

Zavod za transfuziju krvi Novi Sad¹
 Klinički centar "Novi Sad", Novi Sad
 Institut za interne bolesti, Klinika za hematologiju²
 Klinički centar Niš, Klinika za hematologiju³

Stručni članak
 Professional article
 UDK 612.119:575.113.2
 DOI 10.2298/MPNS0704178V

UTICAJ FENOMENA NERAVNOTEŽE VEZIVANJA ALELA U HLA SISTEMU NA VEROVATNOĆU NALAŽENJA NESRODNIH DONORA MATIČNIH ČELIJA HEMATOPOEZE

IMPLICATIONS OF HLA LINKAGE DISEQUILIBRIUM PHENOMENON IN FINDING UNRELATED VOLUNTEER BONE MARROW DONORS

Svetlana VOJVODIĆ¹, Stevan POPOVIĆ² i Lana MAČUKANOVIĆ-GOLUBOVIĆ³

Sažetak - Distribucija fenotipskih, genskih i haplotipskih frekvencija HLA sistema u populaciji ima veliki značaj u ispitivanjima udruženosti HLA antigena i pojedinih bolesti, populacionim i genetskim studijama, kao i u oblasti transplantacije tkiva i organa. Fenotipske frekvencije HLA antigena mogu biti upotrebljene za izračunavanje verovatnoće nalaženja fenotipski identičnih nesrodnih donora matičnih ćelija hematopoeze. Pretpostavili smo da bolesnici koji poseduju HLA haplotipove sa visokim vrednostima koeficijenta neravnoteže vezivanja alela u HLA sistemu, imaju veću verovatnoću nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora u odnosu na druge. Izračunavali smo genske i haplotipske frekvencije, koeficijent neravnoteže vezivanja alela (Δ vrednost) kao i statističku značajnost razlike očekivanih i stvarnih haplotipskih frekvencija. Uticaj fenomena neravnoteže vezivanja alela na broj nesrodnih donora neophodnih za pretraživanje radi nalaženja podudarnih donora ispitan je putem izračunavanja korelacionih koeficijenata između frekvencija HLA haplotipova sa pozitivnim koeficijentom neravnoteže vezivanja alela i njihovih vrednosti, s jedne strane, kao i između prosečnog broja potrebnih donora, sa druge strane. Rezultati ispitivanja su pokazali da bolesnici koji poseduju HLA haplotipove, sa značajnošću razlike u očekivanim i stvarnim haplotipskim frekvencijama, imaju veću verovatnoću nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora.

Ključne reči: Homologna transplantacija; Davaoci tkiva; Aleli; Neravnoteža vezivanja; Transplantacija kosne srži

Uvod

Alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (MCH) nesrodnih donora je sve više u primeni kod bolesnika u pripremi za transplantaciju koji ne poseduju podudarnog srodnog donora. Pošto većina (65%) potencijalnih bolesnika za transplantaciju MCH ne poseduje HLA podudarnog rođenog brata ili sestru, postoji veliki interes za upotrebom MCH ili kostne srži od nesrodnih donora [1-5]. Alogena transplantacija koja se sprovodi uz upotrebu MCH HLA podudarnih nesrodnih donora je ograničena, zbog teškoća u nalaženju takvih donora. Verovatnoća nalaženja HLA podudarnih nesrodnih donora zavisi od fenotipske frekvencije svakog pojedinačnog antigena u HLA fenotipu bolesnika, veličine registra i stepena HLA podudarnosti između potencijalnih donora i primaoca [6,7]. S obzirom na postojanje fenomena neravnoteže vezivanja alela u HLA sistemu, najoptimalnija pretraživanja nesrodnih donora za transplantaciju MCH/kostne srži odnose se na definisanje najfrekventnijih HLA haplotipova u datoj populaciji [2,8]. Pošto HLA haplotipovi sa značajnom razlikom u očekivanim i stvarnim haplotipskim frekvencijama tj. sa značajnošću koeficijenta neravnoteže vezivanja alela (Δ vrednost) imaju relativno više frekvencije, cilj ove studije je da se ispita uticaj fenomena neravnoteže vezivanja alela na verovatnoću nalaženja nesrodnih

donora kao i broj donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog donora.

Materijal i metode

Određivanje fenotipa HLA antigena A i B lokuosa, izvršeno je putem standardnog mikrolimfocitotoksičnog testa (NIH tehnika) kod 200 bolesnika populacije Vojvodine koji boluju od leukemija i mijelodisplaznog sindroma. Fenotipske frekvencije HLA antigena izračunavane su kao odnos broja individua koje poseduju dati HLA antigen i ukupnog broja ispitivanih osoba. Fenotipske frekvencije bolesnika populacije Vojvodine korišćene su za izračunavanje genskih frekvencija upotrebom Bernštajnovih formule: $p=1-\Delta$ 1-a gde je: a= fenotipska frekvencija HLA antigena, p= genska frekvencija HLA antigena [9-11]. Koeficijent neravnoteže vezivanja alela (Δ) u HLA sistemu izračunavan je putem sledeće formule: $\Delta=F-2p_1q_1$, gde je: F= stvarna genska frekvencija, p_1q_1 =očekivana frekvencija za datu alelsku kombinaciju. Značajnost koeficijenta neravnoteže vezivanja alela izračunavana je putem sledeće formule:

$$X^2 = \frac{N\Delta^2}{p_1p_2(1-p_1)(1-p_2)}$$

, gde je: N=broj ispitivanih osoba, stepen slobode je 1; p_1, p_2 = očekivana frekvencija za datu alelsku kombinaciju; p_1 i p_2 =genska frekvencija datog HLA alela [12-17]. Formula za izračunavanje koeficijenata korelacije

Skraćenice

- HLA - humani limfocitni antigen
 MCH - matične ćelije hematopoeze
 Δ vrednost - koeficijent neravnoteže vezivanja alela/linkage disequilibrium coefficient
 r vrednost - koeficijent korelacije
 t vrednost - statistička značajnost korelacionog koeficijenta

$$r = \frac{N\sum XY - (\sum X)(\sum Y)}{\sqrt{[N\sum X^2 - (\sum X)^2][N\sum Y^2 - (\sum Y)^2]}}$$

je: , gde
 je:

XY= zbir umnožka parova, N= broj parova, χ^2 i $\sum Y^2$ = zbir kvadrata X i Y variable. Značajnost koeficijenta korelacije izračunavana je putem sle-

$$t = \frac{\sqrt{(N-2)}}{\sqrt{1-r^2}}$$

deće formule: , gde je: N= broj parova, r= koeficijent korelacije [18].

Fenotipske frekvencije su upotrebljene za izračunavanje verovatnoće nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora. Formula za izračunavanje verovatnoće nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora je: $P = A_1 \times A_2 \times B_1 \times B_2$, gde je: P= verovatnoća nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora; A_1 do B_2 = verovatnoća pojavljivanja u populaciji ili fenotipska frekvencija svakog od alela za HLA A i B lokuse. Formula za izračunavanje broja potrebnih donora za pretraživanja radi nalaženja bar jednog HLA identičnog nesrodnog donora je:

$$n = \frac{1}{P(A_1 \times A_2 \times B_1 \times B_2)}$$

, gde je: n= broj nesrodnih donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog donora [2,19-21].

Rezultati

Fenotipske i genske frekvencije HLA-A i -B antigena u populaciji bolesnika Vojvodine su prikazane u Tabeli 1.

Uočava se da među HLA antigenima A lokusa, najviše frekvencije imaju antigeni: A2 (0,525), A1 (0,290), A10 (0,225) i A3 (0,210). Najučestaliji HLA anigeni B lokusa su B35(0,235), B5(0,200), B8(0,160) i B12 isto kao i B18(0,155).

Stvarne i očekivane haplotipske frekvencije, koeficijent neravnoteže vezivanja alela i njegova statistička značajnost samo za haplotipove sa najvišim vrednostima kao i najvišim vrednostima χ^2 testa, prikazane su u Tabeli 2.

Prema rezultatima u Tabeli 2, haplotipovi sa najvišim vrednostima su istovremeno i haplotipovi sa najvišim frekvencijama (A1B8: Δ vrednost:0,1188 i frekvencija: 0,145; A3B35: Δ vrednost: 0,0722 i frekvencija: 0,1; A2B12: Δ vrednost: 0,055 i frekvencija: 0,105). Broj donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identi-

Tabela 1. Fenotipske i genske frekvencije HLA alela u populaciji bolesnika Vojvodine

Table 1. Phenotype and gene frequencies of HLA alleles in the population of patients from Vojvodina

Allel/Allele	Fenotipska frekvencija Phenotype frequency	Genska frekvencija Gene frequency
A1	0,290	0,1573
A2	0,525	0,3107
A3	0,210	0,1111
A9	0,190	0,1000
A10	0,225	0,1196
A11	0,090	0,0460
A28	0,085	0,0434
A29	0,015	0,0075
A30	0,040	0,0202
A31	0,020	0,0100
A32	0,085	0,0434
A33	0,015	0,0075
A34	0	0
AX	0,215	0,1139
B5	0,200	0,1055
B7	0,145	0,0753
B8	0,160	0,0834
B12	0,155	0,0807
B13	0,060	0,0304
B14	0,075	0,0382
B15	0,085	0,0434
B16	0,150	0,0834
B17	0,055	0,0278
B18	0,155	0,0807
B21	0,070	0,0353
B22	0,080	0,0408
B27	0,080	0,0408
B35	0,235	0,1253
B37	0,045	0,0227
B40	0,085	0,0434
B41	0,015	0,0075
B47	0,005	0,0025
B48	0	0
BX	0,135	0,0699

čnog donora prema HLA fenotipovima 200 bolesnika, prikazan je na Grafikonu 1.

Rezultati na Grafikonu 1 pokazuju da je kod bolesnika koji poseduju haplotipove sa visokim vrednostima, broj donora potrebnih za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog donora niži u odnosu na bolesnike koji ne poseduju takve haplotipove. Kod bolesnika koji poseduju oba haplotipa sa značajnim vrednostima (npr. A2B5/A3B35), broj potrebnih donora za pretraživanje je uočljivo manji u odnosu na broj potrebnih donora kod bolesnika koji poseduju samo jedan takav haplotip a posebno u odnosu na bolesnike koji ne poseduju nijedan haplotip sa značajnim vrednostima.

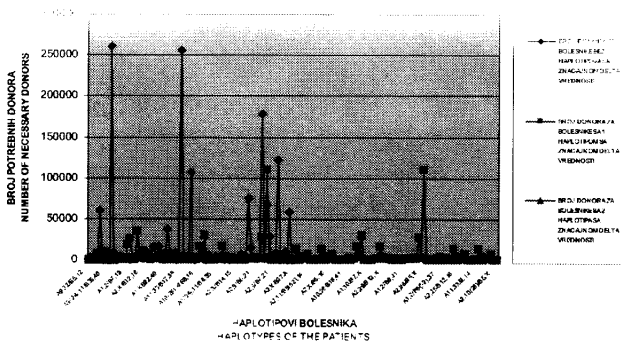
Zastupljenost haplotipova sa značajnom Δ vrednosti kod bolesnika i prosečan broj potrebnih donora za pretraživanje u populaciji, prikazani su u Tabeli 3.

Uočljivo je da je haplotip A1B8 najučestaliji (28 bolesnika) u grupi ispitivnih bolesnika. Među 28

Tabela 2. Haplotipovi sa najvišim frekvencijama i njihovim Δ vrednostima

Table 2. Haplotypes with the highest frequencies and the highest Δ values

Uočene i očekivane haplotipske frekvencije, vrednosti i njihova statistička značajnost Observed and expected haplotype frequencies, delta values and their significance				
Haplotip	Očekivana haplotipska frekvencija	Uočena haplotipska frekvencija	Δ srednosti	χ^2 test
Haplotype	Expected haplotype frequency	Observed haplotype frequency	Δ $\zeta\alpha\lambda\upsilon\sigma\tau$	Chi-square test
	frequency	frequency		
A1B8	0,0131	0,145	0,1188	278,95
A3B40	0,0134	0,01	0,0098	225,88
A33B14	0,000286	0,015	0,0144	152,23
A10B16	0,0099	0,085	0,0652	106,42
A3B35	0,0139	0,1	0,0722	96,46
A29B41	0,000056	0,005	0,0048876	96,35
A9B37	0,0022	0,005	0,0006	62,01
A28B41	0,0032	0,01	0,00936	57,66
A2B15	0,0068	0,075	0,0482	52,58
A9B21	0,0035	0,035	0,028	51,59
A3B7	0,0087	0,055	0,0384	43,22
A2B5	0,0327	0,13	0,0646	41,39
A28B14	0,0016	0,02	0,0168	38,34
A2B12	0,0250	0,105	0,055	38,19
A9B40	0,0038	0,035	0,0264	37,64
A1B37	0,0035	0,03	0,023	36,70
A28B22	0,0017	0,02	0,0166	35,32
A33B5	0,0007912	0,005	0,003417	33,04
A30B41	0,00015	0,005	0,0047	30,17
A31B18	0,000807	0,01	0,009677	25,49
A9B18	0,0080	0,045	0,029	25,41
A10B47	0,0004	0,005	0,0046	24,11
A30B21	0,000713	0,01	0,00857	21,81



Grafikon 1. Broj potrebnih donora za pretraživanje radi nalaženja bar jednog HLA identičnog donora za bolesnike sa jednim, dva ili bez haplotipova sa značajnim Δ vrednostima

Graph 1. The number of donors necessary to find at least one HLA identical donor for patients with one, two or without haplotypes with significant Δ values

bolesnika koji poseduju A1B8 haplotip, kod petoro postoji i drugi haplotip sa značajnom Δ vrednosti. Prisutni haplotipovi su rangirani od I-VII prema broju potrebnih donora za pretraživanje kod nosioca jednog haplotipa sa značajnom Δ vrednosti.

Koeficijent korelacije između frekvencija haplotipova sa značajnim Δ vrednostima i njihovih Δ vrednosti prikazan je na Grafikonu 2.

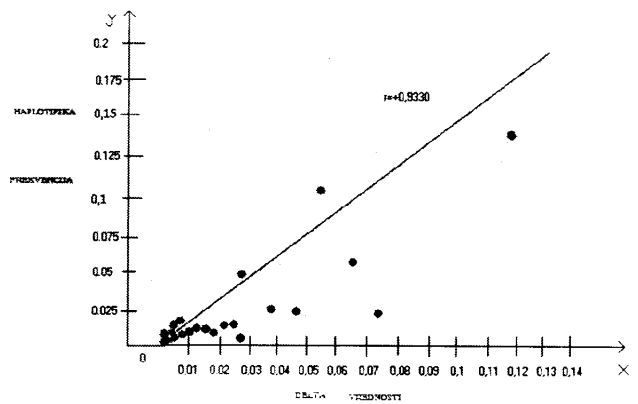
Tabela 3. Zastupljenost haplotipova sa značajnim Δ vrednostima u populaciji bolesnika

Table 3. Participation of haplotypes with significant Δ values in the population of patients

Haplotip	Zastupljenost jednog haplotipa (a)	Prosečan broj potrebnih donora (a)/Average number of necessary donors (a)	Zastupljenost oba haplotipa (b)	Prosečan broj potrebnih donora (b)/Average number of necessary donors (b)
Haplotype	One haplotype (a)	(a)	Both haplotypes (b)	(b)
III A2B5	27 13,5%	1576,3	3 1,5%	183,6
V A1B8	28 14%	2932,6	5 2,5%	717,7
IV A3B35	17 8,5%	2566,6	2 1%	398,3
I A2B12	17 8,5%	991,6	4 2%	480,6
VII				
A10B16	14 7%	6646,5	4 2%	403,5
II A2B15	7 3%	1387,5	1 0,5%	861,3
VI A3B7	7 3%	4189,1	2 1%	717,7

(a) Zastupljenost samo jednog haplotipa sa značajnim Δ vrednostima/The percentage of one haplotype with significant Δ values

(b) Zastupljenost oba haplotipa sa značajnim Δ vrednostima/The percentage of both haplotypes with significant Δ values



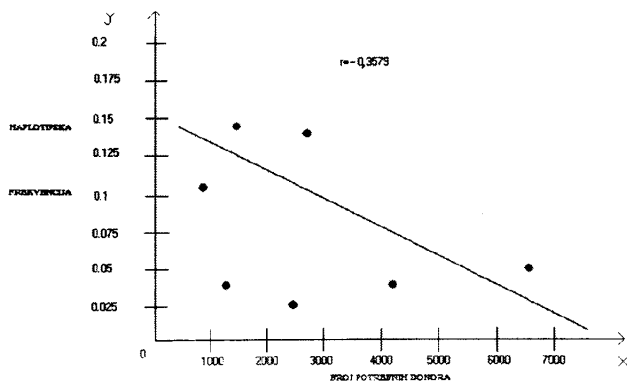
Grafikon 2. Koeficijent korelacije između frekvencija haplotipova sa značajnim Δ vrednostima i njihovih Δ vrednosti

Graph 2. Correlation coefficient between haplotype frequencies with significant Δ values and their values

Vrednost korelacionog koeficijenta između haplotipskih frekvencija i njihovih Δ vrednosti je $r=+0,9330$, što ukazuje na pozitivnu korelaciju između ispitivanih varijabli i pokazuje da su više haplotipske frekvencije u korelaciji sa višim vrednostima. Značajnost korelacionog koeficijenta je $t=11,8$, što u poređenju sa graničnom vrednosti od 2,08, stepenom slobode $V=21$ nivoom značajnosti $p=0,05$, predstavlja statistički značajnu vrednost.

Korelacioni koeficijent između haplotipskih frekvencija sa značajnim Δ vrednostima i prosečnog broja donora potrebnih za pretraživanje za bolesnike koji poseduju takve haplotipove prikazan je na Grafikonu 3.

Vrednost koeficijenta korelacije između haplotipskih frekvencija i prosečnog broja donora potrebnih za pretraživanje je $r=-0,3579$, što ukazuje na negativnu korelaciju između ispitivanih varijabli i pokazuje da su više haplotipske frekvencije u



Grafikon 3. Koeficijent korelacije između frekvencija haplotipova sa značajnim Δ vrednostima i prosečnog broja potrebnih donora za pretraživanje za bolesnike koji poseduju takve haplotipove

Graph 3. Correlation coefficient between haplotype frequencies of haplotypes with significant Δ values and average number of necessary donors for finding patients with that haplotype korelaciji sa nižim brojem potrebnih donora za pretraživanje.

Diskusija

Postojanje haplotipova sa ispoljavanjem fenomena neravnoteže vezivanja alela i značajnim vrednostima ima veliki značaj u alogenoj transplantaciji MČH zahvaljujući činjenici da su HLA haplotipovi sa značajnim Δ vrednostima ujedno i najučestaliji haplotipovi. Mnoge studije u kojima je ispitivana verovatnoća nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora pokazale su da bolesnici koji poseduju haplotipove sa značajnim Δ vrednostima imaju veću verovatnoću nalaženja HLA identičnih donora u odnosu na druge bolesnike [4,8,22-24]. Ispitivanje prisutnosti i frekvencija HLA haplotipova sa značajnim vrednostima kod bolesnika populacije Vojvodine pokazala su najvišu frekvenciju kod A1B8, A2B5, A10B16 i A2B12 haplotipova, što je u skladu sa rezultatima predhodnih studija [8,19-22,24]. U našoj studiji, 138 od 200 ispitivanih bolesnika poseduje jedan ili dva haplotipa sa značajnim vrednostima: 117 (58,5%) poseduje jedan i 21 (10,5%) dva takva haplotipa. Najučestaliji haplotip kod ispitivanih bolesnika je A1B8 (prisutan kod 28 bolesnika), zatim A2B5 (prisutan kod 27 bolesnika), zatim A2B12 i A3B35 (prisutan kod 17 bolesnika), zatim A10B16 (prisutan kod 14 bolesnika) a zatim i A2B15 i A3B7 (prisutni kod 7 bolesnika). Prema našim rezultatima, uticaj fenomena neravnoteže vezivanja alela u HLA sistemu na verovatnoću nalaženja nesrodnih donora je uočljiv zbog potrebe pretraživanja većeg broja nesrodnih donora za bolesnike koji ne poseduju nijedan haplotip sa značaj-

nim Δ vrednostima u poređenju sa bolesnicima koji poseduju jedan, a naročito oba takva haplotipa (Tabela 3). Slični rezultati su predstavljeni u prethodnim studijama [8,23]. Rezultati ispitivanja korelacionog koeficijenta između haplotipskih frekvencija i Δ vrednosti istih haplotipova, pokazali su uticaj fenomena neravnoteže vezivanja alela na verovatnoću nalaženja HLA identičnih nesrodnih donora, dobijanjem pozitivne vrednosti $r=+0,933$, koja ukazuje na pozitivnu korelaciju između ispitivanih varijabli, tj. frekvencija haplotipova i njihovih Δ vrednosti. Stoga su više Δ vrednosti u korelaciji sa višim haplotipskim frekvencijama dok je značajnost koeficijenta korelacije ili t vrednost 11,8, što u odnosu na graničnu vrednost od 2,08, uz stepen slobode $V=21$ i nivo od $p=0,05$ predstavlja signifikantnu vrednost. Drugi koeficijent korelacije izračunavan je sa ciljem ispitivanja postojanja korelacije između haplotipskih frekvencija i prosečnog broja potrebnih donora za pretraživanje. Dobijena vrednost r sa negativnim predznakom (-0,3579), ukazuje na negativnu korelaciju između ispitivanih varijabli: više haplotipske frekvencije su u korelaciji sa nižim prosečnim brojem potrebnih donora. Prikaz broja potrebnih nesrodnih donora MČH za 200 bolesnika populacije Vojvodine daje osnov za procenu ukupnog broja potrebnih donora u registru koji bi bio relativno mali, budući da je baziran na podacima vezanim samo za A i B lokuse. Ukoliko bi izračunavanje potrebnih donora obuhvatilo podudarnost u svim HLA lokusima, registar nesrodnih donora bio bi znatno veći, sa verovatnim brojem donora većim od 1 milion. Prikazane formule za izračunavanje verovatnoće nalaženja HLA identičnih donora obezbeđuju informaciju o nesrodnim donorima podudarnim bolesnicima u pogledu seroloških podtipova HLA sistema. Takođe, prikazana metodologija može biti primenjena i u izračunavanjima verovatnoće nalaženja genotipski identičnih donora što podrazumeva upotrebu HLA genskih frekvencija defini-sanih molekulskim tehnikama.

Zaključak

HLA haplotipovi sa visokim frekvencijama, prema našim rezultatima, pripadaju grupi haplotipova sa ispoljenim fenomenom neravnoteže vezivanja alela i značajnim Δ vrednostima. Naši rezultati potvrđuju postojanje korelacije između haplotipskih frekvencija i Δ vrednosti, s jedne strane, kao i između broja potrebnih donora za pretraživanje, sa druge strane. Bolesnici koji poseduju oba haplotipa sa visokom frekvencijom i ispoljenim fenomenom neravnoteže vezivanja alela u HLA sistemu imaju najveću verovatnoću nalaženja HLA identičnog nesrodnog donora.

Literatura

1. Mc Collough J, Scott EP, Halagan N, Strand RA, Mc Glave P. Effectiveness of a regional bone marrow donor program. *JAMA* 1988;259(22):3286-9.
2. Vojvodić S. HLA sistem i alogena transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u leukemijama i mijelodisplaznom sindromu (doktorska disertacija). Novi Sad: Medicinski fakultet; 2003.
3. Popović LS. Transplantacija koštane srži u akutnoj nelimfoblastnoj leukemiji: etički rizici i optimalno vreme. Novi Sad: Prometej; 1996.
4. Ghosh K, Shankarkumar U, Mohanty D. Common human leucocyte antigen haplotypes in Indians-its implication in finding unrelated compatible bone marrow donors. *Transf Med* 2002;12:43-8.
5. Ansart-Pirenne H, Dufosse F, Duval M, Cracco P, Jambou M, Perdon B, et al. Characterization of the B* 5002-Cw* 0602-DRB1*0406-DQB1*0402 haplotype: impact on the unrelated-bone marrow donor search strategy. *Tissue Antigens* 2001;57:163-6.
6. Speiser DE, Tiercy JM, Rufer N. High resolution HLA matching associated with decreased mortality after unrelated bone marrow transplantation. *Blood* 1996;87(10):4455-62.
7. Takahashi K, Juji T, Miyazaki H. Determination of an appropriate size of unrelated donor pool to be registered for HLA-matched bone marrow transplantation. *Transfusion* 1989;29(4):311-6.
8. Perdon B, Duval M, Elbou OM, Moskwa M, Jambou M, Vilmer E, et al. Common genomic HLA haplotypes contributing to successful donor search in unrelated hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:423-7.
9. Zergollern LJ. *Humana genetika*. 4. izd. Zagreb: Jugoslovenska medicinska naklada; 1991:247.
10. Vogel F, Motulsky G. *Human genetics*. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag; 1986:55-671.
11. Beatty PG, Dahlberg S, Mickelsin EM, Nisperos B, Opelz G, Martin PJ, et al. Probability of finding HLA-matched unrelated marrow donors. *Transplantation* 1988;45(4):714-8.
12. Hartl D. *Human genetics*. New York: Harper and Row; 1983:111-486.
13. Simonović R, Paunović D, Stolić I, Đokić M, Gligorić V, Tucić N. Genetička varijabilnost i neslučajne asocijacije gena koji određuju neke od eritrocitnih antigena kod stanovništva Srbije. *Bilt Transfuz* 1993;21(3):14-7.
14. Hedrick PW, Thompson G. A two-locus neutrality test: applications to humans, *E. coli* and lodgepole pine. *Genetics* 1986;112:135-56.
15. Thomson G, Klitz W. Disequilibrium pattern analysis. *Genetics* 1987;116:623-32.
16. Weir BS, Cockerham CC. Analysis of disequilibrium coefficients. In: Hill WG, Mackay TFC, eds. *Evolution and animal breeding*. Wallingford: CAB International; 1989:45-51.
17. Pasekov VP, Svirežev MJ. *Osnovi matematičke genetike*. Moskva: Nauka; 1982: 254-7.
18. Petz B. *Osnovne statističke metode*. Izdanja škole narodnog zdravlja Andrija Štampar, Zagreb 1967:111-34.
19. Vukadinović S. *Elementi teorije verovatnoće i matematičke statistike*. Beograd: Privredni pregled; 1981:12-52.
20. Zečević A. *Matematika: uvod u konačnu matematiku*. Beograd, Viša škola za primenjenu informatiku i statistiku; 1978:65-98.
21. Simonović V. *Uvod u konačnu matematiku*. Beograd: Zavod za obrazovanje administrativnih kadrova SR Srbije; 1973:58-88.
22. O'Reilly RJ, Brochstein J, Collins N, et al. Evaluation of HLA-haplotype disparate parental marrow grafts depleted of T lymphocytes by differential agglutination with a soybean lectin and E-rosette depletion for the treatment of severe combined immunodeficiency. *Vox Sang* 1986;51(Suppl 2):81-6.
23. Oudshoorn M, Cornelissen JJ, Fibbe WE, de Graeff-Meeder ER, Schreuder GM, Sintnicolaas K, et al. Problems and possible solutions in finding an unrelated bone marrow donor: results of consecutive searches for 240 Dutch patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20(12):1011-7.
24. Schipper RF, DAmario J, Bakker JT, Bakker J, van Rood JJ, Oudshoorn M. HLA gene and haplotype frequencies in Bone Marrow Donors Worldwide Registries. *Hum Immuno* 1997;52: 54-71.

Summary

Introduction

The distribution of HLA genes and haplotypes in the normal population is of considerable importance in disease susceptibility studies, population and genetic studies and tissue and organ transplantation. The HLA phenotype frequencies can be used for the estimation of the probability of finding phenotypically identical unrelated volunteer bone marrow donors. It has been presumed that patients with HLA haplotypes in strong linkage disequilibrium, have higher probability of finding HLA identical unrelated donors than others.

Material and methods

HLA gene and haplotype frequencies were calculated, as well as delta values and their significance. The implications of HLA disequilibrium phenomenon in unrelated donor search, was investigated by calculating the correlation coefficient between

Key words: Transplantation, Homologous; Tissue Donors; Alleles; Linkage Disequilibrium; Bone Marrow Transplantation

frequencies of haplotypes showing significant delta values and the linkage disequilibrium coefficient, as well as between the average number of donors necessary for research.

Results

Haplotypes showing the highest delta values are at the same time the most frequent haplotypes (A1B8:0,1188 and 0,145; A3B35:0,0722 and 0,1; A2B12:0,055 and 0,105). In patients who have both haplotypes showing significant delta values (e.g. A2B5/A3B35), the number of donors necessary for research is clearly lower than in patients who have only one given haplotype, or have no such haplotypes.

Conclusion

Our results showed that patients with HLA haplotypes showing significant delta values have a higher probability of finding HLA identical unrelated donors.

Rad je primljen 28. IV 2006.

Prihvaćen za štampu 21. VI 2006.

BIBLID.0025-8105:(2007):LX:3-4:178-182.