

Bestätigung der hochgradigen Kopplung zwischen BfF1 und HLA-B18 in einer portugiesischen Familie

J. Weissmann¹, E. Westphal² und W. Reuter³

¹Institut für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Lübeck, Kronsfordter Allee 71, D-2400 Lübeck

²Abteilung Immunologie der Universität Kiel, D-2300 Kiel

³Institut für Rechtsmedizin der Universität Münster, D-4400 Münster (Westf.), Bundesrepublik Deutschland

High Association Between Properdin Factors BfF1 and HLA-B18 in a Portuguese Family

Summary. The HLA and the Bf systems were studied as part of a family investigation carried out in Portugal. In four generations the rare phenotype BfF1 could be determined four times and the BfF1S phenotype six times, HLA-B18 being simultaneously positive in all cases. Since the frequencies of the individual factors F1 and B18 do not differ essentially from those obtained in Central Europe and no inbreeding situation was present, the high-grade linkage disequilibrium between F1 and B18 may also be presumed for the Portuguese population. Neither among the F1/B18 homozygous nor among the heterozygous subjects could one discern any morbid state (e.g., insulin-dependent diabetes mellitus) from which an association with the F1/B18 haplotype could be deduced. Finally, the rarity of Bf factors, such as F1 and S0.7, is discussed from the standpoint of selection vs. mutation.

Key words: Blood groups, HLA – HLA, high association between BfF1 and HLA-B18

Zusammenfassung. Im Rahmen einer Familienuntersuchung in Portugal wurden das HLA- und das Bf-System untersucht. In vier Generationen konnte viermal der seltene Phänotyp BfF1 und sechsmal der Phänotyp BfF1S bestimmt werden, wobei in allen Fällen gleichzeitig HLA-B18 und Cw5 positiv war. Da die Frequenzen der Einzelfaktoren F1 bzw. B18 in Portugal nicht wesentlich verschieden sind von denen in Mitteleuropa und keine Inzuchtsituation vorlag, kann die hochgradige Kopplung zwischen F1 und B18 auch für die portugiesische Bevölkerung angenommen werden. Weder bei den F1/B18-homozygoten noch bei den heterozygoten Personen waren Krankheiten zu beobachten (z. B. insulin-abhängiger Diabetes mellitus), die auf eine Assoziation an den F1/B18 Haplotyp schließen lassen. Abschließend wird die

Sonderdruckanfragen an: Dr. J. Weissmann (Adresse siehe oben)

Seltenheit von Bf-Faktoren wie F1 bzw. S0.7 unter den Aspekten Selektion vs. Mutation diskutiert.

Schlüsselwörter: Blutgruppen, HLA – HLA, hochgradige Kopplung zwischen BfF1 und HLA-B18

Der Polymorphismus des Properdin-Faktors Bf wurde 1972 von Alper et al. [2] beschrieben. Seither wurden 17 verschiedene Allele beobachtet, von denen einige nur eine sehr geringe Frequenz aufweisen. Der Genort für den Properdin-Faktor ließ sich dem Chromosom 6 zuordnen, auf dem auch der Haupthistokompatibilitätskomplex HLA lokalisiert ist. Allen [1] berichtete von einer engen genetischen Kopplung zwischen dem Bf-Locus und den Loci des HLA-Systems, was von Olaisen et al. [7], Rittner et al. [8] sowie anhand eines großen Materials von Bertrams und Baur [3] bestätigt bzw. wesentlich untermauert werden konnte. Kürzlich fanden Bertrams et al. [4] eine sehr hohe Assoziation von insulin-abhängigem Diabetes mellitus (IDDM) mit dem Haplotyp BfF1/HLA-B18.

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war ein portugiesischer Proband, bei dem im Rahmen von populationsgenetischen Studien der außerordentlich seltene Phänotyp BfF1 nachgewiesen worden war. Durch eine umfassende Bestimmung der Genotypen der Familie des Probanden sollte geprüft werden, ob ein bisher nicht beschriebenes Bf-Allel oder eine Homozygotie von F1 vorlag. Weiterhin sollte die Kopplung zum HLA-System mit Hilfe neuerer HLA-Spezifitäten, einschließlich solcher mit afrikanischer Herkunft, bestimmt werden.

Material und Methode

Blutproben von 13 Personen aus der Stadt Faro (Algarve, Portugal) wurden per Luftweg nach Lübeck bzw. Kiel gebracht. Für die Bf-Bestimmung wurde die Dünnschicht-Agarosegel-Elektrophorese nach Rittner und Reuter [10] angewandt. Die Gewebetypisierung wurde mit dem zweistufigen, komplementabhängigen Mikrolymphozytotoxizitätstest in der NIH-Technik durchgeführt [11]. Hierfür wurden die peripheren Blutlymphozyten der Testpersonen innerhalb 36 h nach Blutentnahme über Dichtegradienten separiert und sofort getestet. Das Serumpanel setzte sich aus 180 verschiedenen HLA-Antisera zusammen. Jede getestete Spezifität war mit mindestens zwei, in der Regel mit vier Seren besetzt. Folgende 51 Spezifitäten des HLA-A-, -B- und -C-Locus wurden getestet (Nomenklatur nach dem 8. Int. Histocompatibility Workshop 1980):

- A-Locus: 1, 2, 3, 11, W23, W24, 25, 26, 28, 29, W30, W31, W32, W33, W34
- B-Locus: 7, 8, 13, 14, 18, 27, W35, 37, W38, W39, W41, W42, W44, W45, W47, W49, W50, W51, W52, W53, W54, W55, W56, W57, W58, W60, W61, W62, W63, K5 (8W59)
- C-Locus: W1, W2, W3, W4, W5, W6

Ergebnisse und Diskussion

Der Stammbaum der Familie Ne. ist in Abb. 1 dargestellt: in drei Generationen zeigt sich viermal der Phänotyp BfF1 (No. 2, 8, 12 und 13) und sechsmal der Phänotyp BfF1S (No. 3, 4, 5, 6, 11 und 14). Die Rücktypisierung des Urgroßvaters (No. 1) aus den Haplotypen seiner Kinder (No. 3 und 5) erlaubt den Schluß, daß bei

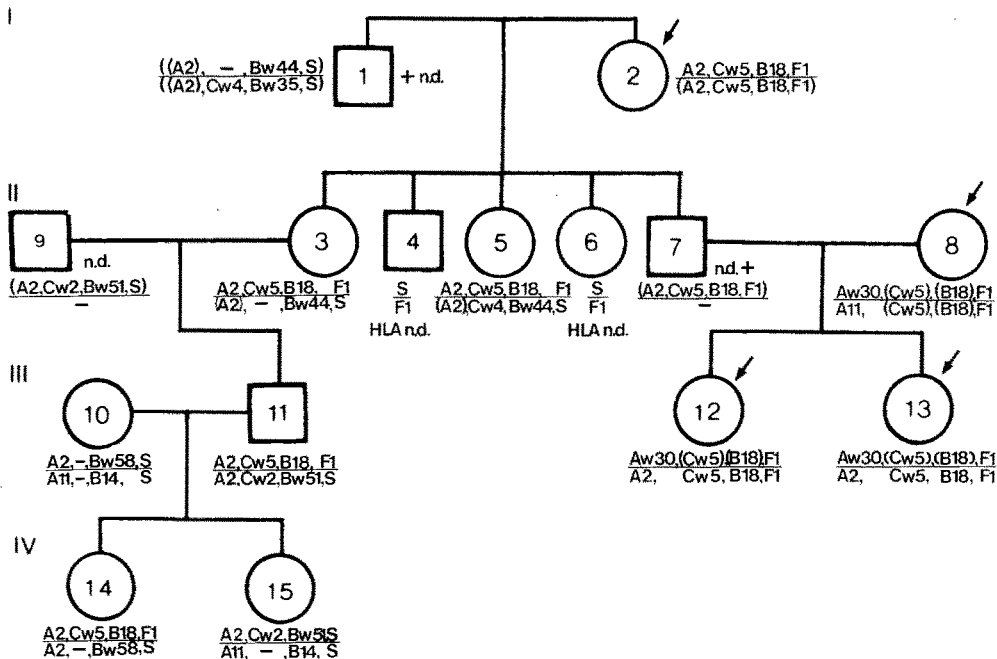


Abb. 1

seiner Ehefrau (No. 2) der Haplotyp HLA-A2, Cw5, B18-BfF1 homozygot vorliegt. Dieser Komplex läßt sich bei allen HLA-typisierten Nachkommen mit Ausnahme der No. 15 nachweisen. Auch der verstorbene Sohn (No. 7) ist als Überträger anzunehmen.

Bei einer Genfrequenz von ca. 1% für BfF1 beträgt die Wahrscheinlichkeit, eine F1-homozygote Person aufzufinden, 1 zu 10000. Für Inzuchtgebiete verändern sich derartige Erwartungswerte erheblich, doch weder anamnestisch sind Hinweise auf eine Inzuchtsituation zu finden noch dürfte sie tatsächlich vorliegen, da — ohne die Annahme von Null-Allelen in einem der beiden Systeme — drei verschiedene Haplotypen vorliegen, die mit F1 gekoppelt sind. Die Annahme einer Kopplung von F1 an ein oder mehrere unbekannte Allele des B-Locus ist bei den getesteten Spezifitäten im hohen Maße unwahrscheinlich. Insbesondere Antigene wie Bw42 oder K5 (8W59), die mit großer Wahrscheinlichkeit von afrikanischen Vorfahren stammen und bei denen neue oder seltene Bf-Varianten vermutet werden könnten, wurden in der Familie Ne. nicht beobachtet. Für eine fundierte Prüfung nach neuen Bf-Allelen reichte das vorliegende Material jedoch nicht aus; so kann die Existenz eines Bf-„Null“-Allels, das kürzlich von Suciú-Foca et al. [10] beschrieben wurde, in der vorliegenden Konstellation nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Anhand der von uns durchgeführten Untersuchungen läßt sich auch für die portugiesische Bevölkerung eine hochgradige Kopplung von F1 an HLA-B18 annehmen. Die Genfrequenzen der einzelnen Merkmale werden zur Zeit in getrennten Studien von uns untersucht (Weissmann und Reuter; Westphal und

Weissmann; in Vorbereitung). Vor Abschluß dieser Studien ist jedoch festzustellen, daß die Zahlen in der gleichen Größenordnung wie in Mitteleuropa zu suchen sind. Diese Aussage steht mit den Daten von Caetano et al. [5] nicht im Widerspruch, da HLA-B18 von ihnen nicht bestimmt wurde.

In ihrer Diskussion über die Seltenheit des Bf-Allels S0.70 (früher S1), das eine hochgradige Kopplung an das ebenfalls seltene Antigen HLA-Bw50 aufweist, erörtern Ohayon et al. [6] ausschließlich die Hypothese, daß ein derart rares Bf-Allel wie S0.7 eine erst kürzlich entstandene Mutante darstellen müsse. Diese Betrachtungsweise ist jedoch nicht die einzig mögliche. Wie bereits erwähnt, besteht eine hohe Assoziation zwischen dem Haplotyp BfF1/HLA-B18 und IDDM, so daß in diesem Zusammenhang die Frage mitdiskutiert werden muß, ob Properdin-Faktoren direkt oder indirekt in pathologische Prozesse miteinzubeziehen und somit der Selektion unterworfen sind. Properdin-Faktoren können dabei (a) als Krankheits- oder sogar als Letalfaktoren angesehen werden, wie es von Suciu-Foca et al. [10] für das von ihnen beschriebene Bf-„Null“- Allel diskutiert wird, oder (b) als genetische Marker für andere, auf dem Chromosom 6 eng benachbarte sog. „Krankheits-Empfänglichkeitsgene“ dienen. Als Erklärung dafür, daß Krankheit und gekoppeltes Merkmal nicht immer vollständig segregieren, können zwei Hypothesen herangezogen werden: (1) durch Rekombination werden der genetische Marker (hier Bf) und „Krankheits-Empfänglichkeitsgen“ voneinander getrennt, oder (2) eine Krankheit wird, bei entsprechender genetischer Disposition, durch exogene Faktoren (Mikroorganismen oder chemische Substanzen) ausgelöst. Findet bei bestehender Disposition keine Exposition statt, wird die disponierende Eigenschaft unerkannt und ohne Nachteil für den Träger weitervererbt (de Vries und van Rood [12]). Der genetische Marker bleibt dann in der Bevölkerung weiterhin nachweisbar, wobei seine Frequenz im umgekehrten Verhältnis zur Exposition steht. Demzufolge stellt die mangelnde Nachweisbarkeit eines bestimmten Merkmals keinen zwingenden Beweis für eine erst kürzlich erfolgte Mutation dar, sondern ist in den hier erörterten Zusammenhängen leichter durch Selektionsprozesse erklärbar. Entsprechend dieser Hypothese ist selbst Homozygotie eines seltenen Bf-Merkmals oder Vorliegen des Haplotyps F1/HLA-B18 nicht mit zwangsläufig eintretender Erkrankung gleichzusetzen, sondern bedeutet für den Träger der Merkmale lediglich ein erhöhtes relatives Risiko. Als Beispiel hierfür kann die vorliegende Familienstudie dienen, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt weder ein IDDM noch eine andere familiär gehäufte Krankheit beobachtet werden konnte.

Literatur

1. Allen FH (1974) Linkage of HL-A and GBG. *Vox Sang* 27:382-384
2. Alper CA, Boenisch T, Watson L (1972) Genetic polymorphism in human glycine-rich beta glycoprotein. *J Exp Med* 135:68-80
3. Bertrams J, Baur MP (1979) HLA-A, B, Bf. Three point association of 1,072 haplotypes in a German population. *Tissue Antigens* 14:317-324
4. Bertrams J, Baur MP, Grünklee D, Gries FA (1979) Association of BfF1, HLA-B18 and insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 98:

5. Caetano JAM, Mateus AM, Santos L (1980) HLA phenotype frequencies in a Portuguese population. In: Preud'Homme JL, Hawken VAL (eds) Abstracts of the 4. International Congress of Immunology, Paris, Abstract No. 8.1.22
6. Ohayon E, de Mouzon A, Hauptmann G, Klein J, Ducos J (1980) Genetic linkage between Bf S0.7 (BfS1) and HLA-Bw50. *Hum Genet* 54:417-418
7. Olaisen B, Teisberg PT, Gedde-Dahl Jr, Thorsby E (1975) The Bf locus in the HLA region of chromosome 6: Linkage and association studies. *Hum Genet* 30:291-296
8. Rittner Ch, Grosse-Wilde H, Rittner B, Netzel B, Scholz S, Lorenz H, Albert ED (1975) Linkage group HL-A-MLC-Bf (properdin factor B). *Hum Genet* 27:173-183
9. Rittner Ch, Reuter W (1979) Arbeitsanleitung für die Techniken des C3- und Bf-Nachweises sowie der C3-Immundefizienz in der Desaga-Desaphor-Kammer. Workshop während der 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin in Münster
10. Suciu-Foca N, O'Neill GO, Rubinstein P (1980) Evidence for the existence of a possible Bf "null" allele. In: Terasaki PI (ed) 8th international histocompatibility Workshop Newsletter 20:7-9
11. Terasaki PI, Park MS: Microdroplet lymphocyte cytotoxicity test. In: Ray JG, Hare DB, Pedersen PD, Mullally DI (eds) NIAID Manual of tissue typing techniques. DHEW publication No. (NIH) 76-545, pp 69-80
12. De Vries RRP, van Rood JJ (1979) HLA and infectious diseases. *Arch Dermatol Res* 264:89-95

Eingegangen am 4. Juni 1981