

# Matching von Minor-Transplantationsantigenen in der perforierenden Keratoplastik

## Hintergrund

Das Immunsystem höherer Wirbeltiere ist in der Lage „Selbst“ und „Fremd“ zuverlässig zu unterscheiden. Daher wird übertragenes Gewebe in der Regel unverzüglich abgestoßen, sofern es nicht von einem genetisch identischen Spender stammt. Für den Erkennungsvorgang sind allerdings nicht alle genetischen Merkmale des Gewebespenders gleichermaßen bedeutsam: eine herausragende Bedeutung kommt dem Major Histokompatibilitätskomplex zu. Beim Menschen hat sich der Begriff humanes Leukozytenantigen (HLA) System für diesen Genkomplex eingebürgert (Artikel von Ignatius und Hoffmann in diesem Heft). Knochenmarkstransplantationen wurden beispielsweise durch ein optimales und umfassendes HLA-Matching erst ermöglicht. Dennoch werden Abstoßungsreaktionen auch nach optimalem HLA-Match beobachtet [4].

## Minor-Transplantationsantigene

Da Abstoßungsreaktionen nach HLA-identischer Allotransplantation vergleichsweise mild verlaufen, wurden die verantwortlichen Antigene unter dem Begriff Minor-Histokompatibilitätsan-

tigene (H-Antigene) subsummiert. Inzwischen ist deren Herkunft gut verstanden: Jede kernhaltige Zelle trägt auf ihrer Oberfläche, eingebettet in membranständige HLA-Moleküle, gleichsam einen proteomischen Fingerabdruck ihres genetischen Kodes. Die Antigene leiten sich von zytoplasmatischen Proteinen ab. Proteasomen, tubuläre Organellen, führen überalterte Proteine regelmäßig einem „Aminosäurenrecycling“ zu, indem sie diese in kurze Fragmente zerlegen. Diese Polypeptide werden regelmäßig über TAP, einem Bindungs- und Transportprotein, in das endoplasmatische Retikulum überführt. Dort gelangen sie in den Bindungsspalt von frisch synthetisierten HLA-Molekülen der Klasse I. Schließlich verschmelzen die Membranen des endoplasmatischen Retikulums mit der Zellmembran und exponieren so die HLA/Minor-H-Antigenkomplexe.

Jedes HLA-Allel besitzt ein spezifisches Peptidrepertoire, das sich durch die physikochemischen Eigenschaften des Bindungsspalts definiert. Diese Selektivität wird als HLA-Restriktion bezeichnet [1]. Beim Menschen ist aus der Knochenmarkstransplantation inzwischen eine größere Zahl an polymorphen Minor-H-Antigenen bekannt (■ Tab. 1).

## Evidenz bei Keratoplastik

Paradoxe Weise wird gerade in einem Keratoplastikmodell schon länger beobachtet, dass die Immunogenität ausgewählter Minor-Antigene tierexperimentell die von Major-Antigenen übertreffen kann. Für die humanen Minor-H-Antigene HLA-A1/HA-3 und HLA-A1/H-Y ist zudem die Expression in Hornhautgeweben nachgewiesen [5]. Dennoch fristeten Minor-H-Antigene abseits der experimentellen Keratoplastik lange ein Schattendasein. Allein die Gruppe der H-Y-Antigene wurde im klinischen Setting untersucht. Von einem männlichen Spender übertragen, können Antigene der H-Y-Gruppe in einem weiblichen Organismus für Abstoßungsreaktionen verantwortlich sein. Dieser Effekt ist in der Knochenmarkstransplantation klinisch schon länger bekannt. Bis vor kurzem zeigte sich aber weder in der Keratoplastik [6] noch in der Nierentransplantation [3] ein geschlechtsbezogener Effekt. Bei den früheren Auswertungen wurde allerdings die HLA Restriktion nicht berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass sich beispielsweise der HLA-A1/H-Y Effekt, der nur in 13% aller Fälle von Bedeutung ist (■ Tab. 2), in der Gesamtgruppe unter die statistische Nachweisgrenze „verdünnt“ hat.

Die Autoren werteten jüngst retrospektiv eine Gruppe von 229 Keratoplastiken erstmals für die definierten HLA-A1/HA-3- und HLA-A1/H-Y-Antigene aus [2]. Es zeigte sich ein unerwartet deutlicher Effekt (■ **Abb. 1**, ■ **Tab. 2**) für das HLA-A1/H-Y-Antigen auf das abstoßungsfreie, klare Transplantatüberleben. Das Abstoßungsrisiko wird im Falle eines Mismatches (Transplantat eines HLA-A1-positiven Mannes transplantiert auf eine Patientin) um die gleiche Größenordnung wie bei dem Vergleich Hochrisikokeratoplastik/Standardrisikosituation erhöht. Für das HLA-A1/HA-3 konnte ebenfalls ein Effekt vermutet werden. Ein solcher war allerdings angesichts der niedrigen Prävalenz von Mismatches (3%; ■ **Tab. 2**) statistisch nicht nachweisbar.

## Diskussion

Tierexperimentell ist schon länger bekannt, dass Minor-H-Antigene für die Keratoplastik wichtiger als HLA-Mismatches sein können [7]. Diese Beobachtung konnte nun erstmals klinisch bestätigt werden. Die jüngst veröffentlichten Daten zum klinischen HLA-A1/H-Y-Matching legen nahe, HLA-A1-positiver Spender nicht für weibliche Empfänger zu verwenden.

Diese Wertigkeit ausgewählter Minor-H-Antigene stellt dabei keinesfalls das HLA-Matching in Frage (Ignatius und Hoffman in diesem Heft): Minor-H-Antigen-Mismatches sind im Vergleich zu HLA-Mismatches eher selten und so in der Mehrzahl nicht für Abstoßungsreaktionen verantwortlich. Dies bedeutet gleichermaßen, dass ein gezieltes Matching ausgewählter Minor-H-Antigene die Wartezeit auf ein passendes Transplantat i. Allg. nicht verlängert: Die Wahrscheinlichkeit für ein Minor-H-Antigen-Mismatch unter der Voraussetzung eines HLA-Matches ist im Einzelfall sehr gering, sodass ein HLA-Match in der Regel nicht aufgrund eines Minor-H-Antigen-Mismatches abgelehnt werden muss. (Zur Vorhersagemöglichkeit der erwarteten Wartezeit auf ein HLA-Match s. Artikel von Böhringer et al. in diesem Heft). Dennoch wird durch ein kombiniertes Matching von HLA- und Minor-H-Antigenen die Prognose im Einzelfall signifikant verbessert.

**Tab. 1** Minor-H-Antigene des Menschen mit der HLA-Restriktion [8]

Minor-H-Antigen	Gen	HLA-Restriktion
<b>Autosomal vererbt</b>		
HA-1	Histocompatibility (minor) HA-1	HLA-A2
HA-1/B60	Histocompatibility (minor) HA-1	HLA-B60
HA-2	Myosin IG	HLA-A2
HA-3	A kinase (PRKA) anchor protein 13	HLA-A1
HA-8	KIAA0020	HLA-A2
HB-1	Histocompatibility (minor) HB-1	HLA-B44
ACC-1	B-cell leukemia/lymphoma 2 related protein A1	HLA-A24
ACC-2	B-cell leukemia/lymphoma 2 related protein A1	HLA-B44
UGT2B17	UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B17	HLA-A29
LRH-1	Purinergic receptor P2X, ligand-gated ion channel, 5	HLA-B7
SP110	SP110 nuclear body protein	HLA-A3
PANE1	Centromere protein M	HLA-A3
ECGF1	Endothelial cell growth factor 1 (platelet-derived)	HLA-B7
CTSH/A31	Cathepsin H	HLA-A31
CTSH/A33	Cathepsin H	HLA-A33
<b>Y-chromosomal vererbt</b>		
A2/HY	Smcy homolog, Y-linked	HLA-A2
B7/HY	Smcy homolog, Y-linked	HLA-B7
A1/HY	Ubiquitin specific peptidase 9, Y-linked	HLA-A1
B8/HY	Ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat gene, Y-linked	HLA-B8
B60/HY	Ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat gene, Y-linked	HLA-B60
DQ5/HY	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 3, Y-linked	HLA-DQ5
DR15/HY	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 3, Y-linked	HLA-DR15
B52/HY	Ribosomal protein S4, Y-linked 1	HLA-B52
DRB3*0301/HY	Ribosomal protein S4, Y-linked 1	HLA-DRB3*0301
A33/HY	Thymosin, beta 4, Y-linked	HLA-A33

**Tab. 2** Qualitative und quantitative Relevanz zweier Minor-H-Antigene hinsichtlich abstoßungsfreiem, klarem Transplantatüberleben nach perforierender Keratoplastik

Antigen	Prävalenz für ein Mismatch	Weniger Abstoßung nach 2 Jahren	p-Wert
HLA-A1/HA-3	3%	13%	n.s.
HLA-A1/H-Y	13%	11%	0,03

*Die Prävalenz des Mismatches ergibt sich aus dem Produkt der Allelfrequenzen von Minor-H-Antigen und HLA-Allel (Spenderpopulation).*

In ■ **Tab. 1** wird gezeigt, dass der Erkenntnisstand bei Minor-H-Antigenen in der Keratoplastik noch äußerst begrenzt ist. Möglicherweise werden in Zukunft weitere, bedeutsame Antigene identifiziert werden, deren Matching eine Prognosebesserung zur Folge hat. Eine mul-

tizenrische, prospektive Studie ist hierzu in Vorbereitung.

## Fazit für die Praxis

- Zellen tragen auf ihrer Oberfläche einen spezifischen Fingerabdruck ihres genetischen Codes.

Ophthalmologie 2007 · 104:210–212  
 DOI 10.1007/s00347-006-1474-9  
 © Springer Medizin Verlag 2007

E. Spierings · T. Reinhard · E. Goulmy ·  
 D. Böhlinger

### Matching von Minor-Transplantationsantigenen in der perforierenden Keratoplastik

#### Zusammenfassung

Das Immunsystem höherer Wirbeltiere ist in der Lage „Selbst“ und „Fremd“ zuverlässig zu unterscheiden. Diese Funktion wurde primär dem HLA-Komplex zugeschrieben. In jüngster Zeit kristallisiert sich heraus, dass speziell in der Keratoplastik das System der Minor-H-Antigene von ähnlich großer Bedeutung sein könnte. Das Matching ausgewählter Minor-H-Antigene wird zukünftig die Prognose der Keratoplastik vermutlich weiter verbessern.

#### Schlüsselwörter

Keratoplastik · Abstoßungsreaktion · HLA · Minor-H-Antigene

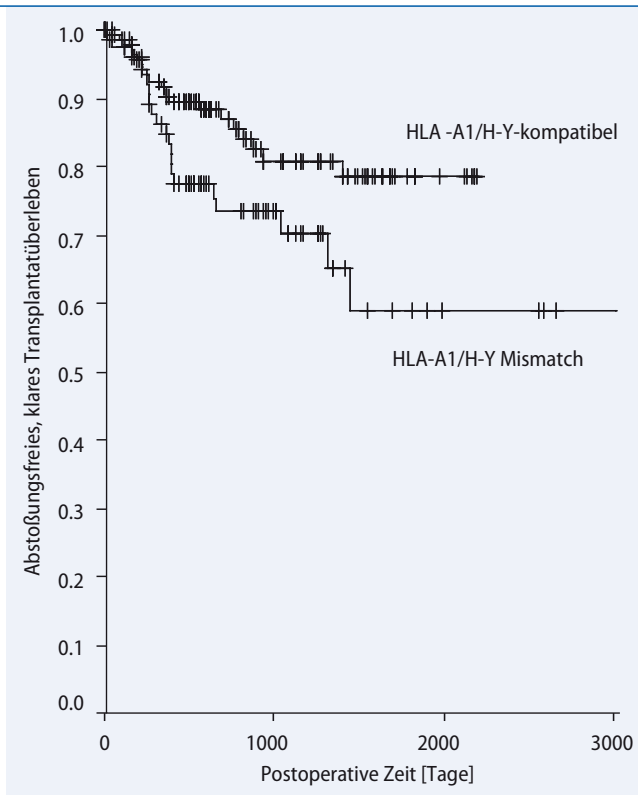
### Matching minor transplantation antigens in penetrating keratoplasty

#### Abstract

Specific recognition of foreign tissue is a common feature in higher vertebrates. This capability has commonly been ascribed to the human leukocyte antigen (HLA) complex. Recent developments, however, point to an outstanding role of minor H antigens, especially in the context of corneal transplantation. It is likely that the matching of selected minor H antigens will further improve rejection free, clear graft survival following penetrating keratoplasty in the not so distant future.

#### Keywords

Corneal transplantation · Graft reaction · HLA · Minor H antigens



**Abb. 1** ◀ Kaplan-Meier-Analyse der Abstoßungen und Einrückungen nach perforierender Keratoplastik. Im Falle eines HLA-A1/H-Y-Mismatches werden signifikant mehr Ereignisse beobachtet; log-rank-Test:  $p=0,03$

- Unterschiede zwischen Spender und Empfänger in diesem Fingerabdruck (HLA- und Minor-H-Antigene) können für Abstoßungsreaktionen nach Organübertragung verantwortlich sein.
- Unterschiede in Minor-H-Antigenen scheinen in der Keratoplastik von großer Bedeutung zu sein, sind aber verglichen mit HLA-Mismatches eher selten.
- HLA-A1-positive Spender sollten nicht für weibliche Empfänger verwendet werden.
- Das Matching weiterer Minor-H-Antigene wird zukünftig die Prognose der Keratoplastik möglicherweise weiter verbessern.

#### Korrespondierender Autor

**Dr. D. Böhlinger**

Augenklinik und LIONS Hornhautbank der Region und Baden-Württemberg, Universitätsklinikum Freiburg  
 Killianstraße 5, 79106 Freiburg  
 daniel.boehlinger@uniklinik-freiburg.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation

des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

#### Literatur

1. Bevan MJ (2005) The major histocompatibility complex determines susceptibility to cytotoxic T cells directed against minor histocompatibility antigens. *J Immunol* 175: 7069–7084
2. Böhlinger D, Spierings E, Enczmann J et al. (2006) Matching of the minor histocompatibility antigen HLA-A1/H-Y may improve prognosis in corneal transplantation. *Transplantation* 82: 1037–1041
3. Ellison MD, Norman DJ, Breen TJ et al. (1994) No effect of H-Y minor histocompatibility antigen in zero-mismatched living-donor renal transplants. *Transplantation* 58: 518–520
4. Goulmy E (1997) Human minor histocompatibility antigens: new concepts for marrow transplantation and adoptive immunotherapy. *Immunol Rev* 157: 125–140
5. Goulmy E, Pool J, Van Lochem E et al. (1995) The role of human minor histocompatibility antigens in graft failure: a mini-review. *Eye* 9 (Pt 2):180–184
6. Inoue K, Amano S, Oshika T et al. (2000) Histocompatibility Y antigen compatibility and allograft rejection in corneal transplantation. *Eye* 14 ( Pt 2): 201–205
7. Sano Y, Ksander BR, Streilein JW (1996) Minor H, rather than MHC, alloantigens offer the greater barrier to successful orthotopic corneal transplantation in mice. *Transpl Immunol* 4: 53–56
8. Spierings E, Wiele B, Goulmy E (2004) Minor histocompatibility antigens – big in tumour therapy. *Trends Immunol* 25: 56–60