proLékaře.cz | 7.9.2025

Editorial

2009 – rok zásadních změn ve WHO nomenklatuře HLA systému

Jindra P.[1, 2]
[1]*Český Národní Registr Dárců Dřeně, Plzeň*
[2]*Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň*

Nomenklatura HLA genů je v důsledku historického vývoje typizačních technik poměrně komplikovaná a nepřehledná, navíc často chybně a nekonzistentně používaná. Příčinou jsou paralelně používané 2 systémy HLA nomenklatury: (1) sérologická nomenklatura označující reagující antigeny (HLA molekuly či spíše skupiny HLA molekul) a (2) DNA nomenklatura označující HLA geny a jejich alely. Obě nomenklatury jsou v klinické praxi bohužel používané promiskuitně. Relativně nekomplikovaná sérologická HLA nomenklatura je v odborné veřejnosti historicky dobře známá a často nesprávně „nadužívána" v důsledku jejího vyžadování kliniky i při molekulární (DNA) HLA typizaci. Oproti tomu DNA (molekulární) nomenklatura je mimo imunogenetickou komunitu málo známá a nevzácně tedy i chybně používaná, což je částečně dáno jejím překotným vývojem v posledních 20 letech. Právě v DNA nomenklatuře HLA systému dojde v polovině roku 2009 k zásadním změnám a úkolem tohoto textu je s nimi odbornou veřejnost předběžně seznámit.

V současnosti je celá HLA nomenklatura spravována oficiálním „WHO nomenklaturním komitétem pro faktory HLA systému" (WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System). Ten byl ustanoven v roce 1968 a od té doby v několikaletých intervalech oficiálně vydává aktuální WHO nomenklaturu pro všechny původní i nově popsané alely HLA genů a současně i pro jejich sérologické ekvivalenty (HLA antigeny). Nomenklatura je ve formě reportu následně publikována v odborném tisku (Report on the Nomenclature for Factors of the HLA System). Poslední takový report byl publikován v roce 2004 (1).

Oficiálním depozitářem pro všechny genomické sekvence oficiálně akceptovaných HLA alel je IMGT/-/HLA databáze (www.ebi.ac.uk/imgt/hla), která poskytuje online prostředek pro jejich vyhledávání a analýzu (2). Vzhledem k extrémnímu polymorfismu HLA genů (nejpolymorfnější geny lidského genomu!), expanzi molekulárně-genetických typizačních technik a stále častěji prováděné HLA typizaci populace (např. pro registry nepříbuzných dárců, populačně-genetické studie atp.), jsou neustále popisovány nové HLA alely (několik set ročně!). Je tedy logické, že několikaletý interval reportů je nedostatečný a proto IMGT/HLA databáze každé 3 měsíce „uvolňuje" aktuální databázi (HLADB) jako celek, ve kterém jsou zahrnuty všechny nově popsané a akceptované alely. Tato oficiální vydání HLA databáze jsou konsekutivně číslována a označují se jako „release". K lednu 2009 je obecně platná tzv. verze 2 této databáze: *IMGT/HLA Sequence Database Release 2.24.0*.

Současná HLA (DNA) nomenklatura byla vytvořena na přelomu 80.–90. let 20. století a postupně se vyvinula v komplexní a sofistikovaný systém, jejíž princip shrnuje tabulka 1. Jméno každé HLA alely sestává jednak z prefixu „HLA" s označením genu (HLA lokusu) s hvězdičkou (například HLA-A*) a následně 4–8

Tab. 1. Princip dosavadní nomenklatury pro geny HLA systému z roku 2004 (platná do 07/2009).

Nomenklatura	Označuje:
HLA	HLA region a předpona pro HLA gen
HLA-DRB1	Specifický HLA locus, např. DRB1
HLA-DRB1*13	Skupina alel, které kódují DR13 antigen
HLA-DRB1*1301	Specifická HLA alela
HLA-DRB1*1301N	„Null" alela (alela, která není exprimována)
HLA-DRB1*130102	Alela, která se liší synonymní mutací
HLA-DRB1*13010102	Alela s mutací mimo kódující region
HLA-A*2409N	„Null" alela
HLA-A*3014L	Alela kódující protein se signifikantně redukovanou nebo „nízkou" expresí na buňkách
HLA-A*24020102L	Alela kódující protein se signifikantně redukovanou nebo „nízkou" expresí na buňkách a kde se mutace nachází mimo kódující region
HLA-B*44020102S	Alela kódující protein, který je exprimován pouze jako „sekreční" molekula
HLA-A*3211Q	Alela s mutací prokazatelně ovlivňující expresi na povrchu buněk, nicméně toto nebylo dosud jednoznačně potvrzeno a její expresní status zůstává tedy zatím 'Questionable'

proLékaře.cz | 7.9.2025

Tab. 2. Nová nomenklatura genů HLA systému (platná od 07/2009), srovnání s dosavadní verzí.

HLA nomenklatura roku 2004 (verze 2)	Revidovaná HLA nomenklatura platná od 07/2009 (verze 3)
DRB1*1503	DRB1*015003
A*010103	A*00100103
A*01010101	A*0010010101
B*39010102L	B*0390010102L
Cw*0802	C*008002
Cw*030303	C*00300303

unikátních číslic. Všechny alely mají minimálně 4místné označení, pouze ve specifických případech je používáno i 6místné či 8místné číselné označení.

První 2 místa (číslice) označují typ alely, který obvykle odpovídá sérologickému antigenu neseného alotypem. 3. a 4. číslo označení alely jsou vlastně seznamem subtypů daného typu alely a jsou dávány v pořadí, v jakém byly jednotlivé DNA sekvence pro danou alelu objeveny a popsány. Nukleotidové sekvence alel s odlišnými čísly prvních 4 místech se nutně musí lišit i v aminokyselinové sekvenci kódovaného proteinu. HLA alely, které se liší pouze synonymní nukleotidovou substitucí (nazývané také nekódující či „tichou“ substitucí) uvnitř kódující sekvence, jsou odlišeny použitím 5. a 6. číslice, respektive 7.–8. číslicí u alel s odlišností v intronech (tab. 1). Kromě tohoto unikátního čísla alely jsou používány ještě volitelné přípony, které označují expresi alely. Alely, které nejsou exprimovány (takzvané „null“ alely) jsou označeny příponou „N“, podobně alely s nízkou expresí jsou označeny příponou „L“ (tab. 1). Pro potřeby klinické praxe jsou rozhodující právě první 4 číslice (místa), neboť pouze ony určují aminokyselinové odlišnosti jednotlivých HLA molekul a tedy i jejich funkční významnost. Zvláštní klinický význam pak mají samozřejmě ještě i „Null“ alely (písmenná přípona „N“). V klinické praxi potom podle rozsahu molekulární typizace používáme termín tzv. nízké rozlišení typizace (synonyma: nízká rezoluce, „2-digits“ typizace), které určí typ alely přibližně na úrovni sérologicky definovaného antigenu a tzv. vysoké rozlišení, které určuje vlastní subtypy alelické skupiny (vysoká rezoluce, „4-digits“ typizace).

Již zmíněný rostoucí počet popsaných alel HLA systému způsobil, že uvedený nomenklaturní systém přestal dostačovat. U některých alelických skupin (např. A*02, B*15) již bylo popsáno více než 100 alel, což samozřejmě překračuje maximální možný počet 99 alel daného typu určený dvěma místy 3.–4. číslice. To bylo prozatímně řešeno označením A*9201 a B*95, čili po alele A*0299 byla další alela skupiny A*02 označena jako A*9201, analogicky další alela po B*1599 byla B*9501. To je samozřejmě označení nelogické, nesystémové a „neimunogenetickou“ veřejnost dále matoucí, neboť např. implikuje zásadní rozdílnost alel A*0201 a A*9201, přestože jde vlastně pouze o subtypy stejné alelické skupiny A*02!

Proto byla v září 2008 na 15. mezinárodním histokompatibilním&imunogenetickém workshopu (IHIWS) v Brazílii přijata zásadní revize dosavadní HLA nomenklatury, tak aby její systém nadále vyhovoval rostoucímu počtu popisovaných HLA alel. Tato nová, významně revidovaná nomenklatura bude implementována oficiálním vydáním („uvolněním“) takzvané 3. verze HLA databáze v červenci 2009 (*IMGT/HLA Sequence Database Release 3.0.0)*. Klíčové změny budou následující:

1. **Označení alelické skupiny bude rozšířeno z 2 na 3 číslice (A*68→A*068)**
2. **Označení alely alelické skupiny bude rozšířeno z 2 na 3 číslice (A*6801→A*068001)**
3. **V důsledku toho budou „nesystémové“ alely (A*92 a B*95) zpátky přejmenovány na A*02 (A*002) a B*15(B*015) alelické skupiny.**
4. **Označení genetického lokusu Cw* se mění na C*. U označení antigenu Cw však písmeno „w“ zůstává.**

Srovnání původní a nové nomenklatury je prakticky ukázáno v tabulce 2. Původní číslice na 5.–8. místě zůstávají beze změn.

Uvedené změny v nomenklatuře jsou významné a mají značný přesah i mimo úzkou imunogenetickou komunitu. Nepochybně se s ní budou muset obeznámit kliničtí lékaři pracující v oboru transplantologie (solidních orgánů i krvetvorných buněk). Zcela zásadní bude pro práci registrů nepříbuzných dárců, neboť jejich databáze budou muset mimo jiné zaručit akceptaci a kompatibilitu HLA dat dárců s různými verzemi HLA nomenklatury. Především však musí zaručit, že jejich vyhledávající algoritmy budou kompatibilní s oběma verzemi. Pro pacienta s HLA typizací dle nové nomenklatury identifikuje potenciální dárce jak s HLA genotypy dle původní nomenklatury, tak dárce s HLA genotypy dle nové nomenklatury (a samozřejmě i naopak). Podobné problémy budou jistě řešit i alokační programy u transplantací solidních orgánů (IKEM, Eurotransplant) či klinické databáze využívající data týkající se stupně HLA shody příjemce-dárce (EBMT, CIBMTR, Eurotransplant). Oblastí či oborů, které nová nomenklatura ovlivní je nepochybně celá řada a jejich výčet by byl zcela jistě nad rámec tohoto textu.

Přes všechny potenciální zmíněné problémy je však revize HLA nomenklatury krokem nevyhnutelným, logickým a správným. V principu zachovává základní logiku dosavadní nomenklatury a současně ji přitom adaptuje na reálně existující HLA polymorfismus. Tím, že o celý řád rozšiřuje počet možných alelických skupin a jejich jednotlivých alel, vrací celé HLA nomenklatuře vnitřní logiku, konzistenci a především perspektivu do další budoucnosti.

proLékaře.cz | 7.9.2025

Literatura

1. Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, et al. Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens 2005; 65: 301–369, International Journal of Immunogenetics 2005; 32: 107–159, Human Immunology 2005; 66: 571–636.
2. Robinson J, Waller MJ, Fail SC, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SGE: The IMGT/HLA databáze. Nucleic Acids Research 2008; 37: D1013–7.

Chemoterapeutická sekce České internistické společnosti ČLS JEP ve spolupráci s 3. LF UK pořádá jednodenní postgraduální kurz

INVAZIVNÍ MYKOTICKÉ INFEKCE – možnosti moderní diagnostiky a doporučené postupy v terapii 2009

termín konání: 25. 4. 2009 (sobota) 09.00 – 16.00 hodin
místo konání: Praha, posluchárna Státního zdravotního ústavu, budova 11, Šrobárova 48, Praha 10

Vedoucí kurzu: MUDr. Jan Haber, CSc.
přednášející: prim. MUDr. Naďa Mallátová – České Budějovice, Mgr. Iva Kocmanová – Brno;
MUDr. Jana Červenková – VFN Praha, MUDr. Martina Lengerová, PhD. – Brno;
Prim. MUDr. Ivan Herold, CSc. – Mladá Boleslav, MUDr. Jan Haber, CSc. – VFN Praha,
MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D.– Brno, Doc. MUDr. Drgoňa, CSc. – Bratislava

Informace o kurzu jsou k dispozici na webové stránce www.chemoterapie.cz