

FREQUENCIES OF HLA-A, -B, AND -CW ANTIGENS IN THE SLOVAK POPULATION

KRALOVICOVA J, KUSIKOVA M, BUC M, HOLOMANOVA D, SAKALOVA A

FREKVENCIA ANTIGÉNOV HLA-A, -B, -CW V SLOVENSKEJ POPULÁCI

Abstract

Kralovicova J, Kusikova M, Buc M, Holomanova D, Sakalova A:
Frequencies of HLA-A,-B, and -Cw antigens in the Slovak population
 Bratisl Lek Listy 2000; 101 (1): 24–27

Results on HLA-A, -B and -Cw antigen frequencies in the Slovak population are presented. HLA-A, -B, -Cw antigens were determined in 654 healthy unrelated individuals. The highest frequency was observed for the antigens HLA-A2, -A1; HLA-B12, -B35, and HLA-Cw8. The least frequent antigens were HLA-A34, -A36, HLA-B58, -B67, -B70, -B77, and HLA-Cw8. The results were compared with those of the previous study and with those of Czech, Austrian and Hungarian populations. No statistically significant differences were observed. (Tab. 5, Fig. 2, Ref. 9.)

Key words: HLA-complex, frequencies of HLA-A, -B and -Cw antigens, the Slovak population.

Abstrakt

Kráľovičová J., Kušíková M., Buc M., Holomáňová D., Sakalová A.:
 Frekvencia antigénov HLA-A, -B, -Cw v slovenskej populácii
 Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 1, s. 24–27

V súbore 654 zdravých nepříbuzných jednotlivcov slovenskej populácie sme sledovali frekvenciu antigénov HLA-A, -B a -Cw. Zistili sme, že najčastejšie sa vyskytujú antigény HLA-A2, -A1, HLA-B12, -B35 a HLA-Cw4, -Cw7. Najnižšiu frekvenciu majú antigény HLA-A34, -A66, HLA-B58, -B67, -B70, -B77 a HLA-Cw8. Práca potvrdzuje a zároveň rozširuje výsledky predchádzajúcich pozorovaní. Frekvencie sú v súlade s nálezmi v iných kaukazoidných populáciách. (Tab. 5, obr. 2, lit. 9.)

Kľúčové slová: HLA-komplex, frekvencia antigénov HLA-A, -B, -Cw, slovenská populácia.

Hlavný histokompatibilný systém človeka, HLA-komplex, je jeden z najkomplexnejších a najpolymorfnejších genetických systémov človeka známych v súčasnosti. Génová oblasť HLA-komplexu je umiestnená na krátkom ramene 6. chromozómu a zahŕňa úsek dlhý približne 3500–4000 kilobáz. Gény nachádzajúce sa na jednotlivých lokusoch determinujú štruktúrne a funkčne odlišné molekuly patriace do dvoch tried: trieda I a trieda II (Trowsdale a Campbell, 1988; Buc a Ferenčík, 1994; Bodmer a spol., 1998) (obr. 1).

Triedu I predstavujú klasické antigény (Ia) determinované génmi lokusov HLA-A, -B, -C a neklasické antigény (Ib) determinované génmi lokusov HLA-E, -F, -G. V tejto oblasti sa nachádzajú aj lokusy HLA-H, -J, -K, -L, -M, na ktorých sídlia pseudogény (obr. 2). Triedu II predstavujú antigény HLA-DR, -DQ, -DP, -DM a DO, ktorých gény sú lokalizované v tzv. HLA-D oblasti (Buc

a Ferenčík, 1994; Trowsdale a Campbell, 1988; Bodmer a spol., 1998). Jednotlivé lokusy sú vysoko polymorfne, striedajú sa tu početné alely (tab. 1). Ich produkty, antigény, môžeme určovať metódami sérologickými, celulárnymi a najnovšie metódami molekulovej genetiky.

Prvá populačno-genetická charakteristika HLA-komplexu slovenskej populácie bola urobená pred vyše 20 rokmi (Nyulassy a spol., 1974; Buc a spol., 1975; Nyulassy a spol., 1977). Odvtedy však pribudli nové antigény a niektoré „staré“ antigény sa darí lepšie identifikovať sérami s vyššou rozlišovacou schopnosťou. Cieľom predkladanej práce bolo preto aktualizovať a doplniť populačno-genetickú charakteristiku HLA-komplexu v slovenskej populácii a porovnať dosiahnuté výsledky s podobnými štúdiami v českej, rakúskej a maďarskej populácii.

Institute of Immunology, School of Medicine, Comenius University, Bratislava. kralovicova@fmed.uniba.sk

Address for correspondence: J. Kralovicova, Mgr, Institute of Immunology LFUK, Sasinkova 4, SK-811 08 Bratislava, Slovakia.
 Phone: +421.7.5935 7579, Fax: +421.7.5935 7578

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Klinika hematológie a transfúziológie Fakultnej nemocnice v Bratislave

Adresa: Mgr. J. Kráľovičová, Imunologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava 1.

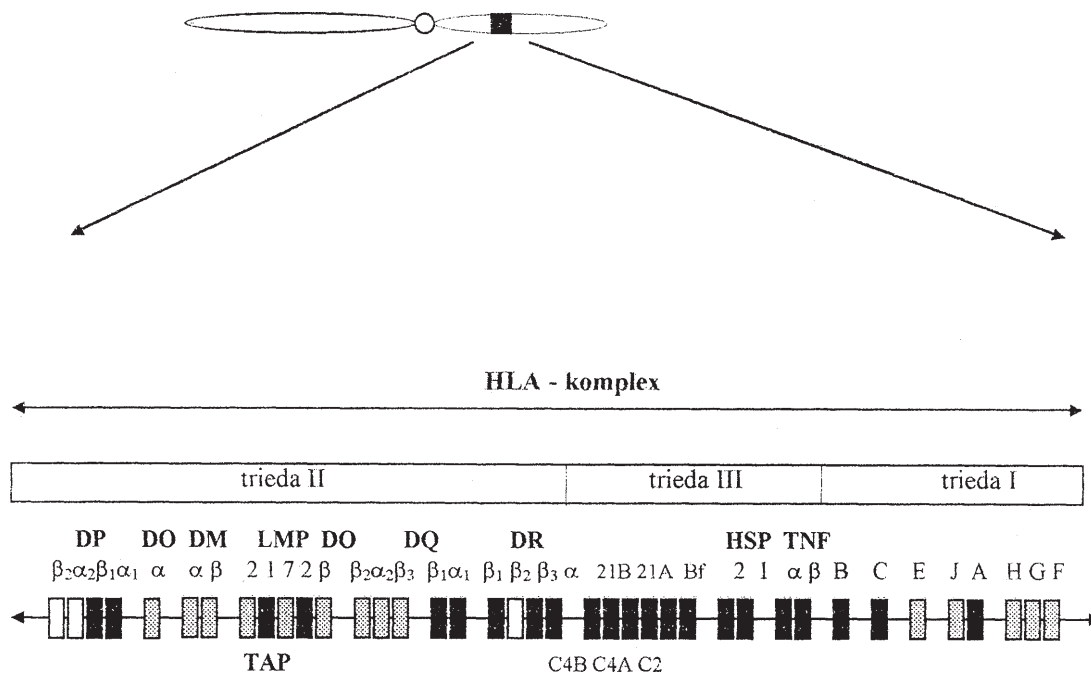


Fig. 1. The gene map of the HLA-complex.
Obr. 1. Génová mapa HLA-komplexu.

Materiál a metódy

Frekvencie antigénov HLA-A, -B, -Cw sme sledovali v súbore 654 nepríbuzných náhodne vybraných jednotlivcov slovenskej populácie, z toho 338 dobrovoľných darcov kostnej drene z evidencie Slovenského registra dobrovoľných darcov kostnej drene, 216 rodinných príslušníkov pacientov z evidencie Kliniky hematológie a transfúziológie Fakultnej nemocnice v Bratislave a 100 zdravých nepríbuzných jedincov z panelu Imunologického ústavu LFUK.

Určovali sme 16 antigénov HLA-A, 30 antigénov HLA-B a 8 antigénov HLA-Cw. Na určovanie HLA-antigénov sme použili mikrolymfocytotoxický test v modifikácii publikovanej predtým (Nyulassy a spol., 1974). Test je založený na reakcii vyšetovaných buniek s typizačným antisérom obsahujúcim protilátky aktivujúce komplement. Nadviazanie protilátok na zodpovedajúci antigén v membráne bunky sa prejaví lýzou bunky. Na určovanie antigénov sme použili séra komerčných súprav „Biotest HLA-A,B,C“.

Frekvencie antigénov v súbore a génové frekvencie alel determinujúce príslušný antigén sme vypočítali podľa vzorca:

$$g = 1 - \sqrt{1 - f}$$

kde „g“ je génová frekvencia a „f“ frekvencia antigénu v populačnej vzorke vyjadrená časťou z 1,0. Frekvencia „nulovej“ alely sa pri každom lokuse vypočítavala podľa vzorca:

$$N_x = 1 - \sum g_n$$

kde „x“ je hodnota „nulovej“ alely a index „N“ označuje lokus. Do hodnoty g_N sa pri antigénoch, ktoré sa určujú „úzkymi“ sérami

(t.j. sérami identifikujúcimi „štep“ pôvodných „širokých“ antigénov), započítavala hodnota génovej frekvencie len „širokého“ antigénu, pretože sú v nej zahrnuté aj hodnoty frekvencie „štepov“.

Výsledky

Výsledky vyšetrenia frekvencie jednotlivých antigénov HLA-A, -B, -Cw sú v tabuľke 2. Frekvencie antigénov determinovaných alelami A lokusu sú v rozmedzí 0,15–48,04 %. Zistili sme, že najčastejšie sa vyskytuje antigén HLA-A2 a antigén HLA-A1. Najnižšiu frekvenciu sme zaznamenali pri antigénoch HLA-A33, -A34 a HLA-A66. Génová frekvencia nulovej alely je 0,0122.

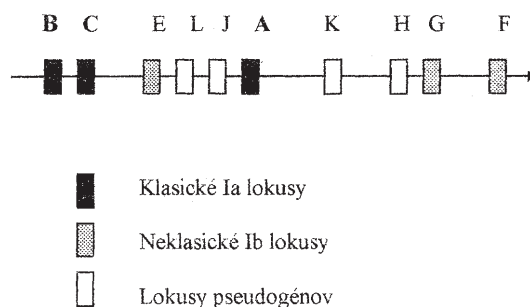


Fig. 2. The HLA class I region.
Obr. 2. Génová oblasť triedy I HLA-komplexu.

Tab. 1. Numbers of HLA alleles and antigens (WHO 1999).

Tab. 1. Počty HLA-alel a HLA-antigénov (SZO 1999).

Lokus	Počet alel	Počet antigénov
HLA-A	124	28
HLA-B	258	59
HLA-C	74	10
HLA-E	5	—
HLA-G	14	—
HLA-DRB1	221	18
HLA-DRB3	19	1
HLA-DRB4	9	1
HLA-DRB5	14	1
HLA-DRB6	3	—
HLA-DRB7	2	—
HLA-DQA1	19	—
HLA-DQB1	39	9
HLA-DPA1	15	—
HLA-DPB1	84	—

Tab. 2. Frequencies of HLA-A, -B, -Cw antigens in the Slovak population (n=654).

Tab. 2. Frekvencia HLA-A, -B a -Cw antigénov v slovenskej populácii (n=654).

HLA-antigén	f	g	HLA-antigén	f	g	HLA-antigén	f	g
A1	27,37	0,1478	B5	15,44	0,0805	Cw1	6,73	0,0342
A2	48,04	0,2768	B51(5)	8,56	*0,0438	Cw2	12,39	0,0640
A3	25,08	0,1344	B52(5)	1,83	*0,0092	Cw3	14,98	0,0780
A9	25,54	0,1370	B7	17,28	0,0905	Cw4	28,59	0,1550
A23(9)	4,74	*0,0240	B8	16,67	0,0871	Cw5	13,76	0,0714
A24(9)	18,04	*0,0947	B12	23,54	0,1256	Cw6	13,00	0,0672
A10	21,48	0,1159	B44(12)	20,03	*0,1057	Cw7	24,62	0,1318
A25(10)	7,65	*0,0390	B45(12)	0,61	*0,0031	Cw8	0,31	0,0015
A26(10)	11,93	*0,0615	B13	9,94	0,0510	Cwx	63,63	0,3969
A34(10)	0,15	*0,0008	B14	2,91	0,0146			
A66(10)	0,15	*0,0008	B15	10,70	0,0550			
A11	12,84	0,0664	B62(15)	6,27	*0,0319			
A19	17,74	0,0930	B63(15)	0,31	*0,0015			
A29(19)	2,60	*0,0132	B75(15)	0,31	*0,0015			
A30(19)	3,36	*0,0170	B77(15)	0,15	*0,0008			
A31(19)	3,21	*0,0162	B16	11,16	0,0575			
A32(19)	6,42	*0,0326	B38(16)	6,89	*0,0350			
A33(19)	1,07	*0,0054	B39(16)	2,60	*0,0131			
A28	3,67	0,0185	B17	6,27	0,0319			
Ax	2,43	0,0122	B57(17)	2,75	*0,0139			
			B58(17)	0,15	*0,0007			
			B18	16,97	0,0888			
			B21	6,42	0,0326			
			B49(21)	2,14	*0,0108			
			B50(21)	1,53	*0,0077			
			B22	3,98	0,0201			
			B55(22)	1,53	*0,0077			
			B56(22)	1,53	*0,0077			
			B27	12,54	0,0648			
			B35	22,32	0,1187			
			B37	1,53	0,0077			
			B40	9,33	0,0478			
			B60(40)	2,73	*0,0139			
			B61(40)	0,31	*0,0015			
			B41	0,92	0,0046			
			B47	0,61	0,0031			
			B67	0,15	0,0008			
			B70	0,15	0,0008			
			Bx	3,27	0,0165			
Σ	1,0000			1,0000			1,0000	

f-frekvencia antigénu v %; g- génová frekvencia; *hodnoty G sú zahrnuté v hodnote G "širokého antigénu"; A_x="nulová" alele A lokusu, B_x="nulová" alele B lokusu, C_x="nulová" alele C lokusu.

Tab. 3. Frequencies of HLA-A alleles in Czech, Austrian, and Hungarian populations respectively.

Tab. 3. Génové frekvencie HLA-A alel v českej, rakúskej a maďarskej populácii

HLA-A	Česká populácia N=96	Rakúska populácia N=98	Maďarská populácia N=98
A1	0,174	0,168	0,158
A2	0,291	0,281	0,235
A3	0,123	0,153	0,126
A23(9)	0,031	0,026	0,036
A24(9)	0,113	0,097	0,090
A25(10)	0,036	0,015	0,020
A26(10)	0,055	0,020	0,071
A34(10)	0,000	0,005	0,000
A11	0,055	0,051	0,090
A29(19)	0,016	0,046	0,033
A30(19)	0,016	0,031	0,036
A31(19)	0,021	0,020	0,026
A32(19)	0,010	0,020	0,020
A33(19)	0,016	0,015	0,010
A28	0,021	0,041	0,031
A36	0,005	0,005	0,000
A43	0,000	0,000	0,000
Ax	0,016	0,005	0,017

Frekvencie antigénov determinovaných alelami HLA-B lokusu sú v rozmedzí 0,15—23,54 %. Najčastejšie sa vyskytujú antigény HLA-B12 a HLA-B35. Najnižšiu frekvenciu sme zaznamenali pri antigénoch HLA-B67, HLA-B70 a HLA-B77. Génová frekvencia nulovej alely je 0,0165.

Frekvencie antigénov HLA-Cw sú v rozmedzí 0,15—28,59 %. Najfrekvencnejšími sú antigény HLA-Cw4 a HLA-Cw7, najmenej často sa vyskytuje antigén HLA-Cw8. Génová frekvencia nulovej alely je 0,3969.

Diskusia

Výsledky populačno-genetickej štúdie HLA-systému v slovenskej populácii, ktoré uvádzame v tejto práci, nadväzujú na naše štúdie (Buc a spol., 1975; Nyulassy a spol., 1977), sú ich rozšírením a doplnením. Zistené frekvencie jednotlivých antigénov HLA-A, -B a -Cw, ktoré uvádzame v tejto práci, sa v podstate nelíšia od predchádzajúcich údajov. Výnimku tvoria len niektoré antigény, na určovanie ktorých sa v terajšom súbore použili kvalitnejšie séra. Uvádzame aj genotypové frekvencie antigénov, ktoré doteraz určené neboli: ide o antigény HLA-A34, -A66, HLA-B51, -B52, -B44, -B45, -B62, -B63, -B75, -B77, -B57, -B58 a antigény HLA-Cw6, -Cw7, -Cw8. Hodnoty génovej frekvencie nulových alel Ax, Bx, Cwx ostávajú stále pomerne vysoké. Je to spôsobené existenciou neidentifikovaných alel, ale aj tých, na identifikáciu ktorých nie sú k dispozícii špecifické antiséra. Treba rešpektovať, že hodnota „x“ ide sčasti na vrub homozygotných jednotlivcov pre jednotlivé alely daného lokusu.

Frekvencie HLA-antigénov triedy I v slovenskej populácii sme porovnali s frekvenciou HLA-antigénov triedy I v českej, rakúskej a maďarskej populácii (tab. 3, 4, 5) (Kimiyoši, 1991). Keďže všetky štyri populácie sú geograficky a historicky úzko späté a sú

Tab. 4. Frequencies of HLA-B alleles in Czech, Austrian, and Hungarian populations respectively.**Tab. 4. Frekvencie HLA-B alel v českej, rakúskej a maďarskej populácii.**

HLA-B	Česká populácia N=96	Rakúska populácia N=98	Maďarská populácia N=98
B51(5)	0,057	0,076	0,060
B52(5)	0,010	0,010	0,010
B7	0,097	0,158	0,055
B8	0,089	0,092	0,137
B44(12)	0,125	0,096	0,087
B45(12)	0,000	0,005	0,015
B13	0,083	0,050	0,046
B14	0,031	0,020	0,029
B62(15)	0,021	0,051	0,036
B63(15)	0,029	0,015	0,024
B38(16)	0,042	0,005	0,061
B39(16)	0,021	0,020	0,010
B57(17)	0,016	0,041	0,041
B58(17)	0,010	0,010	0,015
B18	0,049	0,061	0,046
B49(21)	0,016	0,020	0,020
B50(21)	0,016	0,000	0,005
B53	0,010	0,005	0,015
B55(22)	0,016	0,005	0,015
B56(22)	0,010	0,010	0,015
B27	0,035	0,031	0,056
B35	0,081	0,117	0,117
B37	0,021	0,005	0,015
B60(40)	0,051	0,045	0,005
B61(40)	0,016	0,010	0,031
B41	0,010	0,015	0,015
B47	0,005	0,015	0,005
B70	0,000	0,005	0,000
Bx	0,032	0,040	0,007

súčasťou kaukazoidnej populácie, neočakávali sme štatisticky významné rozdiely, čo sa aj našou štúdiou potvrdilo. Vo všetkých troch populáciách sa s najvyššou frekvenciou vyskytujú antigény HLA-A2, -A1, -B7, -B35, -B44, -B8, -Cw4, -Cw7 a najnižšiu frekvenciu majú antigény HLA-A36, -A32, -B70, -B47, -B41, -Cw10 a -Cw1.

Štúdium rôznych aspektov problematiky HLA vrátane populačno-genetického hľadiska prispieva k pochopeniu jeho biologického významu a dosiahnuté výsledky sú tak významným prínosom pre populačnú genetiku a antropológiu. Ohromná polymorfita HLA-komplexu, mendelovský spôsob dedičnosti HLA-antigénov a ich stabilita má uplatnenie pri riešení paternitných sporov. Z hľadiska medicínskeho významu rozvoj poznatkov v tejto oblasti má nezastupiteľné miesto najmä v transplantáčnom programe, ako aj pri štúdiu vzťahov medzi HLA-systémom a chorobami (Buc a Ferencik, 1994).*

Tab. 5. Frequencies of HLA-C alleles in Czech, Austrian, and Hungarian populations respectively.**Tab. 5. Frekvencie HLA-C alel v českej, rakúskej a maďarskej populácii.**

HLA-Cw	Česká populácia N=96	Rakúska populácia N=98	Maďarská populácia N=98
Cw1	0,047	0,036	0,031
Cw2	0,048	0,056	0,079
Cw4	0,131	0,141	0,143
Cw5	0,049	0,053	0,037
Cw6	0,129	0,131	0,139
Cw7	0,243	0,388	0,211
Cw9	0,071	0,046	0,057
Cw10	0,042	0,053	0,010
Cw11	0,000	0,000	0,005
Cwx	0,240	0,096	0,288

Literatúra

Bodmer J.G., Marsh G.E., Albert E.D., Bodmer W.S., Bontrop R.E., Dupont B., Erlich H.A., Fauchet R., Mach B., Mayr W.R., Parham R., Sasazuki T., Schreuder G.M., Strominger J.L., Svejgaard A., Terasaki P.I.: Nomenclature for the factors of the HLA-system, 1998. *Europ. J. Immunogenet.* 26, 1999, s. 81—116.

Buc M., Nyulassy Š., Štefanovič J.: Zistovanie, biologický a medicínsky význam histokompatibilných (transplantačných) antigénov. *Folia Fac. Med. Univ. Comeniane v Bratisl.*, 13, 1975, 4.2, s. 75—124.

Buc M., Nyulassy Š., Hnilica P., Bušová B., Štefanovič J.: The frequency of HLA-Dw1 determinant in Subacute (de Quervain's) thyroiditis. *Tissue Antigens*, 14, 1979, s. 63—67.

Buc M., Ferencik M.: *Imunogenetika*. Bratislava, Alfa plus 1994, 472 s.

Kimiyoshi T., Aizawa M., Sasazuki T.: HLA 1991. Proceedings of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference, 1, 1991, s. 1066—1072.

Nikš M., Nyulassy Š., Buc M., Hirschová V., Štefanovič J., Silvánová E.: HLA DR antigény v slovenskej populácii. *Bratisl. lek. Listy*, 77, 1982, s. 701—711.

Nyulassy Š., Buc M., Štefanovič J.: Sledovanie antigénov HLA systému v slovenskej populácii. I. Frekvencia HLA antigénov. *Bratisl. lek. Listy*, 62, 1974, 4.1., s. 7—15.

Nyulassy Š., Hirschová V., Buc M., Silvánová E., Štefanovič J.: Sledovanie HLA systému v slovenskej populácii. Frekvencie antigénov A, B a C lokusov. *Bratisl. lek. Listy*, 68, 1977, s. 436—444.

Trowsdale J., Campbell R.D.: Physical map of the human HLA-region. *Immunol. Today*, 9, 1988, s. 34—42.

Received May 28, 1999.

Accepted December 17, 1999.

*Technická spolupráca: O. Nováková, M. Piatková, M. Šipošová