

HLA MOLEKÜLLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Prof. Dr. Göksal Keskin
2017-18

HLA

Human LÖKOSİT Antijen

human MHC

Hücre yüzey proteinleri

Self ve nonself ayırımında önemli

T lenfositlerine peptid yapıda
antijenleri sunarlar

HLA

- Doku uygunluk antijenlerine MHC antijenleri adı da verilir.
- Doku reddinde hedef moleküllerdir.
- Alloantijenlerdir
- Oldukça polimorfiktirler (Her MHC molekülü tek bir antijeni bağlayabilir. Antijen bağlanma bölgesi her MHC'de farklıdır)

HLA

- Hücre membranlarında yer alırlar
- İmmünoglobülin süper ailesindedirler
- Ekstrasellüler, transmembranöz ve intrasellüler kısımları bulunur
- Yapıları, fonksiyonları, yerleştikleri hücre tipine ve immün fonksiyonlarına göre 3 farklı grupta sınıflandırılırlar

HLA

- *Histocompatibility antigens*=İnsan lökosit antijenleri (HLA = human leucocyte antigens)
- HLA antijenlerini kodlayan gen bölgesi; insanda **6. kromozom kısa kolu üzerinde, sentromere yakın kesiminde** (6 ayrı lokus var)
- Bu bölgeye ***büyük doku uygunluk kompleksi gen bölgesi*** (Major Histocompatibility Complex Gene Region) denir.

MHC 3 grup gen bölgesi vardır.

- **1.Grup:** HLA Sınıf 1 antijenleri=MHC I
 - HLA- A, -B, -C, -E, -F, -G
- **2.Grup:**HLA Sınıf 2 antijenleri=MHC II
 - HLA- DP,-DQ,-DR,
- **3.Grup:**HLA Sınıf 3 antijenleri=MHC III
 - ısı şok proteinleri, TNF, C4, C2, 21-hidroksilaz ve properdin B

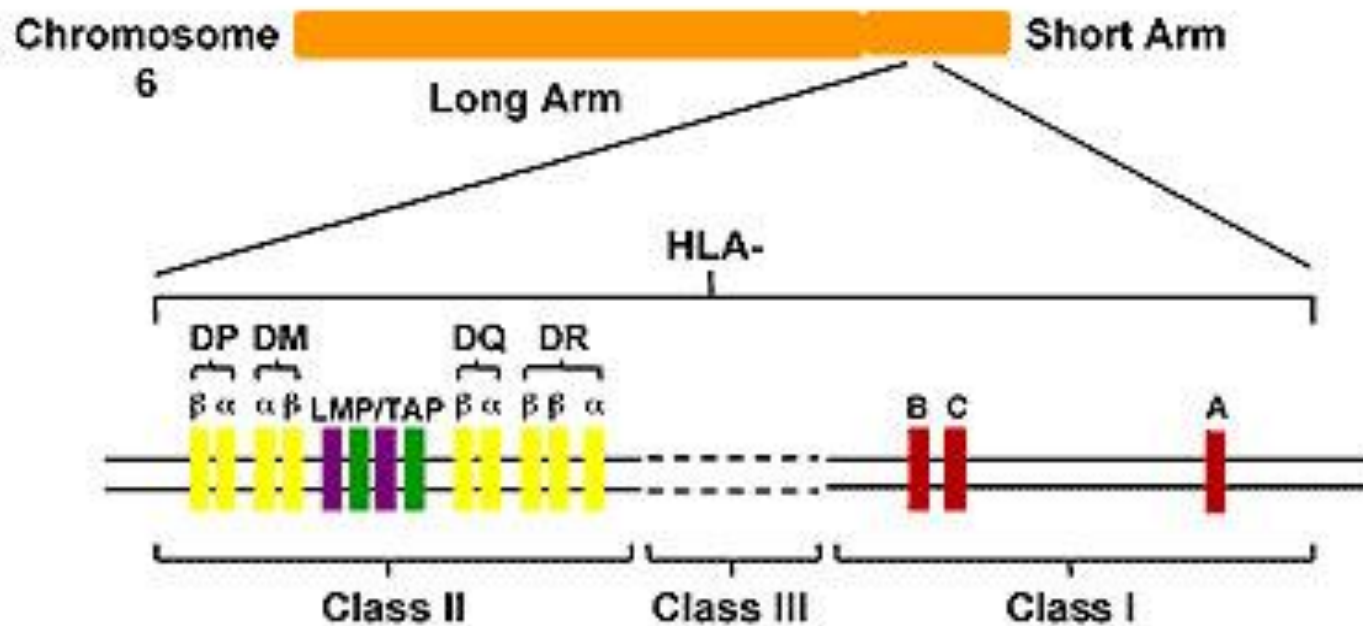
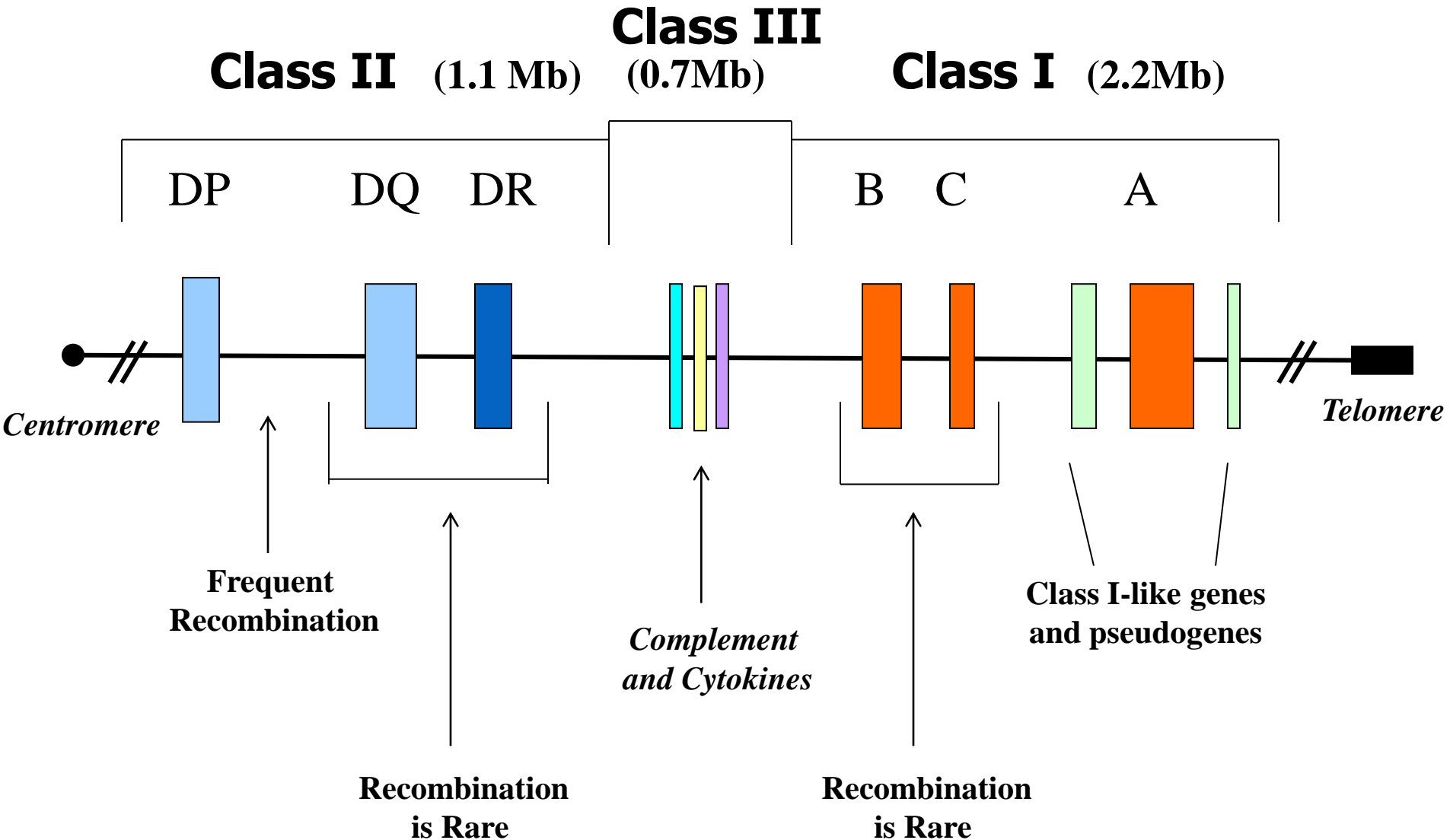


Figure 17. The major histocompatibility complex: the human leukocyte antigen (HLA) complex.

The Human Leukocyte Antigen Complex (6p21.31)



HLA Klas-3 antijenleri:

- Bu antijenleri kodlayan gen bölgesi HLA sınıf 1 ile sınıf 2 antijen bölgeleri arasındadır.
- Bu bölgede ısı şok proteinleri, TNF, C4, C2, 21-hidroksilaz ve properdin B faktörünü sentezleyen gen alt bölgeleri vardır.

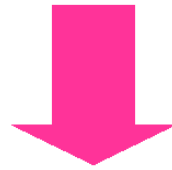
MHC molekülünü kodlayan genler

- 6.kromozom üzerinde
- MHC-1 için 3 (HLA-A,B,C), MHC-II , için 4 lokus (HLA-DP, DQ, DR, DM) vardır.
 - Diğer sınıf-II genleri; Tapazin, TAP, LMP
- Sınıf-III genleri TNF, Kompleman bileşenleri
- TNF ve Kompleman Ag işlenmesinde rol almaz
- TAP; Endojen sunumda rol alan TAP-1 ve 2 yi kodlar
- DM; Sadece Ag işlenmesinde rol alır
- LMP; Proteazomu oluşturan 2 alt üniteyi kodlar

MHC moleküllerinin peptid bağlama özellikleri

- Peptid bağlama olukları protein yapıdaki peptidleri bağlar ve T hücrelerine sunar
- Her MHC molekülü tek peptidi sunar, ancak herbiri ayrı ayrı peptidleri sunabilir
- MHC molekülleri taşıdıkları peptidleri kendi biyolojik sentezleri ve hücre içinde taşımaları esnasında elde ederler.
- Yanlızca peptid yüklü MHC hücre yüzeyinde sergilenir
- MHC molekülleri yabancı proteinler gibi bireyin kendi proteinlerinden kaynaklanan peptidleri de sunabilirler.

**T hücre tanımasının ortaya çıkması için
antijenle kompleks kurması gereken plazma-
membran proteinleri**



Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC)

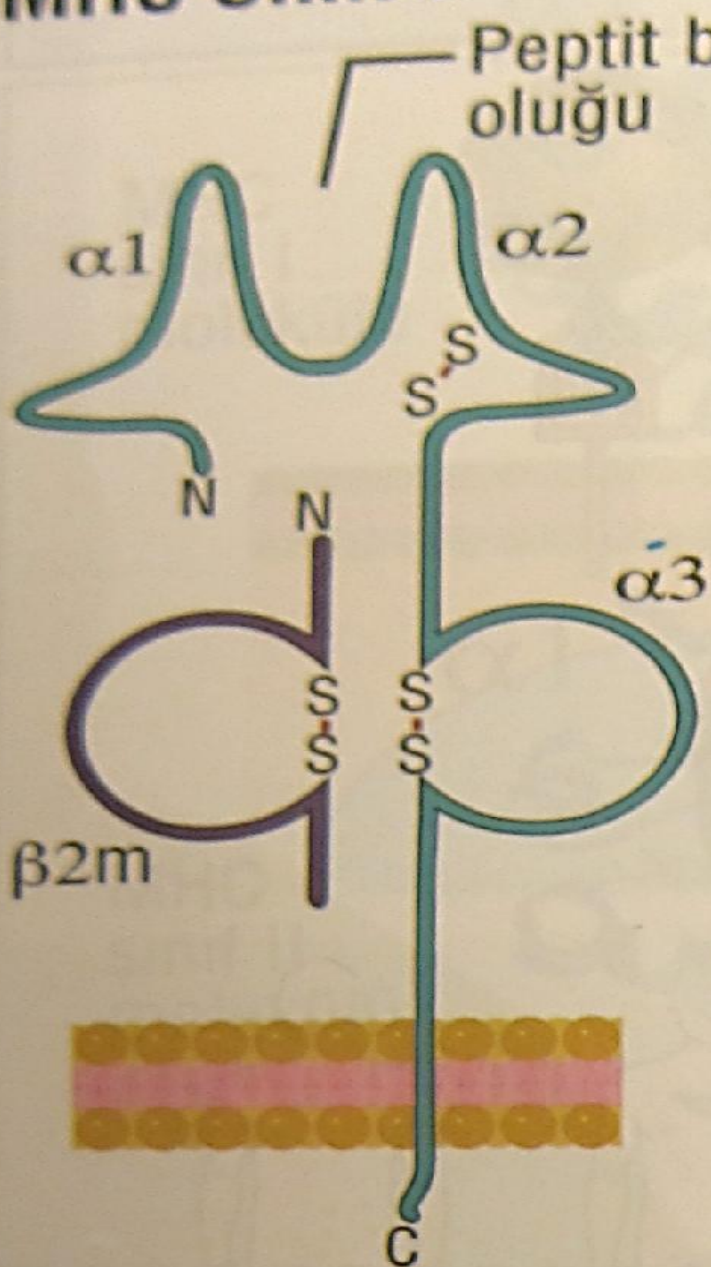
Klas I-

Klas II-

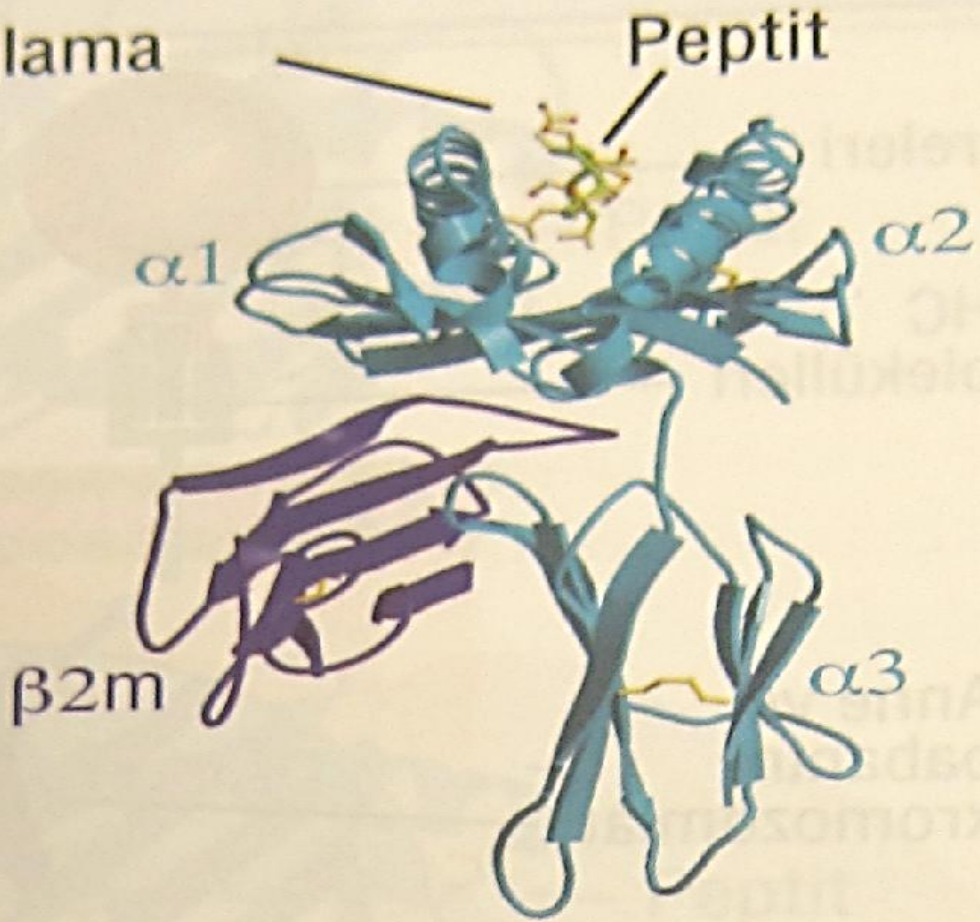
MHC Klas-I antijenleri

- Glikoprotein yapısındadırlar
- Birbirine nonkovalent olarak bağlanan 3 adet α polipeptidi ve **beta 2** mikroglobülininden oluşmuştur.
- α zinciri ile hücre membranına bağlanır
- Beta 2 mikroglobülin MHC içinde değil 15. kromozomda kodlanır. Fonksiyon için gerekli

MHC Sınıf I

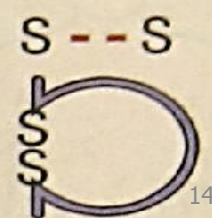


Peptit bağlama oluğu



Peptit

Disülfid bağı
Ig bükümü



- MHC klas-I—CD8 Tc hücreleri uyarır
(Bu bölgede HLA-A,B,C gen loküsleri ile)

*8-10 aa lik peptidleri bağlar

*Ag'i iki dış domain bağlar

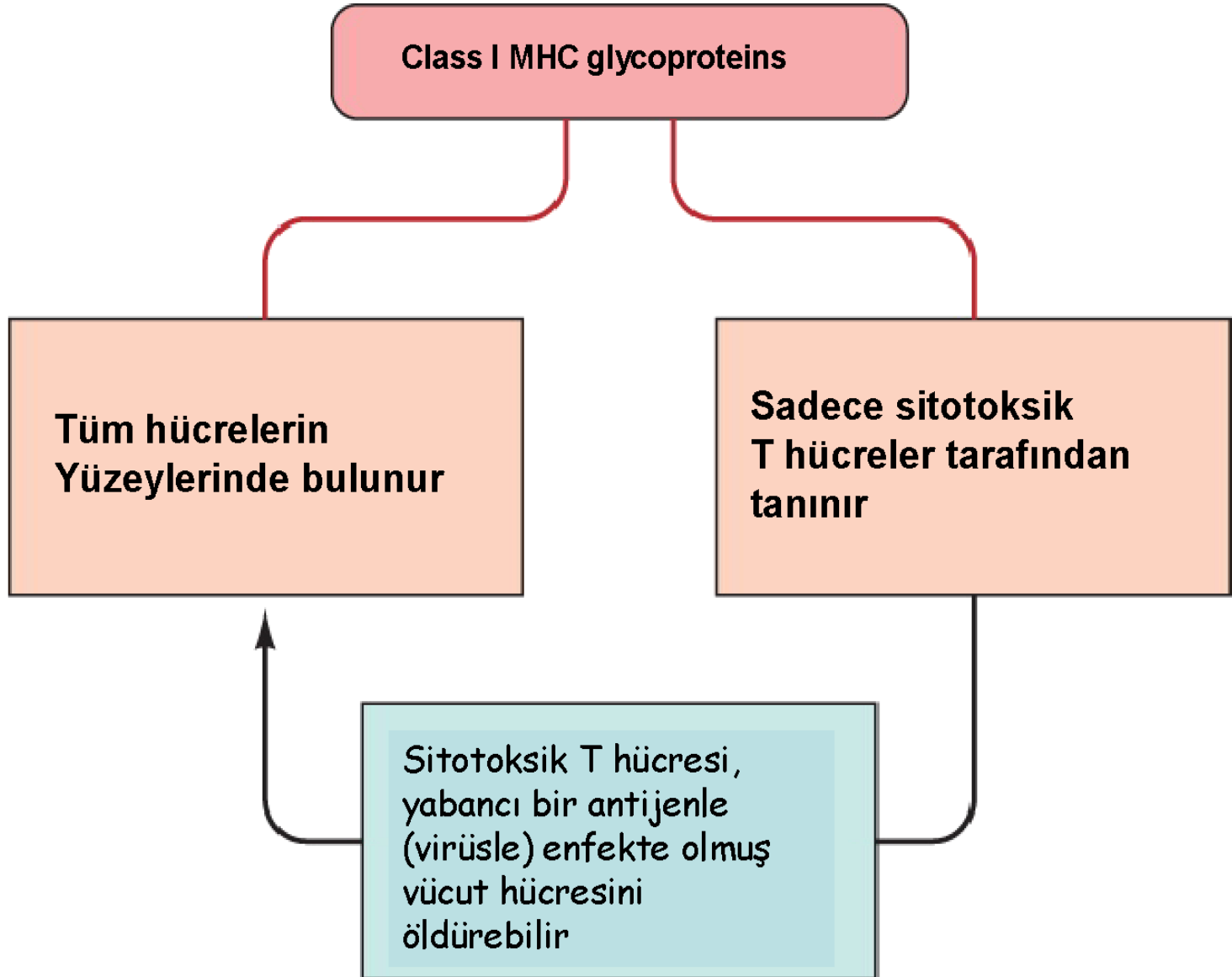
MHC Klas-I

- Lenfositlerde
- Makrofajlarda,
- Dentritik hücrelerde
- Vücutta bütün çekirdekli hücrelerin zarlarında bulunur

MHC Klas-I fonksiyonu

- Tümör hücrelerinin,
- Greftlerdeki hücrelerin,
- İçlerinde virüslerin üremiş olduğu hücrelerin,

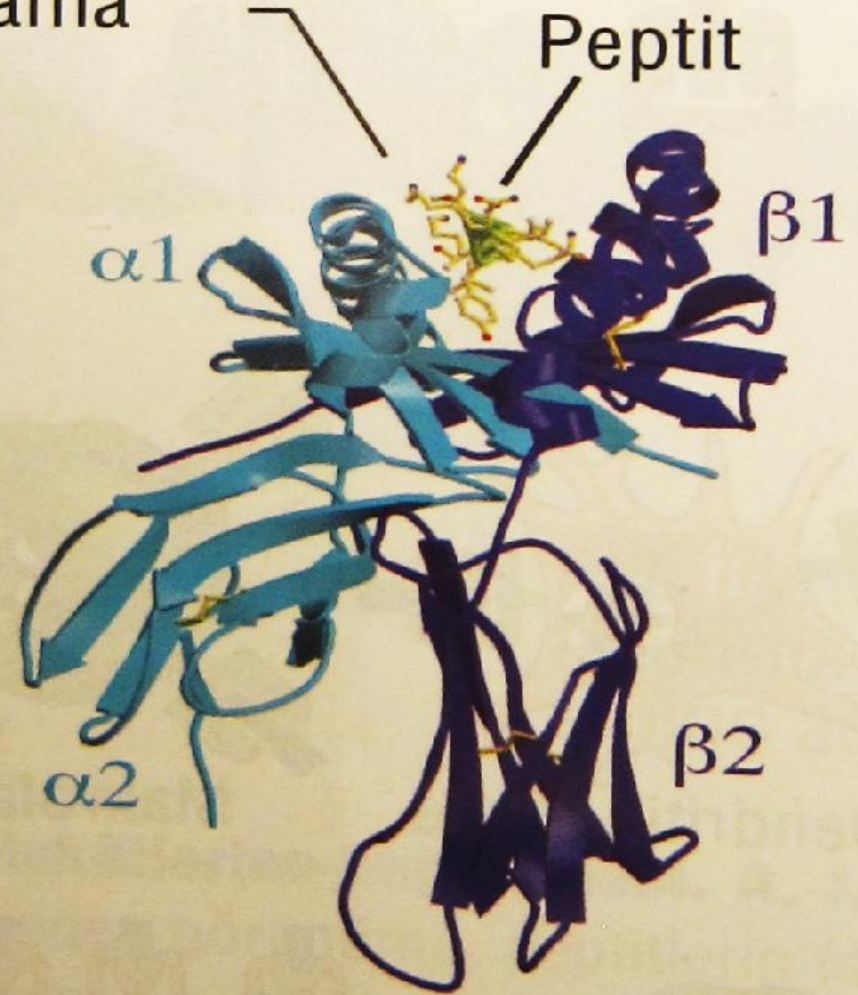
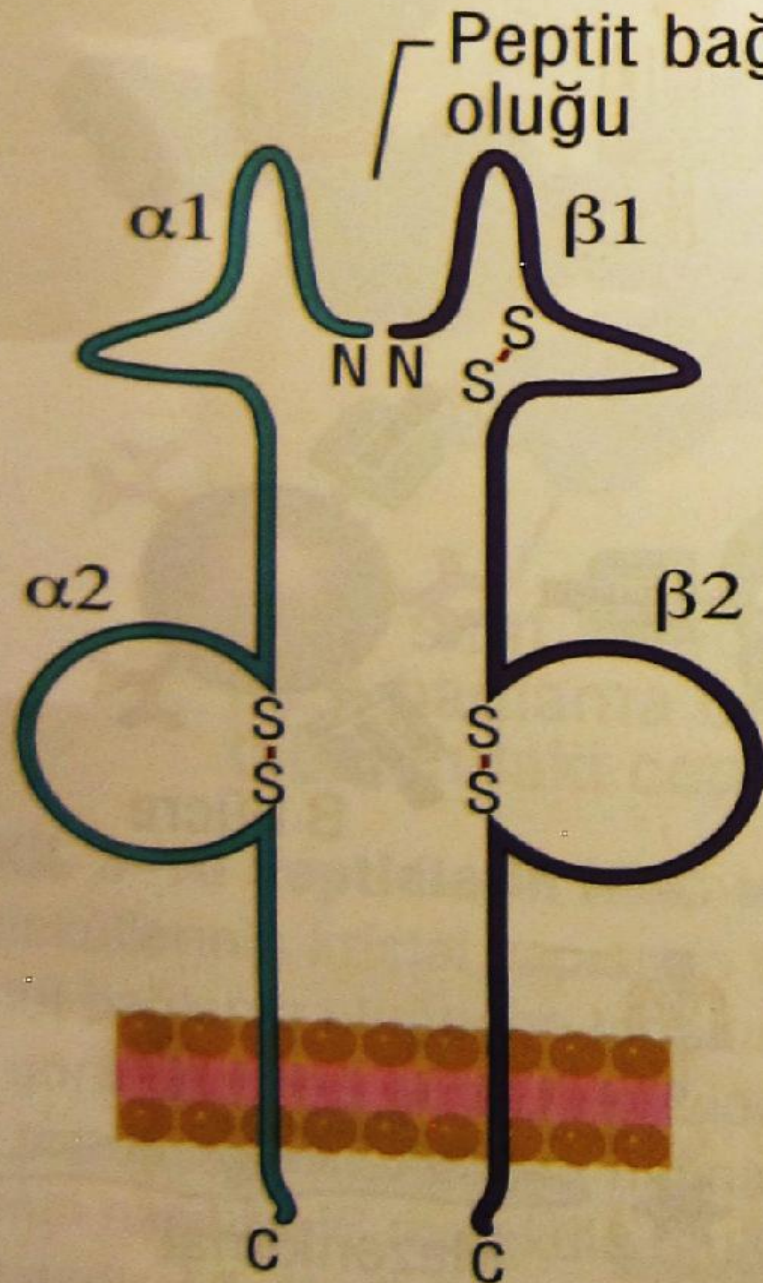
Sitotoksik T lenfositleri (Tc) tarafından tanınmaları ve yokedilmelerini sağlamaktır.



MHC Klas-2 molekülü

- α ve β polipeptidlerinden oluşmuştur (simetrik yapı),
- Her iki zincirin dış aa'leri Ag'i tanır
- CD 4+ T lenfositlerine bağlanır
- 10-20 aa'lik peptidleri bağlar
- α ve β zincirlerinin molekül ağırlıkları birbirlerine yakındır. Her iki zincir de MHC içinde kodlanır
- Ig süper ailesindedir

MHC Sınıf II



2015/1

HLA Sınıf 2 (MHC klas-II)

- Özellikle B lenfositleri,
- Makrofaj,
- Dentritik hücre,
- Endotel hücre ve
- Bazı aktif T hücrelerinde bulunur

MHC klas-II fonksiyonu

- Antijen sunulmasında dolayısıyla Makrofaj ile T lenfositlerin etkileşiminde rol oynar.
- Hücreler arası etkileşim CD4 T lenfosit ve HLA sınıf II ile sağlanır.

Class II MHC glycoproteins

Spesifik immün hücrelerin yüzeyinde bulunur (B hücreleri, dendrit hücreleri, Makrofaj ve benzeri h.)

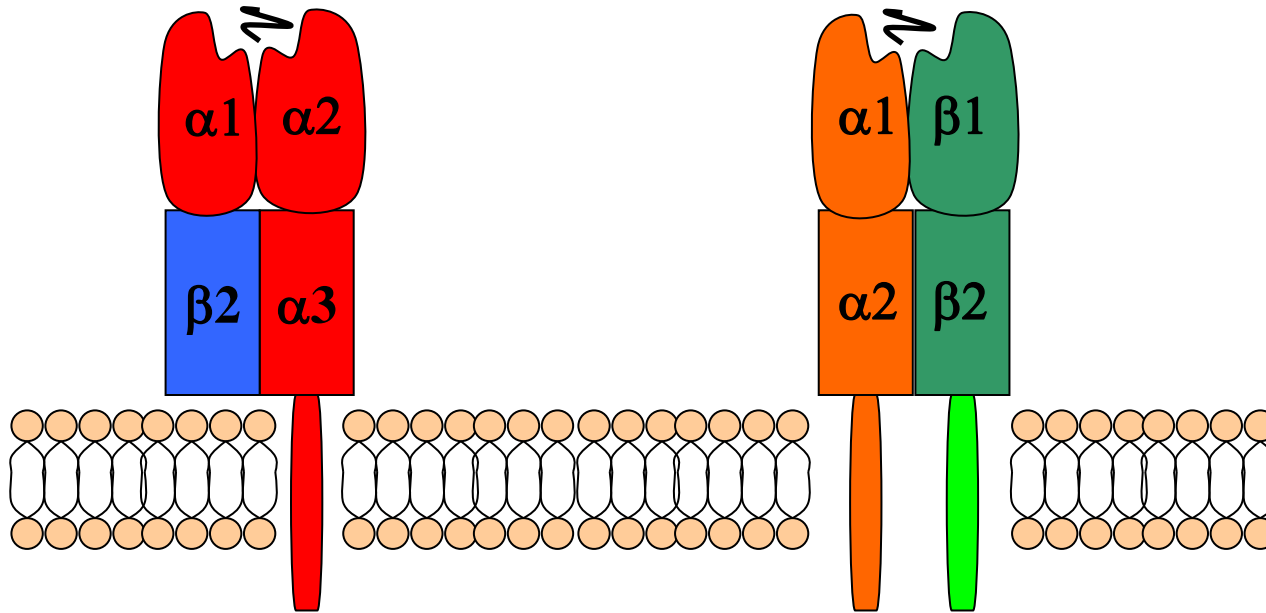
Sadece yardımcı T hücreleri tarafından tanınır

Yardımcı T hücreleri, tüm immün hücrelerin aktivitelerini artırır

HLA klas-I ve II Molekülleri

- 8-10 peptid bağlar
- Çoğu nukleuslu hücrelerde var
- Sitozoldeki endojen proteinleri bağlar ve CD8+ T lenf'e sunar

- 13-25 peptid
- APC, Mcf, B lenf. Ekzojen proteinlerden kaynaklanan peptidleri bağlar ve CD4+ T Lenfositlere sunar



Class I

Class II

Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Other antigen-presenting cells (eg Langerhans' cells)	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	-
Hepatocytes	+	-
Kidney	+	-
Brain	+	- [†]
Non-nucleated cells		
Red blood cells	-	-

Figure 3-19 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005!

DOKU UYGUNLUK ANTİJENLERİNİN ÖNEMİ

- Yabancı antijenlerin tanınması
 - bunlara karşı savunma mekanizmasının geliştirilmesi
 - hücreler arası ilişkilerin düzenlenmesinde önemli rolleri var.

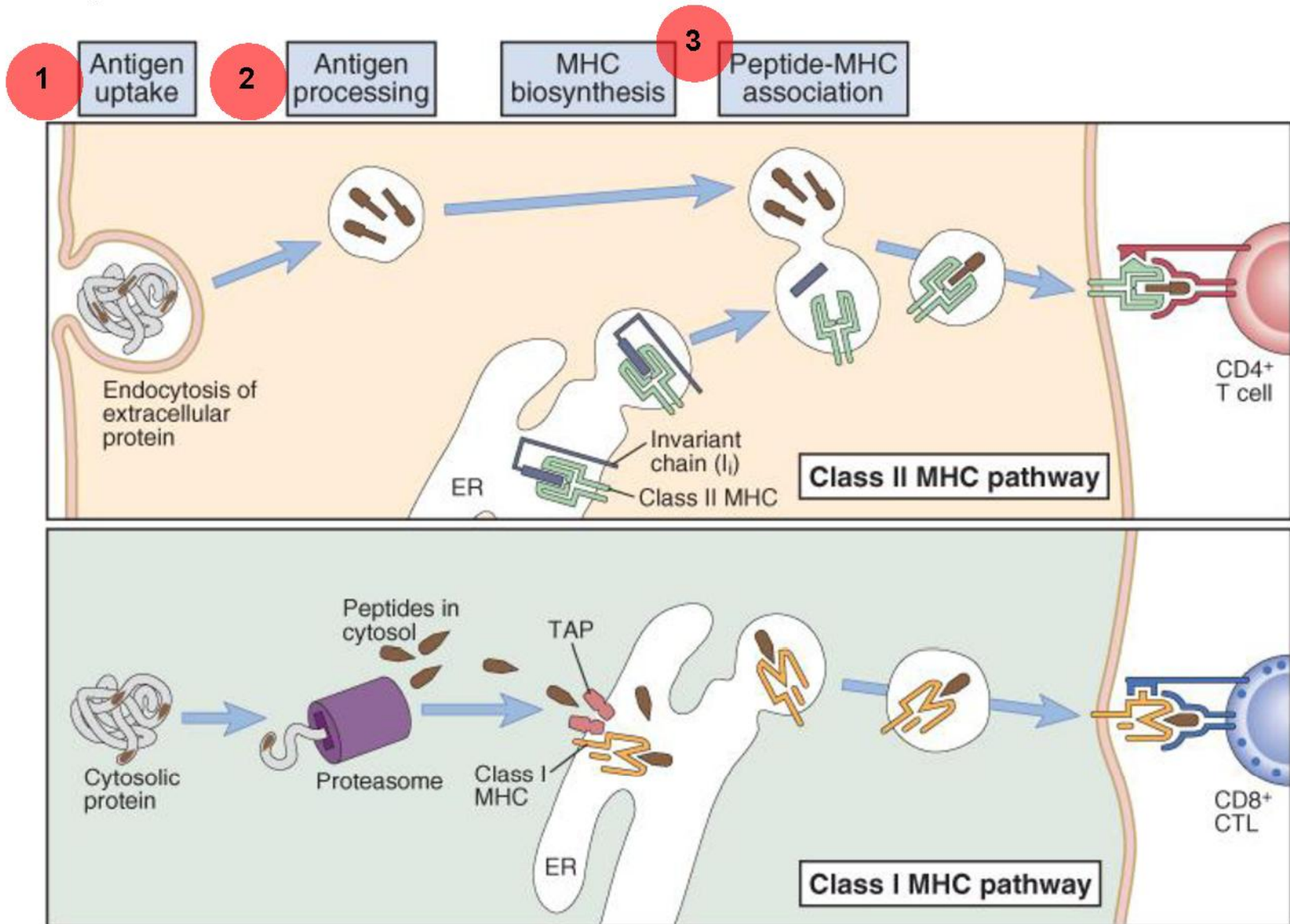
Antijenin sunulmasında MHC moleküllerinin önemi

- Endojen yol
- Ekzojen yol
- Çapraz sunum

Endojen yol (sınıf-I işleme yolu)

- Peptid parçalarının çoğu çekirdekli konak hücrelerini infekte etmiş virüs parçalarıdır.
- Bu parçalar TAP-1 ve 2 tarafından endoplazmik retikuluma taşınır.
- Bu sırada MHC-1 tapasin ile birleşir.
- Taşınan peptidler MHC-1'in alfa zincirindeki bağlanma bölgesine bağlanır.
- MHC-1+peptid bileşiği endoplazmik retikulumdan kopar ve hücre membranına yönelir. Özgül CD8+ T lenfositlerine sunulur.

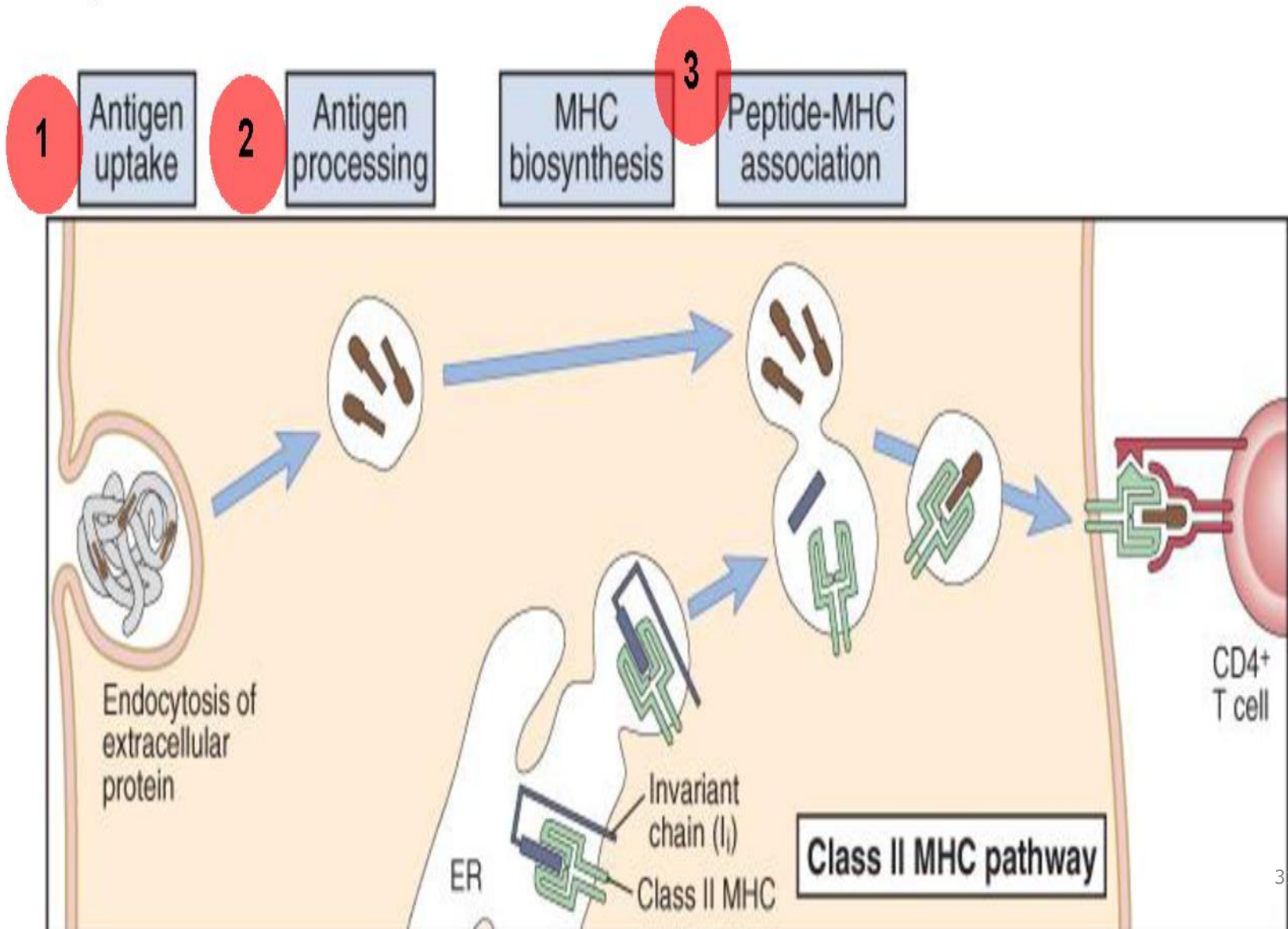
Antijenin Sunumu



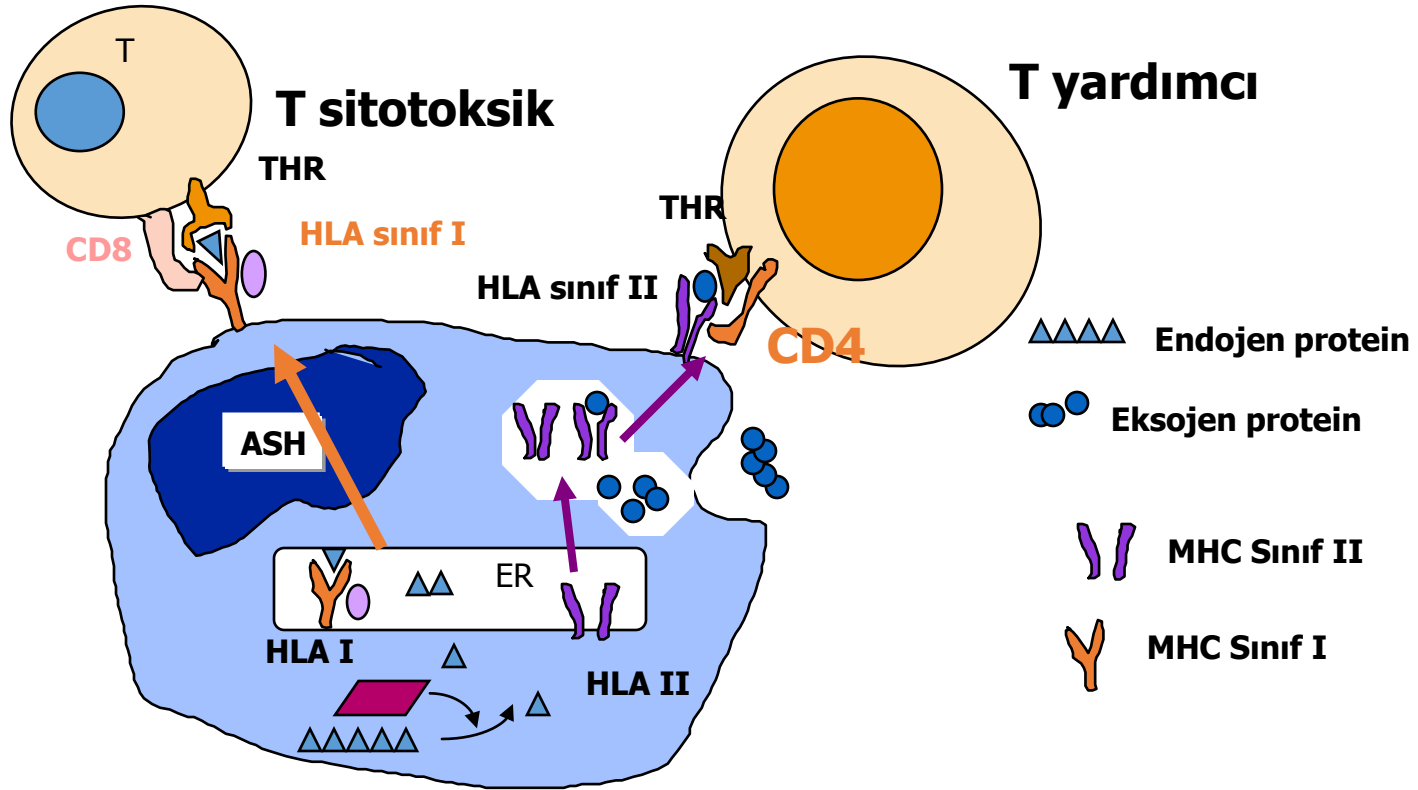
Ekzojen yol (SINIF-2 işleme yolu)

- M.O yüzey reseptörleri aracılığı ile endojen veziküllere alınır.
- Veziküllerde katepsin B gibi endopeptidazlarca 10-20 aa'lik peptidlere parçalanır.
- Bu arada Sınıf II molekülleri endoplazmik retikulumda üretilir ve bağlanma bölgesini değişmez zincir ile kapatır. Sonra bu zincir CLIP denen bir küçük bir zincire parçalanır ve endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak ayrılır.
- MHC sınıf II molekülüne bağlı HLA-DM antijenik peptid içeren vezikülle karşılaşınca CLIP'in ayrılmasını sağlar ve buraya peptidin bağlanması kolaylaşır.
- Bu kompleks hücre yüzeyine gider ve plazma membranı ile birleşir ve CD4+ T lenfositlerine sunulur

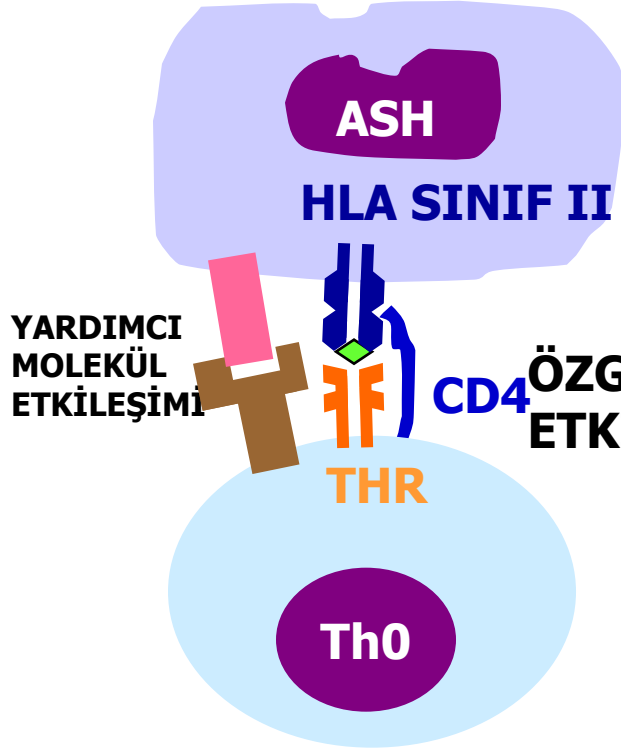
Antijenin Sunumu



ANTİJEN İŞLEME VE SUNMA



T HÜCRE AKTİVASYONU



**PRİMER
T HÜCRE UYARISI
için uygun**

HÜCRE RESEPTÖRÜ

- HLA **SINIF I** ya da **II**
- HLA ya bağılı **ANTİJENİK PEPTİT**
- **YAPIMCI MOLEKÜL ETKİLEŞİMİ**

GEREKLİ!

HLA antijenlerinin klinik kullanımı

- Organ ve doku transplantasyonunda, (genellikle HLA-A, B ve HLA- D, DR tiplendirilmesi yapılarak haploid benzerlikler araştırılır)
- Böbrek nakillerinde HLA-DR uyumu > HLA -B ve -A uyumu,
- Pankreas nakillerinde de HLA-DR uyumu önemli
- karaciğer nakillerinde HLA uyumunun önemi hakkında farklı görüşler vardır.
(HLA uyumunun graft yaşamını kısaltabiliyor
HLA-A ve -B uyumunun olumlu etkileri var?
HLA-DR uyumunun etkisi yok?)

HLA antijenlerinin klinik kullanımı

- Kalp nakillerinde de uyumsuz antijen sayısı azaldıkça graft ömrü uzuyor.
HLA-DR uyumu önemli
- Kornea nakillerinde HL-A, -B uyumu önemli, HLA-DR?
- Hematopoetik kök hücre nakillerinde hedef tam uyum gösteren bir vericinin kullanılmasıdır.

HLA antijenlerinin klinik kullanımı

- Babalık tayininde,

(kan grubu antijenleri ile birlikte kullanılır. Babada bulunmayan HLA tipinin çocukta bulunması, babalığın reddi bakımından önemlidir)

- Antropolojik araştırmalarda,
- Bazı hastalıkların tanınmasında:
 - Otoimmün hst.
 - viral hst.
 - kompleman sistemi hst.
 - nörolojik hst.
 - allerjik hst.

HLA İLE HASTALIKLAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

- Hastalıklarla ilişkili bulunan aleller daha çok Class II genlerdedir.
- HLA molekülleri virüs ve toksinler için reseptör görevi yapabilir ve hastalık meydana getirebilirler.
- HLA molekülü hastalık ajanının peptidleri için selektif olabilir ve belirli HLA molekülünü taşıyan bireylerde belirli bir ajanın oluşturduğu hastalık görülebilir.
- HLA molekülleri ile bazı ajanlar immünolojik benzer antijenik determinantlara (epitop) sahip olabilir.

HLA-otoimmün hastalıklar

- **RELATİF RİSK:** Bir hastalığı olan bireylerde aynı etnik gruptaki kontrollere göre HLA antijeninin bulunma sıklığı. Rölatif risk ne kadar yüksek ise o antijene hasta popülasyonunda o kadar sık rastlanır
 - Hastalığa yatkınlık yanısıra belli HLA tipine sahip olmak hastalığın aktivasyonunda da önemlidir (RA'de HLA DR B1 pozitif ise prognoz daha kötü)
 - Ankilozan Spondilit hastalarında HLA-B27% 90 oranında saptanmaktadır.
 - Belirli HLA antijenleri bazı romatolojik hastalıklara yatkınlık oluştururlar ve prognozda önemli olabilirler

Associations of HLA genotype with susceptibility to autoimmune disease

Disease	HLA allele	Relative risk	Sex ratio (♀:♂)
Ankylosing spondylitis	B27	87.4	0.3
Acute anterior uveitis	B27	10.04	<0.5
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9	~1
Multiple sclerosis	DR2	4.8	10
Graves' disease	DR3	3.7	4–5
Myasthenia gravis	DR3	2.5	~1
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8	10–20
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR3 and DR4	3.2	~1
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2	3
Pemphigus vulgaris	DR4	14.4	~1
Hashimoto's thyroiditis	DR5	3.2	4–5

ASSOCIATIONS BETWEEN HLA ALLELES AND RHEUMATIC DISEASE

Disease	HLA marker	RR
Ankylosing spondylitis	B27	90
Reiter's syndrome	B27	41
Psoriatic arthritis	B27	10
Inflammatory bowel disease with spondylitis	B27	10
Adult RA	DR4 Dw4 Dw14	6 6 5
Polyarticular juvenile RA	DR4	7
Pauciarticular juvenile RA	DR8 DR5 DP2.1	5 4.5 4
Juvenile dermatomyositis	DR3	4
Systemic lupus erythematosus	DR2 DR3	3 3
Sjögren's syndrome	DR3	6

- Behçet hastalığı: B51

HLA antijenlerinin tayini

- Sınıf 1

- Serolojik yöntemlerle

- Sınıf 2

- HLA -DR, DQ; serolojik,
- HLA-D; mixed Lymphocyte reaction = MLR,
- PCR
- DNA dizi analizi