

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

klusioner, men erfaringerne med hypotermibehandling har været positive, og den beskrevne protokol er implementeret. Specielt kan det fremhæves, at 16 ud af 26 patienter blev udskrevet med ingen eller kun lettere neurologiske deficit. Køling efter hjertestop er vigtig, men dette er kun en del af en sammenhængende behandling af hjertestop, der spænder fra forbipasserendes indsats i form af alarmering og basal genoplivning til højt specialiseret medicinsk og kirurgisk behandling. Det kan overraske, at man på i alt 43% af de intensive afdelinger i Danmark, hvor der modtages hjertestoppatienter, ikke har planer om at implementere hypotermibehandling, som i øvrigt let kan påbegyndes forud for overflytning til en specialiseret enhed.

Korrespondance: Tina Ingrid Horsted, Anæstesi- og Operationsklinikken, Afsnit 4231, HovedOrtoCentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: tiho@dadlnet.dk

Antaget: 19. maj 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Horsted TI, Rasmussen LS, Lippert FK et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrest – why do physicians withhold resuscitation attempts? *Resuscitation* 2004;63:287-93.
2. de Vos R, de Haes HC, Koster RW et al. Quality of survival after cardiopulmonary resuscitation. *Arch Intern Med* 1999;159:249-54.
3. Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA* 1993;269:237-42.
4. Nolan JP, Morley PT, Hoek TL et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation* 2003;57:231-5.
5. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
6. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
7. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S et al. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet* 1994;343:1055-9.
8. Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B et al. Predictors of early and late survival after out-of-hospital cardiac arrest in which asystole was the first recorded arrhythmia on scene. *Resuscitation* 1994;28:27-36.
9. Wik L, Hansen TB, Fylling F et al. Delaying defibrillation to give basic cardiopulmonary resuscitation to patients with out-of-hospital ventricular fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1389-95.

## De nonklassiske humant leukocyt-antigen (HLA)-vævstyper – fra implantation til transplantation

Afdelingslæge Thomas Vauvert F. Hviid

Roskilde Amts Sygehus Roskilde, og  
Hillerød Sygehus, Klinisk Biokemisk Afdeling

### Resume

De klassiske og yderst polymorfe humant leukocyt-antigen (HLA)-klasse Ia- og II-vævstyper (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ og -DP) er velbeskrevne og har væsentlig betydning for organtransplantation, autoimmun sygdom og antigenpræsentation. Men *major histocompatibility complex* (MHC) hos mennesket indeholder også de senere identificerede såkaldte nonklassiske HLA klasse Ib-gener bestående af HLA-E, -G og -F. De har en del fælles træk med klasse Ia, men adskiller sig også på forskellig vis. De er næsten monomorfe og har generelt en restriktiv ekspresion. Den vigtigste funktion af HLA-E synes at være hæmning og regulering af *natural killer* (NK)-aktivitet. HLA-G synes at have betydning for modulering af den gravide kvindes immunsystem og dermed accept af det semiallogene foster. HLA-G kan påvises allerede hos blastocysten og har muligvis betydning for implantationen. En meget kraftig ekspresion af HLA-G ses hos de invasive trofoblastceller i placenta. HLA-G er muligvis involveret i visse graviditets-

komplikationer samt genetisk prædisposition herfor. Endelig er HLA-G-ekspresion fundet at være associeret med mindre risiko for rejektionsepisoder ved hjerte- og nyre/levertransplantationer.

Humant leukocyt-antigen (HLA)-vævstypesystemet hos mennesket har traditionelt været kendt i forbindelse med dets betydning for den kliniske transplantation og risikoen for afstødning i forbindelse med denne. Det må siges at være en menneskeskabt problemstilling. Dernæst er vævstyper nok mest kendt for associationer mellem forskellige HLA-vævstypen-alleler og en række autoimmune sygdomme, såsom type 1-diabetes, reumatoid arthritis (RA), systemisk lupus erythematosus (SLE) etc. [1] samt for deres biologiske funktion i form af præsentation af typisk væv fremmede peptider for T-celle-receptoren, og dermed initiering af et specifikt immunologisk respons [2]. Disse aspekter af det humane *major histocompatible complex* (MHC/HLA) er knyttet til de såkaldte klassiske vævstypen-gener HLA-A, -B, og -C (klasse Ia) og HLA-DR, -DQ, og DP (klasse II) på den korte arm af kromosom 6.

I det human genom er MHC en af de regioner, der har den

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

største koncentration af gener. Det spænder over små 4 Mb og indeholder ca. 130 udtrykte gener [3]. En hel del af generne har en immunologisk funktion, men mange har ikke. Igennem de seneste 10-15 år har der været en stigende interesse for en anden gruppe af vævstypегener end de ovenfor nævnte. Det er de såkaldte nonklassiske eller klasse Ib HLA-vævstyper, HLA-E, -F, og -G [4]. De besidder en del af de samme karakteristika som klasse Ia-antigenerne, men også adskillige forskelligheder i forhold til disse. Frem for alt synes der at være stigende evidens for, at de har en immunregulerende eller ligefrem toleransskabende rolle i mere eller mindre direkte modsætning til de klassiske HLA-vævstyper [5, 6]. Det bedst undersøgte er HLA-G, som synes at have en betydning for implantation og den gravide kvindes accept af det semiallogene foster under graviditeten. Disse spændende aspekter af HLA klasse Ib-genernes funktion og den kliniske betydning heraf vil være fokus for denne oversigt.

### MHC og HLA klasse Ib-gener

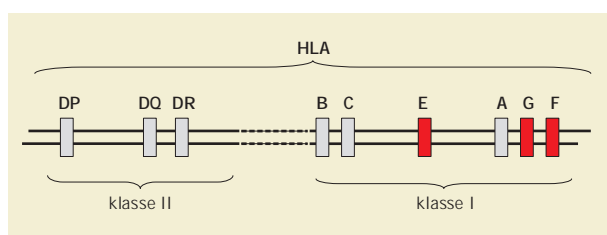
#### – genetik, struktur og ekspression

Genet for HLA-G er lokaliseret på kromosom 6 nær HLA-A, som det har visse fælles træk med. HLA-E-genet er lokaliseret i området mellem HLA-C og -A, mens HLA-F findes tæt på HLA-G og -A (Figur 1). Genstrukturen af HLA klasse Ib-generne er meget lig den for klasse Ia med nogle mindre undtagelser specielt relateret til 3'-enden (den cytoplasmatiske del) [4]. Den korte cytoplasmatiske hale for HLA-G synes at have betydning for den svært reducerede spontane endocytose af HLA-G. Derudover består HLA klasse Ib-proteinerne af et signalpeptid, der spaltes fra, men som for HLA-G's vedkommende har vist sig at have en mulig funktionel betydning, der beskrives nærmere nedenfor. Den eksterne del af klasse Ib-molekylet består som klasse Ia af tre lige store domæner:  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ -, og  $\alpha 3$ -domænerne (exon 2-4) (Figur 2);  $\alpha 1$  og  $\alpha 2$  bidrager til den antigenbindende kløft. HLA-G kan binde peptider; in vivo et peptid deriveret fra et cytokinrelateret protein i 15% af tilfældene [6]. HLA klasse Ib-membranproteinet er forankret i cellemembranen via den transmembrane region (exon 5 og 6). Nogle specielle forhold gør sig gældende for HLA-G, idet det forekommer i flere membranbundne og opløselige (*soluble*) isoformer fremkommet ved alternativ splejsning af HLA-G transkript (Figur 2). Intron 4 indeholder et stopcodon, og i nogle HLA-G mRNA-transkripter bibeholdes dette intron, hvorved de opløselige HLA-G (sHLA-G)-isoformer dannes [7]. Formentlig eksisterer der også opløselige former af HLA-G i form af membranbundet HLA-G frigivet fra celleoverfladen, såkaldt *shedding*, en mekanisme, hvormed opløselige HLA klasse Ia-molekyler fremkommer.

### Mangfoldighedens kontrast

#### – HLA klasse Ib-vævstypernes polymorfi

Genvariationen for HLA klasse Ib-generne er lille i forhold til klasse Ia-generne, hvor polymorfien er blandt den største i det



Figur 1. De nonklassiske HLA klasse Ib-gener, HLA-E, -F og -G, er lokaliseret i samme region som HLA klasse Ia-generne på den korte arm af kromosom 6.

humane genom. For HLA-E er der konsensus om tre alleler på proteinniveau, og for HLA-F er der kun beskrevet to, hvor forskellen består i, at den ene allel ser ud til at have en kortere cytoplasmatiske hale [8]. Variationen på DNA-niveau for HLA-G er lidt større med 15 officielt anerkendte alleler og seks på proteinniveau; ingen af disse aminosyresubstitutioner er lokaliseret til den antigenbindende kløft [9]. For HLA-G er der beskrevet polymorfi i 5'-regionen/promoterregionen samt i den 3'-utranslaterede del af genet [10-12].

### HLA klasse Ib-genernes funktion

Der foreligger størst viden om funktionen af HLA-G og HLA-E. Funktionen af HLA-F må i øjeblikket betegnes som værende ukendt. De første og fleste undersøgelser af HLA-G-molekylets funktionelle forhold omhandler en række in vitro forsøg, hvori man har påvist, at HLA-G kan hæmme NK- og T-celle-medieret cellelyse. Både via HLA-G-antigenets direkte interaktion med receptorerne *leukocyte Ig-like receptor 1* (LIR-1 eller ILT2) og ILT4 (eller LIR-2), samt *killer Ig-like receptor 2DL4* (KIR2DL4), hvor der ved sidstnævnte udløses forskelligt respons afhængigt af aktiveringen af effektorcellerne [13, 14]. Eller i kraft af det fra HLA-G fraspaltede signalpeptids betydning for binding i HLA-E-kløften, som har en stor affinitet for netop dette peptid og dermed sandsynligvis stor betydning for ekspressionen af HLA-E på celleoverfladen [15]. HLA-E bindes til CD94/NKG2C-receptoren [15]. HLA-E er muligvis den vigtigste ligand for inhibition af NK-celler. Det er muligt, at HLA-G interagerer med en inhibitorisk KIR-receptor og afbalancerer aktiveringssignalet fra HLA-E (med G-nonamer bundet) med en overordnet hæmning af lyse til følge, men samtidig med mulighed for inddragelse af andre aktiveringsveje (f.eks. cytokinsekretion) [6].

HLA-E er fundet udtrykt på en lang række celler og væv nøjagtig som de klassiske klasse I-antigener [16]. Ekspressionen af HLA-G er restriktiv. Ganske vist er der fundet HLA-G-mRNA i mange forskellige væv, men HLA-G-protein er kun påvist på trofoblastceller i placenta, hvor ekspressionen er klart den kraftigste, samt på visse immunceller (typisk monocytter) og i thymus [6, 17]. Opløselige HLA-G kan påvises i serum/plasma både hos kvinder og mænd, men der er i de publicerede studier nogen kontrovers om, hvorvidt sHLA-G kan detekteres hos alle ikkegravide (og uden nogen form for sygdomsaktivitet) [18-20]. Imidlertid tyder resulta-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

terne af foreløbige studier på, at tilstedeværelsen eller eventuelt niveauet af sHLA-G er associeret med HLA-G-polymorfi [18, 20]. På trofoblastcellerne i placenta udtrykkes ingen klassiske HLA-vævstyper (bortset fra en svag ekspresion af HLA-C). Derved kommer HLA-semi-allogene fosterceller ikke direkte i kontakt med moderens immunsystem (Figur 3). Celler, der imidlertid ikke udtrykker MHC/HLA på overfladen, vil blive lyseret af NK-celler. Den kraftige ekspresion af det næsten monomorfe HLA-G-molekyle af den invasive cytotrofoblast og i mindre omfang HLA-E, -F og -C i placenta vil forhindre dette (Figur 3). Interleukin-10 er vist at kunne aktivere HLA-G-ekspresion. Omvendt kan åbenbart både membranbundet og opløseligt HLA-G inducere ændringer i cytokinsekretionen fra allo-cytotoksisk T-lymfocyt (CTL)-aktiverede perifere blodmononukleære celler (PBMC) [21]. Der er dog nogen kontrovers om typen af disse ændringer.

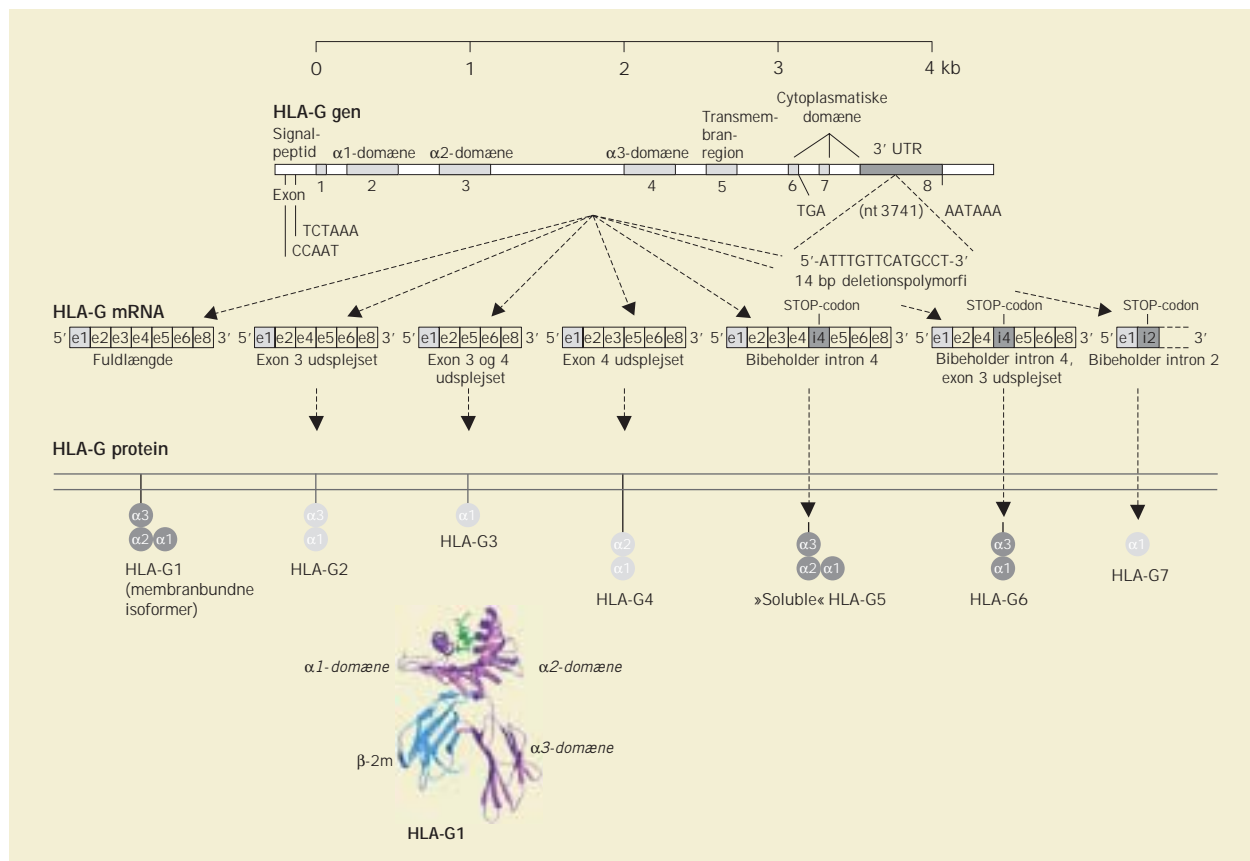
En mulig funktion af HLA-G kan således være at dreje et proinflammatorisk T-hjælper 1 (Th1)-cellemedieret respons henimod et Th2-respons. HLA-G synes også at kunne hæmme et allo-CTL respons in vitro, men muligvis bifasisk,

således at et mellemniveau af HLA-G tilsat kulturerne øger responsen [21]. Yderligere undersøgelser er dog påkrævet for at afklare dette nærmere.

I et nylig publiceret studie fandt man, at HLA-G1-transfektetede antigenpræsenterende celler kan hæmme proliferationen af CD4+ T-celler, frigive HLA-G1-molekyler, inducere CD4+T-celle-anergi eller i det mindste langtidshæmning af respons samt inducere differentieringen af CD4+T-celler til suppressorceller [22]. Så HLA-G-positive antigenpræsenterende celler er muligvis involveret i direkte hæmning af immunrespons og/eller i toleransudvikling.

HLA-G er endvidere vist at kunne binde peptider som anført, og i et enkelt studie med transgene mus har man sandsynliggjort, at HLA-G muligvis også kan præsentere peptid for T-celle-receptoren, om end dette er kontroversielt [23].

Som nævnt kendes en mulig funktion af HLA-F ikke. HLA-F er foreløbig kun fundet udtrykt på celleoverfladen af invasive trofoblaster; disse celler er således de eneste, som udtrykker alle tre klasse Ib-molekyler, hvilket er en interessant observation i forbindelse med hele denne gruppe vævstypers



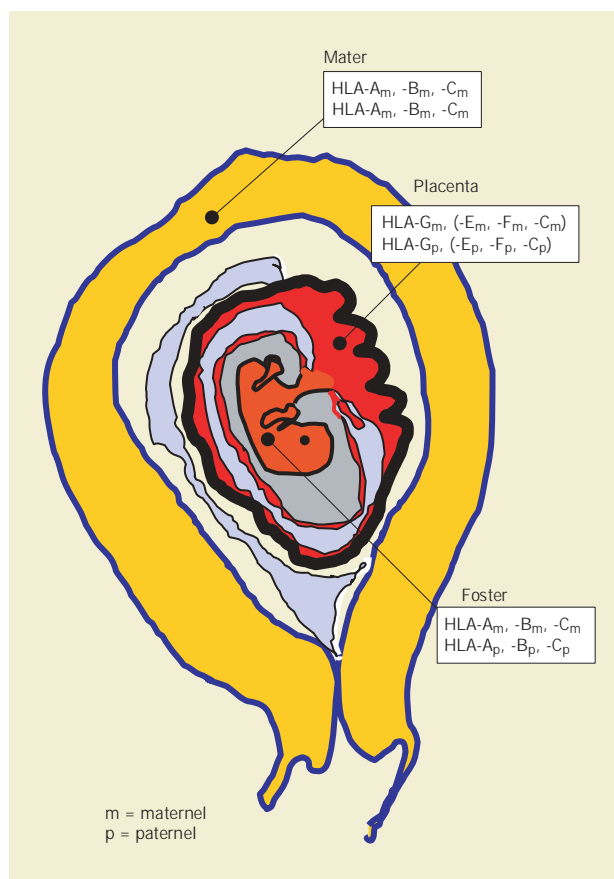
Figur 2. HLA-G-gen og -ekspresion. HLA-G-genet har stort set samme struktur som de klassiske HLA klasse Ia-gener. Dog har HLA-G et kortere cytoplasmatiske domæne, og polymorfien i de proteinkodende dele er yderst beskeden. I den 3'-utranslaterede region af genet/transkriptet forekommer der imidlertid en insertion/deletionspolymorfi på 14 bp. Flere HLA-G-mRNA- og protein-isoformer fremkommer ved alternativ splejsning af mRNA. Specielt for HLA-G findes der opløselige HLA-G-isoformer. Ved disse bibeholdes intron 4, der indeholder et stopcodon. Derved dannes HLA-G-protein uden transmembranregion og cytoplasmatiske domæne, og dette kan secerneret af cellen. Det er kontroversielt, hvorvidt de membranbundne isoformer HLA-G2, -G3 og -G4 overhovedet bliver udtrykt på celleoverfladen. Nederst er vist en tredimensionel model over kristalstrukturen af HLA-G(1). Fuldlængde-HLA-G er non-kovalent associeret med  $\beta$ 2-mikroglobulin ( $\beta$ -2m). (3D-model fra Clements et al Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:3360).

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

mulige betydning for den gravide kvindes accept af det semi-allogene foster (Figur 3). Sandsynligvis virker de enkelte klasse Ib-genprodukter i synergi og kan substituere for hinanden [6].

### En begyndelse – blastocystens implantation

Selv om de foreløbige resultater er en smule divergerende, er der væsentlige holdepunkter for, at HLA-G udtrykkes allerede i blastocyststadiet [24, 25]. I flere studier har man specielt undersøgt sHLA-G i medierne fra blastocyst-kulturer fra in vitro-fertilisations (IVF)-behandlinger. Det ser ud til at sHLA-G ikke kan påvises ved alle blastocyster. Ganske interessant er detektion af sHLA-G associeret med en større succes ved IVF-forsøg [25, 26]. Ekspressionen af HLA-G synes derimod ikke at være nødvendig for implantation. Dette er i overensstemmelse med, at der eksisterer individer, der er homozygote for en mutation i exon 3 af HLA-G-genet



**Figur 3.** HLA-vævstypernes ekspresion i den føto-maternelle enhed under graviditet. Fosteret arver en HLA-haplotype fra moderen og en HLA-haplotype fra faderen, og fremstår dermed semi-allogent i forhold til den gravide kvindes immunsystem. Imidlertid udtrykkes de yderst polymorfe klassiske HLA klasse Ia- og klasse II-vævstyper, HLA-A, -B og -DR, ikke på trofoblastcellerne i placenta, som udgør den væsentligste fysiske kontaktflade mellem fosteret og den gravide. I stedet udtrykkes de næsten monomorfe nonklassiske HLA-vævstyper Ib, og specielt særlig kraftigt HLA-G, på især de invasive cytotrofoblastceller. Derved undgår trofoblastcellerne *natural killer* (NK)-medieret cellelyse, hvilket ellers vil ske for celler, der ikke udtrykker MHC/HLA. Endvidere synes klasse Ib-ekspresionen at kunne dreje cytokinprofilen i en retning, der er gunstig for opretholdelse af graviditeten.

(en insertion af et enkelt basepar), hvilket resulterer i et defekt fuld længde HLA-G-protein pga. et *frameshift* [27, 28]. Disse individer vil dog kunne udtrykke normale HLA-G isoformer, hvor exon 3/ $\alpha 2$ -domænet er splejset ud. Der er stor kontrovers om, hvorvidt disse isoformer har funktionel betydning, men resultaterne af nylige studier tyder på det.

Hvis betydningen af tilstedeværelsen af (s)HLA-G for succesfuld IVF-behandling eftervises, vil en simpel test for sHLA-G i IVF-dyrkningsmediet kunne få en rutinemæssig anvendelse for at øge IVF-succesraten.

### Immunologisk tolerans ved den føtomaternelle kontakt

I en lang række studier er det påvist, at HLA-G udtrykkes på trofoblast fra tidligt i første trimester og resten af graviditeten; jf. ovenstående sandsynligvis allerede fra blastocyststadiet. Der har hersket nogen kontrovers om, hvilke typer af trofoblastceller der var HLA-G-positive. Den invasive, ekstravilløse trofoblast har den stærkeste ekspresion af membranbundet HLA-G, mens syncytiotrofoblast kun synes at udtrykke sHLA-G [6]. På baggrund af de ovenfor beskrevne mekanismer antages adækvat HLA-G ekspresion i placenta-decidua-kontaktfladen at være af betydning for den gravides accept af det semi-allogene foster (Figur 3).

### HLA-G og visse graviditetskomplikationer

Niveauet af sHLA-G i maternelt blod er i et studie påvist at være associeret med risikoen for spontan abort i første trimester i IVF-graviditeter, og det samme er faktisk også tilfældet, hvis kvinden har et lavt sHLA-G-niveau før konceptionen. Senere i graviditeten er abruption placenta associeret med nedsat sHLA-G-koncentration i plasma [29, 30].

I exon 8 af den 3'-utranslaterede del af HLA-G-transkriptet findes en 14 bp-deletions/insertionspolymorfi [10] (Figur 2). Alleler med denne 14 bp-sekvens er associeret med et lavere HLA-G mRNA-niveau for de fleste af isoformerne samt forekomsten af en unik type HLA-G-transkripter, hvor de første 92 bp af exon 8 er splejset ud [12]. HLA-G alleler med de 14 bp er mere ustabile [31]. I HLA-G-genotyper homozygote for +14 bp-polymorfien er det endvidere ikke muligt ved én type *assay* at detektere sHLA-G i serum ved undersøgelse af ikke-gravide donorer og IVF-patienter [20, 32]. En +14/+14 bp-HLA-G-genotype hos kvinden er fundet at være associeret med risiko for negative IVF-forsøg samt abortus habitus ( $\geq 3$  gentagne spontane aborter) i nogle mindre, foreløbige studier [9, 33]. I et enkelt studie har man også fundet en association mellem en polymorfi i 5'-regionen af HLA-G-genet og risiko for spontan abort; denne polymorfi er muligvis også associeret til ikkedetekterbart sHLA-G i serum [20, 34].

I to uafhængige studier har man fundet en signifikant øget risiko for udvikling af præeklamsi hos primipara, når fosteret/barnet er bærer af en +14/+14 HLA-G-genotype [35, 36]. Der er også en hyppigere nedarvning af +14 bp-allelen fra faderen ved præeklamsitilfældene i forhold til ukompliserede

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

graviditeter; betydningen heraf er dog uklar [36]. I flere studier har man fundet en abnorm eller nedsat ekspression af både HLA-G-mRNA og protein i præeklamptiske placentae og i maternelt serum (sHLA-G) i forhold til normale kontroller [35, 37].

**Autoimmun sygdom og HLA klasse-Ib**

HLA er associeret med autoimmun sygdom. Specielt er en HLA-haplotype, som inkluderer HLA-A1, -B8, DR3 og DQ2 (DQA1\*0502.DQB1\*0201) associeret med en række immunpatologiske sygdomme som type 1-diabetes, SLE, dermatitis herpetiformis, myastenia gravis m.fl. [1]. Det er interessant, at HLA-G-allelen G\*010102, der indeholder +14 bp-polymorfiseringen beskrevet ovenfor, ifølge forfatterens egne resultater er i koblingsuligevægt med HLA-DR3, DQA1\*0501/0502 og DQB1\*0201. Abortus habitus er associeret med HLA-DR3, og det kunne overvejes, om visse abortus habitus-tilfælde involverer patogenetiske mekanismer, som i et vist omfang også kunne være relevant ved visse autoimmune sygdomme.

På den anden side er det også fundet, at nogle autoimmune sygdomme hos en kvinde ofte remitterer under graviditet, mens andre forværres. Kvinder med RA får det for eksempel ofte bedre under graviditet. HLA-G kunne være et muligt MHC-kandidatgen involveret i de observerede ændringer i autoimmun sygdom under graviditet. HLA-G kandiderer som et immunmodulerende og immunsupprimerende molekyle [22]. En af hypoteserne til forklaring af den graviditetsinduce-rede bedring eller remission af RA involverer ændringer i Th1/Th2-balancen. Under ukompliceret graviditet synes immunresponset at være domineret af et Th2-respons, som kunne opveje det forøgede Th1-respons observeret ved RA [38]. HLA-G-ekspression kunne være involveret i disse ændringer, som vist i in vitro-forsøg [21]. Derimod forbliver en Th2-medieret autoimmun sygdom som SLE uforandret eller forværres ligefrem under graviditet [39]. Det kunne være interessant at undersøge HLA-G genvariation og ekspression ved autoimmune sygdomme – specielt under graviditet.

**HLA-G og organtransplantation**

For nylig er ekspressionen af sHLA-G/HLA-G i blod og i hjertetransplantater samt ved lever/nyre transplantater blevet associeret med en signifikant bedre prognose og færre antal rejektionsepisoder [19, 40]. Men det synes altså kun at være hos nogle individer – når man ser bort fra graviditet – hvor man umiddelbart kan detektere sHLA-G i blodet. Dette kan bero på forskelle i sensitivitet ved forskellige sHLA-G-assays. I studiet af hjertetransplanterede fandtes kun HLA-G-ekspression hos ca. 18% [19]. I en IVF-klinik var det hos ikkegravide kvinder og deres mandlige partnere kun muligt at detektere sHLA-G1/HLA-G5 hos 21% [20]. Foreløbige studier tyder på, at polymorfi i 3'UTR og den 5'-upstream regulatoriske region af HLA-G genet synes at influere på sHLA-G-ekspressionen [20]. Dette kunne være af betydning ved organtransplantation

og ved visse patologiske tilstande ved graviditet som beskrevet ovenfor.

Det er meget interessant, at et lavt eller ikkedetekterbart niveau af sHLA-G er associeret med både større risiko for organrejktionsepisoder og for spontan abort eller forringet implantationssucces efter IVF-behandling [19, 25, 29]. Måske er nogle af de samme immunologiske mekanismer alligevel af betydning både ved graviditet og noget så artificielt og menneskeskabt som organtransplantation. Undersøgelser af HLA-G som en mulig markør for prognosen ved visse typer af transplantationer samt måske endda som en immunsuppressiv eller toleransinducerende behandling vil være meget interessante.

Korrespondance: *Thomas Vauvert F. Hviid*, Elmevænget 6B, DK-2880 Bagsværd. E-mail: hviid@dadlnet.dk

Antaget: 9. maj 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

**Litteratur**

1. Svejgaard A, Platz P, Ryder LP. HLA and Disease 1982 – a survey. *Immunol Rev* 1983;70:193-218.
2. Doherty PC, Zinkernagel RM. A biological role for the major histocompatibility antigen. *Lancet* 1975;1:1406-9.
3. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature* 1999;401:921-3.
4. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9145-9.
5. Carosella ED, Dausset J, Rouas-Freiss N. Immunotolerant functions of HLA-G. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:327-33.
6. Ishitani A, Sageshima N, Lee N et al. Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J Immunol* 2003;171:1376-84.
7. Fujii T, Ishitani A, Geraghty DE. A soluble form of the HLA-G antigen is encoded by a messenger ribonucleic acid containing intron 4. *J Immunol* 1994;153:5516-24.
8. He X, Xu L, Liu Y, Zeng Y. Identification of a novel HLA-F allele – HLA-F\*010102. *Tissue Antigens* 2004;63:181-3.
9. Hviid TV, Hylenius S, Hoegh AM et al. HLA-G polymorphisms in couples with recurrent spontaneous abortions. *Tissue Antigens* 2002;60:122-32.
10. Harrison GA, Humphrey KE, Jakobsen IB et al. A 14 bp deletion polymorphism in the HLA-G gene. *Hum Mol Genet* 1993;2:2200.
11. Hviid TV, Sørensen S, Morling N. Polymorphism in the regulatory region located more than 1.1 kilobases 5' to the start site of transcription, the promoter region, and exon 1 of the HLA-G gene. *Hum Immunol* 1999;60:1237-44.
12. Hviid TV, Hylenius S, Rørbye C et al. HLA-G allelic variants are associated with differences in the HLA-G mRNA isoform profile and HLA-G mRNA levels. *Immunogenetics* 2003;55:63-79.
13. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med* 1999;189:1093-1100.
14. Hofmeister V, Weiss EH. HLA-G modulates immune responses by diverse receptor interactions. *Semin Cancer Biol* 2003;13:317-23.
15. Llano M, Lee N, Navarro F et al. HLA-E-bound peptides influence recognition by inhibitory and triggering CD94/NKG2 receptors: preferential response to an HLA-G-derived nonamer. *Eur J Immunol* 1998;28:2854-63.
16. Lee N, Llano M, Carretero M et al. HLA-E is a major ligand for the natural killer inhibitory receptor CD94/NKG2A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:5199-5204.
17. Kovats S, Main EK, Librach C et al. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science* 1990;248:220-3.
18. Rebmann V, van der Ven K, Passler M et al. Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles. *Tissue Antigens* 2001;57:15-21.
19. Lila N, Amrein C, Guillemain R et al. Human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Circulation* 2002;105:1949-54.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

20. Hviid TV, Rizzo R, Christiansen OB et al. HLA-G and IL-10 in serum in relation to HLA-G genotype and polymorphisms. *Immunogenetics* 2004;56:135-41.
21. Kapasi K, Albert SE, Yie S et al. HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of an allo-CTL response. *Immunology* 2000;101:191-200.
22. LeMaout J, Krawice-Radanne I, Dausset J et al. HLA-G1-expressing antigen-presenting cells induce immunosuppressive CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:7064-9.
23. Lenfant F, Pizzato N, Liang S et al. Induction of HLA-G-restricted human cytomegalovirus pp65 (UL83)-specific cytotoxic T lymphocytes in HLA-G transgenic mice. *J Gen Virol* 2003;84:307-17.
24. Jurisicova A, Casper RF, MacLusky NJ et al. HLA-G expression during pre-implantation human embryo development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:161-5.
25. Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L et al. HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol* 2002;32:311-5.
26. Sher G, Keskinetepe L, Nouriani M et al. Expression of sHLA-G in supernatants of individually cultured 46-h embryos: a potentially valuable indicator of 'embryo competency' and IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2004;9:74-8.
27. Hviid TV, Meldgaard M, Sørensen S et al. Polymorphism of exon 3 of the HLA-G gene. *J Reprod Immunol* 1997;35:31-42.
28. Ober C, Aldrich C, Rosinsky B et al. HLA-G1 protein expression is not essential for fetal survival. *Placenta* 1998;19:127-32.
29. Pfeiffer KA, Rebmann V, van der Ven K. Soluble histocompatibility antigen levels in early pregnancy after IVF. *Hum Immunol* 2000;61:559-64.
30. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A et al. Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble HLA-G. *J Clin Immunol* 2003;23:307-14.
31. Rousseau P, Le Discorde M, Mouillot G et al. The 14 bp Deletion-Insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability. *Hum Immunol* 2003;64:1005-10.
32. Rizzo R, Hviid TV, Stignani M et al. The HLA-G genotype is associated with IL-10 levels in activated PBMCs. *Immunogenetics* 2005;57:172-81.
33. Hviid TV, Hylenius S, Lindhard A et al. Association between human leukocyte antigen-G genotype and success of in vitro fertilization and pregnancy outcome. *Tissue Antigens* 2004;64:66-9.
34. Ober C, Aldrich CL, Chervoneva I et al. Variation in the HLA-G promoter region influences miscarriage rates. *Am J Hum Genet* 2003;72:1425-35.
35. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D et al. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:1943-9.
36. Hylenius S, Nybo Andersen AM, Melbye M et al. Association between HLA-G genotype and risk of pre-eclampsia: a case-control study using family triads. *Mol Hum Reprod* 2004;10:237-46.
37. Yie SM, Li LH, Li YM et al. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:525-9.
38. Ostensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy-pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transpl Immunol* 2002;9:155-60.
39. Buyon JP. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. *J Leukoc Biol* 1998;63:281-7.
40. Creput C, Durrbach A, Menier C et al. Human leukocyte antigen-G (HLA-G) expression in biliary epithelial cells is associated with allograft acceptance in liver-kidney transplantation. *J Hepatol* 2003;39:587-94.

## Etiske aspekter af transkulturel forskning

Overlæge Marianne Carisius Kastrup & stud.psych. Clea Jerlang

H:S Rigshospitalet, Neurocentret, Psykiatrisk Klinik, Videnscenter for Transkulturel Psykiatri

I dag er både den kliniske og den forskningsmæssige dagligdag for danske læger præget af stadig større diversitet og kulturel mangfoldighed. Væksten af et pluralistisk samfund har øget nødvendigheden af at inddrage kulturelle aspekter i lægevidenskabelig forskning. Alligevel har spørgsmålet om, hvorledes etiske problemstillinger specifikt er relateret til kulturelle forhold været genstand for begrænset bevågenhed, og få undersøgelser har handlet om, hvorledes og i hvilket omfang kulturelle forhold påvirker etniske minoriteters deltagelse i forskningsprojekter [1, 2].

### Etiske aspekter

Fire kerneprincipper præger den medicinske etik, nemlig principperne om autonomi, benefice, nonmalefice og retfærdighed. Disse anvendes ud fra den antagelse, at de er universelt gældende på tværs af kultur, religiøse og politiske traditio-

ner [3]. På trods af at de fire principper betragtes som værende lige vigtige, tenderer vi i vesten ofte til at se autonomi som primus inter pares [4] – ikke mindst i forskningssammenhænge.

### Autonomi

Ved autonomi forstås patientens ret til selvbestemmelse, og udviklingen fra den paternalistiske beneficeetik til en egalitær, autonom etik har været parallel med accepten af patientrettigheder. Set fra et vestligt individualistisk perspektiv omfatter autonomien enkeltindividet. I en forskningskontekst betyder det, at patienten forud for deltagelse i et forskningsprojekt har givet sit informerede samtykke uden unødigt pres.

I andre kulturer kan det imidlertid gælde, at respekten for den individuelle patients autonomi tillægges mindre vægt i forhold til overvejelserne om, hvad der er til benefice for gruppen [4]. Beslutningsprocessen bl.a. om deltagelse i forskning vil i sådanne kulturer være mere familiecentreret [5]. Respekt og lydighed over for familien og dens overhoved gør, at dens beslutninger oftest følges af individet. Efterledes en familiecentreret model, kan en harmonisk funktion af familien subsidiært gruppen tillægges større værdi end de individuelle medlemmers autonomi [5]. Denne mere kollektive form for autonomi krænger fra et vestligt perspektiv autono-