

Thrombocita és granulocita antigének HLA rendszer

Dr. Földi Éva
OVSz Szegedi RVK

Thrombocita antigének

- AB0 antigének:
 - Számuk jóval kevesebb a thr-on (néhány 10^6)
 - A membrán része, valamint a plazmából is abszorbeálódik
 - AB0 inkompatibilis thr-k a keringésben csökkent túlélést mutatnak
- Egyéb vörösvérsejt antigének:
 - P, Lewis, I antigének
 - Más vvt rendszer nincs jelen

Thrombocita antigének

- HLA antigének:
 - Csak az I. osztályú (HLA-A, -B, -C)
- Thrombocita specifikus antigének:
 - HPA (=human platelet antigen) rendszer
 - Összesen 24 antigén (specifikus antitestekkel azonosítva)
 - 6 biallélikus rendszer (HPA-1, -2, -3, -4, -5, -15)
 - a antigén: a gyakori allél (major gén) terméke
 - b antigén: a ritka allél (minor gén) terméke
 - A minor gének homozigóta formában való előfordulása <0,2%
 - w antigén: ha csak az egyik antigént sikerült kimutatni pl.: HPA-6bw

Table 13.2 Human platelet antigens (HPAs).

System	Antigen	Original names	Glycoprotein	CD	Gyakoriság
HPA-1	HPA-1a	Zw ^a , Pl ^{A1}	GPIIIa	CD61	98%
	HPA-1b	Zw ^b , Pl ^{A2}			27%
HPA-2	HPA-2a	Ko ^b	GPIb ^α	CD42b	>99%
	HPA-2b	Ko ^a , Sib ^a			13-15%
HPA-3	HPA-3a	Bak ^a , Lek ^a	GPIIb	CD41	85%
	HPA-3b	Bak ^b			63-70%
HPA-4	HPA-4a	Yuk ^b , Pen ^a	GPIIIa	CD61	~100 %
	HPA-4b	Yuk ^a , Pen ^b			0%*
HPA-5	HPA-5a	Br ^b , Zav ^b	GPIa	CD49b	99%
	HPA-5b	Br ^a , Zav ^a , Hc ^a			20%
	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-7bw	Mo ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-8bw	Sr ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-9bw	Max ^a	GPIIb	CD41	
	HPA-10bw	La ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-11bw	Gro ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-12bw	Iy ^a	GPIb ^β	CD42c	
	HPA-13bw	Sit ^a	GPIa	CD49b	
	HPA-14bw	Oe ^a	GPIIIa	CD61	
	HPA-15a	Gov ^b	CD109	CD109	74%
HPA-15	HPA-15b	Gov ^a	CD109	CD109	81%
	HPA-16bw	Duv ^a	GPIIIa	CD61	

Source: Adapted from Metcalfe *et al.* 2003. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

*kaukázusiakban

Thrombocita ellenes antitestek

- Szerepük a következő kórképek kialakításában van:
 - Thrombocita refrakter állapot
 - Újszülöttkori alloimmun thrombocitopénia (NAIT)
 - Autoimmun thrombocitopéniás purpura (ITP)
 - Gyógyszer indukálta immun thrombocitopénia
 - Poszttranszfúziós purpura (PTP)
 - Lázas, nem hemolitikus transzfúziós reakció (NHLTR)
- Leggyakrabban az anti-HPA-1a fordul elő

Granulocita antigének

- AB0 és I antigének
- HLA antigének – csak az I. osztályú
- HNA (human neutrophil-specific antigen) rendszer:
 - HNA-1 három antigént tartalmaz
 - A többi rendszerénél csak egy antigén tulajdonságot sikerült kimutatni

Table 13.1 ISBT Human Neutrophil Antigen (HNA) nomenclature.

Antigen system	Antigens	Location	Former name	Alleles
HNA-1	HNA-1a	Fc γ RIIIb	NA1	<i>FCGR3B</i> *1
	HNA-1b	Fc γ RIIIb	NA2	<i>FCGR3B</i> *2
	HNA-1c	Fc γ RIIIb	SH	<i>FCGR3B</i> *3
HNA-2	HNA-2a	CD177 (NB1 gp)	NB1	<i>CD177</i> *1
HNA-3	HNA-3a	70–95 kD gp	5b	<i>SLC44A2</i> *1
	HNA-3b	80–100 kD gp	5a	<i>SLC44A2</i> *2
HNA-4	HNA-4a	CD11b (CR3)	Mart ^a	<i>CD11B</i> *1
HNA-5	HNA-5a	CD11a (LFA-1)	Ond ^a	<i>CD11A</i> *1

CR3, C3bi receptor; gp, glycoprotein; HNA, human neutrophil antigen; ISBT, International Society of Blood Transfusion; LFA-1, leukocyte function antigen-1. Source: Adapted from Wang *et al.* 2009. Reproduced with permission of Elsevier.

Granulocita ellenes antitestek

- Kapcsolódó kórképek:
 - Autoimmun neutropénia
 - Újszülöttkori alloimmun neutropénia
 - Lázas, nem hemolitikus transzfúziós reakció (NHLTR)
 - TRALI – transzfúzióhoz társult akut tüdőkárosodás
 - Transzfúzióhoz kapcsolt alloimmun neutropénia

HLA (humán leukocita antigén) rendszer

- MHC =major histocompatibility complex
- Nagy terjedelmű génszakasz kódolja, szorosan kapcsolt génlokuszokban elhelyezkedő géncsaládokkal – nagyfokú polimorfizmus jellemzi
 - **MHC I., III., II.** osztályt kódoló szakaszok jól elkülönülnek
 - Intermedier módon öröklődnek
- Feladatuk:
 - Immunológiai felismerés, immunválasz szabályozása – pl.:T-sejt dependens antigén prezentáció
 - Szöveti sejtek, fehérvérsejtek antigénjei

HLA rendszer

- (MHC) I. osztály:
 - HLA – A, -B, -C (klasszikus antigének)
 - HLA – F, -G, -E (nem klasszikus antigén)
- (MHC) II. osztály:
 - HLA – DR, -DQ, -DP (klasszikus antigének)
 - HLA – DM, -DO (nem klasszikus antigének)
- (MHC) III. osztály:
 - Komplement rendszer faktorai
 - Hősokkfehérje
 - Tumor nekrozis faktor

	HLA-	Allélek száma	Antigének száma
MHC I. osztály	A	349	24
	B	627	50
	C	182	9
	E	5	
	F	2	
	G	15	
MHC II. osztály	DRB	394	17
	DRA	3	-
	DRB3	41	1
	DRB4	13	1
	DRB5	18	1
	DQB1	61	6
	DQA1	28	-
	DPB1	116	6
	DPA1	22	-

I. osztályú HLA antigének:

- Minden szöveti sejten jelen vannak, kivéve ivarsejtek és trophoblast
- Az endogén eredetű peptid antigének bemutatásában vesznek részt a(CD8+) citotoxikus T sejteknek
- Oldható formában a plazmában is megjelennek

II. osztályú HLA antigének:

- Aktivált B limfocitákon, ill. antigén bemutatást végző makrofág és dendritikus sejteken jelennek meg
- Az exogén eredetű peptideket prezentáló sejtek (APC-k) és a (CD4+) T-helper sejtek közötti folyamatok szabályozásában vesz részt

HLA rendszer jelentősége

- Minden ember egyediségét jelentik
 - A gének nagyfokú polimorfizmusa, blokkokban történő öröklődése és a génvariánsok lehetséges nagyszámú kombinációja miatt
 - Származás megállapítási vizsgálatok
- HLA immunizáció – a készítmények fvs szennyezettsége anti-HLA antitest megjelenését okozhatja
 - NHLTR
 - Thrombocita refrakter állapot
 - TRALI (transzfúzióhoz társuló akut tüdőkárosodás)
- TA-GVHD (transzfúzió asszociált GVHD)
- HSCT – elsődleges donorszelekciós szempont

Thrombocita refrakter állapot

- Politranszfundált betegek 20-70%-nál kialakul
 - Általában onkohematológiai betegek körében
- Két egymást követő thr transzfúzió után sincs thr szám emelkedés, ill. nincs vérzéscsillapító hatás
- CCI számolása
- Immunológiai és nem immunológiai okok egyaránt fennállhatnak, akár egyidejűleg is

Thrombocita refrakter állapot

- Immunológiai ok
 - HLA ellenes antitest (>90%)
 - Thr ellenes allo- vagy autoantitest
 - Gyógyszer indukálta thr ellenes antitest
- Nem immunológiai ok
 - Aktív vérzés
 - Láz, sepsis
 - Splenomegália
 - DIC
 - TTP
 - Masszív transzfúzió
 - Gyógyszerhatások

Thrombocita refrakter állapot

- Szteroid, IVIG kezelés
- Thr készítmény aferezis technikával + irradiáció
 - 1 donortól származik
 - A donor HLA-A-ra és -B-re egyeztetett (nehézkés)
- Választott thr készítmény adása
 - hatékony thr specifikus antigének elleni antitest esetén és HLA-ra nem megfelelő, de kompatibilis donor esetén is
 - Budapesten végzik csak

Újszülöttkori alloimmun thrombocitopénia

- NAIT = neonatalis alloimmun thrombocitopénia
 - 1/ 2000-3000 élveszületés (irodalmi adat)
 - Kiváltó antitestek: általában HPA-ellenes, kaukázusiaknál leggyakrabban az anti-HPA-1a (de okozhatja esetlegesen anti-HLA, ABO antitest is)
 - A placentán átjutó IgG antitest károsítja a magzati thr-t
 - Gyakran már első terhesség során kialakul
 - Érintett újszülötteknél (magzatoknál) a trombocitopénia gyakran súlyos fokú
 - Következő terhességekben 90%-ban tér vissza

Újszülöttkori alloimmun thrombocitopénia

- NAIT = neonatalis alloimmun thrombocitopénia
 - Az első 48 órában a thr szám tovább csökken
 - Tünetek:
 - petechiák testszerte
 - ritkábban: hematómák, GI, húgyúti vérzés, intrakraniális vérzés
 - Trombocitopénia néhány hétig tart, de elhúzódhat
 - Thr transzfúzió javasolt általában $20 \times 10^9/\mu\text{l}$ alatt
 - Terhesség alatt az anya IVIG kezelése gyakran hatékony

Újszülöttkori alloimmun neutropénia

- Antitestek:
 - anti-HNA-1a, anti-HNA-1b, anti-HNA-2a
- Az abszolút neutrophil szám alacsony (100-200/ μ l) – életet veszélyeztető lehet
- Kezelése: antibiotikumok, IVIG, G-CSF