



Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi

Major histocompatibility complex (MHC) molecules: their common characteristics and relations with diseases

Başak Yalçın

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri ya da diğer adıyla insan lökosit antijenleri (HLA) T hücrelerine antijen sunup onları aktive eden ve T hücre aracılı immün yanıtın yönünü belirleyen hücre yüzey molekülleridir. Bu moleküller özgünlüğü yüksek olmayan ve self antijen-yabancı antijen ayrımı yapamayan moleküllerdir. Antijene özgün immün yanıt oluşmasında özgünlüğü oluşturan faktör MHC molekülü değil T hücrenin kendisidir. MHC molekülleri MHC I (HLA- A, B, C) ve MHC II (HLA-DP, DR, DQ) molekülleri olmak üzere iki gruba ayrılır. Bunlar yapıca birbirine çok benzer. MHC I moleküllerinin görevi virüsler, tümör antijenleri gibi intrasitoplazmik antijenleri CD8+ sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. MHC II molekülleri ise endositozla alınan bakterileri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunar. MHC molekülleri organizmanın en polimorfik genlerinin yer aldığı dev bir kompleks olan MHC'de kodlanır. Yüksek polimorfizm özelliğine ek olarak MHC genlerinin kodominant kalıtım göstermesi ve bu genlerdeki mutasyonların devam ediyor olması toplumdaki bireyler arasında immünolojik olarak yüksek düzeyde çeşitlilik oluşmasına neden olmaktadır. Bunun evrimsel olarak önemi dünya üzerindeki yaşamın kesintisiz olarak devam etmesini sağlamaktır. Ancak diğer taraftan yaratılan bu immünolojik çeşitlilik bireyler arasında enfeksiyonlarla mücadelede ve otoimmün- alerjik hastalıklara yatkınlıkta önemli farklar oluşmasına neden olmaktadır. Bu makalede MHC moleküllerinin yapısı, fonksiyonları ve hastalıklarla olan ilişkisini belirleyen ana mekanizmalar üzerinde durulmuştur. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 12-7)

Anahtar Kelime: MHC, major doku uygunluk kompleksi molekülleri, HLA, antijen sunumu

Summary

Major histocompatibility complex (MHC) molecules or human leukocyte antigens (HLA) are the cell surface molecules responsible from antigen presentation and activation of T cells. At the same time MHC molecules determine direction of T cell response. Unlike T cells, antigen specificity of MHC molecules is not high and they can not differentiate self and non-self antigens from each other. MHC molecules are classified as MHC I (HLA- A, B, C) and MHC II (HLA-DP, DR, DQ) molecules which are structurally similar. MHC I molecules present intracellular antigens such as viruses and tumor antigens to CD8+ cytotoxic T cells and MHC II molecules present endocytosed bacterial antigens to CD4+ helper T cells. MHC molecules are encoded by the highly polymorphic genes in a giant locus called MHC. In addition to high polymorphism in MHC genes, they are also characterized by having continuous mutations and codominant expression pattern to increase the diversity among individuals. In evolutionary context, immunologic diversity is important for an uninterrupted life on the Earth. However this diversity causes vast differences among the people in terms of their responses to infections and tendency to have autoimmune and allergic diseases. In this article, structural and functional features of MHC molecules and their common roles in disease formation are discussed. (Türkderm 2013; 47: Suppl 1: 12-7)

Key Words: MHC, major histocompatibility complex molecules, HLA, antigen presentation

Giriş

Majör doku uygunluk kompleksive molekülleri

Kazanılmış bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerinde birisi olan T hücrelerinin protein yapıdaki antijene karşı oluşturacağı özgün yanıtın gerçekleşebilmesi için bu antijenin antijen

sunan hücreler (antigen presenting cells, APC) tarafından alınması, işlenmesi ve yüzeylerinde bulunan bazı moleküllere bağlanarak T hücrelerine sunulması gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan yüzey molekülleri majör doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex; MHC) molekülleridir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Başak Yalçın, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 324 15 55 E-posta: yalcinbasak@yahoo.com

Türkderm-Deri Hastalıklar ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



İnsan genomunda MHC moleküllerinin kodlanmasını sağlayan genlerin bulunduğu bölge ise majör doku uygunluk kompleksi olarak adlandırılır¹.

Tarihçe

Majör doku uygunluk kompleksinin keşfi 1940'lı yıllara kadar uzanır. Dr. George Snell ve arkadaşları genetik olarak birbirinden farklı fareler arasında yapılan deri nakillerinin rejeksiyonla sonuçlandığını, ancak sinjeneik (genetik olarak birbirinin aynı) fareler arasında yapılan deri nakillerinin başarılı olduğunu göstermişlerdir. Bu farelerin genomları incelendiğinde ise farklılığın genomda bulunan dev bir gen kompleksinden kaynaklandığını bulmuş ve bunları doku kabul ve rejeksiyonundan sorumlu olmaları nedeniyle doku uygunluk genleri (*histocompatibility genes*) olarak adlandırmışlardır. Araştırmacılar o dönemde buldukları bu gen kompleksinin yalnızca transplantasyon gibi fizyolojik olmayan bir olay için ayrılmış olabileceğini kabul etmemiş ancak gerçek fonksiyonunu da tam olarak açıklayamamışlardır. Daha sonraki yıllarda ise Dr. Snell ve arkadaşları farelerde buldukları bu dev gen kompleksinin insanda da mevcut olduğunu göstermiş ve buna da majör doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility complex: MHC) adının vermişlerdir. Bu bölgede bulunan genler tarafından kodlanan moleküller ise insan lökosit antijenleri (human leukocyte antigen; HLA) olarak adlandırılmıştır². Benzer şekilde 1970'li yıllarda Dr. Mc Dewitt ve arkadaşları da yaptıkları araştırmalarda aynı gen kompleksine ulaşmış ve immün yanıtın sorumlu olduğunu düşündükleri bu genlere immün yanıt genleri (immune response genes; IR) adını vermişlerdir³. İlk çalışmalardan yaklaşık 35-40 yıl sonra Dr. Snell ve ekibi MHC ve MHC moleküllerinin gerçek fonksiyonlarını tam olarak tanımlamış ve bu buluşları ile 1980 yılında Nobel Tıp ödülünü almaya hak kazanmışlardır⁴.

MHC

İnsanda 6. kromozomun kısa kolunda yerleşen yaklaşık 4000 kilobazlık dev bir gen kompleksidir. Bu genler tüm insan genomunun %0,1'ini ve fonksiyonu tanımlanmış genlerin de %0,6'sını oluştururlar. Görevleri MHC moleküllerini ya da tarihsel adıyla HLA antijenlerini kodlamaktır⁵. MHC üç ana lokustan meydana gelir. Bunlar sentromerden telomere doğru MHC Class II, MHC Class III ve MHC Class I lokuslarıdır. MHC Class II'de HLA DP, DM, DQ, DR ve TAP moleküllerini kodlayan genler yer alır. Bunlardan HLA DP, DQ ve DR, antijen sunumundan sorumlu molekülleri kodlar⁶. DM, TAP1 ve 2 tarafından kodlanan moleküller ise antijenin işlenmesi ve sunuma hazırlanması sürecinde önemli roller oynarlar⁷. 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. Diğerlerinin görevleri ise tam olarak bilinmemekle birlikte doğal öldürücü hücrelerin (NK) fonksiyonlarında rol aldıkları düşünülmektedir. MHC Class III bölgesinde ise HLA molekülleri kodlanmaz, ancak inflamasyonda son derece önemli olan Tumor necrosis factor (TNF), kompleman 2 ve 4 (C2, 4), ısı şok proteini-70 (HSP-70) ve lenfotoksin (LT) kodlanır^{5,6,7}. MHC, organizmanın en polimorfik genlerinin bulunduğu bölgedir. İnsanda 2010 yılı itibarıyla 4400 farklı HLA aleli olduğu bildirilmiştir. Bu sayı yeni HLA alellerinin keşfedilmesi ile her geçen gün artmaya devam etmektedir⁸. Buna ek olarak nokta mutasyonları, gen dönüşümleri ve parça değişimleri gibi

yöntemlerle MHC genlerinde yeni polimorfizmler oluşmakta ve her geçen gün MHC genlerindeki çeşitlilik artmaya devam etmektedir. MHC Class III lokusu da diğer iki lokus gibi yüksek polimorfizme sahip genlerden oluşur⁹. MHC genlerinin polimorfik olmaları dışında diğer önemli bir özellikleri de kodominant olarak eksprese edilmeleridir. Yani normalde bir bireye anneden ve babadan geçen genlerden yalnızca bir tanesi aktif olarak molekül kodlar, diğeri ise susturulur. MHC'de ise durum farklıdır, hem anneden hem de babadan geçen genlerin tamamı kodlama yapar, böylece fenotipik olarak iki ebeveynden geçen genlere ait moleküller aynı kişide üretilir ve eksprese olur¹⁰.

MHC genlerinde çok sayıda farklı alel olmasının ve bunların yüksek polimorfizm ve kodominant ekspresyon özellikleri göstermelerinin ana nedeni ürettikleri MHC moleküllerindeki çeşitliliği artırmaktır. Bu şekilde bireyler immünolojik olarak birbirlerinden tamamen farklı hale getirilmiş ve tüm dünyayı etkileyebilecek muhtemel bir ölümcül enfeksiyon epidemisi olması durumunda bile yaşamaya devam edecek bazı bireylerin olması garanti altına alınmıştır^{1,9}.

MHC molekülleri (HLA antijenleri)

MHC molekülleri, insanda ilk kez lökositlerin yüzeyinde gösterildiği için insan lökosit antijenleri (human leukocyte antigen; HLA) olarak adlandırılmıştır. Ancak daha sonraları MHC I moleküllerinin tüm nükleuslu hücrelerde bulunduğu, MHC II moleküllerinin ise makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve bazı özel şartlar sağlandığında endotelde de eksprese olduğu gösterilmiştir. MHC molekülleri bu hücrelerin yüzeyinde self antijenlere bağlı olarak sabit şekilde eksprese olurlar^{1,11}. Ancak yabancı bir antijen organizmaya girdiğinde aktif hale geçen doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin sitokinleri (örneğin: interferonlar, TNF) sayesinde bunların ekspresyonu belirgin olarak artar¹². MHC I ve MHC II molekülleri yapıca birbirine çok benzer; ekstraselüler, transmembranöz ve intraselüler parçalardan oluşur. Ekstraselüler bölümde peptid bağlayan bir yarı ve immünoglobulin benzeri yapılar vardır. Transmembranöz bölge hidrofobiktir. Bunu takip eden intraselüler bölge ise az sayıda aminoasitten oluşan kısa bir segmenttir¹¹. MHC moleküllerine bağlanan peptidlerin geri ayrılma süreleri oldukça uzundur. Bunun nedeni T hücresinin aktive olabilmesi için gerek duyulan süreyi sağlamaktır¹².

MHC I molekülleri: HLA A, B ve C antijenleri

MHCI molekülleri birbirine kovalen olmayan bağlarla bağlı bir α (44-47 kD) ve bir β 2 mikroglobulin (12 kD) zincirinden oluşur. Polimorfik özellik gösteren zincir α zinciridir. Polimorfik olmayan β 2 mikroglobulini ise MHC dışında bir bölgede bulunan genler tarafından kodlanan sabit bir zincir olup tüm MHC I moleküllerinde aynıdır. α zinciri üç yerde kıvrım yapar: α 1, α 2 ve α 3. Bunlardan α 1 ve α 2 kıvrımlarının tepesi, zincirin en polimorfik olan kısımlarıdır. Bu iki kıvrımın arasında oluşan yarı ise peptid yapıdaki antijenin MHC molekülüne bağlandığı bölgedir. Bu yarıya yalnızca 8-10 rezidüden oluşan küçük peptidler bağlanabilir. Daha büyük peptidler ise sığmaz. α 3 kıvrımı nonpolimorfiktir ve MHC molekülünün T hücre koreseptörlerinden birisi olan CD8'e bağlanma bölgesidir. MHC I molekülünün α zinciri bir transmembranöz parça ile hücre yüzeyine bağlıdır, intraselüler olarak ise oldukça küçük bir uzantısı vardır. β 2 mikroglobulin zincirinin ise hücre membranına direkt

bağlantısı yoktur. $\beta 2$ mikroglobulin, α zinciri ile non kovalent bağlarla bağlanır ve görevi MHC ile antijenin bağlantısını güçlendirmek ve stabilize etmektir (Şekil 1). Bir bireyde anne ve babadan geçen toplam 6 adet farklı MHC I molekülü vardır^{1,12,13}. MHC I moleküllerinin ana görevi intrasitoplazmik yerleşim gösteren yabancı antijenleri CD8+ sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. İntrasitoplazmik olarak yerleşen antijenler tümör antijenleri ve virüslerdir. Başlangıçta, intrasitoplazmik antijeni içeren bu hücreler APC tarafından internalize edilip işlenir ve yüzeylerinde bulunan MHC I ve II molekülleri aracılığıyla komşu lenf bezlerindeki naïve T hücrelerine sunulur. Bu sunum sırasında asıl olarak antijene özgün CD8+ sitotoksik T hücre klonu ve bir miktar da CD4+ yardımcı T hücre klonu aktive ve proliferasyon olur. Buna çarpraz sunum denir. Daha sonraki aşamada ise efektör hale gelen CD8+ sitotoksik T hücreleri antijenin asıl olarak bulunduğu bölgeye gider ve ilgili antijeni yüzeyindeki MHC I molekülleri ile eksprese eden hücreleri tespit edip bunları içindeki antijenle birlikte öldürür¹⁴.

MHC II molekülleri: HLA-DP, DQ ve DR antijenleri

MHC II molekülleri birbirine non-kovalen bağlarla bağlı polimorfik bir α (32-34 kD) ve polimorfik bir β (29-32kD) zincirden oluşur. Bu zincirlerin her biri $\alpha 1$, $\beta 1$ ve $\alpha 2$, $\beta 2$ olacak şekilde iki bölgede kıvrım yapar. $\alpha 1$ ve $\beta 1$ kıvrımlarının tepe noktası molekülün en polimorfik kısmıdır ve bunların arasında oluşan yarık antijenin bağlandığı bölgedir. Antijen bağlanma yarığı aynı zamanda α ve β zincirlerinin birbiri ile non kovalen olarak bağlandığı bölgedir ve bu bölge MHC I molekülüne göre daha esneklerdir. Bu nedenle 10-30 rezidüden oluşan daha büyük peptidler bu yarığa sığabilir. $\alpha 2$ kıvrımı MHC ile antijenin bağlantısını güçlendirir ve stabilize eder. $\beta 2$ kıvrımı ise MHC molekülünün T hücre koresseptörü olan CD4'e bağlanma bölgesidir (Şekil 2). Bir kişide anne ve babadan geçen toplam 10-20 adet farklı MHCII molekülü vardır. MHC II moleküllerinin görevi fagositozla internalize edilen bakterileri CD4+ yardımcı T hücrelerine sunmaktır^{1,9,14}. Başlangıçta, vücuda giren bakterilerle karşılaşan ve onları fagosite eden APC'ler antijeni işleyip yüzeylerindeki MHC II molekülleri ile komşu lenf bezinde bulunan naïve CD4+ yardımcı T hücrelerine sunarlar. Aktive ve proliferasyon olan yardımcı T hücre klonu ise efektör fonksiyonunu gerçekleştirmek üzere antijenin bulunduğu bölgeye gider ve aynı antijeni MHC II molekülleri aracılığı ile eksprese eden makrofajlar ve B hücrelerine yardımda bulunur. Antijeni sunan hücre makrofaj ise CD4+ yardımcı T hücresi onu, antijeni fagosite etmesi konusunda daha etkin bir hale getirir, B hücresi ise onu antikor üretmesi yönünde uyarır^{14,15}.

MHC moleküllerinin özellikleri ve fonksiyonları

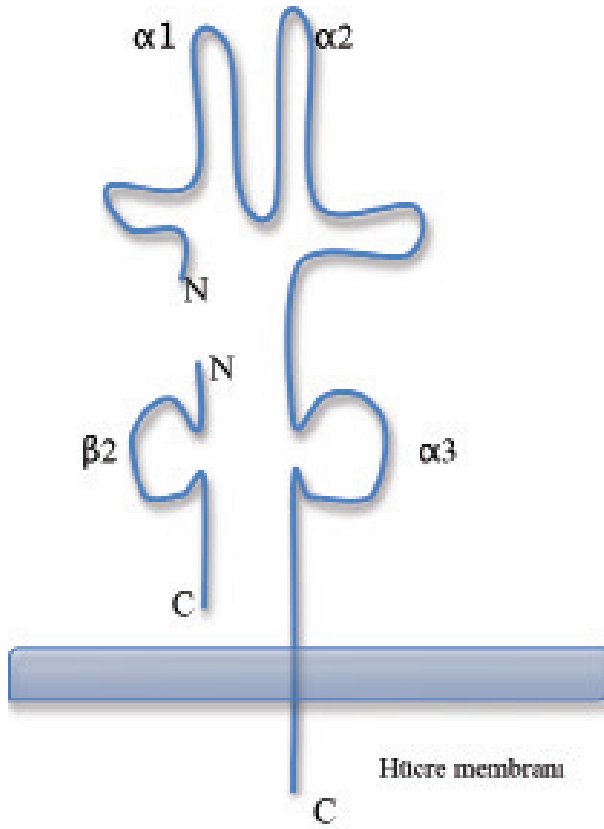
T hücreleri antijene özgünlüğü çok yüksek olan hücrelerdir. Teorik olarak doğada bulunan protein yapısındaki antijenlerin her bir peptidine özgün, farklı bir T hücre klonu olduğu kabul edilir. T hücrelerinin diğer bir önemli özelliği ise bir antijeni tanıyıp reaksiyon oluşturabilmesi için bu antijenin bazı hücreler tarafından işlenmesi ve membranlarında bulunan yüzey molekülleri aracılığıyla kendilerine sunulması gerekmektedir. İşte T hücrelerine antijen sunumunu sağlayan bu yüzey molekülleri MHC molekülleridir¹⁶. MHC molekülleri T hücre reseptörleri kadar özgün moleküller değildir. Yapıcı birbirine benzeyen farklı peptidler aynı MHC molekülüne bağlanıp sunulabilirler.

Bu sunumda özgünlüğü oluşturan T hücre reseptörünün kendisidir. Yani farklı peptidler aynı MHC molekülüne bağlanıp sunulabilir, ancak yalnızca buna özgün olan T hücre klonu aktive olup proliferasyon gösterir^{1,16}. Ayrıca MHC molekülleri kişinin kendi (self) antijenleri ile yabancı (non-self) antijenleri birbirinden ayıramaz. Antijen bağlanma yarığına yapıcı uygun olduğu sürece her antijen bağlanıp sunulabilir. Hatta normal şartlarda hücrelerin yüzeyindeki MHC moleküllerine bağlanan antijenlerin hemen tamamı self antijenlerdir. Buna rağmen organizma self antijenlere reaksiyon oluşturmaz. Çünkü self antijenlere reaksiyon oluşturabilecek T hücrelerinin hemen tamamı santral tolerans aşamasında yok edilmiştir. Kalanlar ise reaksiyon oluşturmaması için periferde sıkı bir şekilde kontrol altında tutulur^{1,17}. Yabancı bir antijen (mikrobiyal antijen) vücuda girdiğinde ise uyarılan doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi sitokinleri sayesinde hem MHC moleküllerinin hem de kostimülasyonun ekspresyonu artar. Böylece self antijenler tarafından işgal edilmemiş durumda olan kısıtlı sayıda MHC molekülüne bağlanma fırsatı bulan yabancı antijen için sayıca az gibi gözükse de etkinlik açısından güçlü bir antijen sunumu gerçekleştirilir. Bu sunum özgün T hücre yanıtı oluşturmak için yeterlidir¹⁸.

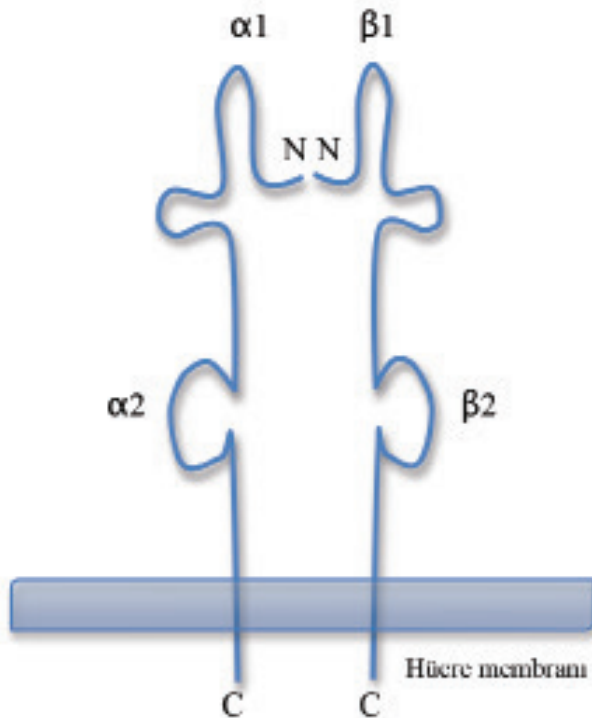
Bir antijenin T hücre yanıtı oluşturması için gerekli olan diğer bir şart ise antijenin sunulduğu MHC molekülünün organizmanın kendi MHC molekülü olmasıdır. Buna self kısıtlılık (*self restriction*) özelliği denir. Buna göre bir T hücresinin antijeni tanıyıp reaksiyon oluşturabilmesi için anahtar kilit modelinde olduğu gibi T hücre reseptörünün hem antijenin hem de MHC molekülünün yapısına fiziksel olarak uyumlu olması gerekmektedir. Bu da ancak özgün antijen ve self MHC molekülünün varlığında sağlanır¹⁹. MHC molekülleri T hücre yanıtının yönünü belirlemek açısından da önemlidir. Antijen sunumu sırasında MHC I molekülleri T hücre koresseptörlerinden CD8 ile interaksiyon oluşturur ve buna bağlı olarak da CD8+ sitotoksik T hücre yanıtı meydana gelir. Benzer şekilde MHCII molekülleri de CD4 koresseptörüne bağlanır ve sonuçta CD4+ yardımcı T hücre yanıtı oluşması sağlanır²⁰.

MHC moleküllerinin önemi ve hastalıklarla ilişkisi

Toplumda çok geniş bir MHC molekülü havuzu vardır. Bu durum daha önce de belirtildiği gibi dünya üzerindeki yaşamın herhangi bir enfeksiyöz nedenle kesintiye uğramasını engellemek içindir. Ancak yaşamsal olarak çok önemli olan bu çeşitlilik, kişiler arasında immünolojik açıdan ciddi bir farklılık oluşmasına yol açmaktadır. Buna bağlı olarak toplumdaki bireyler enfeksiyonlarla baş etmede ve otoimmün-alerjik hastalık geliştirmede birbirlerinden tamamen farklı davranabilirler²¹. Hastalıkların patogeneğinde MHC moleküllerinin rolünü araştıran bir çok çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarında bazı HLA alellerine sahip olan bireylerde belli hastalıkların daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Örneğin HLA-B51 ile Behçet hastalığı ya da HLA-B27 ile ankilozan spondilitin ilişkisi gibi^{22,23}. Yada bazı hastalıklarda MHC genlerinde monogenik mutasyonlar olduğu gösterilmiştir. Örneğin hemokromatoziste MHC I ilişkili bir gen olan HFE mutasyonu olması veya adrenal hiperplazide MHC III'de yer alan bir gen olan CYP21 mutasyonu olması gibi^{24,25}. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar, HLA antijenleri ile ilişkili olabilecek hastalıkların ortaya çıkmasında spesifik bir HLA aleline sahip olmanın nadiren



Şekil 1. MHC I molekülünün yapısı



Şekil 2. MHC II molekülünün yapısı

önemli olduğunu, bunun aksine bu hastalıklarda bağlantı dengesizliği yoluyla birlikte kalıtılmayı tercih eden bir grup MHC alelinin birlikte rol oynadığını göstermektedir. Bağlantı dengesizliği evrimsel bir sürecin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Enfeksiyonlarla mücadelede bazı MHC I ve II alelleri daha etkindir ve kişilere yaşamsal avantaj sağlar. Bu nedenle evrim sürecinde bu aleller pozitif olarak seçilir. Örneğin yıllar içinde artan ve çeşitlenen enfeksiyonlar HLA-DR2DQ6, DR4DQ8, DR3DQ2, A1B8DR3 alellerinin ve bunların çok sayıdaki subtiplerinin evrimsel olarak seçilmesine yol açmıştır. Çünkü bu haplotipler tarafından kodlanan MHC I ve II molekülleri T hücrelerine patojeni daha iyi sunmakta ve ortamdaki en uygun sitokin profilinin oluşmasını sağlamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar bu haplotiplere sahip olan bireylerde enfeksiyonlar açısından bir avantaj elde edilse de otoimmün ve alerjik hastalıklara yatkınlık açısından bir dezavantaj olduğunu göstermiştir. Çünkü bu moleküller self antijenleri moleküler olarak taklit eden epitoplara sunmayı tercih eden yüzey molekülleri olup çarpaz reaksiyonu tetiklemektedirler. Ayrıca oluşturdukları sitokinler de proinflamatuvar sitokinler olup otoimmün ve alerjik hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır^{26,27}. MHC moleküllerinin hastalıklarla ilişkisini belirleyen bazı mekanizmalar vardır. Bunlar aşağıda belirtildiği şekilde açıklanmaktadır:

Santral tolerans ve MHC molekülleri

Organizmanın kendi yapılarına reaksiyon oluşturmasını önlemek için self reaktif özellik gösteren T hücre klonları intauterin hayatta yok edilirler. Eğer bir antijen self antijen ise self MHC'ye iyi yerleşir ve T hücrelerine de yüksek afinite ve avidite ile sunulur. Antijeni çok yüksek afinite ve avidite ile tanıyan T hücreleri daha sonra self reaktif olacağı için en başından öldürülürler. Buna negatif seçilme denir. Negatif seçilme santral tolerans mekanizmalarından en önemlisidir^{17,28}. Prensipten olarak yaşamaya izin verilen T hücreleri antijeni düşük afinite ve avidite ile tanıyan hücrelerdir. Bazı MHC alelleri tarafından kodlanan MHC moleküllerinin antijen bağlama yarığı self antijenin yerleşmesi uygun değildir ve bu nedenle yüksek afinite ve avidite ile sunulamazlar. Buna bağlı olarak da negatif seçilme gerçekleşmez ve self reaktif T hücreleri periferde kaçar. Sonuç olarak da ilgili MHC molekülünü taşıyan bireylerde ileriki dönemlerde bazı otoimmün hastalıklar meydana gelebilir²⁸.

Mikroorganizmalarla başa çıkma ve MHC molekülleri

Bir mikroorganizma vücuda girdikten sonra giriş kapılarında bulunan APC'ler tarafından alınır, işlenir ve komşulukta bulunan lenf bezlerine götürülüp oradaki naive T hücrelerine sunulur. Başlangıçta immatür olan APC'lerin özelliği yüksek fagositoz yeteneği ve düşük antijen sunma kapasitesi olmasıdır. Lenf bezine ulaşan APC ise matürdür, fagositoz özelliği yok olmuş, ancak antijen sunma yeteneği artmıştır. Lenf bezine ulaşan APC kemokinlerin de etkisi ile T hücrelerinin yoğun olarak bulunduğu bölgeye gider ve antijeni orada bulunan tüm naive T hücrelerine sunar. Bunlardan yalnızca antijen için özgün olan T hücre klonu proliferasyonunu gösteren hücre haline dönüşür¹⁶. Bazı MHC alelleri ve moleküllerine sahip olan kişilerde mikroorganizmaya ait peptid, antijen bağlama yarığına çok iyi yerleşemez ve antijenin sunumu başarılı bir şekilde gerçekleşmez. Bu bireyler ilgili mikroorganizma ile mücadelede başarısız olur, enfeksiyon vücuttan atılamaz ve kronik bir

hal alabilir. Örneğin HLA-DR3 ve HLA-DR7 taşıyan bireylerde hepatit B enfeksiyonunun kronikleşme olasılığı daha fazladır²⁹. Ya da HIV-AIDS'te görülebildiği gibi bazı HLA-I alellerini taşıyan kişilerde viral peptid MHC molekülünün peptid bağlama yarığına iyi bağlanamadığı için viral kaçış, yani virüsün immün sistemden kaçışı gerçekleşebilir³⁰. Bunun aksine kişilerin bazı enfeksiyonlara karşı dirençli olmalarında da MHC moleküllerinin önemi vardır. Bazı MHC molekülleri hastalığa karşı dirençli olan bir alelin ürünü olabilir ve bu alele sahip olan kişiler genetik olarak o enfeksiyona karşı dirençli olabilirler³¹. Bu tip MHC alellerini taşıyan bireyler yaşamsal avantaja sahip oldukları için evrimsel olarak seçilirler²⁶.

Moleküler taklit ve MHC molekülleri

Antijenin sunulabilmesi için öncelikle APC tarafından alınması, işlenmesi ve peptidlerine ayrılması gerekmektedir. Bir antijenden bir çok farklı peptid (epitop) oluşturulur. Ancak bu epitoplardan yalnızca kişinin MHC molekülüne uygun olanı seçilir ve sunulur. Bu peptide immünodominant epitop denir. İmmünodominant epitop MHC'lerin farklı olması nedeniyle kişiden kişiye değişir. Bazen bir mikroorganizmanın işlenmesi sonucu ortaya çıkan immünodominant epitop self antijenler ile benzerlik gösterir. Buna moleküler taklit denir³². Böylece bir mikroorganizmaya karşı başlamış olan immün yanıt dönüp self antijene de yönelebilir ve otoimmün bir hastalık ortaya çıkabilir. Buna da çarpaz reaksiyon adı verilir³³. Örneğin kızamık virüsünü oluşturan aminoasit sekansının bazı kısımları insan miyelin baz proteininin bazı sekansları ile homoloji gösterir. Eğer kişinin MHC molekülüne göre immünodominant olan sekans bu sekans ise bu kişilerde kızamık enfeksiyonu sonrasında miyeline yönelen otoimmün bir reaksiyon meydana gelebilir³⁴.

MHC moleküllerinin doku transplantasyonundaki önemi

MHC molekülleri transplantasyon sonrası gelişen akut rejeksiyonların tamamındaki ana nedendir. Allojenik MHC molekülleri yabancı antijenler olmaları nedeniyle immün sistem tarafından farkedilir ve alloreaktif T hücreleri harekete geçer. Bu, direkt ya da indirekt yollarla meydana gelebilir. Donöre ait APC'lerin yüzeyinde bulunan MHC molekülleri self MHC molekülüne yapıcı çok benzer olduğunda direkt olarak alloreaktif T hücreleri ile interaksiyon oluşturabilir. Bu durumda birden fazla T hücre klonu aktive olur. Ya da allojenik MHC molekülü kişinin APC'leri tarafından yakalanır, işlenir ve T hücrelerine sunulur. İndirekt olan bu sunumda ise yalnızca özgün T hücre yanıtı meydana gelir³⁵.

MHC moleküllerinin kanserdeki önemi

Tümör hücrelerinin immün sistemi yenmesinde MHC moleküllerinin önemi vardır. Tümör hücreleri tümör antijenleri adı verilen yeni proteinler üretmeye başlarlar. İmmün sistem tarafından yabancı olarak kabul edilen bu proteinler APC tarafından yakalanır, işlenir ve MHC I molekülleri ile CD8+ T hücrelerine sunulur. Bunun sonucunda da tümör hücrelerine karşı bir sitotoksik reaksiyon başlamış olur. Ancak her ne kadar tümör antijenleri yeni üretilen yabancı antijenler olsa da self antijenlerden köken aldıkları için yapıcı onlara benzer ve immün yanıtı çok iyi uyaramazlar. Bu da tümör hücresinin immün sistemden kaçmasına neden olur. Diğer taraftan tümör hücrelerinde zaman içinde MHC ekspresyonlarının baskılandığı görülür. Bu şekilde tümör antijenleri

immün sistemden saklanırlar. Bu da yine tümör hücrelerinin immün sistemden kaçmasına neden olur³⁶.

Sonuç olarak polimorfik MHC genleri tarafından kodlanan HLA antijenleri immün sistemin en önemli elemanlarından birisidir. Bunlar sayesinde doğal bağışıklık sistemi ile kazanılmış bağışıklık sistemi arasında bir köprü kurulabilmektedir. Ayrıca başta T hücreleri olmak üzere kazanılmış bağışıklık sisteminin diğer elemanlarının etkin bir şekilde çalışması da MHC molekülleri aracılığıyla sağlanmaktadır. Evrimsel olarak bakıldığında ise çeşitliliği artırılmış olan MHC alelleri sayesinde dünya üzerindeki yaşamın kesintisiz olması bir bakıma garanti altına alınmıştır. Ancak HLA allerlerinde bu kadar çok çeşitlilik olması başta otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklara yatkınlık ya da direnç oluşturmada ve doku transplantasyonlarının başarısını engellemede en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology: 6'nci baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007; 97-111.
2. Snell GD. Studies in histocompatibility. Science 1981;213:172-8.
3. McDewitt H: Ig genes: toward the year 2000. Research in Immunol 1991;142:509-13.
4. Snell GD. The Nobel Lectures in immunology. Lecture fort he Nobel Price for Physiology or Medicine, 1980: Studies in histocompatibility. Scand J Immunol 1992;36:513-26.
5. Trowsdale J: The MHC, disease and selection. Immunol Lett 2011;137:1-8.
6. Pross S. Major Histocompatibility Complex. xPharm: Compr Pharmacol Ref, 2007;1-7.
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. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF: Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens 2010;75:291-455.
9. Roth DB: T cell receptors and MHC molecules. Immunology. Ed. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I: 8'inci baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2012; 89-106.
10. Roberts SC: Complexity and context of MHC-correlated mating preferences in wild populations. Mol Ecol 2009;18:3121-3.
11. Rothbard JB, Gefter ML: Interactions between immunogenic peptides and MHC proteins. Annu Rev Immunol 1991;9:527-65.
12. Van den Elsen PJ: Expression regulation of major histocompatibility complex class II encoding genes. Front Immunol 2011;2:48.
13. Morris A, Hewitt C, Young S: The major histocompatibility complex: its genes and roles in antigen presentation. Mol Aspects Med 1994;15:377-503.
14. Campbell EC, Antoniou AN, Powis SJ: The multi-faceted nature of HLA class I dimer molecules. Immunol 2012;136:380-4.
15. De Almeida DE, Holoshitz J: MHC molecules in health and disease: At the cusp of a paradigm shift. Self Nonself 2011;2:43-8.
16. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology: 6'nci baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;189-214.
17. Klein L, Hinterberger M, Wirnsberger G: Antigen presentation in the thymus for positive selection and central tolerance induction. Nat Rev Immunol 2009;9:833-44.
18. 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.
19. Kazansky DB: MHC restriction and allogeneic immune responses. J Immunotoxicol 2008;5:369-84.
20. Rudolph MG, Stanfield RL, Wilson IA: How TCRs bind MHCs, peptides and coreceptors. Annu Rev Immunol 2006;24:419-66.
21. De Bakker PI, Raychaudhuri S: Interrogating the major histocompatibility complex with high-throughput genomics. Hum Mol Genet 2012;15:R29-36.

22. Maldini C, Layalley MP, Cheminant M: Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology* 2012;51:887-900.
23. Robinson PC, Brown MA: The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012;38:539-53.
24. Alexander J, Kowdley KV: HFE-associated hereditary hemochromatosis. *Genet Med* 2009;11:307-13.
25. Concolino P, Mello E, Zuppi C: Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an update of new CYP21A2 mutations. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:1057-62.
26. 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.
27. Stassen PM, Cohen Tervaert JW, Lems SP: HLA-DR4, DR13(6) and the ancestral haplotype A1B8DR3 are associated with ANCA-associated vasculitis and Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2009;48:622-5.
28. Abbas KA, Andrew HL, Pillai S: Cellular and Molecular Immunology: 6'ncı baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;243-63.
29. Yan ZH, Fan Y, Wang XH: Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcome of hepatitis B viral infections: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2012;18:3119-28.
30. Stephens HA: Immunogenetic surveillance of HIV/AIDS. *Infect Genet Evol* 2012;12:1481-91.
31. Dean M, Carrington M, O'Brien SJ: Balanced polymorphism selected by genetic versus infectious human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:263-92.
32. Fourneau JM, Bach JM, van Endert PM: The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases. *Mol Immunol* 2004;40:1095-102.
33. Yin Y, Mariuzza RA: Structural basis for self-recognition by autoimmune T-cell receptors. *Immunol Rev* 2012;250:32-48.
34. Bernard CC, Townsend E, Randell VB: Do antibodies to melin basic protein isolated from multiple sclerosis cross-react with measles and other common virus antigens? *Clin Exp Immunol* 1983;52:98-106.
35. Nagy ZA: Alloreactivity: an old puzzle revisited. *Scand J Immunol* 2012;75:463-70.
36. Biragyn A, Longo DL: Neoplastic "Black Ops": cancer's subversive tactics in overcoming host defenses. *Semin Cancer Biol* 2012;22:50-9.