

ABSTRACT KURZFASSUNG

Titel ihres Vortrages **Bedeutung des HLA-Systems für die Transplantation**

Zusammenfassung:

In meinem Vortrag möchte ich möglichst verständlich für Laien die Bedeutung des HLA-Systems für die Transplantation erklären.

Zuerst komme ich auf die Aufgaben des HLA-Systems zu sprechen. Das HLA-System besteht aus einer Gruppe von Proteinen, welche unser Immunsystem aktivieren können. HLA steht für humane Leukozyten-Antigene.

Gesunde, körpereigene Zellen tragen HLA-Proteine. Durch die Interaktion mit diesen HLA-Proteinen können die Immunzellen unseres Körpers eigenes Gewebe von fremden Gewebe unterscheiden und auch infizierte oder entartete Zellen erkennen und eliminieren.

Durch diese Interaktion kann eine Körperzelle dem Immunsystem vermitteln, dass sie krank ist oder zu einem Tumor gehört. Spezielle Immunzellen, die sogenannten antigenpräsentierenden Zellen, benutzen ihre HLA-Proteine um Signale aufzufangen die darauf hindeuten, dass im Körper eine Infektion vorliegt oder es entartete Zellen im Körper gibt. Diese Zellen können dann eine Antikörperproduktion anregen oder auch Killerzellen auf den Plan rufen, die die infizierten Zellen direkt abtöten.

Im Kampf gegen Infektionen oder Tumore übernehmen die HLA-Proteine eine zentrale Rolle, da sie dem Immunsystem gegenüber zum Beispiel kleine Partikel von Pathogenen präsentieren. Die HLA-Proteine sind wie eine nach oben offene Tasche geformt. In diese Tasche können kleine Proteinfragmente eingebettet werden. Gehören diese Fragmente zum Körper dazu, reagiert das Immunsystem nicht. Werden diese Fragmente aber als körperfremd erkannt, wird eine Immunreaktion in Gang gesetzt.

Die HLA-Proteine sind essentiell wichtig bei der Transplantation von Organen, Zellen oder Geweben. Sie vermitteln, ob eine Zelle zum Körper dazu gehört oder nicht. Dies tun sie über ihre Struktur. Es gibt eine enorme Anzahl an Varianten der HLA-Proteine: aktuell sind > 40.000 dieser Varianten, die man als Allele bezeichnet, bekannt. Unser Immunsystem wird im Thymus darauf trainiert, Zellen mit unseren eigenen HLA-Proteinen als körpereigen zu erkennen. Zellen, die unbekannte HLA-Proteine tragen, werden dadurch automatisch immer als fremd erkannt und abgestoßen. Bei der Transplantation von Organen oder Geweben muss daher darauf geachtet werden, dass die HLA-Proteine von Patient und Spender möglichst identisch sind. Dies kommt der Suche einer Nadel im Heuhaufen gleich. Jeder Unterschied zwischen Patient und Spender verringert die Überlebenschance des Transplantats. Bei Organtransplantationen führen Unterschiede in den HLA-Proteinen zu Immunreaktionen, die sogar noch Jahre nach Transplantation zur Abstoßung des Transplantats führen können. Im Falle einer Transplantation von blutbildenden Stammzellen führen Unterschiede zwischen Patienten-HLA und Spender-HLA zur Abstoßung der Stammzellen, aber auch zu Reaktionen gegen den Patienten. Im Falle einer Bluterkrankung besteht oft nur dann eine Überlebenschance, wenn der Patient ein neues

blutbildendes System bekommt. Dies geschieht durch die völlige Zerstörung des eigenen blutbildenden Systems durch zum Beispiel Chemotherapie und den Ersatz dieses Systems durch von einem gesunden Spender stammende Blutstammzellen. Diese Blutstammzellen bilden hierbei nicht nur zum Beispiel rote Blutkörperchen, sondern auch alle Zellen eines Immunsystems. Passt nun dieses neue Immunsystem nicht zu den Körperzellen des Patienten, weil sich zwischen diesen beiden die HLA-Proteine unterscheiden, dann wird der Patient als fremd erkannt und es entwickeln sich leichte über schwere bis hin zu tödlichen Reaktionen der transplantierten Zellen gegen den Patienten.

Erschwerend kommt hier hinzu, dass der Kontakt des Immunsystems mit fremden HLA-Proteinen zur Bildung von Antikörpern gegen dieses fremde HLA bilden kann. Dies kann durch eine Schwangerschaft geschehen, wenn die Zellen des Kindes in den Blutkreislauf der Mutter gelangen. Die Zellen des Kindes tragen HLA-Proteine von der Mutter, aber auch die vom Vater vererbten HLA-Proteine sind darauf zu finden. Auch bei der Transfusion von Blut kann es zu solchen Immunisierungsereignissen kommen. Das Vorhandensein von HLA-Antikörpern im Patienten, die gegen das Transplantat gerichtet sind, kann innerhalb von wenigen Stunden zum völligen Versagen des transplantierten Organs führen. Das Risiko hierfür ist unabhängig von der Anzahl der HLA-Unterschiede zwischen Patient und Spender. Das heißt sogar bei Vorliegen von Antikörpern gegen nur ein HLA-Protein des Spenders kann das Transplantat durch eine hyperakute Abstoßung rasch abgetötet werden. Im Falle der Blutstammzelltransplantation könnte das Anwachsen der transplantierten Stammzellen verzögert werden, was die Infektionsgefahr für den Patienten ansteigen lässt oder im schlimmsten Fall werden die neu transplantierten Zellen zerstört und der Patient hat dadurch keine Chance auf ein Wiedereinsetzen der Blutbildung und der Bildung eines neuen Immunsystems.

Vor einer Transplantation müssen also immer die HLA-Proteine bestimmt werden und bei Patienten, die womöglich HLA-Antikörper im Blut haben, muss auch immer ein Screening auf HLA-Antikörper durchgeführt werden.

Nach einer Transplantation werden Organempfänger weiterhin regelmäßig auf HLA-Antikörper untersucht. Lagen vor der Transplantation HLA-Unterschiede vor, können sich auch nach der Transplantation Antikörper gegen das Spender-HLA im Patienten bilden und zu einer Abstoßung des Organs führen. Daher ist ein regelmäßiges Monitoring auf HLA-Antikörper sinnvoll, um frühzeitig erkennen zu können, ob die Gefahr einer Abstoßung besteht.

Dieses Monitoring führt das HLA-Labor Ulm mit der sogenannten Luminex-Methode durch. Diese basiert auf winzigen Latexkügelchen, auf deren Oberfläche HLA-Proteine gebunden sind. Zu diesen HLA-Kügelchen wird das Serum eines Patienten hinzugegeben. Sollte das Serum HLA-Antikörper enthalten, so binden diese an die HLA-Kügelchen. Im nächsten Schritt wird ein Antikörper hinzugegeben, der an HLA-Antikörper binden kann. Dieser sogenannte Sekundär-Antikörper ist mit einem Fluoreszenzfarbstoff markiert. Alle HLA-Kügelchen werden mit einem Laser beleuchtet und sollte dieses Laserlicht auf den Fluoreszenzfarbstoff des Sekundärantikörpers treffen, so leuchtet dieser Farbstoff. Hat der Patient HLA-Antikörper kommt es also zu einem Lichtsignal. Hat der Patient keine HLA-Antikörper bleibt es sozusagen dunkel.

Sollte der Patient HLA-Antikörper haben, wird in einem zweiten Schritt bestimmt, welche HLA-Antikörper genau vorliegen. Dieser zweite Test funktioniert fast genauso, wie der erste Test. Nur ist dieses Mal jedes HLA-Kügelchen einzigartig. In Test eins enthielten die Kügelchen verschiedene Arten von HLA-Proteinen. Im zweiten Test enthält jedes Kügelchen nur genau eine einzige Art HLA-Protein. Auch in diesem Test leuchten nur diejenigen Kügelchen, die einen HLA-Antikörper des Patienten gebunden haben. Jedes dieser Kügelchen ist zusätzlich in einer individuellen Rotschattierung eingefärbt. So kann mit einem zweiten Laser bestimmt werden, welches der leuchtenden Kügelchen welches HLA-Protein trägt. So kann genau identifiziert werden, gegen welche HLA-Proteine der Patient Antikörper besitzt.

In seltenen Fällen haben Blutspender Antikörper gegen manche HLA-Proteine entwickelt. Spenden dieser Spender Blut, werden ihre Blutspenden ebenfalls auf HLA-Antikörper untersucht um mögliche Komplikationen in Patienten zu verhindern. Hat ein Blutspender zufällig Antikörper gegen

die HLA-Proteine des Patienten kann die Spende von Blutplasma (darin sind die Antikörper enthalten) zu einer schweren Lungeninsuffizienz im Patienten führen.

Empfänger von Thrombozyten profitieren ebenfalls davon, wenn sie Plättchen erhalten, die zu ihrem eigenen HLA-System passen. Bestehen hier Unterschiede zwischen Patient und Spender kann dies nämlich zur Zerstörung der transfundierten Thrombozyten führen.

Die Gene der HLA-Proteine befinden sich auf Chromosom 6. Sie liegen im sogenannten MHC-Bereich. MHC steht für Haupthistokompatibilitäts-Komplex (englisch: Major Histocompatibility Complex). Dieser setzt sich aus den drei Bereichen „Klasse I“, „Klasse II“ und „Klasse II“ zusammen, wobei die HLA-Proteine in den Bereichen „Klasse I“ und „Klasse II“ liegen. Diejenigen HLA-Proteine, die zur Klasse I gehören sind auf allen kernhaltigen Körperzellen sowie auf den Thrombozyten zu finden. HLA-Proteine der Klasse II befinden sich in der Regel nur auf spezialisierten Zellen des Immunsystems – den oben kurz erwähnten antigenpräsentierenden Zellen.

HLA-Proteine der Klasse I nehmen kontinuierlich Proteinfragmente aus dem Zellinneren auf und zeigen diese an der Zelloberfläche den T-Zellen des Immunsystems. Körpereigene Proteine altern und werden daher ständig innerhalb einer Zelle abgebaut. In diese Abbaumechanismen gelangen jedoch auch Proteine von zum Beispiel Viren oder Bakterien. Dies ermöglicht die bereits Beschriebene Aktivierung des Immunsystems durch HLA. Zytotoxische T-Zellen erkennen die fremden Proteinfragmente, die von den HLA-Proteinen präsentiert werden und zerstören die infizierte Zelle und damit auch die darin enthaltenen Pathogene bzw. sie dämpfen die Infektion durch das Abtöten der infizierten Zelle ein.

HLA-Proteine der Klasse II wiederum präsentieren Protein-Fragmente, die sich außerhalb von Körperzellen befinden. Die antigenpräsentierenden Zellen nehmen kontinuierlich Material auf, das sie umgibt. Dazu gehören zum Beispiel auch Pathogene. Diese Pathogene werden innerhalb der Zelle verdaut und die dabei entstehenden Protein-Fragmente werden auf die HLA-Proteine der Klasse II geladen und an der Oberfläche der antigenpräsentierenden Zelle den T-Helferzellen präsentiert. Diese T-Helferzellen können dann die antikörperproduzierenden B-Zellen des Körpers aktivieren. Durch die Freisetzung von Antikörpern können diejenigen Pathogene abgetötet werden, die sich außerhalb von Körperzellen befinden.

Angaben ReferentIn:

Christine Neuchel, Gruppenleitung MTAs sowie EFI Co-Director des HLA-Labor Ulm