

Sabine Scherer
Dr. med.

Bedeutung der molekulargenetischen Typisierung der Gewebemerkmale HLA-DR und -DQ für die Nierentransplantation

Geboren am 18.04.1961 in Lohr a. Main
Reifeprüfung am 27.06.1980 in Lohr a. Main
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1981 bis SS 1987
Physikum am 22.03.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg und Boston, Harvard Medical School
Staatsexamen am 14.05.1987 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. G. Opelz

Ausgangspunkt der RFLP-Studie war die Beobachtung, dass HLA-kompatible Leichenierentransplantationen **nach 5 Jahren** eine **um ca. 10%** niedrigere Organfunktionsrate aufweisen als Transplantationen zwischen HLA-identischen Geschwistern. Um zu klären, inwieweit für diesen Unterschied serologische Typisierungsfehler für HLA-DR von Bedeutung sind, wurde 1988 im Rahmen der Collaborative Transplant Study (CTS) ein DNA-Typisierungsprojekt initiiert. Alle Transplantationszentren, die an der CTS-Studie teilnahmen, wurden gebeten, Zellmaterial von Nierenspendern und -empfängern zu sammeln und nach Heidelberg zu senden. Hier wurde aus den Proben DNA isoliert und mittels der Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismen (RFLP)-Methode eine retrospektive DNA-Typisierung für HLA-DRB1, -DQB1 und -DQA1 durchgeführt. Die statistische Analyse der RFLP-Typisierungsergebnisse erfolgte auf Basis der im Rahmen der CTS-Studie erhobenen Daten zur serologischen Typisierung und zum Transplantationsverlauf. **Bis heute wurden über 38000 Nierenspende und -empfänger aus über 100 Transplantationszentren DNA-typisiert.** Die wesentlichen Ergebnisse der RFLP-Studie waren:

- Die RFLP-Technik erwies sich als eine reproduzierbare und verlässliche DNA-Methode zur Typisierung der Merkmale HLA-DRB1, -DQB1 und -DQA1.
- Die mittlere Diskrepanzrate zwischen HLA-DR-Serologie und DNA-Typisierung lag bei 27%. Bei 16% der Individuen wies die DNA-Typisierung ein anderes HLA-DR-Antigen nach, als serologisch angegeben, bei 11% der getesteten Personen entpuppte sich ein vermeintliches serologisches "Blank" als zweites Allel. Am häufigsten von serologischen

Typisierungsfehlern waren die Antigene HLA-DR12, DR13, DR14, DR9 und DR10 mit Diskrepanzraten von über 30% betroffen, am seltensten DR15, DR17, DR4 und DR7 mit Fehlerraten unter 10%.

- Nierenempfänger wurden mit ca. 28% etwas häufiger serologisch falsch typisiert als Nierenspender (25%), schwarze Individuen mit 38% deutlich häufiger als weisse oder asiatische Individuen (jeweils ca. 25%). Es zeigten sich auch regionale Unterschiede: HLA-Labors in Osteuropa und Südamerika wiesen mit Fehlerquoten von 49% bzw. 60% eine deutlich schlechtere Typisierungsqualität auf als Labors in Westeuropa und Nordamerika mit Fehlerraten von ca. 20%. Zwischen einzelnen Labors schwankte die Rate sogar zwischen 10% und 87%.
- Die Elimination der serologischen Typisierungsfehler erwies sich als klinisch hochrelevant. Leichennieren-Ersttransplantationen, die serologisch als HLA-A, -B und -DR-kompatibel galten, tatsächlich aber einen DNA-DR-Mismatch aufwiesen, zeigten eine signifikant schlechtere Einjahres-Organfunktionsrate als Transplantationen, bei denen die DNA-Typisierung die DR-Kompatibilität bestätigte. Für Ersttransplantationen war kein Unterschied zwischen molekularem DR-Split- und Hauptantigen-Matching nachweisbar. Retransplantationen hingegen profitierten vom HLA-DRB1-Splitmatching und zeigten eine signifikant bessere Zweijahres-Funktionsrate als bei Vorliegen von Split-Mismatches.
- Seit 1988 liess sich für alle Individuen, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, und für alle Regionen ausser Südamerika eine deutliche Verbesserung der Typisierungsqualität nachweisen. Die durchschnittliche Diskrepanzrate zwischen gemeldeter und in Heidelberg erhobener HLA-DR-Typisierung liegt inzwischen bei nur noch 7%.

Die RFLP-Typisierung für HLA-DR erwies sich als eine der Serologie qualitativ weit überlegene Methode mit hoher klinischer Relevanz im Bereich der Nierentransplantation. Die Ergebnisse der Studie lieferten nicht nur Argumente für die Einführung von DNA-Typisierungsmethoden in die Routine, sondern auch für die Implementierung des HLA-DR-Splitmatchings zur Allokation von Nieren durch Eurotransplant. Die bisherigen Ergebnisse **ermutigten** uns, die RFLP-Studie fortzusetzen. Von besonderem Interesse ist **hierbei** die Überprüfung des gefunden DRB1-Matchingeffektes in Langzeitanalysen, sowie die Abklärung eines potentiellen, unabhängigen Matchingeffektes für die Merkmale DQB1 und DQA1. In den letzten Jahren wurde die RFLP-Studie zudem auf Herz- und Lebertransplantationen erweitert. Letzteren gilt hierbei unser besonderes Interesse, da sich bei Lebertransplantationen bisher für keines der klassischen Transplantationsantigene HLA-A, -B und -DR ein **eindeutiger** Matchingeffekt nachweisen liess. **Die Untersuchungen** zum Einfluss des molekularen HLA-DR/DQ-Matchings bei Organtransplantationen bleiben also weiterhin spannend.