

BÖLÜM 2

MHC VE ANTİJEN SUNUMU

Dilek TEZCAN¹

GİRİŞ

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri, T hücre aracılı immün yanıtının yönünü belirleyen bağışıklık sisteminin adaptif dalında çok önemli bir rol oynayan hücre yüzey molekülleridir. İnsan genomunda MHC moleküllerinin kodlanmasını sağlayan genlerin bulunduğu bölge ise majör doku uygunluk kompleksi olarak adlandırılır (1, 2). MHC ile ilgili araştırmalar 1930 yıllarına kadar uzanmaktadır. Bu moleküller, ilk kez beyaz kan hücrelerine verilen antikor tepkileriyle tanımlandığından, bunlara insan lökosit antijenleri (HLA) adı verildi. Daha sonra tüm hücrelerde bulunduğu gösterilmiş ve MHC adı verilmiştir (3, 4).

MHC-HLA GEN KOMPLEKSİ (6P21.31)

MHC lokusunun genleri, kromozom 6'nın kısa kolda bulunur. İnsan genomunun % 0.1'ini oluşturur. (3.838.986 bp, ~4Mb ve 224 gen). Bu genlerin

bulduğu lokusa MHC lokus adı verilmektedir. Yapısal, fonksiyonel ve gen ürünlerinin allo-reaktivitesine göre 3 ana lokustan meydana gelir. Sınıf I telomerik uçta, sınıf II sentromerik uçta, Sınıf III ise ikisinin arasında yer alır. MHC Sınıf II'de HLA DP, DM, DQ, DR ve transformer associated protein (TAP) moleküllerini kodlayan genler yer alır. Bunlardan HLA DP, DQ ve DR, antijen sunumundan sorumlu molekülleri kodlar (5, 6). DM, TAP1 ve 2 tarafından kodlanan moleküller ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanması sürecinde önemli roller oynarlar (7). MHC Class I'de ise başta HLA A, B ve C olmak üzere HLA E, F, G, H ve X molekülleri kodlanır. Bu bölgedeki genler tarafından kodlanan HLA A, B ve C antijenleri antijen sunumundan sorumludur (Şekil 1). Sınıf III, sitokinler (IFN (interferon), tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa), kompleman faktörleri (C4A, B, faktör B, properdin, C2), enzimler (21 hidroksilaz koenzim), lenfotoksin (LT), ısı şoku proteinleri gibi proteinleri kodlamaktadırlar. Sınıf IV MHC ise embriyolojik dönemde işlevi

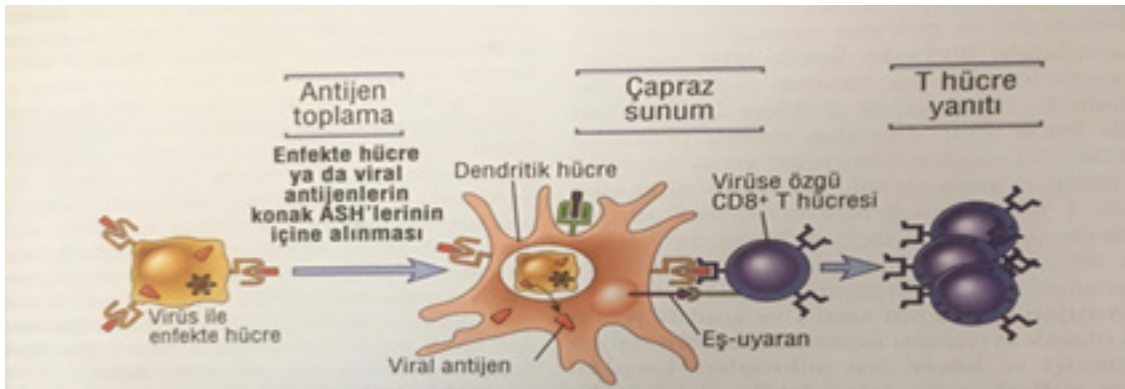
¹ Uzm. Dr., Ankara Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları AD., Romatoloji BD., dr_dilekturan@hotmail.com



Çapraz Sunum Yolları

Bununla birlikte, eksojen antijenler bazen “çapraz sunum” olarak adlandırılan bir fenomen olan MHC I molekülü ile ilişkili olarak bulunur (Şekil 6). T hücrelerinin bu şekilde hazırlanması ve eksojen olarak türetilmiş antijenlere karşı CTL tepkilerinin üretilmesi “çapraz hazırlama” olarak adlandırılır. Örnekler, allojenik nakledilen hücrelere, tümörle ilişkili antijenlere, APC’leri enfekte etmeyen virüslere ve sitozole girmeyen bakteri veya parazitlere verilen CTL yanıtlarını içerir (53). Çapraz sunum en

verimli şekilde CD141+ geleneksel dendritik hücreler ve Langerhans hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu hücreler, çoğu hücre tipinde mevcut olmayan endositik bölme ile MHC I-yükleme mekanizması arasında düzenlenmiş keşişim yollarını kullanır. Çapraz sunum yollarının ayrıntılı bir karakterizasyonunun, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve diğer patojenlerin yanı sıra tümör gibi CTL aktivitesi gerektiren hedeflere kalıcı hücresel bağışıklık sağlamak için tasarlanmış yeni nesil aşılardan geliştirilmesine yardımcı olması muhtemeldir.



Şekil 6. Enfekte hücrenin mikrobik antijenlerinin dendritik hücre tarafından çapraz sunumu (1)

SONUÇ

MHC antijenleri immün sistemin önemli yapıtaşlarıdır. Ayrıca HLA allelerindeki çeşitlilik başta otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık ya da direnç oluşturmada ve doku transplantasyon başarısında en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S. (2021). Antigen Presentation to T Lymphocytes and the Function of Major Histocompatibility Complex Molecules Abul K. Abbas (Eds.), *Cellular and Molecular Immunology* (10nd ed., pp. 123–150). Philadelphia, Saunders Elsevier.
2. Dausset J, Brecy H. Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins. *Nature*. 1957;180 (4599):1430.
3. Male D, Peebles RS, Male V. (2001). T-cell receptors and major histocompatibility complex molecules. *Immunology*. (6th ed., pp. 91-189 New York, Mosby
4. Monos DS & Robert J. Winchester. (2019). The Major His-

tocompatibility Complex. *Clinical Immunology* (pp. 79-92) Elsevier.

5. Yalcin, B. Major histocompatibility complex (MHC) molecules: their common characteristics and relations with diseases. *TURKDERM-Archives of the turkish dermatology and venerology*, 2013,47
6. Morris A, Hewitt C, Young S. The major histocompatibility complex: its genes and their roles in antigen presentation. *Mol Aspects Med*. 1994;15(5):377-503
7. Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:105-11.
8. Roth DB. (2012). T cell receptors and MHC molecules. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (Eds). *Immunology* (8nd ed., pp. 89-106). Philadelphia, Saunders Elsevier.
9. Radwan J, Babik W, Kaufman J, et al. Advances in the Evolutionary Understanding of MHC Polymorphism. *Trends Genet*. 2020;36(4):298-311.
10. Van den Elsen PJ. Expression regulation of major histocompatibility complex class II encoding genes. *Front Immunol*. 2011;2:48.
11. Kazansky DB. MHC restriction and allogeneic immune responses. *J Immunotoxicol*. 2008;5:369-84.
12. Yin L, Trenh P, Guce A, et al. Susceptibility to HLA-DM pro-



- tein is determined by a dynamic conformation of major histocompatibility complex class II molecule bound with peptide. *J Biol Chem.* 2014;289:23449-64
13. Fisetto O, Wingbermuhle S, Tampe R, et al. Molecular mechanism of peptide editing in the tapasin-MHC I complex. *Sci Rep.* 2016;6:19085
 14. Campbell EC, Antoniou AN, Powis SJ. The multi-faceted nature of HLA class I dimer molecules. *Immunol.* 2012;136:380-4.
 15. Sieker F, May A, Zacharias M. Predicting affinity and specificity of antigenic peptide binding to major histocompatibility class I molecules. *Curr Protein Pept Sci.* 2009;10:286-96.
 16. Abualrous ET, Sticht J, Freund C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and class II proteins: impact of polymorphism on antigen presentation. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:95-104.
 17. Rock KL, Reits E, Neeffjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol.* 2016 Nov;37(11):724-737.
 18. Thomas C, Tampé R. MHC I chaperone complexes shaping immunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:9-15.
 19. Thomas C, Tampé R. MHC I assembly and peptide editing chaperones, clients, and molecular plasticity in immunity. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:48-56.
 20. Zaitoua AJ, Kaur A, Raghavan M. Variations in MHC class I antigen presentation and immunopeptidome selection pathways. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-1177.
 21. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol.* 2017;8:292.
 22. de Almeida DE, Holoshitz J. MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. *Self Nonsell.* 2011 ;2(1):43-48.
 23. Margulies DH, Jiang J, Natarajan K. Structural and dynamic studies of TAPBPR and Tapasin reveal the mechanism of peptide loading of MHC-I molecules. *Curr Opin Immunol.* 2020;64:71-79.
 24. Fleischmann G, Fisetto O, Thomas C, Wieneke R, Tumulka F, Schneeweiss C, Springer S, Schäfer LV, Tampé R. Mechanistic Basis for Epitope Proofreading in the Peptide-Loading Complex. *J Immunol.* 2015;195(9):4503-13.
 25. Schulze MS, Wucherpfennig KW. The mechanism of HLA-DM induced peptide exchange in the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol.* 2012 ;24(1):105-11.
 26. de Bakker PI, Raychaudhuri S. Interrogating the major histocompatibility complex with high-throughput genomics. *Hum Mol Genet.* 2012 ;21(1):29-36.
 27. Mangalam AK, Taneja V, David CS. HLA class II molecules influence susceptibility versus protection in inflammatory diseases by determining the cytokine profile. *J Immunol.* 2013;190:513-8.
 28. Kennedy AE, Ozbek U, Dorak MT. What has GWAS done for HLA and disease associations? *Int J Immunogenet.* 2017;44(5):195-211.
 29. Bodis G., Toth V., Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Methods Mol Biol.* 2018; 1802: 11-29.
 30. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, et al. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017; 18: 76.
 31. Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2014;31:24-30.
 32. Nagy ZA. Alloreactivity: an old puzzle revisited. *Scand J Immunol.* 2012;75(5):463-70.
 33. Biragyn A, Longo DL. Neoplastic "Black Ops": cancer's subversive tactics in overcoming host defenses. *Semin Cancer Biol.* 2012;22(1):50-9.
 34. Kim A, Sadegh-Nasseri S. Determinants of immunodominance for CD4 T cells. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:9-15.
 35. Yin Y, Li Y, Mariuzza RA. Structural basis for self-recognition by autoimmune T-cell receptors. *Immunol Rev.* 2012;250(1):32-48
 36. Eisenbarth SC. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(2):89-103.
 37. Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA. How TCRs bind MHCs, peptides, and coreceptors. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:419-66.
 38. Truong HV, Sgourakis NG. Dynamics of MHC-I molecules in the antigen processing and presentation pathway. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:122-128.
 39. van Hateren A, Elliott T. The role of MHC I protein dynamics in tapasin and TAPBPR-assisted immunopeptidome editing. *Curr Opin Immunol.* 2021;70:138-143.
 40. Boyle LH, Hermann C, Boname JM, et al. Tapasin-related protein TAPBPR is an additional component of the MHC class I presentation pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 ;110(9):3465-70.
 41. Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:443-73.
 42. Kelly A, Trowsdale J. Genetics of antigen processing and presentation. *Immunogenetics.* 2019 ;71(3):161-170.
 43. Sharpe AH. Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev.* 2009;229(1):5-11.
 44. Wu H, Deng Y, Zhao M, et al. Molecular Control of Follicular Helper T cell Development and Differentiation. *Front Immunol.* 2018;9:2470.
 45. Pos W, Sethi DK, Call MJ, et al. Crystal structure of the HLA-DM-HLA-DR1 complex defines mechanisms for rapid peptide selection. *Cell.* 2012 ;151(7):1557-68.
 46. Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol.* 2015 ;34:130-6.
 47. Belizário JE, Brandão W, Rossato C, et al. Thymic and Postthymic Regulation of Naïve CD4(+) T-Cell Lineage Fates in Humans and Mice Models. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9523628.
 48. Ferrante A, Templeton M, Hoffman M, et al. The Thermod-



- ynamic Mechanism of Peptide-MHC Class II Complex Formation Is a Determinant of Susceptibility to HLA-DM. *J Immunol.* 2015;195(3):1251-61.
49. Zhou Z, Reyes-Vargas E, Escobar H, et al. Type 1 diabetes associated HLA-DQ2 and DQ8 molecules are relatively resistant to HLA-DM mediated release of invariant chain-derived CLIP peptides. *Eur J Immunol.* 2016 ;46(4):834-45.
 50. Günther S, Schlundt A, Sticht J, et al. Bidirectional binding of invariant chain peptides to an MHC class II molecule. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(51):22219-24.
 51. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(4):203-16.
 52. Jurewicz MM, Stern LJ. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics.* 2019;71(3):171-187.
 53. Blander JM. Regulation of the Cell Biology of Antigen Cross-Presentation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:717-753.