

A hisztokompatibilitási rendszer sejtbiológiája és genetikája

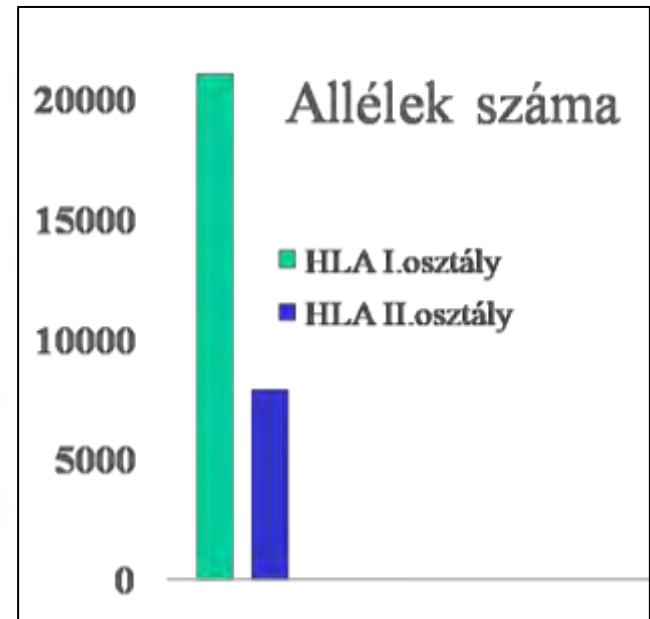
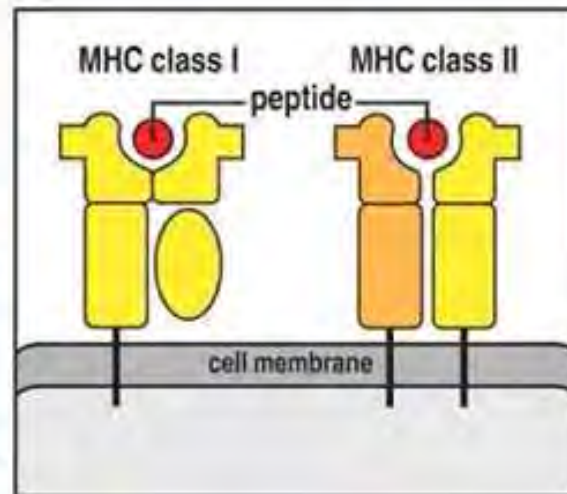
Klinikai Immunológia
Budapest, 2025.03.17
Rajczy Katalin
rajczy.katalin@gmail.com

A fő szöveti összeférhetőségi génkomplex (Major Histocompatibility Complex) MHC

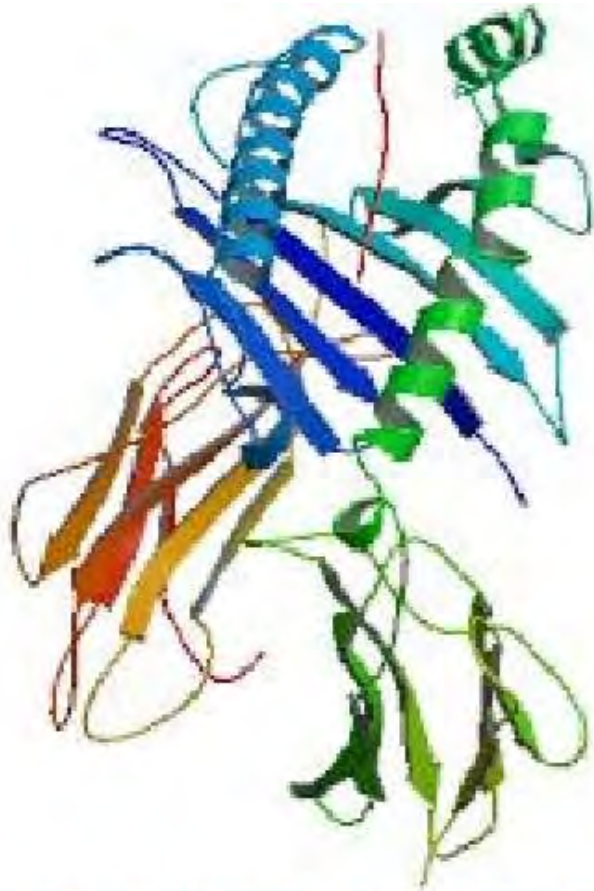
- Az MHC-gének kb. 400 millió évvel ezelőtt a porcos halakban jelentek meg.
- Felfedezése: egérben (1937), emberben (1953)
- Emberben Humán Leukocita Antigén (HLA) az elnevezése
- Szinte minden sejt felszínén jelen van.
- Nagymértékű polimorfizmus jellemzi
- Kiemelkedő szerepe van az immunválaszban

Class I
HLA-A, HLA-B,
HLA-C

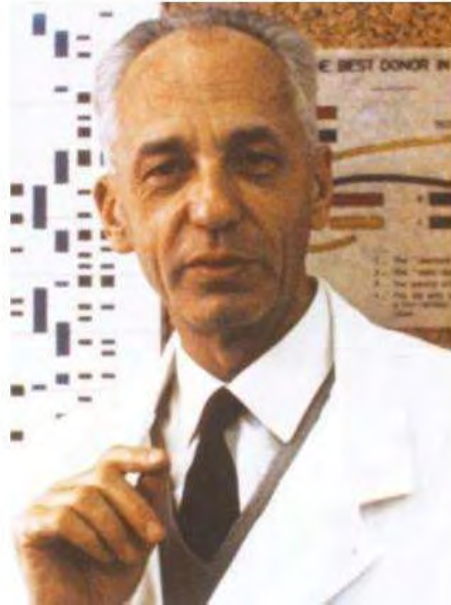
Class II
HLA-DR, HLA-DQ,
HLA-DP



A HLA rendszer megismerése



First HLA Antigen, 1953

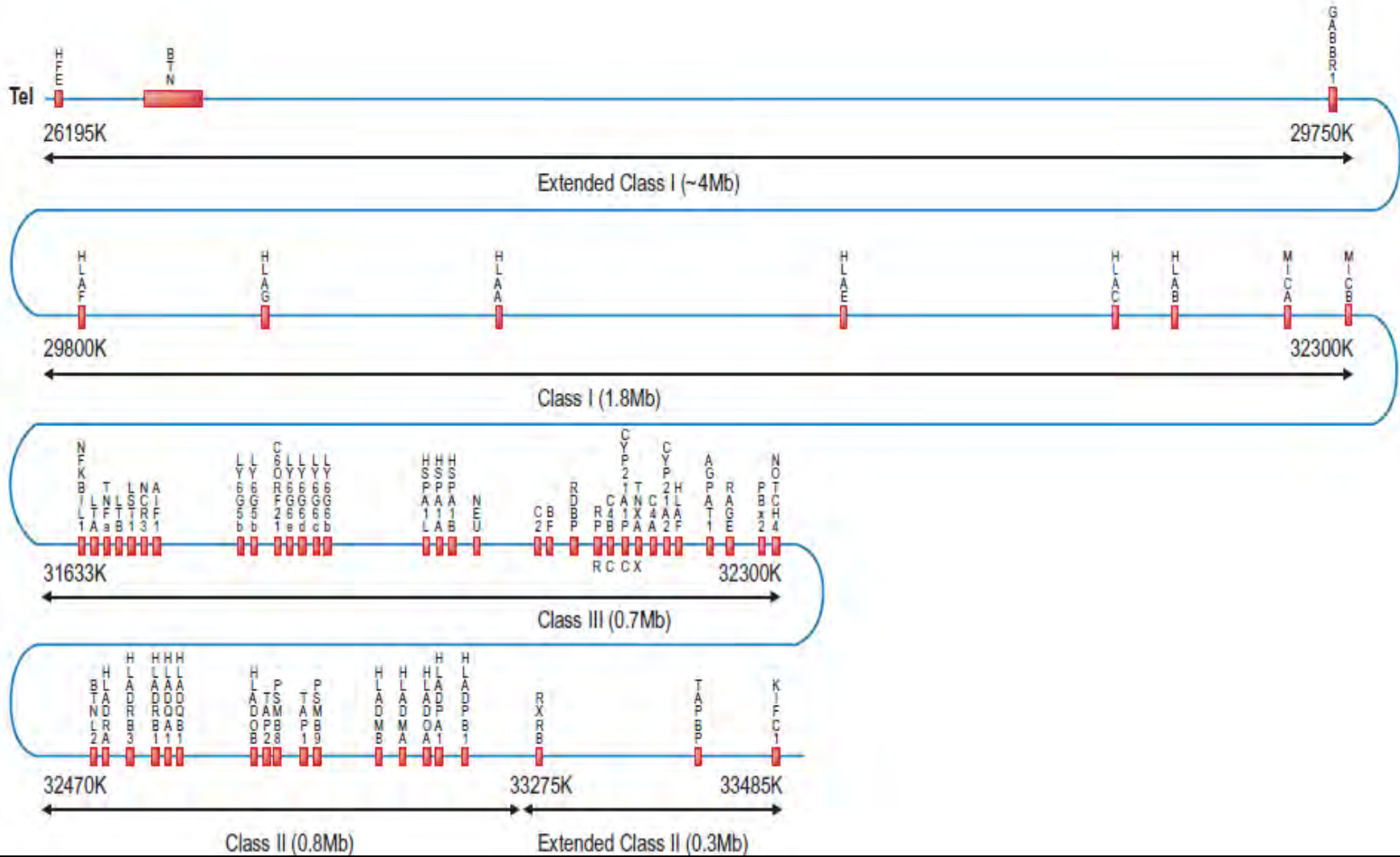


Jean Dausset (1916-2009)



1980 Nobel Prize Laureate

A kiterjesztett fő hisztokompatibilitási komplex géntérképe (xMHC)



Az xMHC-ben található gén(szuper)klaszterek és génklaszterek

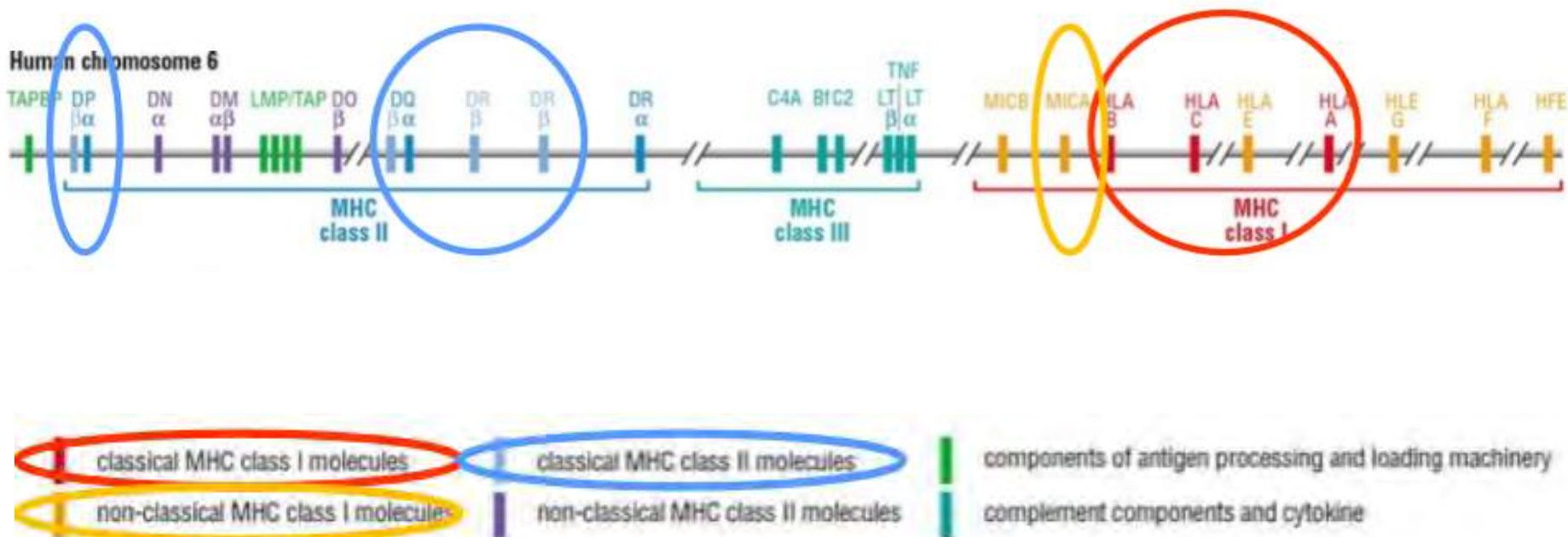
Nagyítás (Ctrl+7)

Table 1 | **Gene (super) clusters within the xMHC**

Cluster type	Total number of loci	Number of protein-coding loci	Number of pseudo-gene/transcript loci
Gene superclusters			
Histone	66	55	11
HLA class I	26	9	17
tRNA	157	151	6
Butyrophilin	8	8	0
Olfactory receptor*	34	14	20
Zinc finger protein	36	26	10
Gene clusters			
Solute carrier 17A	4	4	0
Vomer nasal receptor	5	0	5
Tumour necrosis factor	3	3	0
Lymphocyte antigen-6	5	5	0
Heat shock protein	3	3	0
HLA class II [‡]	24	15	9

*The distribution of olfactory loci between the gene and pseudogene categories is dependent on haplotype. ‡The number of loci in the HLA class II supercluster varies between different haplotypes. Please see text for details on each individual cluster. xMHC, extended major histocompatibility complex.

A HLA gének a 6. kromoszómán



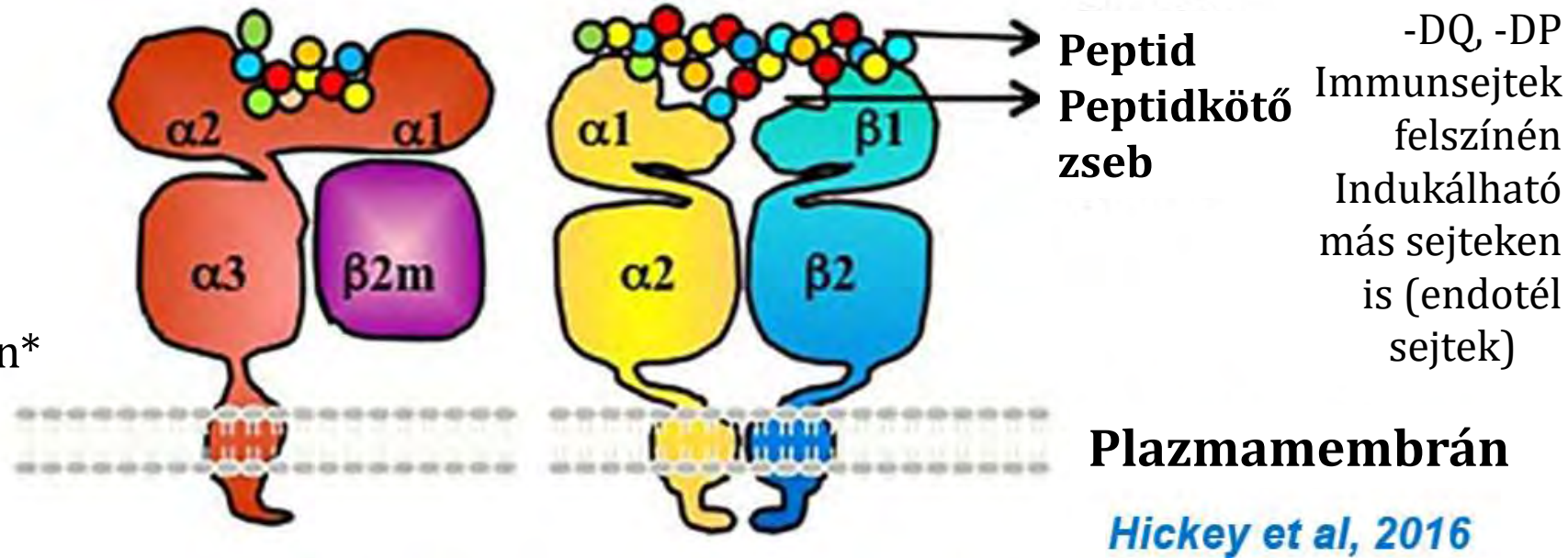
MHC-szerű molekulákat kódoló gének más kromoszómán:

- CD1 az 1. kromoszómán,
- embrionális Fc receptor (FcRn) a 19. kromoszómán

A HLA I. és II. osztályú molekulák szerkezete

HLA I. osztály

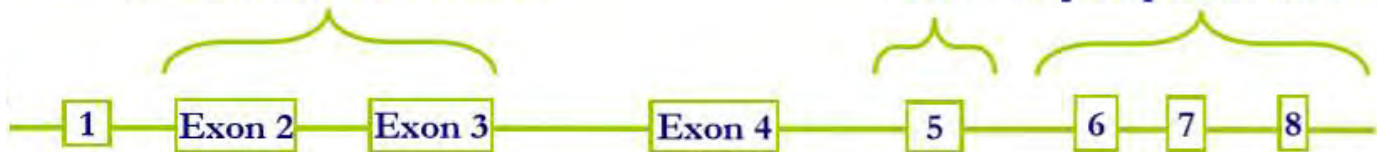
HLA II. osztály



Groove-Domain

TM Cytoplasmic Tail

I. osztály



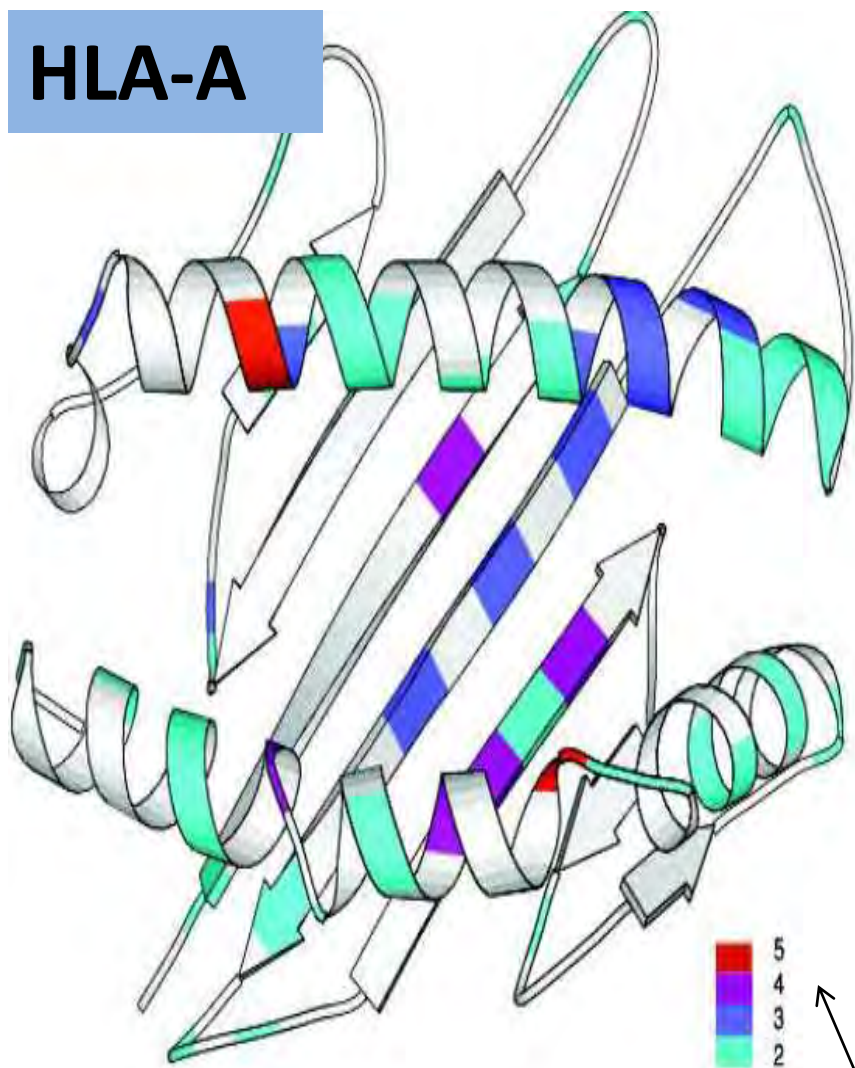
II. osztály



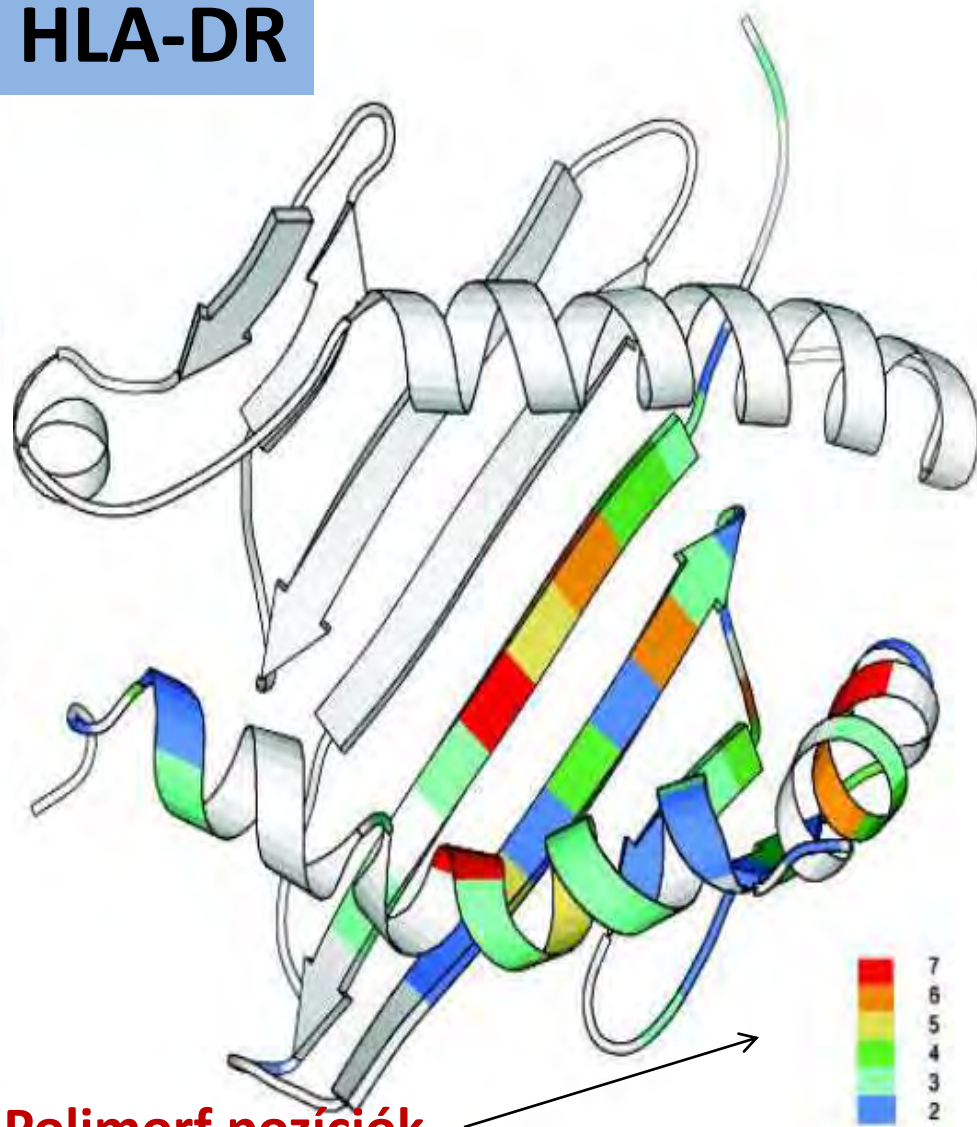
*Kivéve a vörösvérsejtet

A peptidkötő zseb felülnézetben

HLA-A



HLA-DR



Polimorf pozíciók

Az antigénkötő zseb aminosav-szekvenciája

EMBL-EBI IPD - IMGT/HLA

Overview | IMGT/HLA | KIR | MHC | HPA | ESTDAB | Contact | Support

IPD > IMGT/HLA > Alignments

Sequence Alignment: Release 3.24.0.1 (2016-05-04)

The alignment below is a graphical representation to allow comparison of known sequences. Where discrepancies have arisen between reported sequences, the original authors have been contacted where possible, and necessary amendments to published sequences have been incorporated into this alignment. Future sequencing may identify errors in the list and the WHO Nomenclature Committee would welcome any evidence that helps to maintain the accuracy.

[Please click here to perform further alignments](#)

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
A*01:01:01:01	GSHSMRYFFT	SVSRPGRGEP	RFIAVGYVDD	TQFVRFDSDA	ASQKMEPRAP	NIEQEGPEYN	DQETRNMKAH	SQTORANLGT	LRGYNQSED	GSHTIQIMYG
A*02:01:01:01	-----	-----	-----	-----	R-----	-----	G-KV----	H-VD----	-----	A-V-R----
A*03:01:01:01	-----	-----	-----	-----	R-----	-----	V-Q----	VD----	-----	A-----

AA Pos.	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
A*01:01:01:01	CDVGPDGRFL	RGYRQDAYDG	KDYIALNEDL	RSWTAADMAA	QITKRKWEAV	HAAEQRRVYL	EGRCVDGLRR	YLENGKETLQ	RTDFPKTHMT	HHPIDSEAT
A*02:01:01:01	S-N----	H-Y----	K-----	-----	T-H--A-	V-L-A--	T-EW---	-----	A-----	AV-----
A*03:01:01:01	S-N----	-----	-----	-----	-----	A-E-L-A-	D-T-EW---	-----	-----	-----

AA Pos.	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
A*01:01:01:01	LRCHALGFYP	AEITLTWQRD	GEDQTQDTEL	VETRPAGDGT	FQKWAAVVVP	SGEEQRYTCH	VQHEGLPKPL	TLRWELSSQP	TIPIVGIAG	LVLGAVITG
A*02:01:01:01	S-----	-----	-----	-----	-----	Q-----	-----	P-----	-----	F-----
A*03:01:01:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

AA Pos.	310	320	330	340
A*01:01:01:01	AVVAVMWRR	KSSDRKGGSY	TQAASSDSAQ	GSDVSLTACK V
A*02:01:01:01	-----	S-----	-----	-----
A*03:01:01:01	-----	-----	-----	-----

Az ismert HLA allélek száma folyamatosan növekszik

HLA Class I			
Gene	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Alleles	7,354	8,756	7,307
Proteins	4,266	5,287	4,042
0 alleles	369	302	313

HLA Class II						
Gene	<i>DRA</i>	<i>DRB</i>	<i>DQA1</i>	<i>DQB1</i>	<i>DPA1</i>	<i>DPB1</i>
Alleles	32	3,902	383	2,193	373	1,909
Proteins	5	2,681	192	1,386	158	1,200
0 alleles	0	165	9	96	610	100

Az emberi sokféleség evolúciója; a migráció és a szelekció hatása



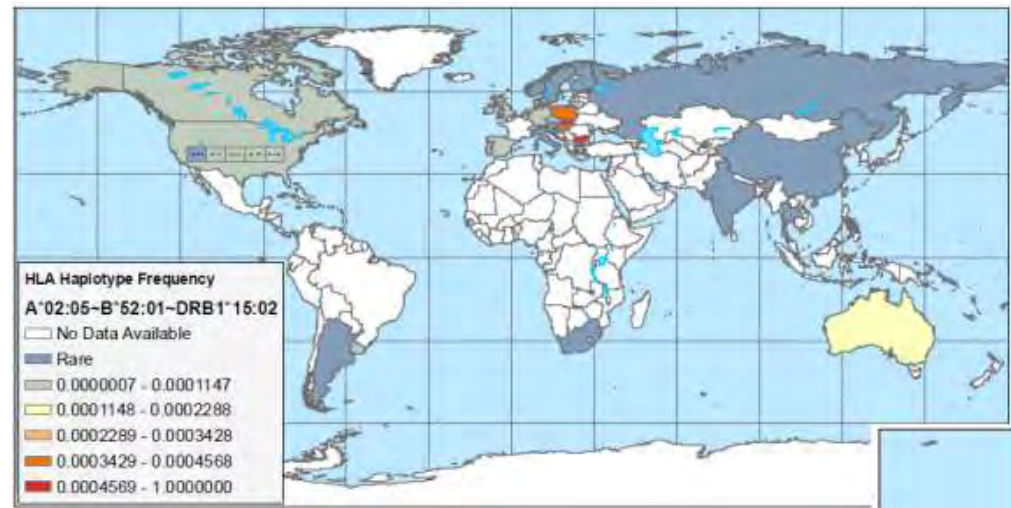
Genus „Homo” appears
~2.5 million years ago

Az allélek és haplotípusok
megoszlása követhető a világban

Az evolúció során a genetikai változások
- mutáció és rekombináció - hozták
létre a modern HLA alléleket

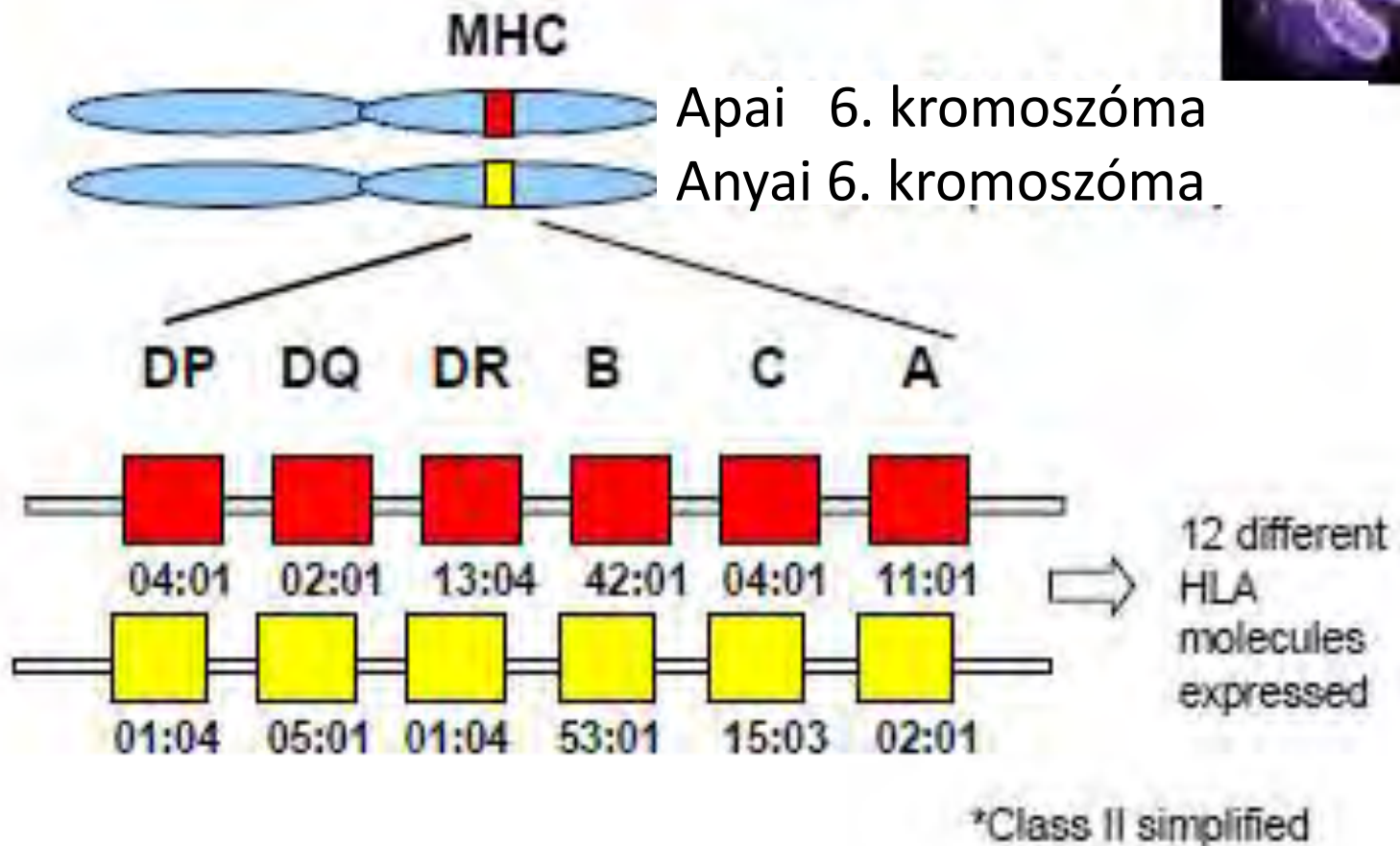
Az emberek kis csoportjai vándoroltak
tovább Afrikából

- egyedi variációk válogatódtak ki a patogének hatására
- egyedi variációk veszttek el véletlenszerűen



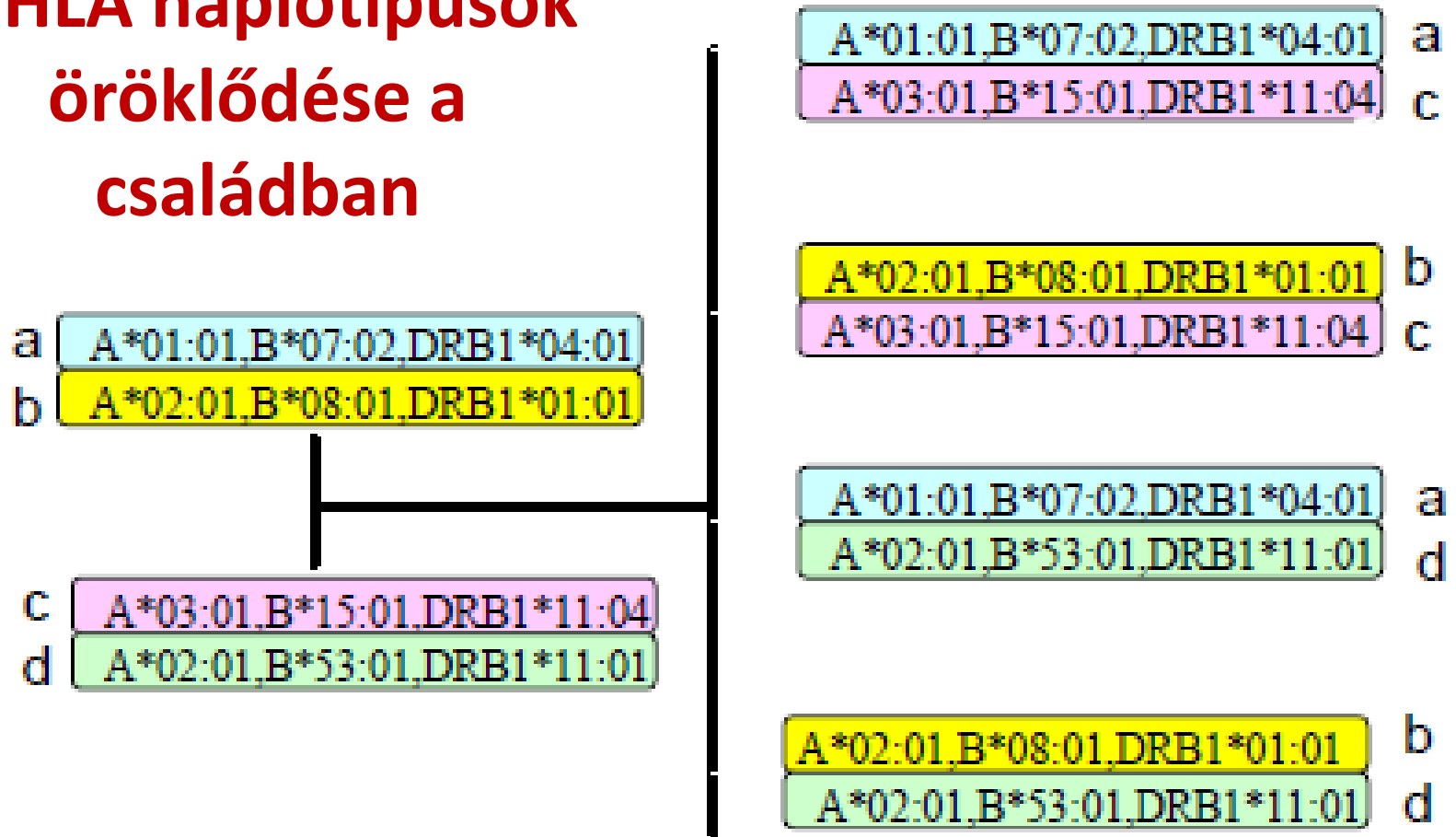
HLA öröklődés

- kodomináns, mendeli öröklésmenet
- Lokuszonként lehet homo/heterozigóta
- Kapcsoltság (LD) figyelhető meg közeli gének esetében



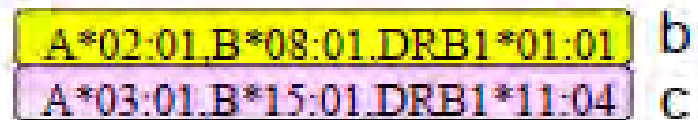
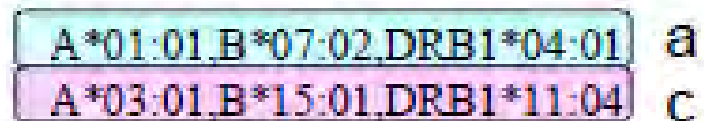
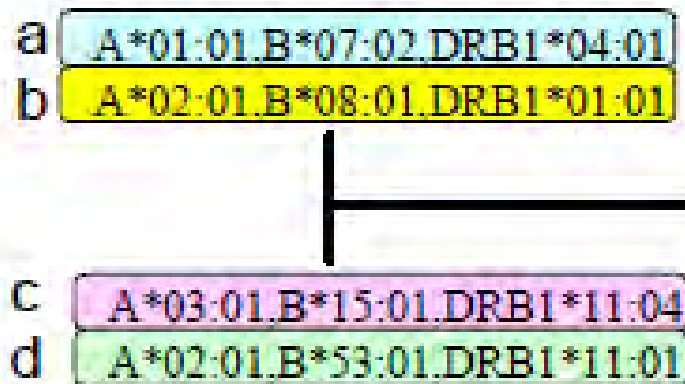
Haplotípus: az allélek kombinációja egy kromoszómán

A HLA haplotípusok öröklődése a családban

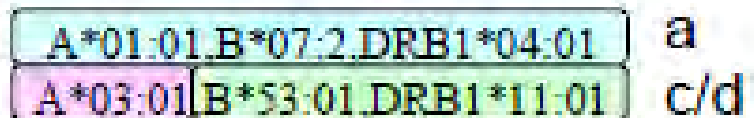


Identikus két testvér, ha mindkét haplotípusban egyeznek: esélye 25%
Haploidentikus két személy, ha egy közös haplotípusuk van: szülő-gyerek

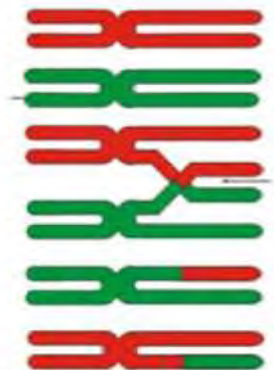
Rekombinációs haplotípusok a családban



Recombinant



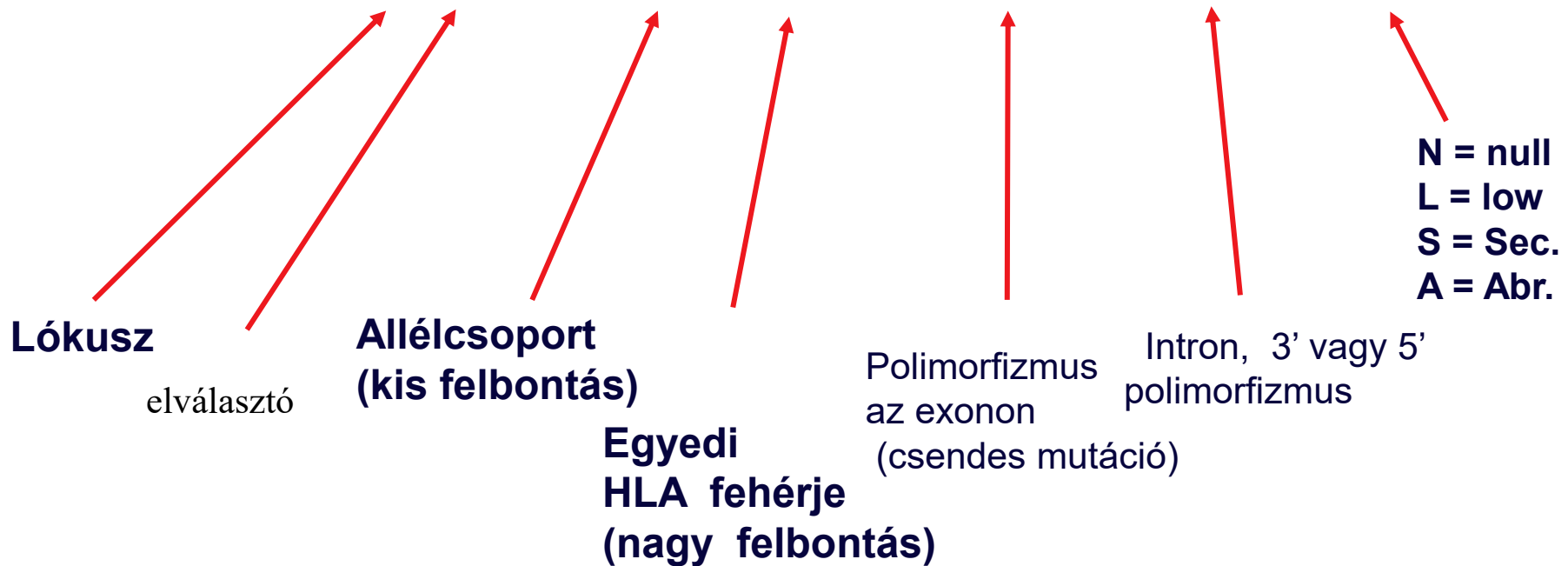
Rekombináció: a számfelező osztódás fázisában a génszakaszok kicserélődése homológ kromoszómák között:



A HLA antigének/allélek nevezéktana

HLA - A * 24 : 02 : 01 : 01

HLA - A * 24 : 02 : 01 : 02 : L



* Génszintű kimutatás

Az MHC klinikai jelentősége

- A HLA-molekulák úgy szabályozzák a fertőzésre adott antigénspecifikus immunválaszt, hogy patogén eredetű peptideket kötnek meg, majd bemutatják azokat a CD4 vagy CD8 T-sejteknek.
- Bizonyos HLA allélek a fő genetikai meghatározói a számos autoimmun betegségre vagy gyógyszeres túlérzékenységi reakcióra való fogékonyságnak, mivel specifikus saját peptideket vagy kis molekulákat (gyógyszereket) tudnak a T-sejtek számára bemutatni.
- A HLA-molekulák kulcsszerepet játszanak a transzplantációs kilökődésben, és feltehetően szabályozzák a terhesség során a méhlepény fejlődését.
- A rákos sejtek módosítják HLA génjeik kifejeződését, hogy elkerüljék az immunválasz általi felismerést.

Az I. és II. osztályú molekulák antigénprezentációja

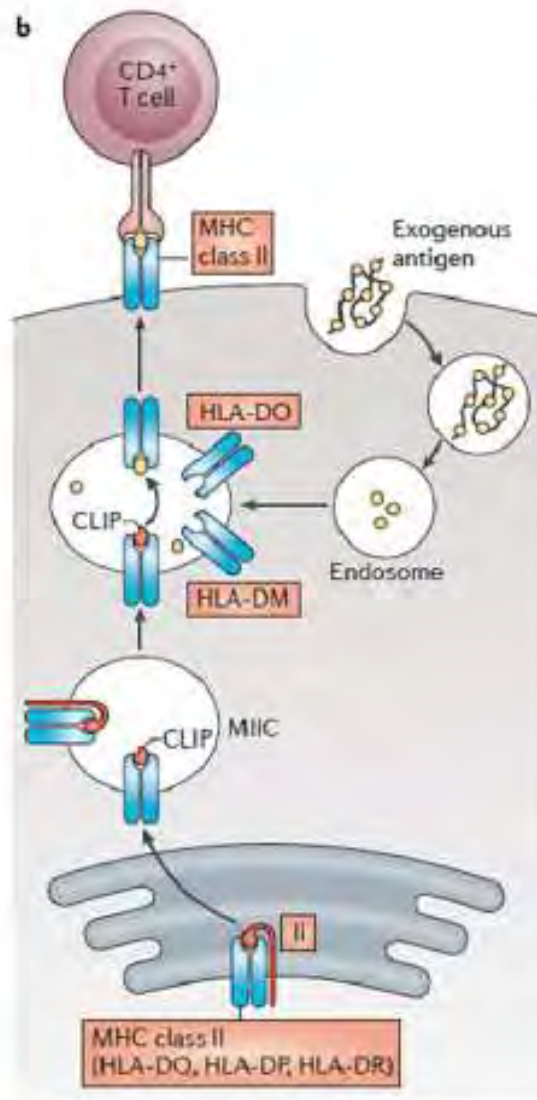
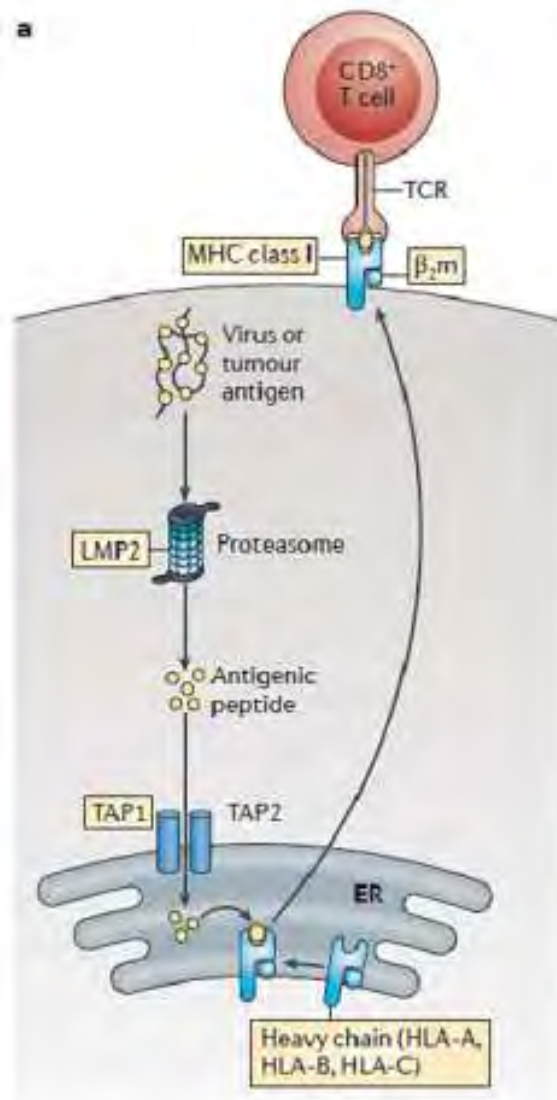
MHC I.

a CD8-pozitív T sejthez kötődik

Endogén vírus/tumor antigén

Elpusztítja a vírussfertőzött vagy malignus sejtet

Endoplazmás retikulum



MHC II.

a CD4-pozitív T sejthez kötődik

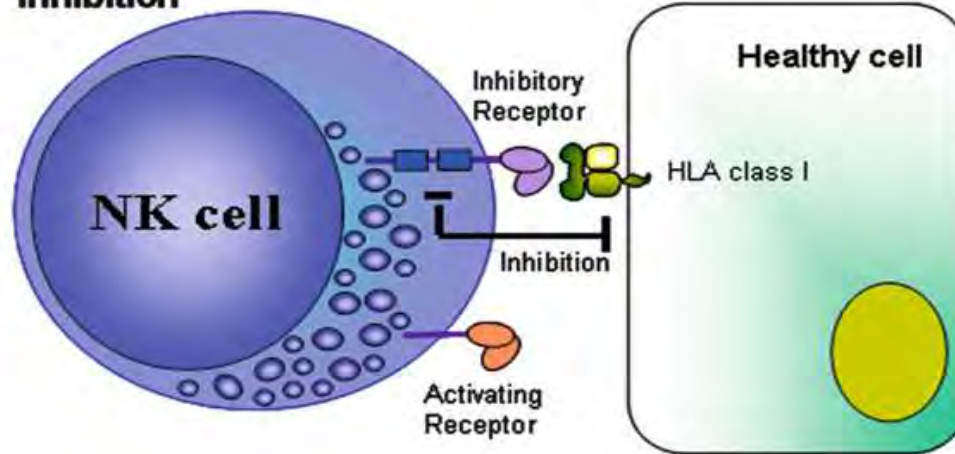
Exogén antigén

Segíti a patogén eliminálását a makrofág által ill. az ellenanyag-termelést

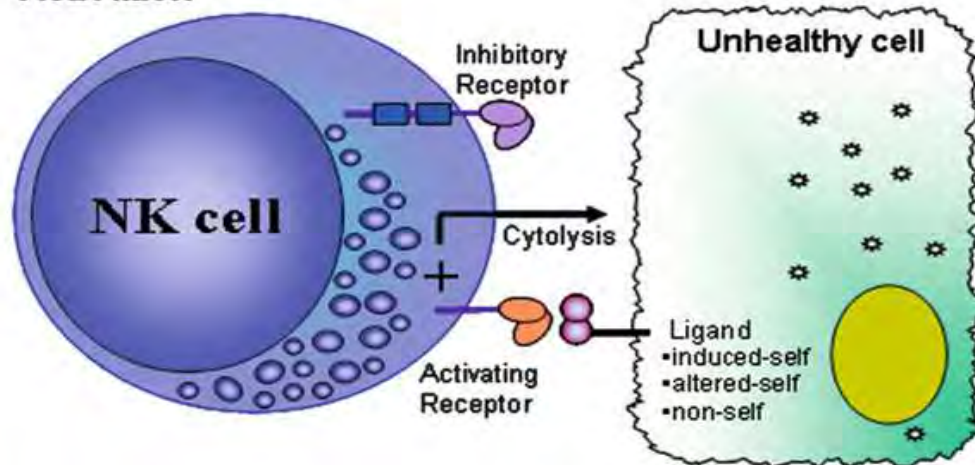
endoszóma

Az NK sejtek összekapcsolják a veleszületett és adaptív választ

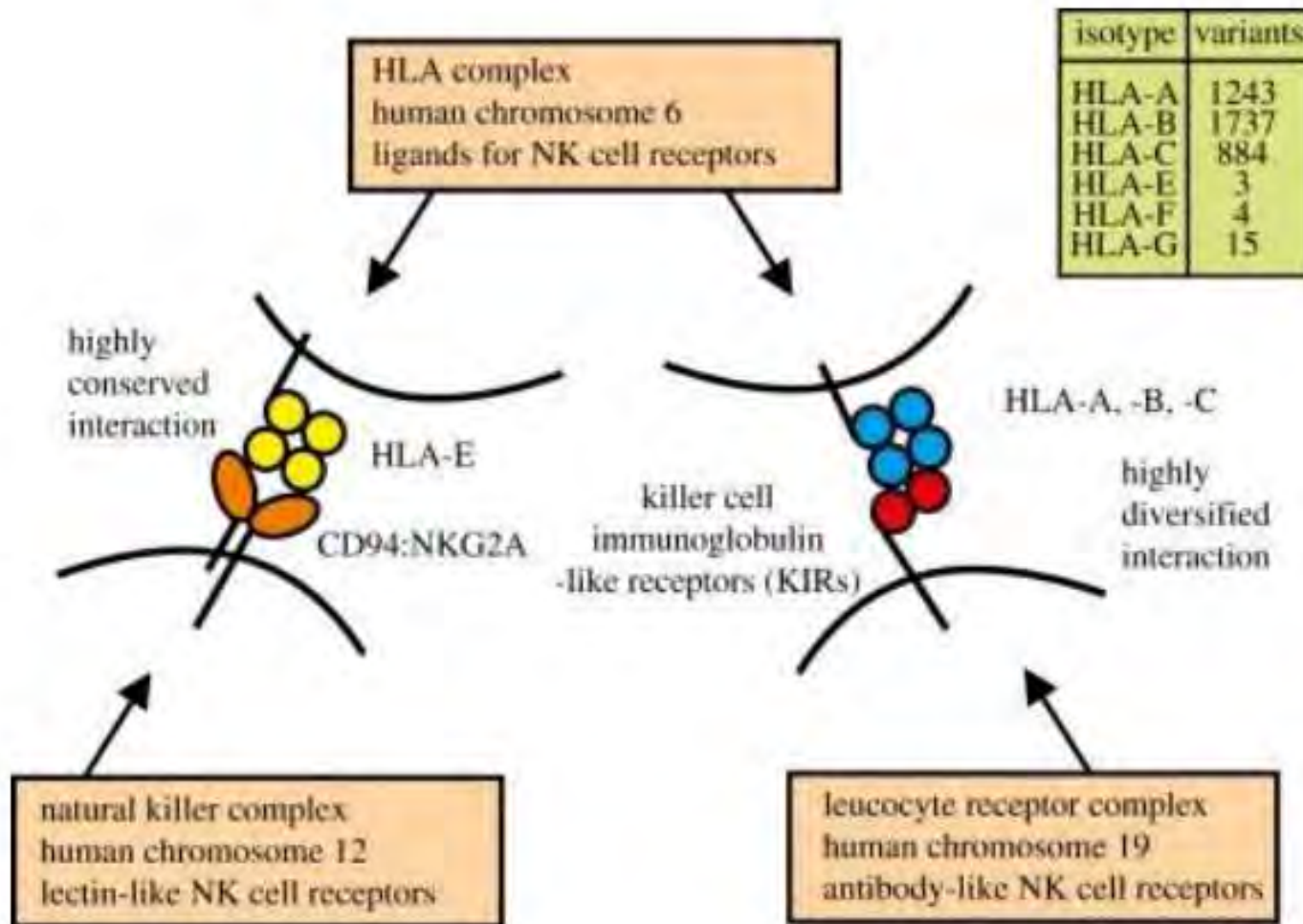
a Inhibition



b Activation

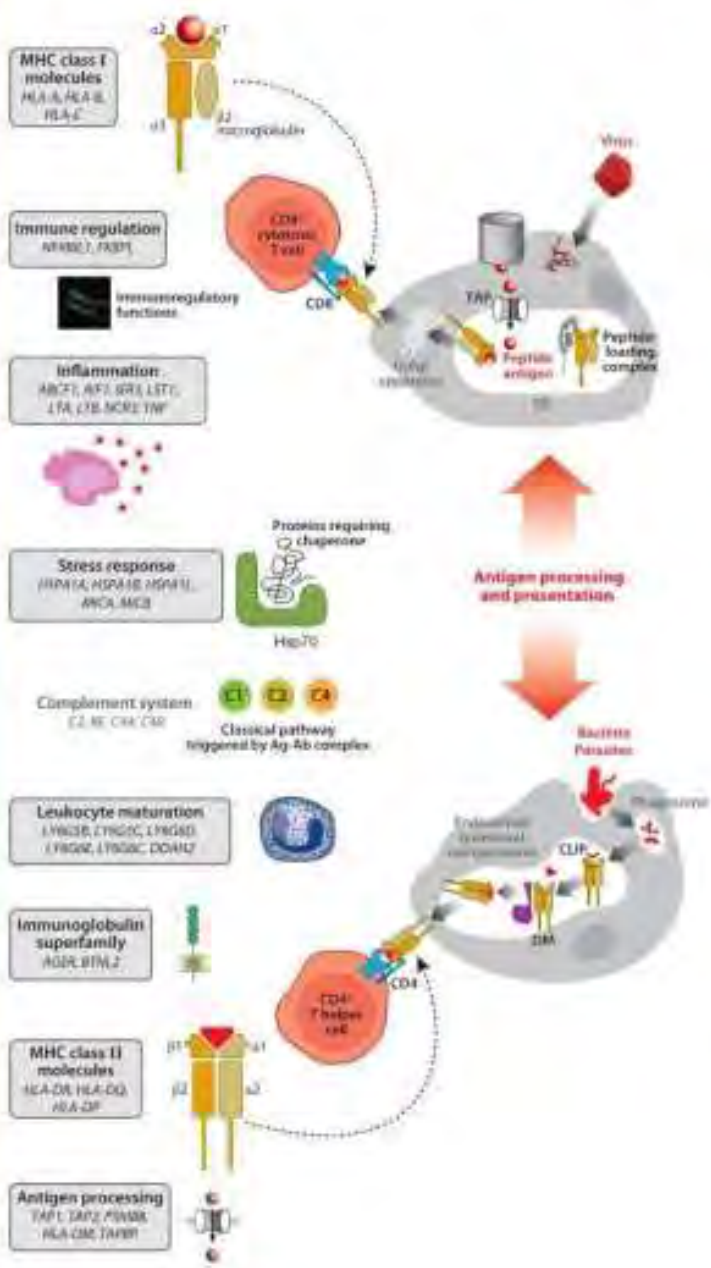


HLA molecules also function as ligands for the Natural Killer (NK) cell surface molecules involved in NK cell responses



Examples of the role of MHC genes in immune functions

Examples of MHC-disease associations	Gene annotations
Phoniasis PDRS1 (HLA-C*0602)	HLA-C
Myasthenia gravis HLA-C (*0701)	HLA-C
HIV/AIDS HLA-B, HLA-C	HLA-B, HLA-C
Ankylosing spondylitis HLA-B*27	HLA-B
Malaria HLA-B*53	HLA-B
Ataxic drug hypersensitivity HLA-B*5701	HLA-B
Dengue shock syndrome MICA	MICA
Sialidosis NEU1	NEU1
Complement deficiencies C2, C4A, C4B	C2, C4A, C4B
Congenital adrenal hyperplasia CYP21A2	CYP21A2
Ehlers-Danlos syndrome TNXB	TNXB
Sarcoidosis BTNL2	BTNL2
Type 1 diabetes DRB1*04-DQA1*0301-DOB1*0202 DRB1*03-DQA1*0501-DOB1*0201	DRB1, DQA1, DOB1
Rheumatoid arthritis HLA-DRB1 (*0401), HLA-DQA1 (*0307)	HLA-DRB1, HLA-DQA1
Systemic lupus erythematosus HLA-DRB1 (*0301)	HLA-DRB1
Multiple sclerosis HLA-DRB1 (*0301)	HLA-DRB1
Permphigus vulgaris HLA-DQB1 (*0307)	HLA-DQB1
Leprosy HLA-DRB1, DQA1	HLA-DRB1, HLA-DQA1
Narcolepsy HLA-DQB1 (*0602)	HLA-DQB1
Ulcerative colitis HLA-CRB1 (*1101)	HLA-CRB1
Graves' disease HLA-DRB1 (*0301), HLA-DQA1 (*0507)	HLA-DRB1, HLA-DQA1
Celiac disease HLA-DQA1 (*0501), HLA-DQB1 (*0201)	HLA-DQA1, HLA-DQB1
Selective IgA deficiency HLA-DQB1 (*0201)	HLA-DQB1
Bare lymphocyte syndrome TAP1, TAP2, TAPB	TAP1, TAP2, TAPB
Juvenile myoclonic epilepsy BRD2	BRD2



Az MHC által kötött peptidek forrása

Saját

- Normál sejtfehérjék

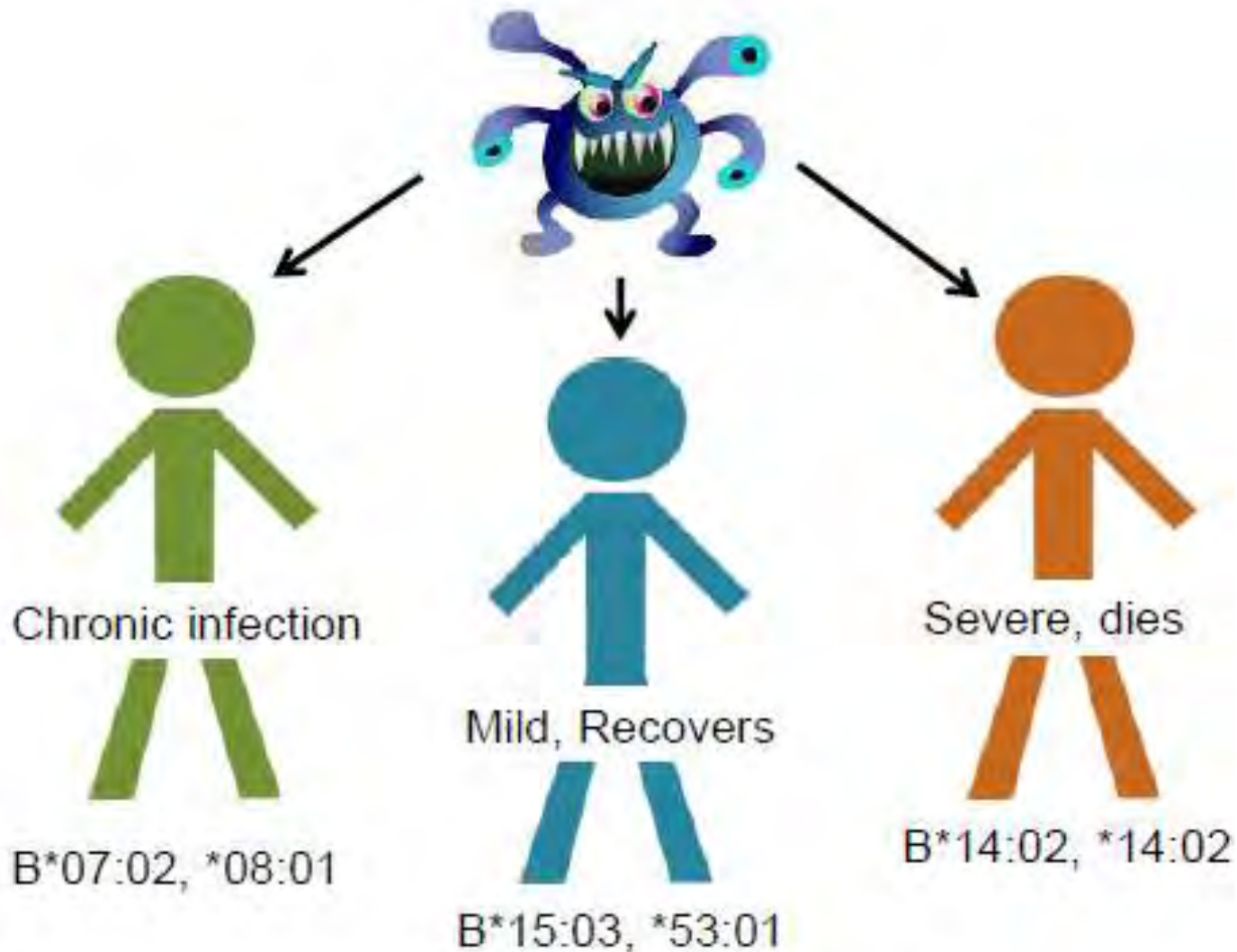
Antigén (nem saját)

- Kórokozók
- Tumor-asszociált fehérjék
- Egyéb idegen fehérjék (oltóanyagok, gyógyszerek)
- Idegen HLA (transzplantáció)

A HLA tipizálás klinikai felhasználása

- Apasági vizsgálatok
- Populációs vizsgálatok
- Betegség-asszociáció
- Farmakogenomics
- Trombocita transfúzió
- Transzplantáció: donorkiválasztás
 - szerv
 - vérképzőrendszeri őssejt

A kórokozóra adott válasz egyénenként eltérő



Fertőző betegségek & HLA

Effect Of Heterozygosity at HLA On Progression to AIDS

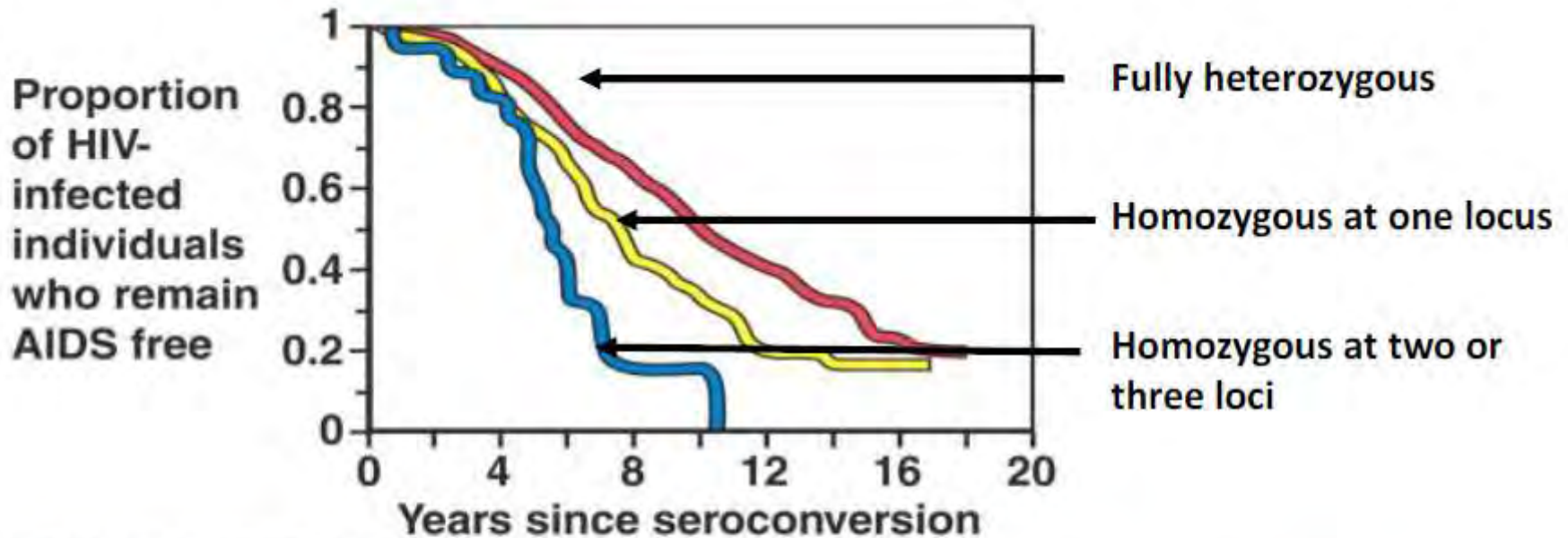


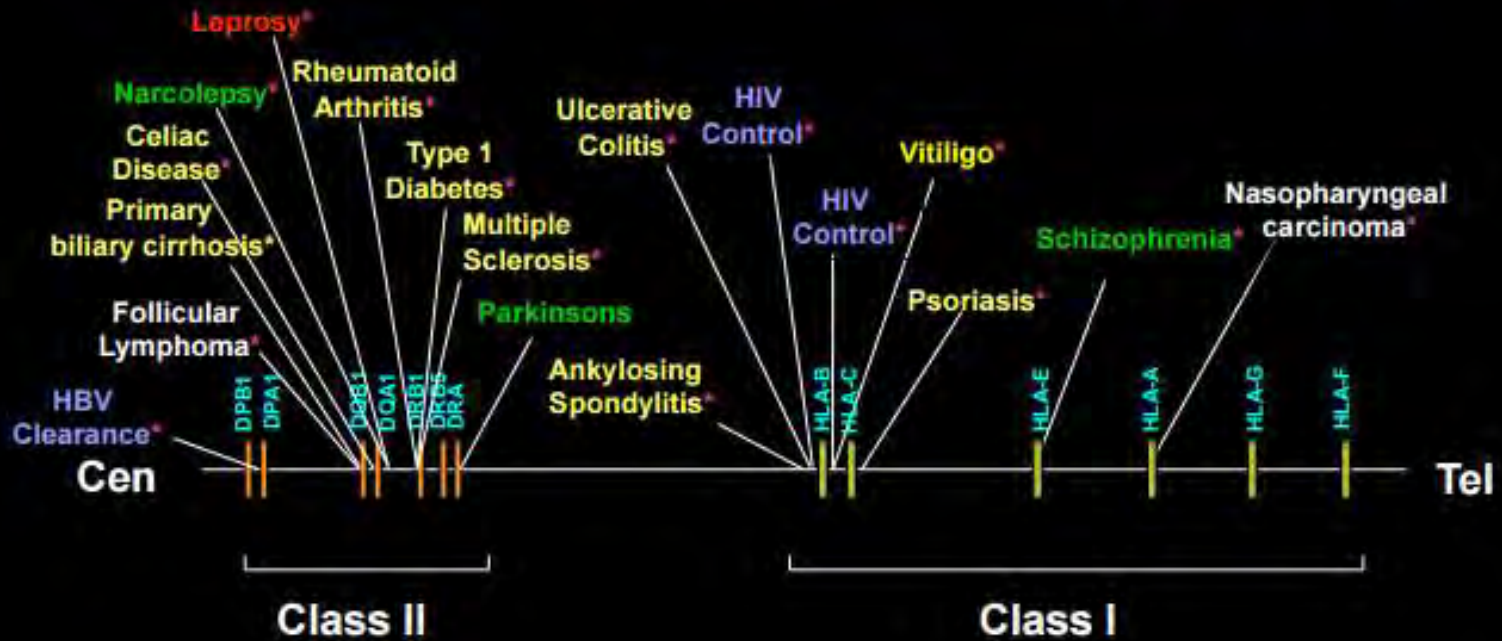
Figure 3-34 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

A2, A2, B7, B7, C3, C3

A1, A2, B7, B8, C1, C3

A1, A2, **B7, B7**, C1, C3

The human MHC: epicenter of disease association as determined by GWAS



Autoimmune
Cancer
Viral
Bacterial
Others

* Top Hit

HLA és autoimmun betegségek

- 49 évvel ezelőtt számoltak be először róla
- B27 és az Ankylosing Spondylitis (Bewerton et. Al, 1973, Schlosstein et al, 1973)
- több száz betegséget írtak le azóta, amelyek bizonyos HLA genotípusokkal társulnak
- Kérdés, mi a magyarázata az asszociációnak?
 - ok-okozati összefüggés
 - kapcsoltság más génnel a régióban pl. Hemochromatosis - HFE

HLA and Drug Hypersensitivity

Therapeutic Agents	Syndrome	Alleles	Ethnic	Odd ratios (95% CI)	P-value
Abacavir	HSS/DIHS/DRESS (rash, fever, gastrointestinal,resp iratory symptoms)	HLA-B*57:01	White	1945 (110-34,352)	<0.0001
			Black	900 (38-21,045)	
			Australian	117 (29-481)	
Allopurinol	SJS/TEN	HLA-B*58:01	Han Chinese	580.3 (34.4-9780.9)	4.7*10-24
			Thai	348.3 (19.2-6336.9)	1.6*10-13
			Korean	179.24 (10.19-3151.74)	
Carbamazepine	SJS/TEN	HLA-B*15:02	Han Chinese	38.6	0.002
			Canadian	38.6 (2.68-2239.5)	
			Han Chinese	1357 (193.4-8838.3)	
			Korean	18 (2.3-141.2)	
			Japanese	9.76 (2.01-47.5)	
	HSS/DIHS/DRESS	HLA-A*31:01	Northern European	25.93 (4.93-116.18)	8*10-5
			Japanese	10.8 (5.9-19.6)	3.64*10-15
			European	26.4	0.0025
			Canadian	26.4 (2.53-307.89)	
			Northern European	12.41 (1.27-121.03)	
Delayed rash (MPE)	HLA-A*31:01	European	8.6	0.0037	
		Canadian	8.6 (1.67-57.50)		
		Northern European	8.33 (3.59-19.36)		

A transzplantációs immunológia feladata a transzplantációs folyamatban

HLA típus meghatározása

HLA-ellenes immunizálódás kimutatása:

- Ellenanyagok jelenléte
- Ellenanyagok specifitása
- Tiltott és megengedhető antigének definiálása
- Donorspecifikus ellenanyagok azonosítása

Keresztpróba a donor és recipiens között a
kilökődési reakció előrejelzésére

A HLA-ellenes antitestek kimutatása és jelentősége

HLA immunizációt kiváltó tényezők

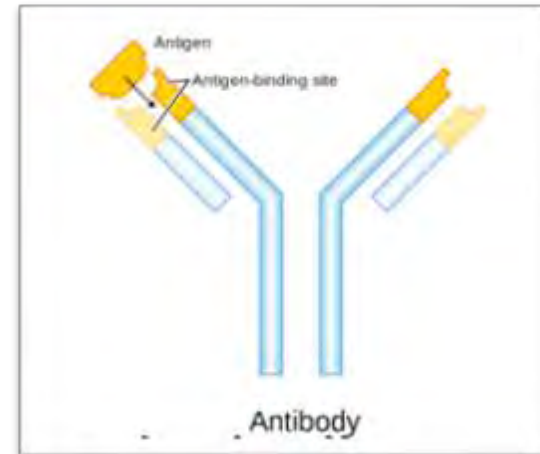
- **Terhesség**
 - **Primer** válasz: anyai keringésbe szüléskor bekerülő, a magzat **apai eredetű HLA antigénjei** ellen
 - **Szekunder** immunválasz: a következő terhességek alatt a placentán átkerülő kis mennyiségű magzati antigén ellen
- **Transzfúzió**
 - A vérkészítményben levő fehérvérsejtek/trombociták hatására citotoxikus HLA antitestek jöhetnek létre
- **Transzplantáció**
 - **Alloimmunizációt befolyásoló tényezők**
 - donor és recipiens közötti hisztokompatibilitási különbség
 - recipiens immunválaszadó képessége
 - immunszuppresszió mértéke és minősége

HLA-ellenes antitest termelődése/előfordulása meghatározandó

Terhesség

Transzfúzió

Szerv/őssejtátültetés

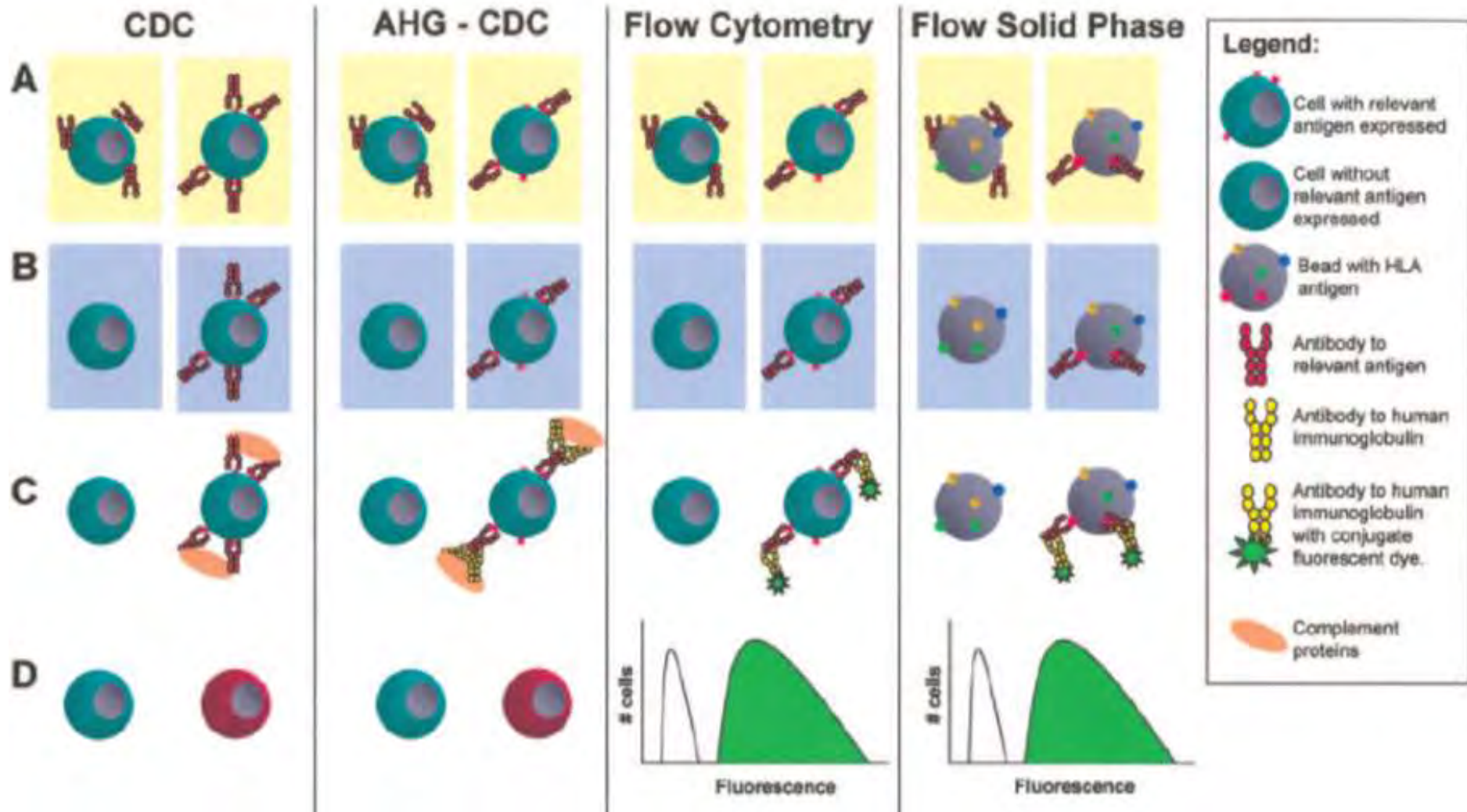


A hematológiai betegek 20-39%-ában jelen van

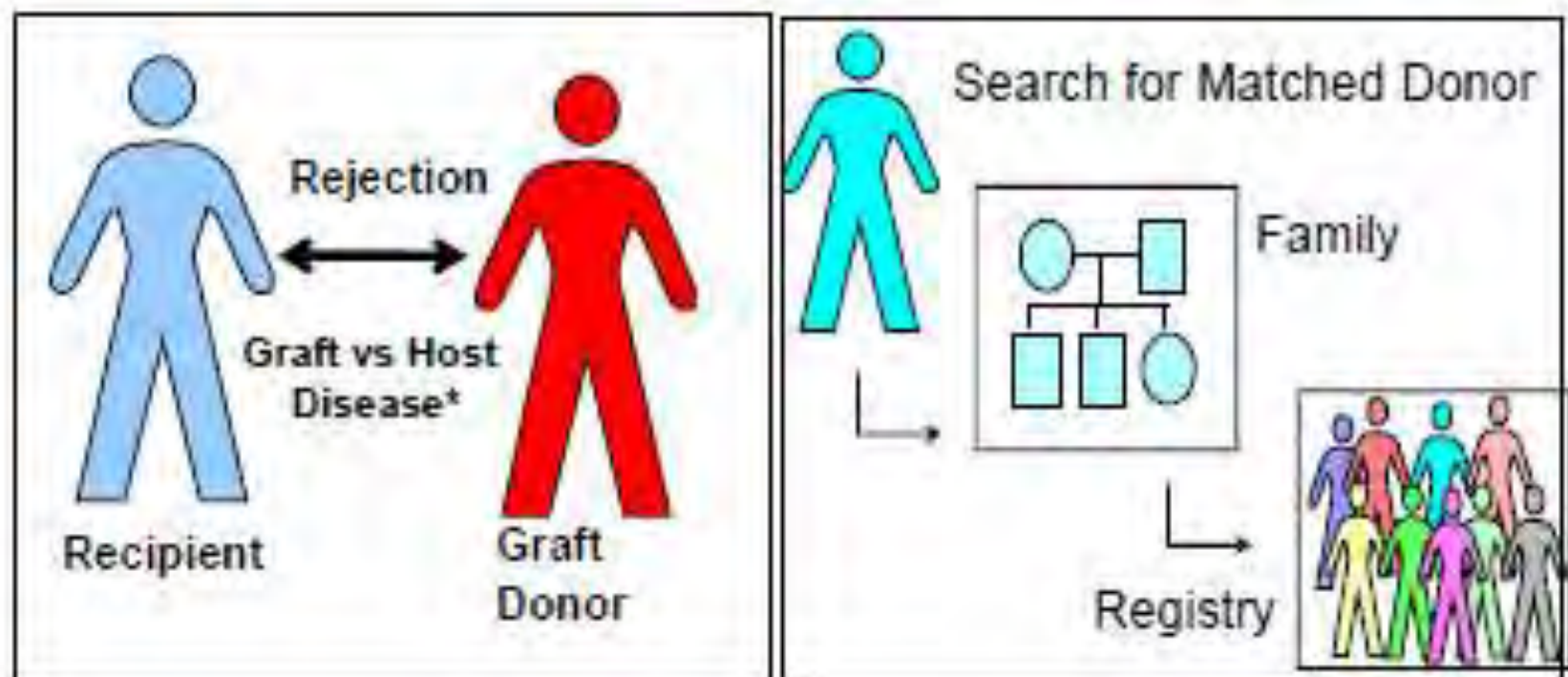
Donorspecifikus antitest (DSA):

a potenciális donor vagy köldökvér (CBU)
antigénjei ellen irányulhatnak

Az ellenanyagkimutatás módszerei

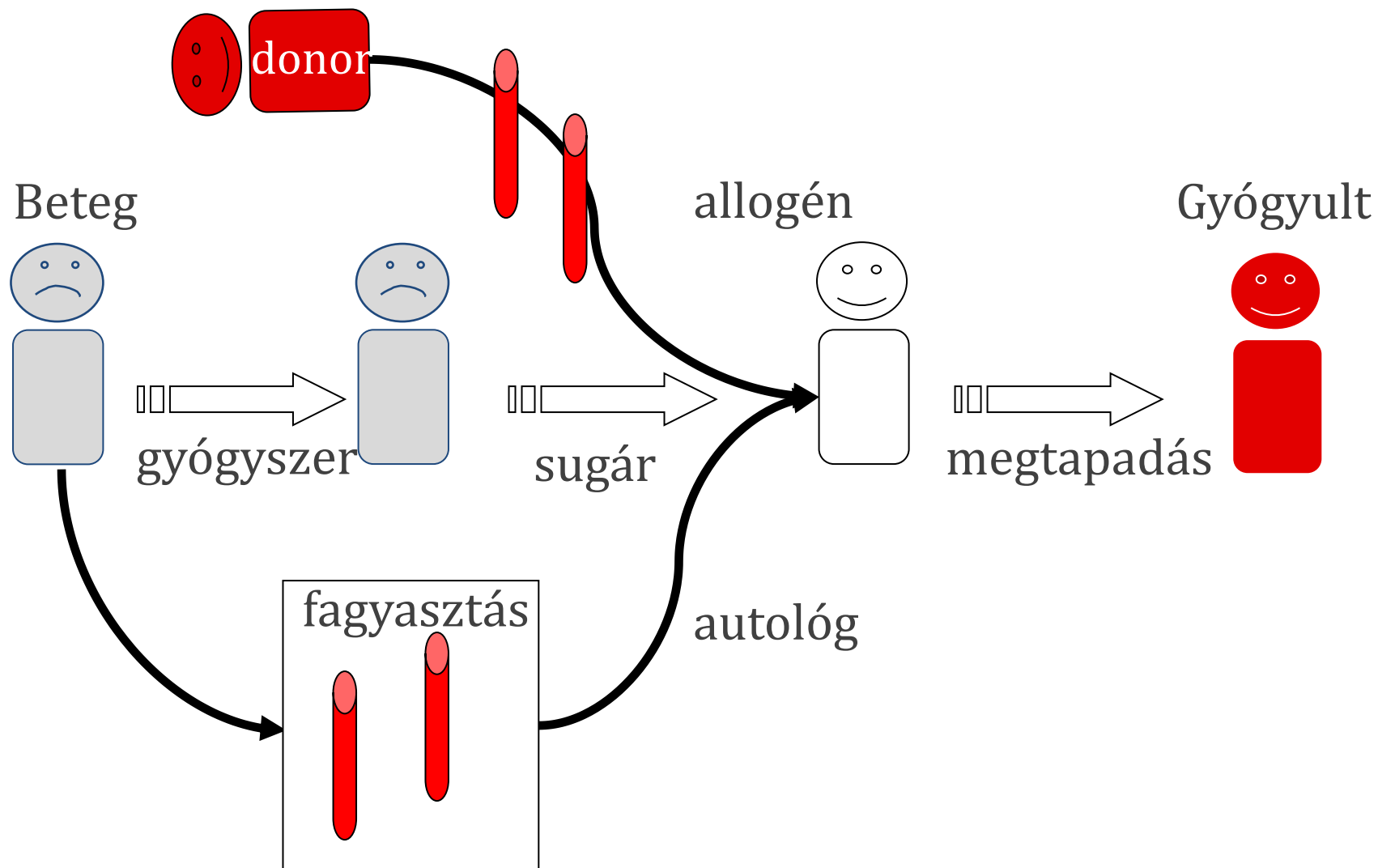


Highly Polymorphic HLA Molecules Act as Alloantigens in Transplantation



*Hematopoietic stem cell transplant

Az őssejtátültetés folyamata



Őssejt átűtűtetés indikációi

Autologous transplantation*

Cancers

- Multiple myeloma
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Acute myeloid leukaemia
- Neuroblastoma
- Ovarian cancer
- Germ-cell tumours

Other diseases

- Autoimmune disorders
- Amyloidosis

Allogeneic transplantation**

Cancers

- Acute myeloid leukaemia
- Acute lymphoblastic leukaemia
- Chronic myeloid leukaemia
- Myelodysplastic syndromes
- Myeloproliferative disorders
- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's disease
- Chronic lymphocytic leukaemia
- Multiple myeloma
- Juvenile chronic myeloid leukaemia

Other diseases

- Aplastic anaemia
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Fanconi's anaemia
- Blackfan–Diamond anaemia
- Thalassemia major
- Sickle cell anaemia
- Severe combined immunodeficiency
- Wiskott–Aldrich syndrome
- Inborn errors of metabolism

Csontvelőátültetés - Bone Marrow Transplantation

1968 Az első transzplantáció: egyetértő ikerpárnál

1968 Az első testvérdonoros átültetés

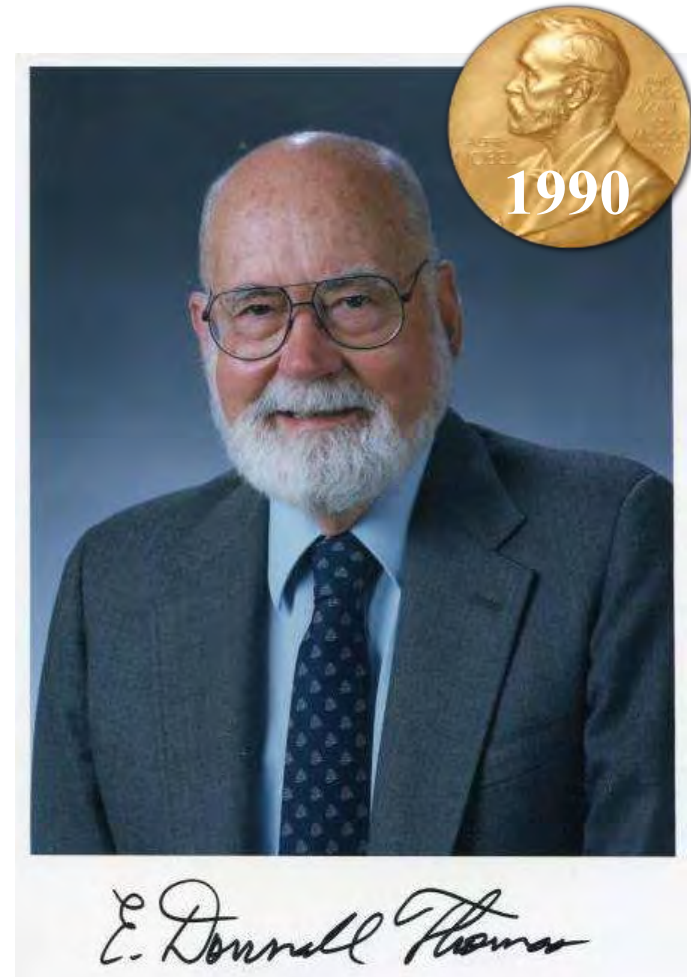
1973 Az első nem rokon donorral történt átültetés

Blut 1975 Dec;31(6):347-54

**Bone marrow transplantation for aplastic anaemia
from a HL-A and MLC-identical unrelated donor.**

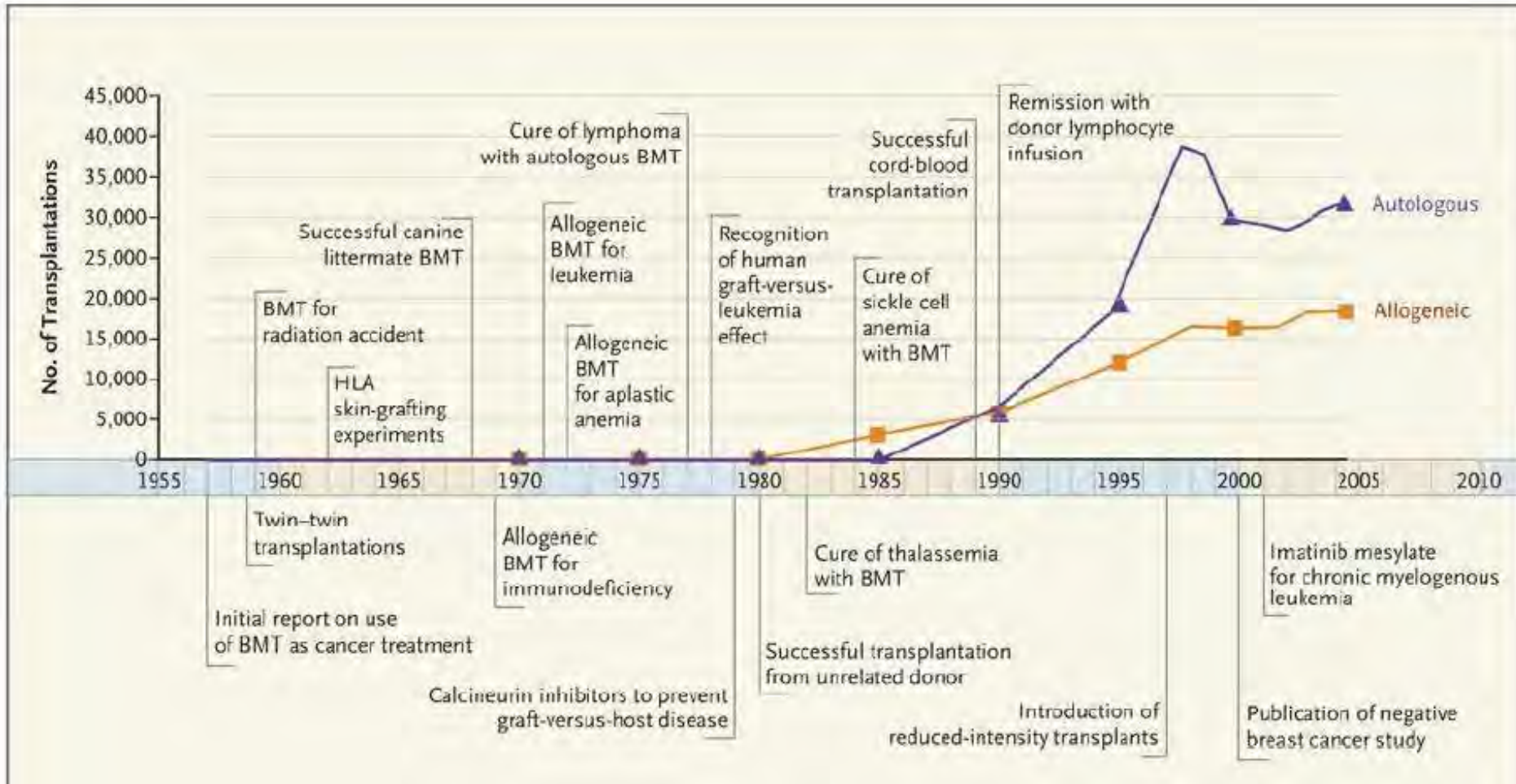
Lohrmann HP, Dietrich M, **Goldmann SF**, Kristensen T,
Fliedner TM, Abt C, Pflieger H, Flad HD, **Kubaneck B**,
Heimpel H.

Bone-marrow transplantation (BMT) from an unrelated,
HL-A-phenotype-identical, MLC-negative donor was
performed in a 31 year old woman with severe long
lasting aplastic anemia. ...



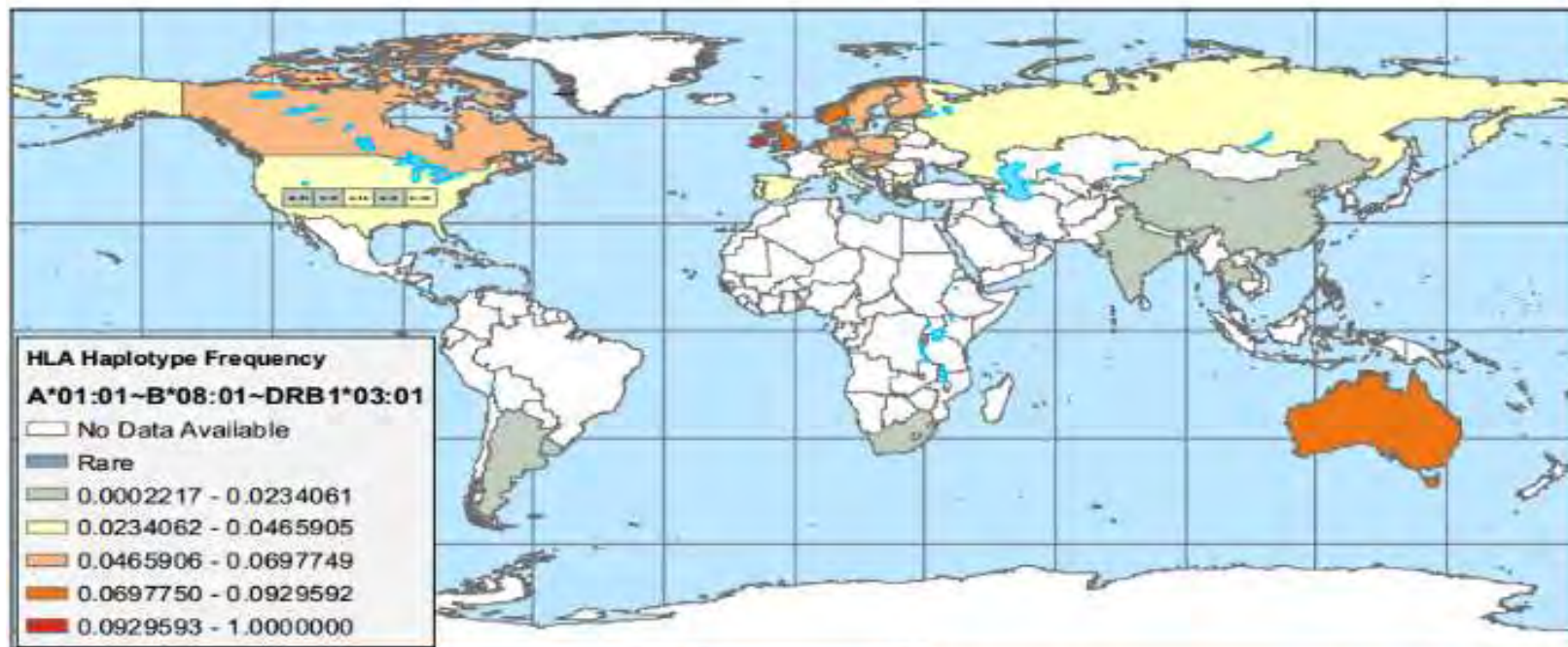
Az őssejtátültetés fejlődésének idővonala 1957-2006

1,000,000 átültetés

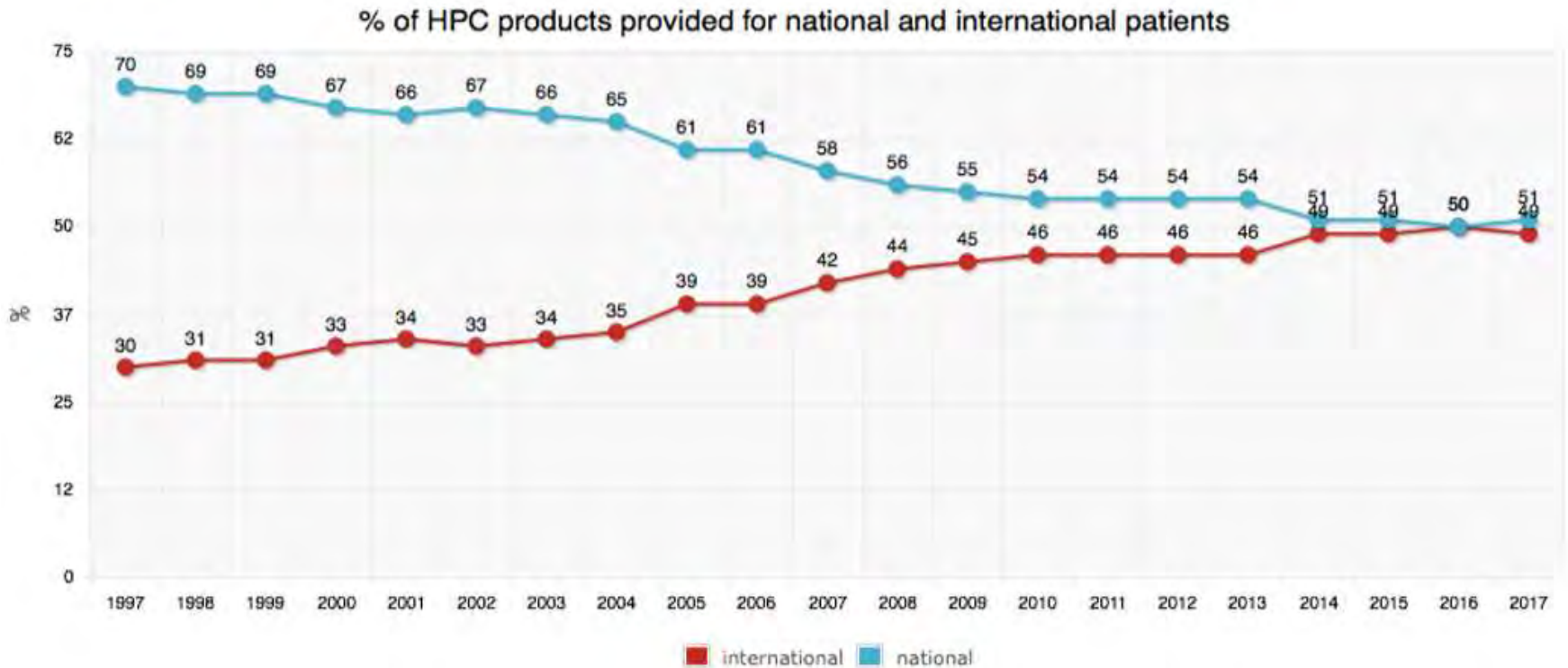


Segítség a donorkereséshez:

Global HLA Haplotype Map



Honnan jön az önkéntes, nem rokon donor?



A donor kiválasztása összejtültetéshez

Első választás: HLA azonos testvér



HLA egyező nem rokon donor

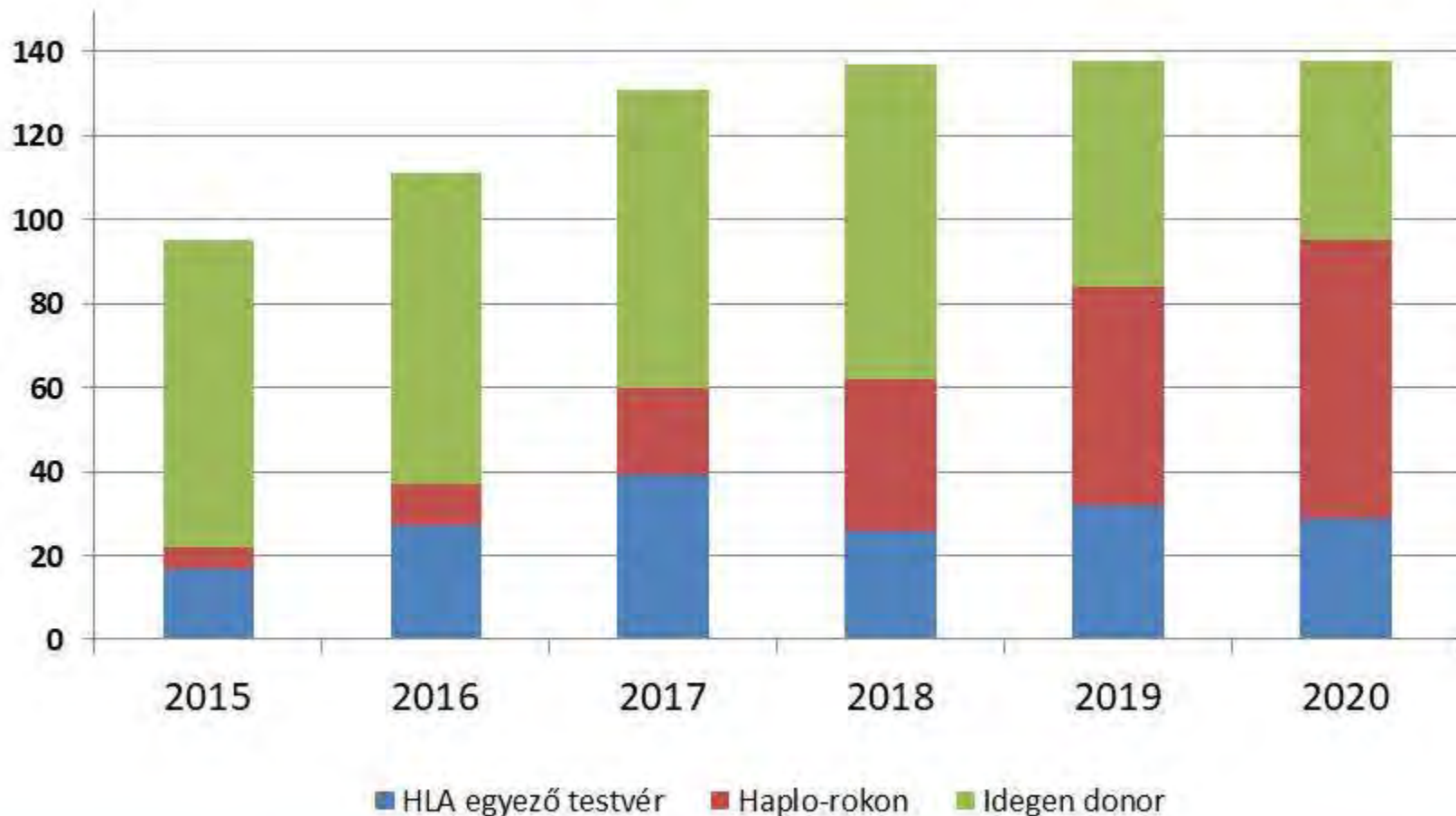


1-2 HLA tulajdonságban
eltérő
nem rokon donor

Köldökzsinórvér
(1 vagy több
egység)

Haploidentikus
(50%-ban egyező)
családi donor

Allogén őssejtátültetések



Több magyar őssejtdonorra lenne szükség!
Miért?

Nemzetközi regiszter
38 millió donor
Magyar regiszter:
7178 donor

*Őssejtet
adományozott*
20 donorunk

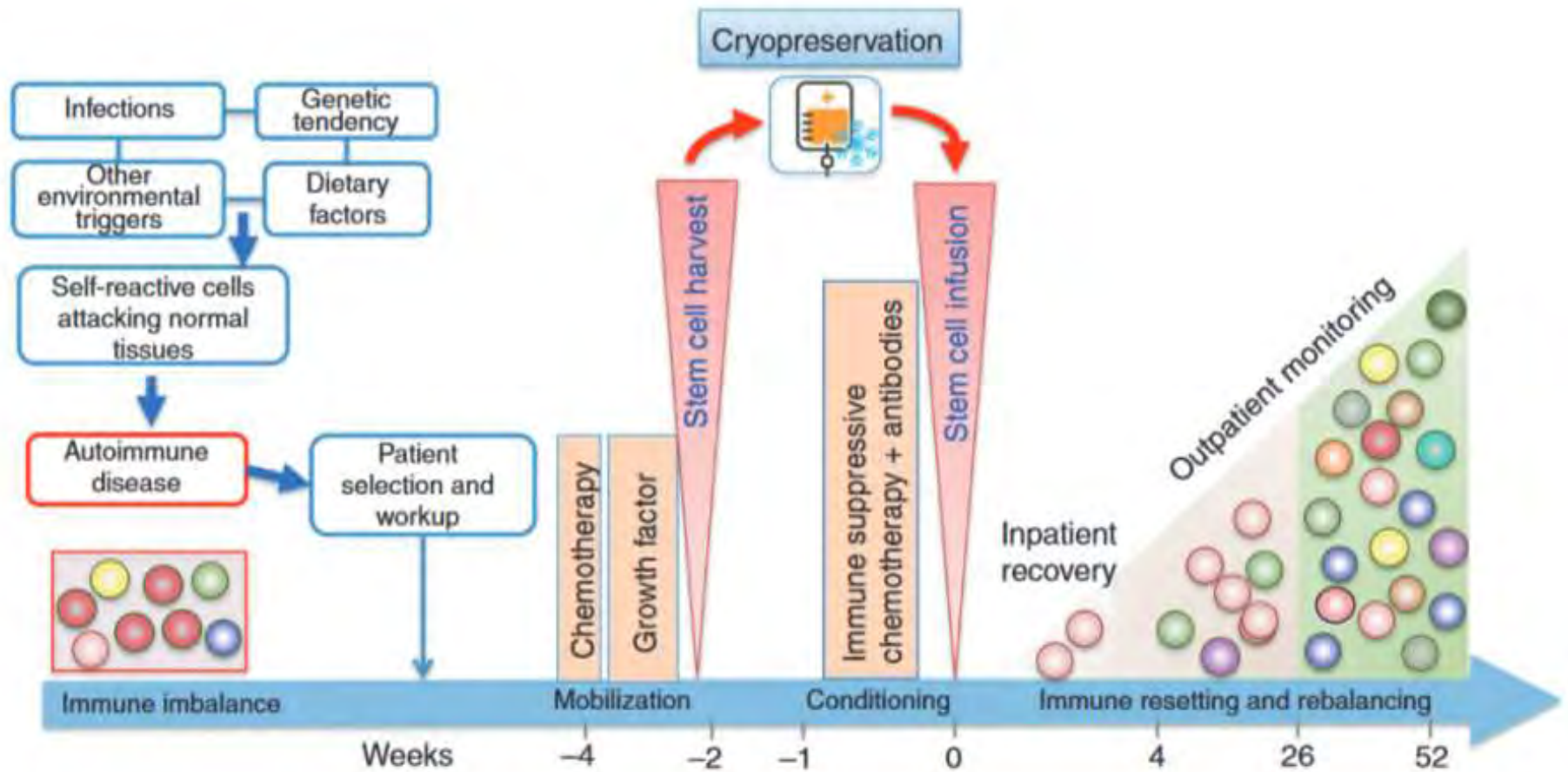
Betegeink őssejtet
kaptak:
978 donortól

**General information for patients and carers
considering haematopoietic stem cell
transplantation (HSCT) for severe autoimmune
diseases (ADs):**

**A position statement from the EBMT Autoimmune
Diseases Working Party (ADWP), the EBMT Nurses
Group, the EBMT Patient, Family and Donor
Committee and the Joint Accreditation Committee
of ISCT and EBMT (JACIE)**

Helen Jessop¹ ● Dominique Farge^{2,3,4,5} ● Riccardo Saccardi⁶ ● Tobias
Alexander⁷ ● Montserrat Rovira⁸ ● Basil Sharrack⁹ ● Raffaella Greco¹⁰ ● Nico
Wulffraat¹¹ ● John Moore¹² ● Majid Kazmi¹³ ● Manuela Badoglio¹⁴ ● Gillian
Adams¹⁵ ● Bregje Verhoeven¹⁵ ● John Murray¹⁶ ● John A. Snowden

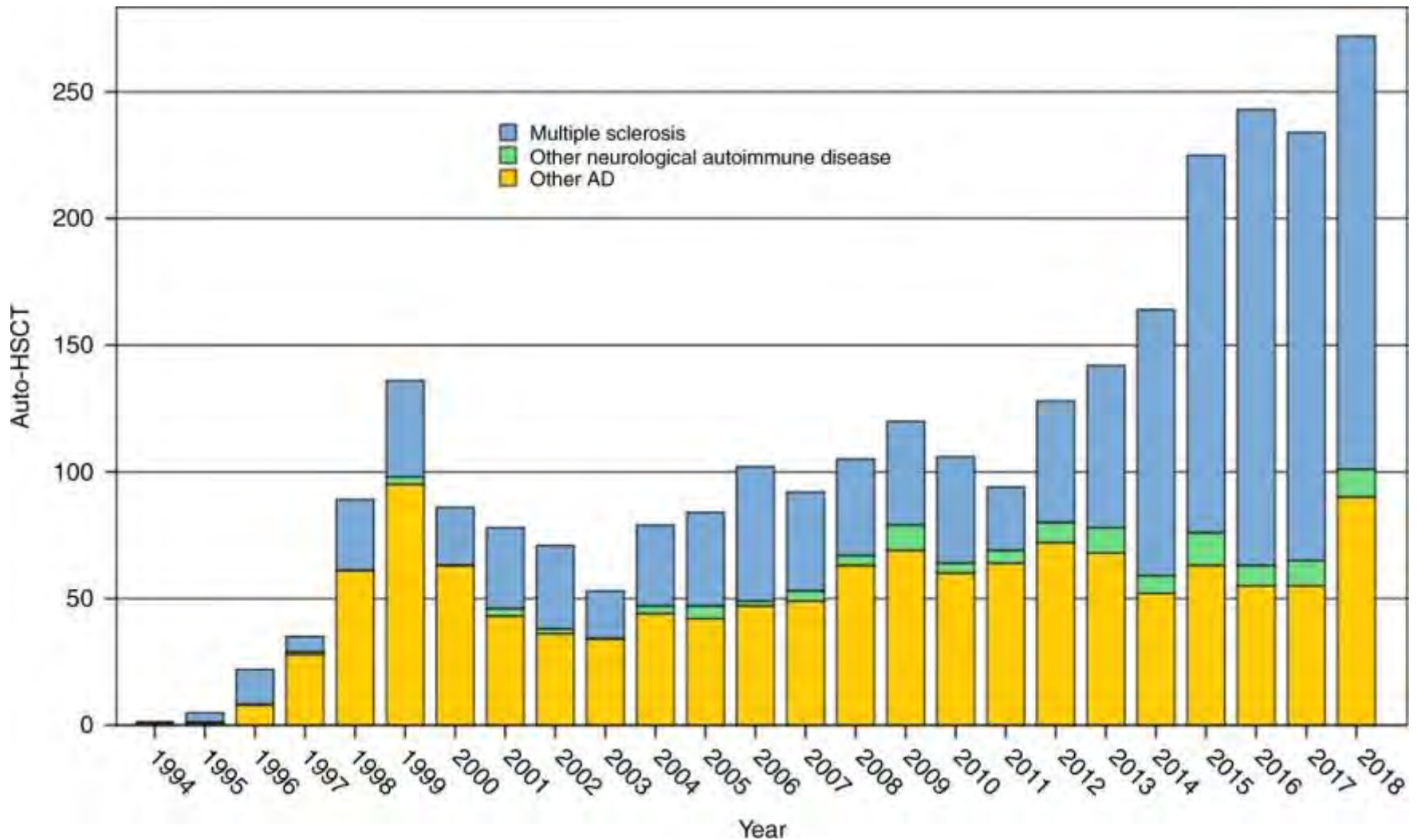
Mechanism of immune re-setting with autologous HSCT in autoimmune diseases



Summary of major categories and types of autoimmune diseases treated with HSCT in the EBMT registry, as per August 2018

Autologous HSCT for each category of autoimmune disease	Total adult patients (1994–2018)	Total children (≤18 years at the time of transplant, 1994–2018)	Total patients treated in the last 6 years (all ages, 2012–2017)
All diseases	2387	162	1090
Neurological diseases			
Multiple sclerosis	1232	27	679
Other neurological diseases	94	3	51
Rheumatological diseases			
Systemic sclerosis	534	12	222
Systemic lupus erythematosus (SLE or 'lupus')	89	18	9
Other connective tissue diseases	46	5	8
Inflammatory arthritis (including rheumatoid arthritis)	97	67	8
Vasculitis (inflammation of the blood vessels)	39	4	10
Inflammatory bowel diseases			
Crohn's and other	177	15	83
Haematological autoimmune diseases (causing low blood counts)			
Autoimmune cytopenia, haemolytic anaemia, Evans syndrome, neutropenia and other	41	8	8
Type 1 diabetes mellitus	20	0	3
Miscellaneous other autoimmune diseases	18	3	9

**EBMT activity—autologous HSCT for MS, other immune-mediated neurological diseases and other autoimmune diseases by year, 1994–2018
(N = 2766)**





Hasznos oldalak

<https://www.ovsz.hu/hu/csv/>

<https://wmda.info/>

<https://www.savethecordfoundation.org>

<http://www.regenerativemedicine.net/>

Köszönöm a figyelmet!