

İnsan Lökosit Antijenlerinin İsimplendirilmesi

Nomenclature of Human Leucocyte Antigens: Review

Tülay KILIÇASLAN AYNA,^a
Mustafa SOYÖZ,^a
İbrahim PİRİM^a

^aDoku Tipleme Laboratuvarı,
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 17.04.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 21.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Tülay KILIÇASLAN AYNA
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Doku Tipleme Laboratuvarı, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
tulayayna@gmail.com

ÖZET Temel doku uyumluluk kompleksi [major histocompatibility complex (MHC)], organizmaların yabancı moleküllerle mücadelesinde çok önemli bir role sahiptir. İnsanlarda ilk olarak lökositlerde saptanan MHC molekülleri, insan lökosit antijenleri [Human Leucocyte Antigens (HLAs)] olarak adlandırılmıştır. Keşfedildikleri günden beri artan bir ilgiyle çalışmalarda yer alan bu moleküller insanlardaki en polimorfik genlerdendir. Altıncı kromozomun kısa kolunda yer alan HLA kompleksi, sınıf I, sınıf II ve sınıf III bölgelerini kapsamaktadır. Sınıf I bölgesinde HLA-A,B,C genleri, sınıf II bölgesinde ise HLA-DR, DQ ve DP genleri kompleksin en polimorfik genleridir. Ocak 2016 tarihinde 10574 HLA sınıf I alleli, 3.658 HLA sınıf II alleli olmak üzere toplam 14.232 HLA alleli açıklanmıştır. HLA'nın polimorfik yapısı nedeni ile sistematik bir isimlendirmeye ihtiyaç duyulmuştur. Allel sayısı arttıkça, HLA isimlendirme sisteminin anlaşılması ve kullanımı (uygulama) ile ilgili bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Solid organ nakilleri ve kemik iliği kök hücre nakillerinde hasta ve verici HLA tiplemesinin uyumu, greft ve hasta sağkalımı ile yakından ilgilidir. Yine bazı HLA allelleri ile hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bir HLA allelinin isimlendirmesi, o allelin hangi yöntem ile çalışıldığı, allelin ekspresyon özelliği, gende polimorfizmin olduğu bölge gibi birtakım bilgiler de vermektedir. Bu nedenle de HLA'nın tarihi süreci ve HLA allel bilgisinin, organ nakli, enfeksiyon, oto-immün hastalıklar gibi alanlarda çalışanlara faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek yetmezliği, kronik; genler, MHC sınıf I; genler, MHC sınıf II; terminoloji

ABSTRACT Major histocompatibility complex have an important role in immune response to foreign molecules. Major histocompatibility complex discovered for the first time on leucocytes in human were called human leucocyte antigens (HLAs). These molecules that have been studied until their discovery are one of the most polymorphic genes in human. HLA locates on the short arm of the 6th chromosome and composed of class I, class II and class III regions. The most polymorphic genes of the HLA complex are HLA-A,B,C genes in class I region and HLA-DR, DQ, DP genes in class II region. 10574 HLA Class I allele, 3.658 HLA class II allele, totally 14.232 HLA allele were indicated in January 2016. Systematic nomenclature for HLA was needed due to the polymorphic structure of HLA. As the allele number increase, some variations occur for understanding and using of the system. HLA typing match between donor and patient in solid organ and bone marrow stem cell transplantations are related to the graft and patient survival. The correlation between HLA alleles and some diseases were shown. In addition the HLA typing method, expression profile of the allele, polymorphisms on gene are explained in HLA nomenclature. Thus historical nomenclature process and the knowledge of the alleles can be informative for studies on transplantation, infection, autoimmune diseases.

Key Words: Kidney failure, chronic; genes, MHC class I; genes, MHC class II; terminology

doi: 10.5336/nephro.2016-51789

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Intern Med 2016;1(3):133-8

İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ

İnsan büyük doku uygunluk kompleksi [major histocompatibility complex (MHC)]'ni kapsayan genler 6. kromozomun kısa kolunda 6p21.3 bölgesinde yaklaşık 4 megabazlık bir bölgede lokalize olmuşlardır. Hastalıklara yatkınlık ve nakillerde önemli rol oynayan insan lökosit antijeni [human leucocyte antigen (HLA)] genlerinin MHC bölgesinde keşfedilmesiyle birlikte, son 40 yıldır MHC, insan genomunun en kapsamlı çalışılan bölgesidir.^{1,2}

HLA genleri evcil fare ve tavşan soyları üzerinde yapılan çalışmalar sırasında tanımlanmıştır. 1916 yılında Little ve Tyzzer, farklı fare soyları arasında tümör nakilleri yapmışlar ve tümörlerin bazı fare soyları arasında nakledilebildiğini fakat bazılarında ise reddedildiğini görmüşlerdir. 1927 yılında Bover, identik ikizlerde yapılan nakillerde dokunun reddedilmediğini gözlemlemiştir. Bu gözlemler donör ve alıcı arasındaki doku uyumunun genetik olarak kontrol edildiğini göstermektedir.^{1,2} 1933 yılında Haldane, transplante tümörün rejeksiyonuna neden olan immün yanıtın tümöre özgü antijenlerden ziyade normal hücresele antijenler tarafından tetiklendiğini iddia etmiştir. 1930'lu yılların sonunda Gorer, "antijen I, II, III ve IV" olarak adlandırdığı dört kan grubu antijeni keşfetmiş ve tümör büyümesi veya reddinin bu antijenlerin ekspresyonu ile ilgili olduğunu bulmuştur.³

1940'lı yıllarda Medavar ve ark., tavşanlarda greft reddinin aslında yabancı dokuya saldıran immün yanıtın kaynaklandığını göstermişlerdir. Birkaç yıl sonra Snell ve ark., yabancı dokuların rejeksiyonunu kontrol eden tek bir genetik bölge dışında genetik olarak neredeyse identik olan farklı laboratuvar faresi soyları (konjenik soylar) yetiştirmişlerdir. Snell, doku reddini kontrol eden bu genleri doku uyumu (histocompatibility, H) genleri olarak adlandırmıştır.⁴ Sonraki çalışmalar, aynı kromozom üzerinde doku reddini kontrol eden çok sayıda genin bulunduğunu göstermiştir. Bu bölge günümüzde MHC olarak bilinmektedir. İnsanlarda MHC ilk olarak lökositlerde saptanmıştır ve 1975 yılından itibaren HLA olarak ifade edilmektedir.³

HLA kompleksi telomere yakın olan HLA sınıf I, ortada yerleşmiş olan Sınıf III ve sentromere yakın olan sınıf II bölgelerinden oluşmaktadır. Bu bölge toplam 220 gen içermektedir ve 21'i immün sistem ile ilişkili genlerdir.⁴

Solid organ ve kemik iliği nakillerinde sınıf I genlerinden HLA-A,B,C ve sınıf II genlerinden HLA-DR, DQ ve DP'nin önemi bilinmektedir. Bu genlerin önemi, kodladıkları proteinlerden kaynaklanmaktadır. Hücre yüzeyinde eksprese olan sınıf I HLA molekülleri virüs proteinleri gibi intrinsek yabancı peptitlerin sitotoksik T-hücrelerine sunumunda rol oynarken, sınıf II HLA molekülleri ise endositoz ile alınan ekstrinsek peptitlerin yardımcı T-hücrelerine sunumunda önemlidir. Sınıf I HLA moleküllerinin antijen sunumunda 15. kromozomdaki bir genin ürünü olan b2 mikroglobulin de önemlidir. HLA-A ve C sınıf I genlerini kodlayan DNA bölgesi 8 eksondan, HLA-B bölgesi ise 7 eksondan oluşmaktadır. Bu eksonlardan ilki lider peptidi kodlarken, ekson 2 ve 3 sınıf I moleküllerinin antijen bağlama bölgesi olan a₁ ve a₂ domainlerini kodlamaktadır. Bu bölge sınıf moleküllerinin en polimorfik olan bölgesidir. Bu sebeple de sınıf I moleküllerinin tiplenmesinde temel olarak karşımıza çıkmaktadır. Sınıf II moleküllerine gelince, bu moleküller sınıf I HLA moleküllerinden farklı olarak 6. kromozoma yerleşmiş olan iki farklı genin ürünüdür. Bu genler alfa (A) ve beta (B) genleri olarak isimlendirilmektedir. A genleri 5, B genleri 6 eksondan oluşmaktadır. A geninden a₁ ve a₂, B geninden ise b1 ve b2 domainleri sentezlenmektedir. Sınıf II moleküllerinde a₁ ve b₁ domainleri antijen bağlama bölgesi olarak görev yapmaktadır. Bu domainler genlerin 2. eksonu tarafından kodlanmakta ve sınıf II moleküllerin en polimorfik bölgesini oluşturmaktadır. Bu nedenle de sınıf II moleküllerin tiplenmesinde ekson 2 temel ekson olarak kabul edilmektedir.^{5,6}

İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİNİN İSİMLENDİRİLMESİ

HLA moleküllerini kodlayan genlerdeki yüksek polimorfizm nedeni ile, sistematik bir isimlendirmeye ihtiyaç vardır. Bu isimlendirme ile ilgili kurallar genel olarak HLA nomenklatür olarak ifade edil-

mektedir.⁷ HLA'nın tarihi süreci ve nomenklatürü ile ilgili ilk araştırmalar 1950'li yılların sonunda başlamıştır. 1958 yılında Dausset, Payne ve Van Rood tarafından HLA kompleksi ile ilgili üç çalışma yayımlanmıştır. Her üç yayının da ortak özelliği, kan nakli yapılan ya da multipar kadınlardan elde edilen serumları kullanarak insan lökositlerindeki antijenleri saptaması idi. Bu üç araştırmacıdan Dausset, ilk antijeni keşfederek MAC adını vermiştir. Bu isim Dausset'in çalışmalarına gönüllü olarak katılan üç kişinin baş harflerinden oluşmakta idi.⁸ Antijen Fransız popülasyonunun %60'ında mevcuttu. Rapor sonunda Dausset şunu yazmıştır: "Lökosit antijenlerinin çalışılması, doku transplantasyonunda, özellikle de kemik iliği transplantasyonunda büyük bir öneme sahip olabilir." Dausset bu keşfi ile 1980 yılında Snell ve Benacarraf ile birlikte Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü paylaşmıştır. 1962 yılında Van Rodd ve Payne, 100 kişiden elde ettikleri lökositleri 60 multipar kadının serumu ile serolojik yöntemle test etmiştir. Bugün Bw4 ve Bw6 olarak bildiğimiz genel (public) antijenleri saptanmış ve 4a ve 4b olarak isimlendirilmiştir.⁸ Bugün biliyoruz ki bu yapılar, B lokusu tarafından kodlanan HLA moleküllerinin ve bazı A lokusu (A*23, A*24) ürünlerinin 79-83. pozisyonlardaki spesifik aminoasit dizileridir.⁹ 1964 yılında Payne HLA-A1, HLA-A2 ve HLA-A3 olarak bildiğimiz üç antijeni keşfetmiş ve lökosit antijen (LA)-1, LA-2 ve LA-3 olarak isimlendirmiştir. Bu keşiflerin yanında 1964 yılında HLA konusundaki ilk toplantılar başlamıştır. İlk çalıştay Duke Üniversitesinde Duke tarafından organize edilmiş ve 16 laboratuvar ve 23 katılımcı ile HLA toplantılarının ilk adımı atılmıştır. Bu toplantıda, 8 farklı hücrenin yedi farklı teknik ile HLA tiplemesi yapılması kararı alınmıştır. Toplam 16 çalıştay yapılmıştır. 1964 yılında Bach, Bian Vas ve ark., iki farklı bireyden lökositleri karıştırarak hücre proliferasyonundaki değişiklikleri incelemişlerdir. İkinci çalıştayda HLA nomenklatür tartışması şekillenmiştir.^{7,10} Bu kararın alınma nedeni, aynı antijene farklı araştırmacılar tarafından farklı isimler verilmesidir. Örneğin; bugün HLA-A2 olarak bilinen antijene Dausset MAC, Payne ve Bodmers LA-2, Van Rood 8a, Terasaki ise Te2 adını vermiştir.⁸ 1967 yılındaki 3. çalıştayda Cepellini tarafından ilk kez aynı kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanan

HLA antijenlerinin kombinasyonları olan HLA haplotip ifadesi kullanılmıştır. Gen bölgesi ilk olarak HL-A olarak isimlendirilmiştir. Bu isimlendirme ile H Dausset'in Hu-1 ve Payne'nin LA isimlendirmeleri birleştirilmiş ve bu alanda ilk çalışmaları başlatan araştırmacıları unutmamıştır. 1968 yılında yeni HLA genlerinin ve allel sekanslarının adlandırılması ve kalitelerinin kontrol edilmesi amacıyla "World Health Organization (WHO) Nomenclature Committee for Factors of the HLA System" komitesi kurulmuştur.³ Komite bugüne kadar 19 ana rapor yayımlamıştır. Bu raporlar başlangıçta serolojik olarak tanımlanmış HLA allellerini kayıt ederken son dönemlerde nükleotid sekanslarıyla tanımlanmış olan gen ve allelleri bildirmektedir. 1968 yılında serolojik olarak saptanan HL-A antijenlerinin ilk 8'i isimlendirilmiştir. Bunlar; HL-A1, HL-A2, HL-A3, HL-A4, HL-A5, HL-A6, HL-A7, HL-A8'dir. 1969 yılında Dausset, Terasaki ve Walford, bugün C lokusundan kodlanan ilk antijenleri keşfetmişlerdir. Aynı zamanda İskandinavyalı antijen saptama grubu denilen bir araştırma grubu da benzer antijenleri bulmuşlardır. Bu antijen onların saptadığı ilk antijen olduğundan AJ olarak isimlendirilmiştir. 1970 yılında yapılan 4. çalıştayda da 4 antijen daha isimlendirilmiştir. Bunlar HL-A10, HL-A11, HL-A12, HL-A13'tür. HL-A9 bu dönemde listelendirilmemiştir. HL-A9'un iki komponent antijeni arasında çapraz reaksiyon görülmüştür. Ancak 5. çalıştayda komite A9 için geniş (broad) spesifisite kavramını tanıtmıştır. Geniş spesifisitenin komponentleri bölme (split) olarak isimlendirilmiştir. Böylece HLA nomenklatürüne "publik antijen" ve "split antijen" terimleri girmiştir. Bu çalıştayda histokompatibilite antijenlerinin isimlendirilmesinde 4 evre belirlenmiştir.⁸ Bunlar;

1. Bir laboratuvar tarafından bildirilen yeni spesifisitenin saptanması,
2. Bu spesifisite birçok referans laboratuvar tarafından doğrulanırsa, "w" ön eki ile geçici bir numara verilmesi,
3. Tüm referans laboratuvarlar, bu yeni spesifisitede tam bir anlaşmaya ulaşırsa HL-A sayısı atanması,
4. Kimyasal ve moleküler analizler ile HL-A spesifisitesinin doğrulanması.

1975 yılında histokompatibilite sisteminin serolojik olarak saptanan spesifitelerinin, iki farklı gen tarafından kodlandığı ve her bir genin çok sayıda alleli olduğu saptanmıştır. Bu sebeple de iki gen için ayrı bir adlandırma yapılmıştır. HL-A isminde -'nin uzaklaştırılmasına karar verilmiştir. İki gen bölgesi, HLA-A ve HLA-B olarak isimlendirilmiştir. O tarihe kadar saptanan antijenler hangi gen bölgesine aitse isimlendirme bu esasa göre yenilenmiştir. HL-A1, HL-A2, HL-A3, HL-A9, HL-A10, HL-A11 antijenleri HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3, HLA-A9, HLA-A10 ve HLA-A11 olarak adlandırılırken; HL-A7, HL-A7, HL-A8, HL-A12, HL-A13 antijenleri HLA- B5, HLA-B7, HLA-B12, HLA-B13 olarak adlandırılmıştır.

Altıncı çalışmaya karışık lenfosit kültür [mixed lymphocyte culture (MLC)] damgasını vurmuştur. 1964 yılındaki hücre proliferasyon çalışmaları Amos tarafından geliştirilmiştir. Burada sınıf I HLA antijenleri uyumlu olan hücreler ile biraraya getirilerek proliferasyon edildiğinde farklı hücre proliferasyon oranları belirlenmiştir. MLC'ye yanıtı stimüle eden HLA determinantları serolojik olarak saptanan HLA-A, B dışında bir lokus daha olduğu düşünülmüş ve Dw olarak isimlendirilmiştir. 1977 yılında Bw4, Bw6 "public epitope" olarak tanınmıştır. Bunlar daha önce de belirtildiği gibi farklı HLA-B antijenlerinde mevcut olan epitoplardır. 1980'li yılların başında HLA bölgesinin 6 farklı çok polimorfik seriyi kodladığı saptanmıştır. 1984 yılında Ekkehard Albert ve Wolfgang Mayr; HLA-DQ, DP'yi keşfetmişlerdir. DQw1, DQw2, DQw3 serolojik tekniklerle saptanmıştır. Aynı yıl iki yeni DR antijeni isimlendirilmiştir; DR52, DR53. İkincil DR genleri tarafından kodlanan DR52 ve DR53'de publik antijenler olarak adlandırılmıştır. Çünkü bu moleküller de belirli DR antijenleri ile birlikte eksprese olmaktadır. Uzun bir süre ikincil DR antijenleri ile sınıf I publik antijenler arasındaki ilişki aydınlatılamamıştır. Ancak, bugün bilinmektedir ki, DR molekülleri sadece tek bir α zincir geni içerir ve tüm DR molekülleri aynı α zincirine sahiptir. Dokuz tane DRB1 geni vardır. Bu genlerden DRA1, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, membranda eksprese olan ürünler kodlarken, DRB2, DRB6, DRB7, DRB8 ve DRB9 genleri eks-

prese olmaz. Tek bir ata genin duplikasyonu ve duplikasyon sonucu ortaya çıkan yeni mutasyonlarla genlerin oluştuğuna inanılmaktadır. Bir DRB1 molekülünün ekspresyonu deyince, hücre yüzeyinde Dört farklı DR heterodimeri oluşabilir. Bunlar; DRA/DRB1, DRA/DRB3, DRA/DRB4 ve DRA/DRB5'tir.¹¹

Tüm DR haplotiplerinde, DRA/DRB3, DRA/DRB4 veya DRA/DRB5 heterodimerlerinin ekspresyonu DRA/DRB1 heterodimerine bağlıdır. Eksprese olan DRB haplotipleri Tablo 1'de görülmektedir. DRA ve DRB genlerinin keşfi, 1987 yılında yapılmıştır.

1987 yılında aynı zamanda HLA bölgesindeki psödogenler de keşfedilmiştir. Bu genler protein kodlamazlar. Bugün HLA-H, I, K, L, P, T, U, V, W, X, Y olmak üzere çok sayıda psödogen keşfedilmiştir. HLA genlerinin ilk dizileme çalışmaları yine bu yıl içinde başlamıştır.¹² İlk dizilemesi yapılan HLA sınıf I alleli HLA-B7.2 (2010 HLA nomenklatürüne göre: HLA-B*07:01:02) ve HLA sınıf II alleli HLA-DRA0101 (2010 HLA nomenklatürüne göre: HLA-DRB1*01:01)'dir. Bu dönemde dört farklı HLA-A2 alleli (A*0201, A*0202, A*0203 ve A*0204) saptanmıştır. Her bir allel arasında en az bir adet farklı aminoasit mevcuttur. Toplam 12 adet sınıf I HLA alleli ve dokuz adet sınıf II HLA alleli bu dönemde isimlendirilmiştir. Allel sayısının artması ile HLA tiplmesi dört rakamlı (dört dijit) olarak isimlendirilmeye başlanmıştır.¹³ Moleküler tekniklerin yaygınlaşması ile artan allel sayılarının değerlendiril-

TABLO 1: Hücre membranında eksprese olan DRB genleri.

	DRB1*	DRB3*	DRB4*	DRB5*
DRB1*01	X			
DRB1*15/16	X			X
DRB1*03	X	X		
DRB1*04	X		X	
DRB1*11/12	X	X		
DRB1*13/14	X	X		
DRB1*07	X		X	
DRB1*08	X			
DRB1*09	X		X	
DRB1*10	X			

rilmesi amacıyla 1989 yılında Bodmer, Marsh ve Parham'dan oluşan üç kişilik HLA allellerinin ön değerlendirme ekibi kurulmuştur. Anlamli HLA sekansları, nomenklatur komitesine bildirilmeye başlanmıştır.¹⁴ 1990 yılında kodlama yapan DNA dizilerindeki (ekzon) sinonim substitüsyonları farklı olan allelleri ayırt etmeye izin vermesi için HLA allel isimleri beş dijite genişletilmiştir. Sinonim substitüsyonlarda genellikle nükleotid değişikliği olduğu hâlde, bunlar aminoasit değişikliği olmadığından sessiz mutasyonlar şeklindedir. Ancak bazen bu sinonim mutasyonlar transkripsiyonu, "splicing", mRNA transportunu ve translasyonu etkileyebilmekte ve fenotipi değiştirmektedir. Bu durumda bunlar sessiz mutasyon değildir.⁷

1995 yılında HLA nomenklatur komitesi tarafından, intronlardaki ya da 3'-5'UTR farklı olan allellerin isimlendirilmesine imkân verilerek, isimlendirme yedi dijite genişletilmiştir. Bu dönemde internet ağı yaygınlaşmaya başlamış ve HLA dizisi veri bankasındaki bilgiler, 1995 yılında "Imperial Cancer Research Fund (ICRF)" doku tiplleme laboratuvarı internet sayfasından, 1996 yılında ise "Anthony Nolan Research Ins. (ANRI)" web sayfasından yayınlanmıştır. 1998 yılından beri "International ImMunoGeneTics (IMGT)/HLA (www.ebi.ac.uk/imgt/hla) veri bankası HLA moleküllerinin nükleotid ve protein sekanslarının analizi için birtakım bilgiler sağlamaktadır. Bu bilgiler üç ayda bir güncellenmektedir.^{15,16} IMGT/HLA veri bankası doku tiplleme laboratuvarları, bu alanda çalışan firmalar, ASHI, EFI gibi kuruluşlar kemik iliği donör bankaları tarafından desteklenmektedir. 2000'li yılların başında moleküler yöntemlerle çalışılan doku tiplleme testlerini serolojik yöntemlerden ayırt etmek için, asteriks işareti kullanılmaya başlanmıştır. 2002 yılında A*02, B*15 allel ailesi ile tanışılmıştır. Doksan dokuzdan fazla allel sayısı olan vakalarda ikinci sayı serileri birinci sayı serilerini genişletmek için kullanılmıştır. B*15 allel ailesi için B*95 allel serileri kullanılırken, A*02 allel ailesi için A*0299'u takiben A*92 allel serileri kullanılmıştır. Sınıf II moleküllerinden de HLA-DP allel ailesi ile bu dönemde tanışılmıştır.¹⁷ 2010 yılında HLA nomenklatur sistemine birtakım yenilikler eklenmiştir. Bunlardan biri, allellerde iki dijite arasına (:) işaretinin konulmasıdır. Bu sekiz dijite

kadar uzayan allellerin değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Örneğin; 2010 yılından önceki dönemde HLA-A*01010101 olarak yazılan allel, 2010'dan sonra HLA-A*01:01:01:01 olarak değişmiştir. Bunun yanı sıra, allel sonuna eklenen harf protein ekspresyonu hakkında bilgi verir. Bu harf sistemine göz atacak olursak;

N (Null allel): Eksprese olmayan alleldir.

L (Low allel): Düşük düzeyde hücre yüzey ekspresyonu olan alleldir.

S (Solubl allel): Salgılanan molekülün olduğu, fakat hücre yüzey ekspresyonunun olmadığı bir proteine spesifik alleli göstermektedir.

C (Cytoplasmic allel): Sitoplazmada mevcut olan fakat hücre yüzeyinde eksprese olmayan allel ürününü göstermektedir.

A (Aberrant allel): Proteine eksprese olup olmadığı konusunda bazı şüpheler olan alleli ifade etmektedir.

Q (Ekspresyonu kuşku allel): Bu allelde görülen mutasyon normal ekspresyon seviyesini etkilediği gösterilmiş olan alleldir.¹²

Bu harflendirme sistemine örnek verecek olursak; HLA-A*30:14L allelinde, kodon 164'te mutasyon (sistein kodunda): Bu kısım a2'deki disülfid bağı için kritiktir ve normal alleli ile karşılaştırıldığında daha az eksprese olmaktadır. Bu nedenle L eki eklenmektedir. Yine bazı allellerde 101 ve 164. pozisyonlardaki sistein aminoasitlerinin kaybedildiği rapor edilmiştir. Bu allellerin ekspresyon düzeyleri için bir parantez açmak amacıyla Q eki eklenmiştir. Bu allellerin daha ileri çalışmaları ile ekler değişebilmektedir. Ayrıca identik peptid bağlama bölgelerini kodlayan alleller P eki ile peptid bağlama domainlerini kodlayan eksonlar için identik nükleotid sekanslarını paylaşan HLA allelleri de G eki ile gösterilmektedir. 2010 yılından itibaren HLA-C moleküler yöntem ile çalışılmışsa, w eki kaldırılarak C* olarak kullanılmaya başlanmıştır.^{13,18} Ocak 2016 tarihi itibarıyla IMGT/HLA verileri ile sınıf I ve II HLA allel sayısının 14232 olduğu, bu allellerin 10574'ünün sınıf I, 3658'inin ise sınıf II HLA alleli olduğu açıklanmıştır. Tablo 2'de bu verilerin detayları görülmektedir (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>).

TABLO 2: International imMunoGeneTics/insan lökosit antijenleri verileri.

a) Sınıf I HLA verileri										
Genler	A	B	C	E	F	G				
Alleller	3,356	4,179	2,902	21	22	51				
Proteinler	2,372	3,095	2,067	8	4	17				
Null alleller	155	131	101	1	0	2				
b) Sınıf II HLA verileri										
Genler	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1	DMA	DMB	DOA	DOB
Alleller	7	1,976	55	900	43	630	7	13	12	13
Proteinler	2	1,442	33	615	21	518	4	7	3	5
Null alleller	0	50	1	23	0	16	0	0	1	0
c) DRB gen ailesinin verileri										
Genler	DRB1	DRB2	DRB3	DRB4	DRB5	DRB6	DRB7	DRB8	DRB9	
Alleller	1,860	1	69	17	24	3	2	1	1	
Proteinler	1,357	0	55	10	20	0	0	0	0	
Null alleller	44	0	1	3	2	0	0	0	0	

HLA: İnsan lökosit antijenleri.

SONUÇ

Bugün HLA tiplleme laboratuvarlarında yaygın olarak moleküler yöntemlerle doku tiplmesi yapılmaktadır. DNA dizi analizi yöntemi ile altısekiz dijital tiplleme sonuçları elde edilmektedir. Özellikle akraba olmayan donörlerden kemik iliği kök hücre naklinde hasta-donör çiftinin HLA

uyumu başarıyı etkileyen faktörlerdendir. Yine organ naklinde özellikle böbrek, akciğer ve kalp naklinde HLA uyumunun önemi uzun zamandan beri bilinmektedir. HLA tiplmesinin sağlık alanındaki öneminin anlaşılması ile 23 kişiyle başlayan HLA toplantıları bugün binlerce katılımcının olduğu çok sayıda büyük organizasyonlara yerini bırakmıştır.

KAYNAKLAR

- Salvadori Lde C, Santana FC, Marcos EV. Frequency of alleles and haplotypes of the human leukocyte antigen system in Bauru, São Paulo, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014;36(2): 108-14.
- Maiers M, Gragert L, Madbouly A, Steiner D, Marsh SG, Gourraud PA, et al. 16(th) IHIW: global analysis of registry HLA haplotypes from 20 million individuals: report from the IHIW Registry Diversity Group. *Int J Immunogenet* 2013;40(1): 66-71.
- Thorsby E. A short history of HLA. *Tissue Antigens* 2009;74(2):101-16.
- Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens* 2004;64(6): 631-49.
- Goldberg AC, Rizzo LV. [MHC structure and function - antigen presentation. Part 1]. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13(1):153-6.
- Goldberg AC, Rizzo LV. [MHC structure and function - antigen presentation. Part 2]. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13(1):157-62.
- Marsh SGE. HLA nomenclature. In: Mehra NK, Kaur G, McCluskey J, Christiansen FT, Claas FH, eds. *HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010. p.79-85.
- Thorsby E. History of HLA. In: Mehra NK, Kaur G, McCluskey J, Christiansen FT, Claas FHJ, eds. *HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010. p.42-58.
- Lutz CT. Human leukocyte antigen Bw4 and Bw6 epitopes recognized by antibodies and natural killer cells. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19(4):436-41.
- Amos DB. Human histocompatibility locus HL-A. *Science* 1968;159(3815):659-60.
- Tait BD. Genetic structure and functions of the major histocompatibility complex. In: Mehra NK, Kaur G, McCluskey J, Christiansen FT, Claas FHJ, eds. *HLA Complex in Biology and Medicine: A Resource Book*. 1st ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010. p.61-77.
- Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens* 2010;75:291-455.
- Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1990. *Immunobiology* 1991;182(3-4):334-45.
- Marsh SG, Bodmer JG. HLA class II region nucleotide sequences, 1994. *Eur J Immunogenet* 1994;21(6):519-51.
- Robinson J, Malik A, Parham P, Bodmer JG, Marsh SG. IMGT/HLA database--a sequence database for the human major histocompatibility complex. *Tissue Antigens* 2000;55(3):280-7.
- Robinson J, Waller MJ, Parham P, Bodmer JG, Marsh SG. IMGT/HLA Database--a sequence database for the human major histocompatibility complex. *Nucleic Acids Res* 2001;29(1):210-3.
- Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2002. *Tissue Antigens* 2002;60(5):407-64.
- Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SG. The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res* 2013;41(Database issue): 1222-7.