS, et al. HLA class II alleles in Norwegian patients with coexisting type 1 diabetes and celiac disease. *HLA*. 2017;89:278-284
18. R Blasczyk: New HLA Typing methods in *New Diagnostic Methods in Oncology and Hematology* ed by Huhn D, p143-184, Springer –Verlag Berlin Heidelberg 1998
19. Klein J, Sato A: The HLA System— First of Two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343(10):702-709.
20. Margaret A. Little An Overview of HLA typing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in *Meral Beksaç Methods in Molecular Medicine. Bone Marrow and Stem Cell transplantation*. 1st Ed. Humana Press Inc. Totowa, NJ. 2007. p35-49.
21. Bentley G, Higuchi R, Hoglund B, Goodridge, D, Sayer D, Trachtenberg E A and Erlich H A. High-resolution, high-through put HLA genotyping by next-generation sequencing. *Tissue Antigens*, 2009; 74: 393–403.
22. Erlich R, Jia X, Anderson S, Banks E, Gao X, Carrington M, Gupta N, DePristo M, Henn M, Lennon N. et al. Next-generation sequencing for HLA typing of class I loci. *BMC Genomics*, 2011; 12: 42.