

DER HLA-KOMPLEX UND SEINE PRODUKTE

Der humane *Major Histocompatibility Complex* (MHC), häufig auch als humaner Leukozyten-Antigen(HLA)-Komplex bezeichnet, ist eine vier Megabasen (Mb) umfassende Region auf dem Chromosom 6 (6p21.3) mit einer ungewöhnlich hohen Dichte an exprimierten Genen. Die am besten bekannten dieser Gene sind die HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Gene, deren Produkte wesentlich für die spezifischen Immunantworten und die Transplantations-Histokompatibilität sind, darüber hinaus spielen sie eine wesentliche Rolle bei der Suszeptibilität für mehrere Autoimmunkrankheiten. Auch viele andere Gene in der HLA-Region sind essenziell für das Funktionieren der angeborenen und der adaptiven Immunität. Die HLA-Region zeigt hinsichtlich der genomischen Organisation, der Gensequenzen sowie der Proteinstruktur und -funktion ein hohes Maß an Homologie mit den MHC-Komplexen anderer Säugetiere.

Die *HLA-Klasse-I-Gene* befinden sich in einem 2-Mb-großen Abschnitt am telomeren Ende der HLA-Region (Abb. 373e-1). Die klassischen (MHC-Klasse-Ia) HLA-A-, -B- und -C-Loci, deren Genprodukte wesentliche Bestandteile der Immunantworten auf intrazelluläre Infektionen, Tumoren und Allotransplantate sind, werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert und sind innerhalb der menschlichen Population stark polymorph. Unter *Polymorphismus* versteht man ein hohes Maß an allelischer Variation innerhalb eines Gen-Locus, wodurch eine extensive Variation zwischen unterschiedlichen Individuen entsteht, die unterschiedliche Allele exprimieren. Mehr als 2000 HLA-A-Allele, etwa 3000 im HLA-B-Locus und mehr als 1700 im HLA-C-Locus, wurden in unterschiedlichen menschlichen Populationen identifiziert. Damit ist die HLA-I-Region das am meisten polymorphe Segment im humanen Genom. Jedes Allel dieser Loci kodiert für eine *schwere Kette* (auch als α -Kette bezeichnet), die nicht kovalent mit der monomorphen leichten Kette, dem β_2 -Mikroglobulin, verbunden ist, dessen Gen auf Chromosom 15 lokalisiert ist.

Die Nomenklatur der HLA-Gene und ihrer Produkte basiert auf der gegenwärtigen Nomenklatur der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO), in der alle HLA-Klasse-I-Allele eine eindeutige Bezeichnung haben, die den Gen-Locus, die serologische Spezifität und den anhand der Sequenz ermittelten Subtyp kennzeichnen. So bezeichnet zum Beispiel HLA-A*02:01 den Subtyp 1 einer Gruppe von Allelen, die das HLA-A2-Molekül kodieren. Subtypen, die sich ausschließlich in der Nukleotidsequenz, nicht aber in der Aminosäuresequenz unterscheiden, werden durch eine zusätzliche Ziffer gekennzeichnet. So sind zwei Varianten des HLA-B7-Sub-

typs HLA-B*07:02 als HLA-B*07:02:01 und HLA-B*07:02:02 bezeichnet, die beide für das gleiche HLA-B7-Molekül kodieren. Die Nomenklatur der HLA-Klasse-II-Antigene, auf die weiter unten eingegangen wird, ist komplizierter, weil beide Ketten der Klasse-II-Moleküle durch eng verbundene HLA-Loci, die beide polymorph sein können, kodiert werden und weil verschiedene Personen unterschiedlich viele DRB-Loci aufweisen können. Es hat sich also gezeigt, dass für eine akkurate HLA-Genotypisierung DNS-Sequenzanalysen notwendig sind. Die Identifikation unterschiedlicher, jeweils durch ihre individuelle DNS-Sequenz charakterisierter Allele hat wesentlich zum Verständnis der Peptid-Bindung durch HLA-Moleküle, der Analyse der Zusammenhänge zwischen einzelnen HLA-Allelen mit bestimmten Erkrankungen, den Untersuchungen zur Populationsgenetik des HLA sowie zu einem klareren Verständnis der Bedeutung von HLA-Differenzen für die Transplantatabstoßung und Graft-versus-host-Reaktionen beigetragen. Aktuelle Datenbanken mit den HLA-Klasse-I- und -II-Sequenzen können im Internet abgerufen werden (z. B. von der IMGT/HLA-Datenbank <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>). Außerdem werden in verschiedenen Zeitschriften regelmäßig Aktualisierungen der HLA-Genlisten publiziert.

Die biologische Signifikanz dieser genetischen Diversität des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC), die zu einer extremen Variabilität in der menschlichen Population führt, wird augenscheinlich, wenn man sich die Struktur dieser Moleküle verdeutlicht. Wie in **Abbildung 373e-2** dargestellt, kodieren die MHC-Klasse-I- und -II-Gene für MHC-Moleküle, die kleine Peptide binden können. Dieser Komplex aus MHC-Molekül und Peptid (pMHC; Peptid-MHC) ist der Ligand für den Antigenrezeptor von T-Lymphozyten. Es existiert also eine direkte Verbindung zwischen der genetischen Variation und dieser strukturellen Interaktion: Die unterschiedlichen Gensequenzen der allelen Varianten resultieren in unterschiedlichen Peptid-Bindungseigenschaften der verschiedenen MHC-Moleküle und in unterschiedlichen Bindungsstellen für T-Zell-Rezeptoren. Verschiedene pMHC-Komplexe binden also verschiedene Antigene und werden durch unterschiedliche T-Zellen erkannt.

Die MHC-Klasse-I- und -II-Moleküle sind, wie in **Abbildung 373e-2B** und **-2C** dargestellt, strukturell eng verwandt, obwohl es einige wesentliche Unterschiede zwischen ihnen gibt. Während beide Peptide binden und für T-Zellen präsentieren können, besitzen ihre Antigen-bindenden Gruben jedoch eine unterschiedliche Form, die den Typ der entstehenden Immunantwort beeinflussen können (siehe unten). Außerdem gibt es strukturell unterschiedliche Kontaktstellen

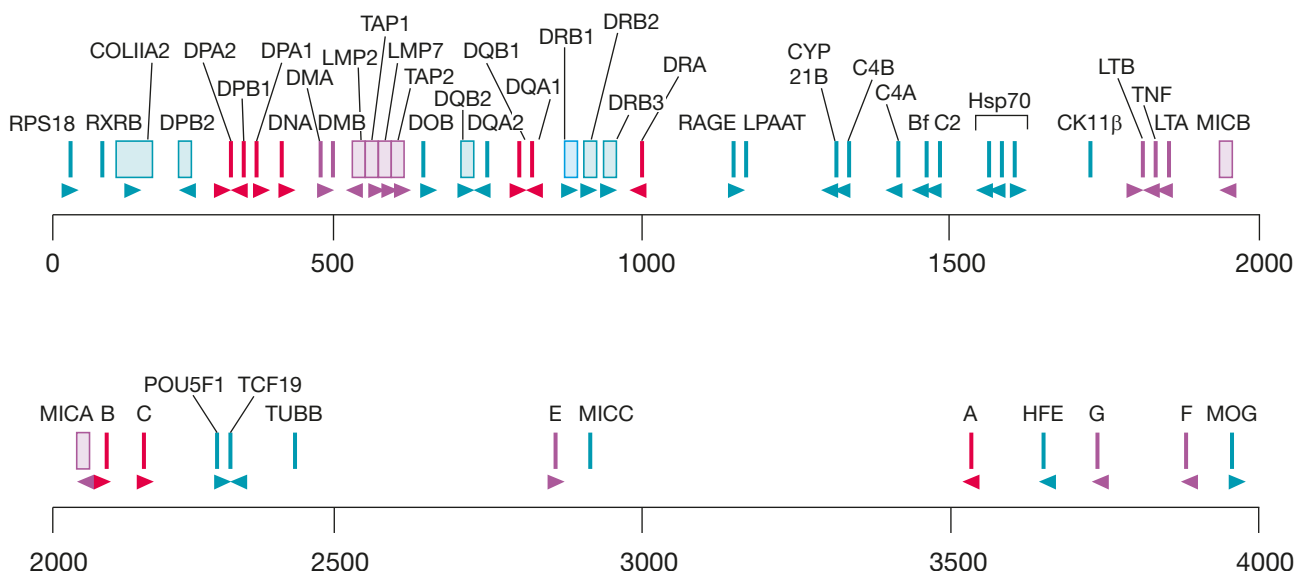


Abbildung 373e-1 Schematische Darstellung der HLA-Region mit Anordnung der Klasse-I- und -II-Loci, anderer immunologisch wichtiger Loci sowie anderer Gene innerhalb dieser Region. Die Genorientierung wird durch die Richtung der Pfeile dargestellt. Die Maßeinheit der Skaleneinteilung beträgt Kilobasen (kb). Die ungefähre Entfernung von DP zu A beträgt 3,2 cM. Dies beinhaltet 0,8 cM zwischen A und B (einschließlich 0,2 cM zwischen C und B), 0,4–0,8 cM zwischen B und DR-DQ und 1,6–2,0 cM zwischen DR-DQ und DP.

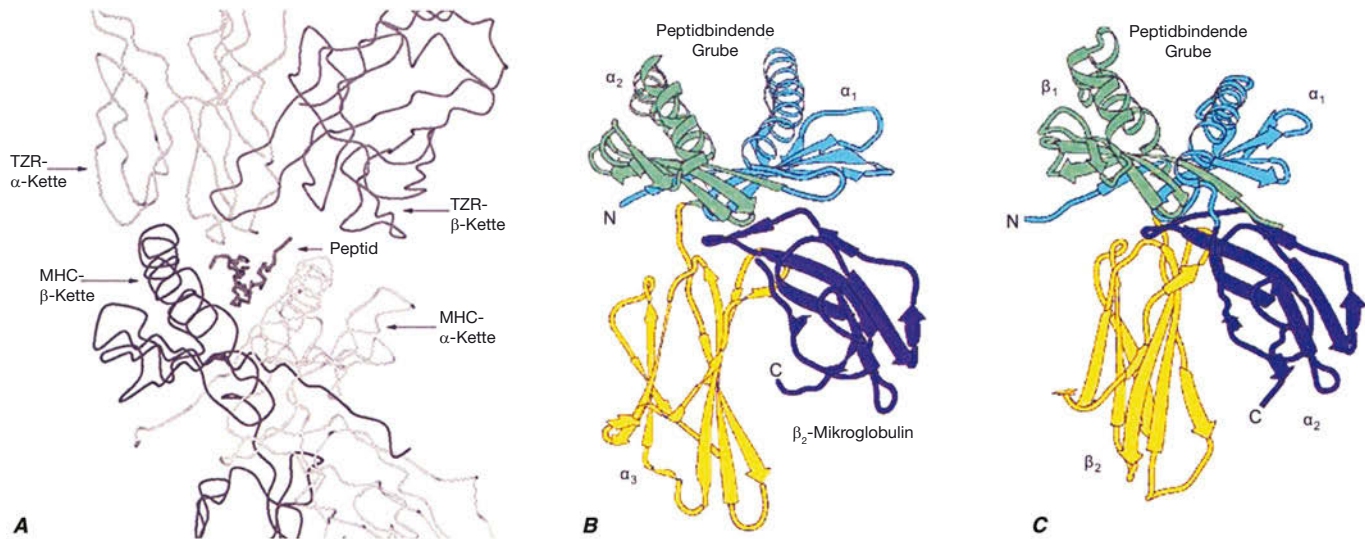


Abbildung 373e-2 A. Der trimolekulare Komplex aus T-Zell-Rezeptor (*oben*), dem MHC-Molekül (*unten*) und einem gebundenen Peptid bildet die strukturelle Determinante der spezifischen Erkennung von Antigenen. Die anderen Abbildungen zeigen den Aufbau der Klasse-I- und der Klasse-II-Moleküle (**B, C**). Die α_1 - und α_2 -Domänen der Klasse-I- und die α_1 - und α_2 -Domänen der Klasse-II-Moleküle bilden eine β -Faltblattstruktur, die den Boden der peptidbindenden Grube bildet. Die α -Helices bilden den Rand dieser Grube. Die α_3 - (**B**) und β_2 -Domänen (**C**) befinden sich in der Nähe der Zelloberfläche und sind die Bindungsstellen für CD8 oder CD4. (Nach EL Reinherz et al: *Science* 286:1913, 1999 und C Janeway et al: *Immunobiology Bookshelf*, 2nd ed, Garland Publishing, New York, 1997; mit fröhl. Genehmigung.)

für die Bindung der CD4- und CD8-Moleküle auf T-Zellen, die sich jeweils am membranproximalen Teil des MHC-Klasse-II- oder -I-Moleküls befinden. Dies bewirkt, dass es bei Präsentation eines Peptids durch das Klasse-I-Molekül vorwiegend zur Aktivierung von CD8⁺-T-Zellen kommt und entsprechend bei Peptiden, die von MHC-Klasse-II präsentiert werden, zur Aktivierung von CD4⁺-T-Zellen.

Die nicht klassischen HLA-Klasse-Ib-Moleküle HLA-E, -F und -G sind weitaus weniger polymorph als die soeben besprochenen MHC-Klasse-Ia-Moleküle und scheinen auch andere Funktionen zu haben. Das HLA-E-Molekül bindet ausschließlich Signalpeptide der klassischen MHC-I-Moleküle und ist der wesentliche Selbstligand für die von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) exprimierten inhibitorischen Rezeptoren NKG2A oder NKG2C, die jeweils mit CD94 gekoppelt sind (siehe unten und **Kap. 372e**). HLA-E ist also entscheidend für die Kontrolle der NK-Effektorfunktionen. Ohne die inhibitorischen Signale, die nach Bindung der inhibitorischen NK-Rezeptoren an HLA-Moleküle induziert werden, überwiegen die aktivierenden Signale und die NK-Zelle wird die Zielzelle lysieren. Darüber hinaus kann HLA-E auch Peptide binden und CD8⁺-T-Zellen präsentieren. Es sind nur drei HLA-E-Allele bekannt, sodass die Auswahl der Peptide, die von HLA-E präsentiert werden können, deutlich geringer ist als bei den klassischen HLA-Klasse-I-Molekülen. HLA-G wird hauptsächlich in Stammzellen sowie von Trophoblasten, also von denjenigen fetalen Zellen, die im direkten Kontakt mit mütterlichem Gewebe sind, exprimiert. HLA-G bindet ein weites Repertoire an Peptiden, wird in sechs unterschiedlichen, alternativ gespleißten Varianten exprimiert und vermittelt inhibitorische Signale sowohl an NK-Zellen als auch an T-Zellen. Vermutlich dient dies der Aufrechterhaltung der maternofetalen immunologischen Toleranz. Pathologische Expression bei malignen oder Infektionserkrankungen könnten ebenso eine hemmende Wirkung auf immunologische Prozesse haben. Bislang wurden 16 HLA-G-Allele identifiziert. Das Proteinprodukt von HLA-F kommt überwiegend intrazellulär vor, und die Funktion dieses Locus, der für vier Allele kodiert und auf verschiedenste Weise transkribiert, ist bislang weitgehend unbekannt.

Es wurden weitere Klasse-I-ähnliche Moleküle identifiziert, die entweder in der Nähe des MHC-Locus oder auf anderen Chromosomen lokalisiert sein können und nur eine entfernte Homologie zu Klasse-Ia- und -Ib-Molekülen aufweisen, obwohl sie eine ähnliche dreidimensionale Struktur besitzen. Centromerwärts vom HLA-B auf dem Chromosom 6p21 befinden sich MIC-A und MIC-B. Ungefähr 3–4 cM telomerwärts vom HLA-F befindet sich HLA-HFE. MIC-A und MIC-B binden zwar keine Peptide, werden aber, induziert durch zellulären Stress, auf Epithelien von Darm und anderen Organen exprimiert und dienen so, über den aktivierenden NKG2D-Rezeptor, als Aktivierungssignal für $\gamma\delta$ -T-Zellen, natürliche Killerzellen, CD8⁺-T-Zellen und aktivierte Makrophagen. Insgesamt sind 91 MIC-A- und 40 MIC-B-Allele bekannt und zusätzliche Diversität entsteht durch

variable Alanin-Repeats in der Transmembrandomäne. Durch diese strukturelle Vielfalt kann MIC-A bei der Organtransplantation als fremdes Gewebeziel erkannt werden und zum Transplantatversagen beitragen. Ein HLA-HFE-Gendefekt ist die Ursache der erblichen Hämochromatose (**Kap. 428**). Zu den Nicht-HLA-Klasse-I-ähnlichen Molekülen gehört die CD1-Familie, deren Mitglieder Glykolipide oder andere Nicht-Peptid-Liganden für bestimmte T-Zellen, darunter T-Zellen mit NK-Aktivität, präsentieren; FcRn bindet in Lysosomen an IgG und schützt es so vor proteolytischem Verdau (**Kap. 372e**) und das Zn- α_2 -Glykoprotein 1 bindet ebenfalls Nicht-Peptid-Liganden und fördert den Triglyzeridkatabolismus im Fettgewebe. Ebenso wie die schweren Ketten von HLA-A, -B, -C, -E, -F und -G, die jeweils ein Heterodimer mit dem β_2 -Mikroglobulin bilden (**Abb. 373e-2**), binden auch die MHC-Klasse-I-ähnlichen Moleküle HLA-HFE, FcRn und CD1 an β_2 -Mikroglobulin; im Gegensatz zu MIC-A, MIC-B und Zn- α_2 -Glykoprotein 1, die nicht an β_2 -Mikroglobulin binden.

Die HLA-Klasse-II-Region ist ebenfalls in der **Abbildung 373e-1** dargestellt. In einem zentromeren 1-Mb-großen Anteil der HLA-Region sind zahlreiche Klasse-II-Gene lokalisiert, die unterschiedliche Haplotypen bilden. Als *Haplotyp* wird dabei eine Serie von Allelen polymorpher Loci, die in einem gemeinsamen chromosomalen Segment liegen, bezeichnet. Viele der Klasse-II-Gene sind in einem solchen Haplotyp vorhanden und verteilen sich überwiegend auf drei Subregionen: HLA-DR, -DQ und -DP. Jede dieser Subregionen enthält zumindest einen funktionellen α (A)-Locus und einen funktionellen β (B)-Locus. Diese kodieren gemeinsam für die α - und β -Polypeptidketten reifer HLA-Klasse-II-Moleküle. Die DRA- und DRB-Gene kodieren also ein HLA-DR-Molekül, Gene für DQA und DQB kodieren für das HLA-DQ-Molekül und Gene für DPA und DPB kodieren für das HLA-DP-Molekül. Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher DRB-Gene (DRB1, DRB2, DRB3 usw.), sodass bei den meisten Haplotypen die beiden exprimierten HLA-DR-Moleküle durch die Kombination der von einem DRA-Gen kodierten α -Kette mit zwei unterschiedlichen β -Ketten gebildet werden. Für den HLA-DRB1-Locus sind über 1000 unterschiedliche Allele bekannt, auch hier fokussiert sich die Variabilität auf diejenigen Abschnitte der β -Kette, die antigene Peptide binden. Detaillierte Untersuchungen der Gensequenzen und der Verteilung der Allele in der Population deuten stark darauf hin, dass diese Vielfalt durch Umwelteinflüsse aktiv selektioniert wird und zwar im Wesentlichen durch die Diversität der Pathogene, mit denen die Population sich auseinandersetzen hat.

In der DQ-Region sind sowohl DQA1 als auch DQB1 polymorph; es gibt 50 DQA1-Allele und mehr als 300 DQB1-Allele. Die gegenwärtige Nomenklatur entspricht weitgehend dem oben für die Klasse-I dargestellten System und folgt der Konvention „Locus * Allel“. Beispielsweise werden die Subtypen der serologisch definierten Spezifität DR4, die vom DRB1-Locus kodiert werden, als DRB1*04:01, -04:02 usw. bezeichnet. Neben den allelischen Polymorphismen gibt es, mit

gewissen Einschränkungen, die Möglichkeit, dass Produkte verschiedener DQA-Allele mit Produkten unterschiedlicher DQB-Allele sowohl durch *cis*- als auch durch *trans*-Kombinationen Heterodimere bilden. Dadurch entsteht eine zusätzliche kombinatorische Diversität und die Zahl der exprimierten Klasse-II-Moleküle wird erhöht. Durch die enorme allelische Diversität innerhalb der Population sind fast alle Menschen heterozygot für alle Klasse-I- und Klasse-II-Loci. Demzufolge exprimieren die meisten Menschen sechs klassische Klasse-I-Moleküle (jeweils zwei HLA-A, -B und -C) und viele weitere Klasse-II-Moleküle – zwei DP, zwei bis vier DR und einige weitere DQ (sowohl als *cis*- als auch als *trans*-Isomer).

■ WEITERE GENE IM MHC

Zusätzlich zu den eigentlichen MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Genen sind zahlreiche andere Gene über die HLA-Region verteilt, die ebenfalls wichtige und interessante immunologische Funktionen haben. Unser gegenwärtiges Konzept der Funktion von MHC-Genen umfasst viele dieser zusätzlichen Gene, von denen einige ebenfalls hochpolymorph sind. Tatsächlich hat ein direkter Vergleich der kompletten 4-Mb-langen DNS-Sequenz von acht verschiedenen Haplotypen mehr als 44.000 Variationen nachgewiesen, was für eine extrem große biologische Varianz sorgt, und von mindestens 97 Genen in dieser Region ist bekannt, dass sie Variationen in den kodierenden Regionen besitzen. Beispiele dafür sind, wie weiter unten dargestellt, die Gene für TAP und LMP, die für Moleküle kodieren, welche für Zwischenschritte in der HLA-Klasse-I-Biosynthese wesentlich sind. Eine weitere Gruppe von HLA-Genen, DMA und DMB, haben vergleichbare Funktionen in der HLA-Klasse-II-Biosynthese. Diese Gene kodieren für ein intrazelluläres Molekül, das für die korrekte Bindung von Antigenen an HLA-Klasse-II wesentlich ist (siehe unten). Als *HLA-Klasse-III-Region* wird ein Genduster zwischen den Klasse-I- und Klasse-II-Komplexen bezeichnet. Dazu gehören unter anderem die beiden eng verwandten Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α und Lymphotoxin (TNF- β), die Komplementkomponenten C2, C4 und Bf, Hitzeschockprotein (Hsp)70 und das Enzym 21-Hydroxylase.

Alle kernhaltigen Zellen exprimieren die Klasse-I-Gene HLA-A, -B und -C; die Expression dieser Moleküle ist bei Leukozyten stärker ausgeprägt als bei anderen Zellen. Im Gegensatz dazu haben die Klasse-II-Gene ein deutlich eingeschränkteres Expressionsmuster: HLA-DR und HLA-DP werden konstitutiv von den meisten Zellen der myeloiden Reihe exprimiert und alle drei Klasse-II-Genfamilien (HLA-DR, -DQ und -DP) sind durch bestimmte Stimuli, die von proinflammatorischen Zytokinen wie Interferon- γ vermittelt werden, induzierbar. Innerhalb der lymphoiden Reihe exprimieren B-Lymphozyten konstitutiv HLA-Klasse-II-Moleküle, bei humanen T-Lymphozyten ist die Expression dieser Moleküle induzierbar. Auch bei den meisten Endothel- und Epithelzellen des Körpers, zum Beispiel dem vaskulären Endothel oder den intestinalen Epithelzellen, kann die Expression von Klasse-II-Genen induziert werden. Einige Zellen haben spezielle Expressionsmuster, wie z. B. Langerhans-Zellen mit HLA-DQA2 und HLA-DQB2. Normalerweise exprimieren diese somatischen Zellen ausschließlich Klasse-I-Moleküle, in entzündetem Gewebe werden sie aber durch Zytokin-Stimulation zur Expression von Klasse-II-Molekülen induziert und können so aktiv an der ablaufenden Immunantwort teilnehmen. Die Expression von Klasse-II-Genen wird vor allem auf der Ebene der Transkription kontrolliert, dies geschieht durch die Interaktion eines als *CIITA* bezeichneten Proteins mit verschiedenen konservierten Promoter-Elementen der Klasse-II-Gene. Die zytokininduzierte Induktion von *CIITA* ist deshalb der wesentliche Schritt für die Kontrolle der gewebsspezifischen HLA-Klasse-II-Expression. Auch die Expression anderer HLA-Gene, die ebenfalls an Immunantworten beteiligt sind, wie TAP und LMP, wird durch Signale wie Interferon- γ verstärkt.

■ LINKAGE DISEQUILIBRIUM

Neben den ausgeprägten Polymorphismen der Klasse-I- und Klasse-II-Loci ist das so genannte *Linkage Disequilibrium* ein weiteres charakteristisches Merkmal des HLA-Komplexes. Als *Linkage Disequilibrium* bezeichnet man die im HLA-Locus beobachtete Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für Allele miteinander verbundener Loci. So werden Rekombinationen zwischen DR- und DQ-Loci in Familienstudien so gut wie nie beobachtet und in jeder untersuchten Population finden sich charakteristische Haplotypen mit typischen Kombinationen von DR- und DQ-Genen. Ähnliches gilt für die

Komplementkomponenten C2, C4 und Bf, die fast immer gemeinsam vererbt werden, sodass auch die Allele dieser Loci in charakteristischen Haplotypen auftreten. Im Gegensatz dazu gibt es einen Hot Spot für Rekombinationen zwischen DQ und DP, die trotz ihrer engen räumlichen Nachbarschaft eine genetische Distanz von 1–2 cM voneinander aufweisen. Es gibt mehrere häufige Haplotypen, die innerhalb des HLA-Komplexes den Abschnitt von DQ bis in die Klasse-I umfassen. Dazu gehört der Haplotyp DR3-B8-A1, der komplett oder teilweise bei 10–30 % der Nordeuropäer vorkommt. Die genetischen Mechanismen, die für das Linkage Disequilibrium im HLA-Komplex verantwortlich sind, sind derzeit noch nicht bekannt. Eine Hypothese schlägt vor, dass evolutionärer Selektionsdruck die Bevorzugung bestimmter Haplotypen bewirkt, allerdings fehlen hierfür noch eindeutige Belege. Wie weiter unten bei der Diskussion der Zusammenhänge zwischen Autoimmunität und HLA noch detailliert dargestellt werden wird, ist eine Konsequenz des Phänomens des Linkage Disequilibrium, dass es schwierig ist, Assoziationen bestimmter HLA-Haplotypen mit bestimmten Krankheiten auf einzelne Gen-Loci zurückzuführen.

STRUKTUR UND FUNKTION DES MHC

Klasse-I- und Klasse-II-Moleküle besitzen eine charakteristische Struktur mit spezialisierten funktionellen Domänen, die für die einzigartigen immunologischen und genetischen Eigenschaften des HLA-Komplexes verantwortlich sind. Die Hauptaufgabe und die einzig bekannte Funktion von HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Molekülen ist die Bindung von Peptiden, um diese den entsprechenden T-Lymphozyten zu präsentieren. Die Fähigkeit eines bestimmten HLA-Moleküls, ein bestimmtes Peptid zu binden, hängt direkt davon ab, wie gut die Aminosäurereste des Peptides mit den Aminosäureresten des HLA-Moleküls molekular interagieren können. Die gebundenen Peptide bilden gemeinsam mit dem MHC-Molekül eine Tertiärstruktur, den so genannten *Peptid-MHC-Komplex*. Dieser Komplex ist die Struktur, an welche die T-Zell-Rezeptoren (TZR) binden. Erstmals kommt es während der Entwicklung von T-Zellen im Thymus zu TZR-Peptid-MHC-Interaktionen. Dort werden den sich entwickelnden Thymozyten von Zellen des Thymusepithels und anderen antigenpräsentierenden Zellen, Selbstpeptide, gebunden an MHC-Moleküle, präsentiert, eine Interaktion, die vorwiegend für die positive und negative Selektion verantwortlich ist (**Kap. 372e**). Die im Thymus vorkommenden Peptid-MHC-Komplexe beeinflussen also das T-Zell-Rezeptor-Repertoire. Interaktionen zwischen reifen T-Zellen und Peptid-MHC-Komplexen im peripheren Immunsystem sind sowohl für die Aufrechterhaltung der Toleranz (**Kap. 377e**) als auch für die Initiierung von Immunantworten notwendig. Die MHC-Peptid-TZR-Interaktion ist das zentrale Element in der Initiierung der meisten antigenspezifischen Immunantworten, weil sie die strukturelle Determinante der Spezifität dieser Antwort ist. Für potenziell immunogene Peptide gilt, dass die Fähigkeit eines bestimmten Peptides, prozessiert und durch ein HLA-Molekül gebunden zu werden, festlegt, ob eine Immunantwort gegen dieses Peptid generiert werden kann. Das Repertoire an Peptiden, das die HLA-Moleküle eines bestimmten Individuums binden können, hat also einen wesentlichen Einfluss auf die Spezifitäten der Immunantwort dieses Individuums.

Wenn ein TZR-Molekül an einen HLA-Peptid-Komplex bindet, bilden sich intermolekulare Kontakte sowohl mit dem antigenen Peptid als auch mit dem HLA-Molekül selbst. Das Ergebnis dieser Erkennung hängt von der Dichte und der Dauer der Bindungsinteraktion ab und besitzt eine duale Spezifität. Das bedeutet, dass der TZR sowohl für das antigene Peptid als auch für das HLA-Molekül spezifisch sein muss. Der Polymorphismus dieser Moleküle und dessen Einfluss auf das Peptid-Repertoire, das von jedem einzelnen HLA-Molekül gebunden werden kann, resultiert im Phänomen der *MHC-Restriktion* der TZR-Spezifität für ein individuelles Peptid. Die Bindung der CD8- oder CD4-Moleküle am MHC-Klasse-I- oder -II-Molekül trägt auch zur Interaktion zwischen T-Zelle und MHC/Peptid-Komplex bei und stellt sicher, dass es zur selektiven Aktivierung zytotoxischer oder T-Helfer-Zellen kommt.

■ STRUKTUR DER KLASSE-I-MOLEKÜLE

(Abb. 373e-2b) Wie oben bereits dargestellt, präsentieren die MHC-Klasse-I-Moleküle Peptide auf der Zelloberfläche, die aus intrazellulär produzierten Proteinen entstehen. Darüber hinaus dienen sie auch als Selbsterkennungssignal für NK-Zellen. Auf der Zelloberfläche expri-

mierte MHC-I-Moleküle bestehen aus einer schweren, im MHC kodierten 44-kD-großen Glykoprotein, und einer leichten Kette, die nicht vom MHC kodiert wird und etwa 12 kD groß ist. Diese wird auch als β_2 -Mikroglobulin bezeichnet. Das antigene Peptid hat typischerweise eine Länge von 8–11 Aminosäuren und entsteht durch die proteolytische Prozessierung intrazellulär produzierter Proteine. Die Peptid-bindende Grube befindet sich in der schweren Kette. In HLA-A- und -B-Molekülen ist diese Grube ungefähr 3 nm lang und maximal 1,2 nm breit ($30 \text{ \AA} \times 12 \text{ \AA}$), während sie bei HLA-C-Molekülen etwas größer ist. Antigene Peptide werden nicht kovalent in einer gestreckten Konformation in dieser Peptid-bindenden Grube gebunden, indem sowohl das N- als auch das C-terminale Ende jeweils in Taschen in dieser Grube (A- bzw. F-Tasche) verankert sind. Häufig weist das Peptid hierbei einen deutlichen Knick oder Bogen im letzten Drittel des N-Terminus auf, sodass die Hauptkette des Peptides nicht auf dem Boden der Grube zu liegen kommt.

Eine bemerkenswerte Eigenschaft der Bindung von Peptiden durch MHC-Moleküle ist ihre Fähigkeit, sehr stabile Komplexe mit einer ganzen Reihe unterschiedlicher Peptidsequenzen zu bilden. Dies wird durch eine Kombination sequenzabhängiger und -unabhängiger Bindungen ermöglicht. Sequenzabhängige Bindungen entstehen durch Wasserstoffbrückenbindungen und van-der-Waals-Kräfte zwischen konservierten Aminosäureresten in der Peptid-bindenden Grube und geladenen oder polaren Atomen am Peptid selbst. Sequenzunabhängige Bindungen werden durch die sechs Taschen an der Seite der Peptid-bindenden Grube ermöglicht, die durch die unregelmäßige Oberfläche gebildet werden, welche die Innenseite der Grube aufgrund ungleich hereinragender Aminosäurereste aufweist. Die Seitenketten, die diese Taschen auskleiden, interagieren mit einigen der Peptidseitenketten. Der Sequenzpolymorphismus unter den verschiedenen Klasse-I-Allelen und -Isotypen betrifft vorwiegend die Aminosäurereste, die um diese Taschen liegen und die Interaktion dieser Reste mit den Peptidresten führt zur Entstehung einer sequenzabhängigen Bindung, die ein bestimmtes Sequenz-„Motiv“ an jedem Peptid, das an einem bestimmten MHC-Molekül binden soll, voraussetzt.

■ BIOSYNTHESE DER KLASSE-I-MOLEKÜLE

(Abb. 373e-3A) Die Biosynthese der klassischen MHC-Klasse-I-Moleküle hängt eng mit ihrer Rolle in der Präsentation endogener Peptide zusammen. Die schwere Kette inseriert kotranslational in die Membran des endoplasmatischen Retikulums (ER), wo sie glykosyliert wird und nacheinander mit den Chaperonen Calnexin und Erp57 assoziiert. Sie bildet dann einen Komplex mit β_2 -Mikroglobulin, der sich mit den Chaperonen Calreticulin und Tapasin, das vom MHC kodiert wird, zusammenlagert. Tapasin führt zu einer festen Bindung des Klasse-I-Komplexes an den vom MHC kodierten TAP (Transporter associated with Antigen Processing). Die Peptide, die vom Proteasom, einem Multiproteinkomplex der für den Abbau intrazellulärer Proteine verantwortlich ist, im Zytoplast gebildet werden, werden aktiv von TAP ins ER transportiert. Dort werden sie von einem Enzym, das als ERAAP bezeichnet wird (ER Aminopeptidase Associated with Antigen Processing), weiter „zurechtgeschnitten“. Danach können die Peptide mit einer entsprechenden komplementären Sequenz an die spezifischen MHC-Moleküle binden, um den trimolekularen Komplex aus schwerer Kette, β_2 -Mikroglobulin und Peptid zu bilden. Diese werden dann rasch aus dem ER über den *cis*- und *trans*-Golgi-Apparat, wo die Glykosylierung erfolgt, auf die Zelloberfläche transportiert.

Der größte Teil der Peptide, die von TAP transportiert werden, werden im Zytoplast durch die proteolytische Spaltung intrazellulärer Proteine durch einen multikatalytischen Multiproteinkomplex, das Proteasom, generiert. Inhibitoren des Proteasoms führen zu einer dramatisch reduzierten Expression von Klasse-I-restringierten Peptiden. Die Thiol-abhängige Oxidoreduktase ERp57, die für eine Umlagerung von Disulfidbindungen verantwortlich ist, scheint auch eine wichtige Rolle bei der Faltung der Klasse-I/Peptid-Komplexe in stabile Multiproteinkomplexe zu spielen. Auch die vom MHC kodierten Proteasom-Untereinheiten LMP2 und LMP7 können das Spektrum der vom Proteasom produzierten Peptide beeinflussen, sind aber nicht essenziell für seine Funktion.

■ FUNKTION DER KLASSE-I-MOLEKÜLE

Antigen-Präsentation

Auf jeder einzelnen Zelle kommen 100.000–200.000 Klasse-I-Moleküle vor, die mehrere hundert bis tausend verschiedene Peptide gebunden haben. Der überwiegende Anteil dieser Peptide sind Selbstpeptide, gegenüber denen das Immunsystem, beispielsweise durch klonale Deletion im Thymus, klonale Anergie oder klonale Ignoranz in der Peripherie, tolerant ist (Kap. 372e und Kap. 377e). Klasse-I-Moleküle, die mit Fremdpeptiden beladen sind, aktivieren in einem immunogenen Kontext CD8⁺-T-Zellen, die dann zu zytotoxischen T-Zellen differenzieren. Diese T-Zellen und ihre durch Teilung entstandenen Nachkommen sind dann in der Lage, Effektorfunktionen wie Zytotoxizität über Fas/CD95 und/oder Perforin sowie Zytokinproduktion auszuüben (Kap. 372e), wenn sie über ihre $\alpha\beta$ -T-Zell-Rezeptoren Peptid-MHC-I-Komplexe, von denen sie ursprünglich aktiviert wurden oder von anderen, immunchemisch ähnlichen Peptid-MHC-Komplexen aktiviert werden. Wie bereits oben erwähnt, wird das Phänomen, dass T-Zellen Fremdpeptide nur im Kontext eines MHC-Moleküles erkennen, als *MHC-Restriktion* bezeichnet; das spezifische MHC-Molekül wird hierbei als *Restriktionselement* bezeichnet. Die häufigste Quelle solcher Fremdpeptide sind virale Infektionen, bei denen Peptide, die aus viralen Proteinen prozessiert werden, über den Klasse-I-Weg präsentiert werden. Die Entstehung einer starken zytotoxischen T-Zell-Antwort, die zur Zerstörung virusinfizierter Zellen führt, ist einer der wichtigsten antigenspezifischen Abwehrmechanismen gegenüber solchen viralen Infektionen (Kap. 372e). Bei einigen viralen Infektionen, wie der Hepatitis B, scheint die durch zytotoxische T-Zellen induzierte Apoptose der Zielzellen einen stärkeren Gewebeschaden zu verursachen als der direkt zytopathische Effekt der Viren. Die große Bedeutung des Klasse-I-Weges für die Abwehr von Virusinfektionen wird durch die Identifikation viraler Produkte unterstrichen, die mit der normalen Klasse-I-Biosynthese interferieren und so eine immunogene Expression viraler Antigene verhindern.

Weitere Beispiele für intrazellulär generierte Peptide, die von Klasse-I-Molekülen präsentiert werden können, sind Peptide, die aus Proteinen nicht viraler intrazellulärer Erreger (z. B. Listeria, Plasmodium), Tumorantigenen, Minor-Histokompatibilitätsantigenen und verschiedenen Autoantigenen prozessiert werden. Es wird angenommen, dass Klasse-I-Moleküle auf der Zelloberfläche auch extrazellulär entstandene Peptide binden und präsentieren können.

HLA-Klasse-I-Rezeptoren und NK-Zell-Erkennung

(Kap. 372e) Natürliche Killerzellen (NK-Zellen), die eine wichtige Rolle bei der angeborenen Immunantwort spielen, können durch Kontakt mit Zellen, die kein MHC-Klasse-I auf ihrer Oberfläche exprimieren, zur Zytokinproduktion und zytotoxischer Funktion aktiviert werden; MHC-I-exprimierende Zellen hemmen diese Aktivierung. Beim Menschen existieren drei verschiedene Familien von NK-Zell-Rezeptoren für die Erkennung von Klasse-I-Molekülen; die Killer-cell-inhibitory-cell-receptor (KIR)-Familie, die Leukocyte-Ig-like-receptor (LIR)-Familie und die CD94/NKG2-Familie. Die KIR-Familie, die auch als CD158 bezeichnet wird, ist auf dem Chromosom 19q13.4 lokalisiert. Die Nomenklatur der KIR-Gene richtet sich nach der Anzahl der Domänen (2D oder 3D) und dem Vorhandensein einer langen (L) oder kurzen (S) zytoplasmatischen Domäne. Die KIR2DL1- und -S2-Moleküle erkennen vorwiegend Allele von HLA-C, die einen Lysinrest an der Position 80 besitzen (HLA-Cw2, -4, -5 und -6), während die KIR2DL2/S2- und KIR2DL3/S3-Familien vorwiegend Allele von HLA-C erkennen, die einen Asparaginrest an dieser Position aufweisen (HLA-Cw1, -3, -7 und 8). Die KIR3DL1- und -S1-Moleküle erkennen vorwiegend HLA-B-Allele, die zur HLA-Bw4-Klasse gehören, die durch gleiche Aminosäurereste in den Positionen 77–83 in der α_1 -Domäne der schweren Kette gekennzeichnet ist, während KIR3DL2 ein inhibitorischer Rezeptor für HLA-A*03 ist. Eines der KIR-Produkte, KIR2DL4, ist ein bekannter aktivierender Rezeptor für HLA-G. Der häufigste Haplotyp bei Kaukasieren enthält ein aktivierendes KIR- und sechs inhibitorische KIR-Gene, obwohl hier eine große Diversität in der Bevölkerung besteht, die über 100 verschiedene Kombinationen ermöglicht. Offensichtlich besitzen die meisten Individuen wenigstens einen inhibitorischen KIR für Selbst-HLA-Klasse-I-Moleküle, der die strukturelle Basis für die Spezifität der NK-Zellen darstellt, die einen Angriff auf normale körpereigene Zellen verhindert. Die Bedeutung der KIR-HLA-Interaktionen für viele Immunreaktionen wird durch Studien belegt, die einen Zusammen-

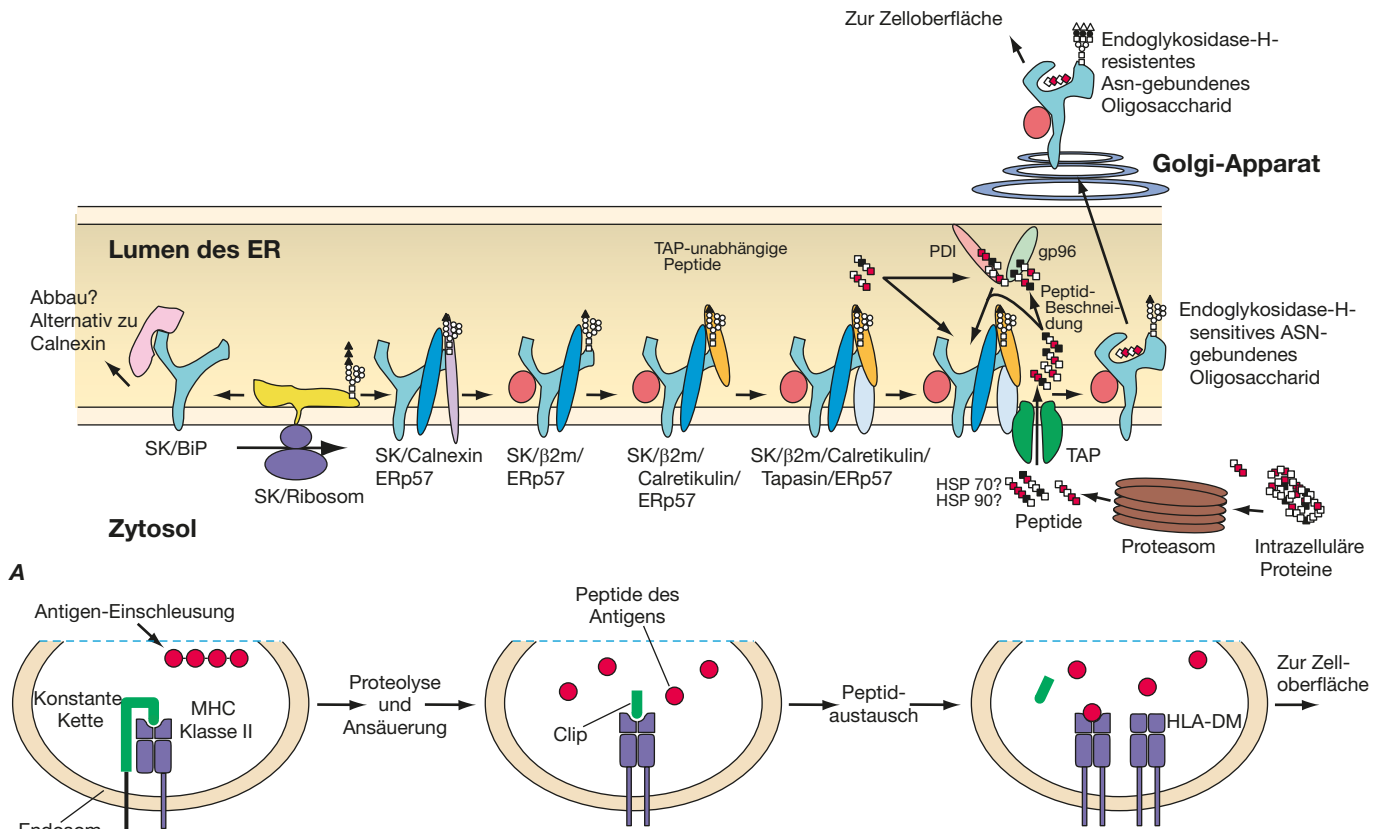


Abbildung 373e-3 Biosynthese der Klasse-I- (A) und Klasse-II-Moleküle (B). **A.** Die entstehende schwere Kette (SK) wird durch Chaperone mit β_2 -Mikroglobulin (β 2m) und Peptid verknüpft. Durch das Proteasom generierte Peptide werden mittels TAP in das endoplasmatische Retikulum (ER) transportiert. Innerhalb des ER werden die Peptide am N-Terminus getrimmt und mit Chaperonen, inklusive gp96 und PDI, verbunden. Nachdem das Peptid an SK- β 2m gebunden ist, verlässt dieser trimere Komplex das ER und wird über den sekretorischen Weg an die Zelloberfläche transportiert. Im Golgi-Apparat reifen die N-gebundenen Oligosaccharidreste durch das Hinzufügen von Sialin-Säure-Resten. **B.** Assemblage der HLA-Klasse-II-Moleküle und Antigenprozessierung. Nach dem Transport durch das Golgi-Segment und das Post-Golgi-Kompartiment wird der Komplex aus Klasse-II-Molekül und invarianter Kette in das saure Endosom transportiert. Dort wird die invariante Kette proteolytisch gespalten und durch antigene Peptide unter Mithilfe des DMA-DMB-Chaperon-Proteins ersetzt. Dieser Klasse-II-Molekül-Peptid-Komplex wird danach an die Zelloberfläche transportiert.

hang zwischen KIR3DL1 oder -S1 und Multipler Sklerose (Kap. 458), einer Autoimmunkrankheit, herstellen konnten. Andererseits scheinen diese Moleküle aber auch einen partiellen Schutz vor einer HIV-Infektion zu vermitteln (Kap. 226). In beiden Fällen scheint eine HLA-KIR-vermittelte NK-Aktivierung beteiligt zu sein. Studien zeigten eine Assoziation von KIR2DS1 als protektiven Faktor gegen Rezidive nach allogener Knochenmarktransplantation bei akuter myeloischer Leukämie, wenn diese Rezeptoren der Spender das HLA-C des Empfängers nicht erkennen.

Die LIR-Familie, auch als CD85 oder ILT bezeichnet, befindet sich zentromerwärts vom KIR-Locus auf dem Chromosom 19q13.4 und kodiert für eine Reihe inhibitorischer Immunglobulin-ähnlicher Rezeptoren, die auf vielen Lymphozyten und anderen hämatopoetischen Zellen exprimiert werden. Die Interaktion von LIR-1 (ILT2) mit NK- oder T-Zellen inhibiert deren Aktivierung und zytotoxische Funktion, die durch viele verschiedene HLA-Klasse-I-Moleküle und auch HLA-G vermittelt wird. HLA-F scheint auch mit den LIR-Molekülen zu interagieren, der genaue funktionelle Kontext dieser Interaktion ist jedoch noch nicht verstanden.

Die dritte Familie der NK-Rezeptoren für HLA ist im so genannten NK-Komplex auf dem Chromosom 12p12.3-13.1 kodiert und besteht aus CD94 und den fünf NKG2-Genen A/B, C, E/H, D und F. Diese Moleküle sind (Kalzium-bindende) Typ-C-Lektine und kommen meist als ein durch Disulfidbrücken verbundenes Heterodimer aus CD94 und einem der NKG2-Glykoproteine vor. Der Hauptligand der CD94/NKG2A-Rezeptoren ist das HLA-E-Molekül, im Komplex mit einem Peptid aus der Signalsequenz der klassischen HLA-Klasse-I-Moleküle, und HLA-G. Analog zur Erkennung von HLA-C durch KIR überwacht auch der NKG2-Rezeptor die Klasse-I-Expression, allerdings indirekt über die Erkennung des Signalpeptides im Kontext mit HLA-E. NKG2C, -E und -H besitzen ähnliche Spezifitäten, fungieren aber als aktivierende Rezeptoren. NKG2D wird als Homodimer exprimiert und ist ein aktivierender Rezeptor auf NK-Zellen, $\gamma\delta$ -T-Zellen und aktivierten CD8⁺-T-Zellen. Es bildet Komplexe mit dem

Adaptorprotein DAP10, erkennt dann MIC-A- und MIC-B-Moleküle und kann so die zytotoxische Antwort auslösen. NKG2D bindet auch an eine Klasse von Molekülen, die als *ULBP* bekannt sind. Diese sind strukturell mit den Klasse-I-Molekülen verwandt, werden jedoch nicht im MHC kodiert. **Die Funktion von NK-Zellen bei Immunantworten wird in Kap. 372e näher beschrieben.**

STRUKTUR DER KLASSE-II-MOLEKÜLE

(Abb. 373e-2C) Die spezialisierte funktionelle Architektur der Klasse-II-Moleküle, die mit der von Klasse-I-Molekülen vergleichbar ist, ist beispielhaft in **Abbildung 373e-2C** dargestellt und besteht aus einer Antigen-bindenden Grube, die weit in den extrazellulären Raum hereinragt. Im Gegensatz zu HLA-Klasse-I-Molekülen sind die Klasse-II-Moleküle nicht mit β_2 -Mikroglobulin assoziiert, sondern Heterodimere, die aus einer 29-kDa-schweren α -Kette und einer 34-kDa-schweren β -Kette bestehen. Die aminoterminalen Domänen beider Ketten bilden den Antigen-bindenden Teil, der wie bei Klasse-I-Molekülen einer Grube ähnelt, von der jeweils ein Teil von der α - und von der β -Kette gebildet wird. Wie die Klasse-I-Moleküle besitzen auch die Klasse-II-Moleküle Taschen, mit denen die Seitenketten der Aminosäurereste des Peptides gebunden werden. Im Gegensatz zu Klasse-I-Molekülen sind Klasse-II-Moleküle an beiden Enden offen und erlauben die Bindung von Peptiden ganz unterschiedlicher Länge, da die N- und C-terminalen Enden dieser Peptide über die offenen Enden der Peptid-bindenden Grube hinausragen können. Etwa elf Aminosäurereste des gebundenen Peptids bilden über Wasserstoffbrückenbindungen und spezifische Interaktionen der Seitenketten enge Kontakte zum MHC-II-Molekül und vermitteln so gemeinsam die Stabilität und Spezifität der Peptidbindung (**Abb. 373e-4**).

Der genetische Polymorphismus zwischen verschiedenen Klasse-II-Genen ist verantwortlich für Unterschiede in der Aminosäuresequenz der Klasse-II-Moleküle und diese Unterschiede befinden sich bevorzugt um die Taschen in der Antigen-bindenden Grube. Genau wie bei den Klasse-I-Molekülen ist das eine außerordentlich wichtige

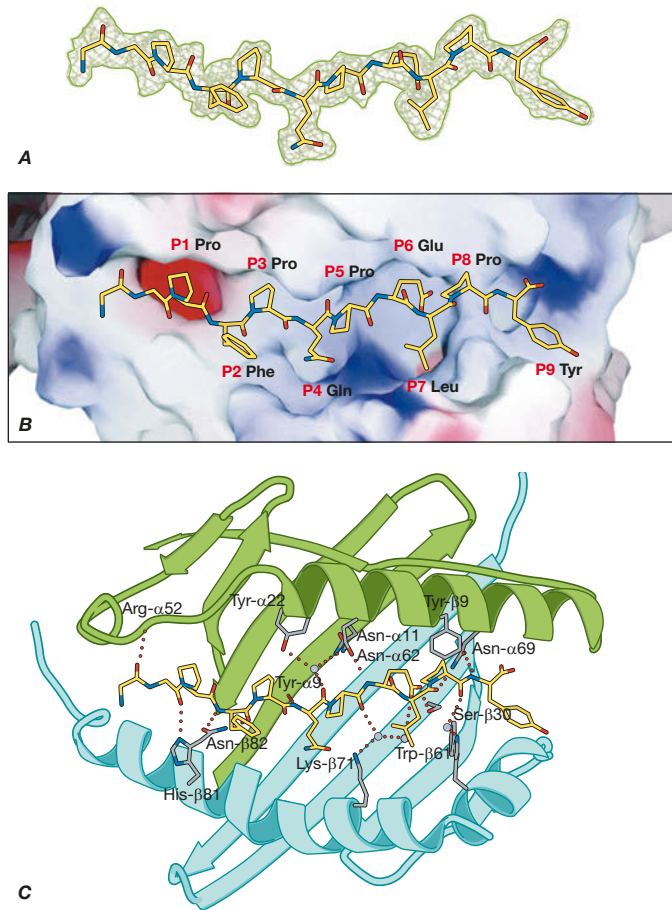


Abbildung 373e-4 Spezifische intermolekulare Interaktionen sind für die Peptidbindung am Klasse-II-Molekül verantwortlich. Eine kurze Peptidsequenz (A), die dem α -Gliadin entstammt, lagert sich in die Peptid-bindende Grube über spezifische Interaktionen zwischen den Seitenketten des Peptids (die als P1-P9 bezeichneten Reste in B) und den korrespondierenden Taschen in der dreidimensionalen Struktur des MHC-II ein. Die Gestalt dieser Taschen wird durch den genetischen Polymorphismus der MHC-Gene festgelegt. Bei dem hier dargestellten Molekül handelt es sich um ein HLA-DQ2. C. Dargestellt ist das ausgeprägte Netzwerk aus Wasserstoffbrücken und anderen Bindungen, die das Peptid an das MHC-Molekül binden und so an der Bildung des Komplexes aus Antigen und dem Restriktionselement für die Erkennung durch CD4⁺-T-Zellen teilhaben. (Aus Kim C et al: Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. Proc Natl Acad Sci USA 101:4175, 2004.)

Eigenschaft der Klasse-II-Moleküle, die erklärt, wieso genetisch unterschiedliche Individuen funktionell unterschiedliche HLA-Moleküle aufweisen.

BIOSYNTHESE UND FUNKTION DER KLASSE-II-MOLEKÜLE

(Abb. 373e-3B) Der intrazelluläre Zusammenbau der Klasse-II-Moleküle erfolgt in einem spezialisierten, kompartimentalisierten Biosynthese-Weg, der sich grundsätzlich vom oben beschriebenen Klasse-I-Weg unterscheidet. Wie in **Abbildung 373e-3B** dargestellt, lagern sich die Bestandteile der Klasse-II-Moleküle im endoplasmatischen Retikulum (ER) zusammen und assoziieren dort mit einem Chaperon, das als *invariante Kette* bezeichnet wird. Diese invariante Kette hat zwei unterschiedliche Funktionen. Sie bindet zum einem am Klasse-II-Molekül, blockiert so die Antigen-bindende Grube und verhindert so die Bindung antigener Peptide. Dies ist einer der fundamentalen Unterschiede zwischen Klasse-I- und -II-Weg, weil er erklärt, warum Klasse-I-Moleküle endogene Peptide präsentieren können, die im ER synthetisiert werden, während Klasse-II-Moleküle dies generell nicht tun. Zweitens besitzt die invariante Kette ein molekulares Lokalisationssignal, das bewirkt, dass die Klasse-II-Moleküle in Endosomen transportiert werden. Diese Endosomen entwickeln sich zu spezialisierten azidierten Kompartimenten, in denen Proteasen die invariante Kette abspalten und so die Bindung antigener Peptide ermöglichen. Die Spezifität und Gewebsverteilung dieser Proteasen scheint eine bedeutende Rolle dabei zu spielen, wie das Immunsystem den Zugang von Selbstpeptiden zu Klasse-II-Molekülen und damit den Zugang von T-Zellen zu diesen Selbstpeptid/MHC-Komplexen reguliert. Unterschiede in der Expression dieser Proteasen im Thymus

und im peripheren Immunsystem regulieren zumindest teilweise, welche spezifischen Peptidsequenzen das periphere Repertoire für die T-Zell-Erkennung bilden. An diesem Punkt des Klasse-II-Weges, nach der Spaltung der invarianten Kette, kommt es unter katalytischer Mitwirkung des vom MHC kodierten HLA-DM zum Austausch der in der Peptid-bindenden Grube gebundenen Peptide, um so für eine optimale Spezifität und Stabilität der Peptidbindung zu sorgen. Nach dem Transport des MHC-II-Peptid-Komplexes auf die Zelloberfläche kann dieser durch T-Zell-Rezeptoren erkannt werden. Weil die Endosomen Proteine enthalten, die aus dem extrazellulären Raum internalisiert wurden, präsentieren Klasse-II-Moleküle vorwiegend Peptide von extrazellulär vorkommenden Proteinen. Damit stellt der Klasse-II-Präsentationsweg eine Möglichkeit zur Immunüberwachung des Extrazellulärraums dar und erlaubt die Präsentation von Fremdpeptiden im Gegensatz zum endogenen Weg der Klasse-I-Präsentation.

■ DIE ROLLE VON HLA BEI TRANSPLANTATIONEN

Die Entwicklung der modernen Transplantationsmedizin hat der Erforschung des HLA-Systems wesentlichen Auftrieb gegeben, weil die Überlebensrate von Allotransplantaten am höchsten ist, wenn Spender und Empfänger HLA-identisch sind. Obwohl viele molekulare Interaktionen bei der Transplantatabstoßung eine Rolle spielen, sind allogene Unterschiede der Klasse-I- und -II-Loci unzweifelhaft am wichtigsten. Klasse-I-Moleküle können T-Zell-Antworten auf unterschiedliche Art und Weise in Gang setzen. Bei Allotransplantaten, bei denen der Spender und der Empfänger an einem oder mehreren Klasse-I-Loci keine Übereinstimmung aufweisen, können die T-Zellen des Empfängers durch die *direkte Alloreaktivität* aktiviert werden. Hierbei reagieren die T-Zellen des Wirtes durch die Erkennung der fremden MHC-Klasse-I-Moleküle auf den Zellen des transplantierten Organs. Hierbei kann sowohl das fremde MHC-Molekül allein, ein daran gebundenes Peptid oder eine Kombination aus beiden über den T-Zell-Rezeptor erkannt werden. Ein anderer Typ einer T-Zell-vermittelten Abstoßungsreaktion wird dadurch hervorgerufen, dass MHC-Antigene des Donors durch antigenpräsentierende Zellen des Empfängers aufgenommen und präsentiert werden. Dieser Mechanismus wird als *indirekte Alloreaktivität* bezeichnet.

Wenn die Klasse-I-Moleküle des Transplantats mit denen des Empfängers übereinstimmen, kann es trotzdem zu einer T-Zell-Antwort kommen, da die Peptide, die von den Klasse-I-Molekülen des Transplantats präsentiert werden, vom Donor und nicht vom Empfänger stammen. Gewöhnlich ist die Grundlage solcher endogener Peptidantigene ein genetischer Unterschied zwischen Spender und Empfänger an einem Nicht-MHC-Locus, der für das Protein kodiert, aus dem das Peptid generiert wurde. Diese Loci werden als *Minor Histocompatibility Loci* und die entsprechenden Antigene dementsprechend als *Minor Histocompatibility Antigen* bezeichnet. Genetisch nicht identische Personen unterscheiden sich typischerweise an vielen solcher Loci. CD4⁺-T-Zellen reagieren in gleicher Weise auf MHC-II-Variationen, sowohl direkt als auch indirekt, und Klasse-II-Unterschiede allein sind ausreichend, um eine Transplantatabstoßung zu verursachen.

■ ASSOZIATION VON HLA-ALLELEN MIT KRANKHEITEN

Schon lange wird postuliert, dass Infektionserreger die treibende Kraft hinter der allelischen Diversifikation im HLA-System sind. Eine wichtige Schlussfolgerung aus dieser Hypothese ist also, dass die Resistenz gegenüber bestimmten Pathogenen, basierend auf genetischen Unterschieden im MHC, zwischen Individuen verschieden sein kann. Beobachtungen, die auf eine Assoziation bestimmter HLA-Gene mit Resistenz gegenüber Malaria oder Dengue-Fieber, Persistenz einer Hepatitis B oder mit dem Fortschreiten der Erkrankung bei einer HIV-Infektion hinweisen, scheinen dies zu bestätigen. Beispielsweise kann die Unfähigkeit, eine persistierende Hepatitis B oder C zu beseitigen, Ausdruck einer mangelnden Fähigkeit bestimmter HLA-Moleküle sein, virale Antigene zu binden und für T-Zellen zu präsentieren. Protektive und nicht protektive HLA-Allele wurden ebenfalls für zervikale Neoplasien beschrieben, die durch humane Papillomaviren verursacht werden. Dies impliziert, dass der MHC über die antivirale Immunantwort einen Einfluss auf die Entstehung dieser Karzinome hat.

Die Diversität von Pathogenen ist vermutlich auch der hauptsächlichste Selektionsdruck, der die Heterozygotie der HLA-Gene hervorruft. Der außerordentliche Umfang der allelischen Diversität des HLA erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die meisten neuen Pathogene durch einige HLA-Moleküle erkannt werden, und stellt so die immunologische

Kompetenz des Individuums sicher. Eine andere Konsequenz der Diversifikation ist, dass einige der so selektionierten Allele eine hohe Bindungsaffinität für nicht mikrobielle Antigene aufweisen, z. B. für Arzneimittel, Moleküle aus der Umwelt oder Autoantigene. In manchen Fällen ist die starke Bindungsselektivität einzelner HLA-Allele für bestimmte Substanzen die genetische Ursache für klinisch relevante Reaktionen: Die Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir, einem antiretroviralen Medikament, hängt direkt mit der Bindung von Abacavir an die Antigen-bindenden Taschen von HLA-B*57:01 zusammen, wobei es zu einer Überladung an Antigen-Peptiden und einer Veränderung der spezifischen T-Zell-Erkennung kommt. Diese unerwünschte Nebenwirkung von Abacavir tritt 500-fach häufiger bei Patienten mit HLA-B*57:01 auf als bei Patienten, die dieses Allel nicht haben. Ein weiteres Beispiel ist die chronische Berylliumtoxizität, bei der die Bindung von Beryllium an HLA-DP-Moleküle mit einem bestimmten Glutaminsäurerest an der Klasse-II β -Kette im Vordergrund steht. Selbst bei komplexeren Krankheiten sind bestimmte HLA-Allele stark mit bestimmten immunvermittelten Krankheitsstadien assoziiert. Das gilt vor allem für einige Autoimmunerkrankungen (Kap. 377e). Durch den Vergleich der Allelfrequenzen von Patienten mit bestimmten Erkrankungen und Kontrollpopulationen wurden mehr als 100 solcher Assoziationen identifiziert, von denen einige in **Tabelle 373e-1** aufgelistet sind. Die Stärke der genetischen Assoziation wird ausgedrückt durch den Begriff des *relativen Risikos*, der das Risiko für die Erkrankung eines Individuums mit einem bestimmten genetischen Marker vergleicht mit dem Risiko für Individuen in der Population ohne diesen Marker. Die Nomenklatur in **Tabelle 373e-1** zeigt sowohl den HLA-Serotyp (z. B. DR3, DR4) als auch den HLA-Genotyp (z. B. DRB1*03:01, DRB1*04:01). Es ist sehr wahrscheinlich, dass die HLA-Klasse-I- und -II-Allele tatsächlich die Krankheits-suszeptibilitätsgene sind, die den meisten dieser Assoziationen zugrunde liegen. Aufgrund des extrem starken Linkage Disequilibrium zwischen den DR- und DQ-Loci ist es in einigen Fällen schwierig, den spezifischen Locus oder die Kombination der involvierten Klasse-II-Loci festzustellen. In einigen Fällen könnte es auch sein, dass das Suszeptibilitätsgen von einem der mit dem HLA verbundenen Gene in der Nähe der Klasse-I- oder Klasse-II-Region liegt, aber kein HLA-Gen selbst ist. In anderen Fällen könnte es ein Nicht-HLA-Gen, beispielsweise TNF- α , das sich in der Nähe befindet, sein. Weil sich das Linkage Disequilibrium einiger Haplotypen über große Teile der MHC-Region erstreckt, ist es gut möglich, dass auch Kombinationen von Genen für bestimmte Assoziationen von HLA-Haplotypen mit Erkrankungen verantwortlich sind. Bei der rheumatoiden Arthritis tragen beispielsweise bei einigen mit der Erkrankung assoziierten Haplotypen sowohl der Haplotyp als auch ein bestimmter Polymorphismus im TNF-Locus zum Erkrankungsrisiko bei. Andere Kandidaten für ähnliche epistatische Effekte sind beispielsweise das IKBL-Gen und der MICA-Locus, besonders in Kombination mit bestimmten klassischen HLA-Klasse-II-Risiko-Allelen.

Wie sich bereits aus den bekannten Funktionen der Klasse-I- und Klasse-II-Genprodukte vorhersagen lässt, besitzen fast alle Erkrankungen, die mit spezifischen HLA-Allelen assoziiert sind, eine immunologische Komponente in ihrer Pathogenese. Es soll hier noch einmal herausgestellt werden, dass auch sehr starke HLA-Assoziationen (mit einem relativen Risiko ≥ 10) eher für ein normales als für ein defektes Allel sprechen. Die meisten Individuen, die diese Suszeptibilitätsgene besitzen, entwickeln niemals die assoziierte Erkrankung. In diesem Sinne begünstigt das Vorliegen eines bestimmten HLA-Gens eine Erkrankung, für eine komplette Penetranz sind aber weitere genetische oder Umweltfaktoren (wie das Vorhandensein spezifischer Antigene) notwendig. In jedem untersuchten Fall, sogar bei Erkrankungen mit einer sehr starken HLA-Assoziation, ist die Konkordanz in monozygoten Zwillingen höher als in dizygoten, aber HLA-identischen Zwillingen oder anderen Geschwisterpaaren. Dies zeigt, dass auch Nicht-HLA-Gene zur Suszeptibilität beitragen und dass sie das Risiko, das dem HLA zugeschrieben wird, signifikant modifizieren können.

Eine andere Gruppe von Erkrankungen ist genetisch mit dem HLA verbunden, und zwar nicht wegen seiner immunologischen Funktion, sondern weil sie durch autosomal dominante oder rezessive anormale Allele verursacht werden, die sich in oder in der Nähe der HLA-Region befinden. Beispiele hierfür sind der 21-Hydroxylase-Mangel (Kap. 406), die Hämochromatose (Kap. 428) und die spinocerebelläre Ataxie (Kap. 452).

■ KLASSE-I-ASSOZIATIONEN MIT ERKRANKUNGEN

Obwohl die Assoziation von Erkrankungen des Menschen mit bestimmten HLA-Allelen oder -Haplotypen vorwiegend die Klasse-II-Region betrifft, gibt es auch bestimmte Assoziationen mit Klasse-I-Allelen. Beispiele hierfür sind die Assoziation von HLA-B51 mit der Behçet-Krankheit (Kap. 387), von HLA-Cw6 mit der Psoriasis vulgaris (Kap. 71) und am bemerkenswertesten die Assoziation von HLA-B27 mit den Spondylarthropathien (Kap. 384). 25 HLA-B-Allele, die als HLA-B*27:01–B*27:25 bezeichnet werden, kodieren für die Familie der HLA-Klasse-B27-Moleküle. Alle Subtypen besitzen die gleiche Tasche B in der Peptid-bindenden Grube, die durch ihre Tiefe und negative Ladung eine starke Präferenz für die Bindung von Argininresten aufweist. Darüber hinaus gehört B27 zu den am stärksten negativ geladenen Klasse-I-Ketten und bindet daher vorwiegend positiv geladene Peptide. HLA-B*27:05 ist der vorherrschende Subtyp bei Kaukasiern und den meisten anderen nicht orientalischen Populationen und dieser Subtyp ist sehr stark mit der ankylosierenden Spondylitis assoziiert (AS; Kap. 384), sowohl mit der idiopathischen Form als auch im Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darm-erkrankungen oder Psoriasis. Es ist auch assoziiert mit reaktiven Arthritiden (ReA; Kap. 384), anderen idiopathischen Formen peripherer Arthritiden (undifferenzierte Spondylarthropathie) und der rezidivierenden akuten anterioren Uveitis. B27 wird in 50–90 % der Patienten mit diesen Erkrankungen gefunden, verglichen mit einer Prävalenz von 7 % bei nordamerikanischen Kaukasiern.

Basierend auf der Evidenz aus der Epidemiologie und der Tatsache, dass HLA-B27-transgene Ratten ein der Spondylarthropathie ähnliches Krankheitsbild entwickeln, lässt sich schlussfolgern, dass das HLA-B27-Molekül selbst in die Pathogenese involviert sein muss. Die Assoziation dieser Erkrankungen mit B27 kann sich aus der Spezifität für ein einzelnes oder eine Familie von Peptiden ableiten, die an HLA-B27 binden oder durch andere Mechanismen, die von der Peptidbindung unabhängig sind. Insbesondere wurde gezeigt, dass HLA-B27 unter Verwendung der Cysteinreste an Position 67 Homodimere der schweren Kette formt. Solche Homodimere werden auf der Oberfläche von Lymphozyten und Monozyten von Patienten mit ankylosierender Spondylitis exprimiert, und Rezeptoren wie beispielsweise KIR3DL1, KIR3DL2 und ILT4 (LILRB2) sind in der Lage, diese zu binden und fördern die Aktivierung und das Überleben von Zellen, die diese Rezeptoren exprimieren. Alternativ kann diese dimerisierende „Fehlfaltung“ von HLA-B27 eine intrazelluläre Stresssignalreaktion auslösen, die Unfolded Protein Response (UPR), welche die Funktion der Zelle wahrscheinlich durch in Sehnen vorhandene T-Zellen verändern kann, die als Sensoren für Schädigungen und Stressoren dienen.

■ KLASSE-II-ASSOZIATIONEN MIT ERKRANKUNGEN

Wie aus der **Tabelle 373e-1** ersichtlich, sind die meisten der mit Erkrankungen assoziierten HLA-Allele Klasse-II-Allele. Manche der Erkrankungen haben komplexe HLA-Assoziationen.

Zöliakie

Für die Assoziation der Zöliakie (Kap. 349) mit bestimmten HLA-Klasse-II-Haplotypen sind wahrscheinlich HLA-DQ-Gene der entscheidende Faktor. Zu den HLA-DQ-Allelen, die in den beiden Zöliakie-assoziierten Haplotypen DR3 und DR7 vorkommen, gehört DQB1*02:01. In ausführlichen genetischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass ein spezifisches HLA-Klasse-II-Dimer, das von den DQA1*05:01- und DQB1*02:01-Genen kodiert wird, die HLA-assoziierte genetische Suszeptibilität für die Zöliakie vermittelt. Diese spezifische HLA-Assoziation der Zöliakie hat möglicherweise eine klare mechanistische Erklärung: Peptide aus dem Gliadin, einem Bestandteil des im Weizen vorkommenden Glutens, werden von den von DQA1*05:01 und DQB1*02:01 kodierten Molekülen gebunden und den T-Zellen präsentiert. Ein Gliadinpeptid, das glutenspezifische T-Zellen aktiviert, bindet den DQ-Dimer dann am besten, wenn das ursprünglich im Peptid vorhandene Glutamin durch Glutaminsäure substituiert wird. Es wird angenommen, dass die Gewebs-Transglutaminase, ein Enzym, dessen Aktivität in den intestinalen Zellen von Zöliakie-Patienten verstärkt nachweisbar ist, das Glutamin des genannten Gliadin-Peptides zu Glutaminsäure modifiziert, das so modifizierte Peptid kann von DQ2 gebunden und den T-Zellen präsentiert werden.

TABELLE 373e-1 Wichtige mit HLA-Klasse I und II assoziierte Krankheiten^a

	Marker	Gen	Stärke der Assoziation
Spondyloarthropathien			
Spondylitis ankylosans	B27	B*27:02, -04, -05	++++
Urethro-okulo-synoviales Syndrom	B27		++++
Akute anteriore Uveitis	B27		+++
Reaktive Arthritis (Yersinien, Salmonellen, Shigellen, Chlamydien)	B27		+++
Psoriatische Spondylitis	B27		+++
Kollagenosen			
Pauciartikuläre juvenile Arthritis	DR8		++
	DR5		++
Rheumatoide Arthritis	DR4	DRB1*04:01, -04, -05	+++
Sjögren-Syndrom	DR3		++
Systemischer Lupus erythematoses			
	Kaukasier	DR3	+
	Japaner	DR2	++
Autoimmunerkrankheiten des Verdauungstrakts und der Haut			
Glutensensitive Enteropathie (Zöliakie)	DR3	DQA1*05:01	+++
		DQB1*02:01	
Chronisch-aktive Hepatitis	DR3		++
Dermatitis herpetiformis	DR3		+++
Psoriasis vulgaris	Cw6		++
Pemphigus vulgaris	DR4	DRB1*04:02	+++
	DQ1	DQB1*05:03	
Bullöses Pemphigoid	DQ7	DQB1*03:01	+
Autoimmune Endokrinopathien			
Diabetes mellitus Typ 1	DQ8	DRB1*04:01, -04	+++
		DQB1*03:02	
	DR3		++
	DR2	DQB1*06:02	– ^a
Hyperthyreose (Basedow)	B8		+
	DR3		+
Hyperthyreose (Japan)	B35		+
Nebenniereninsuffizienz	DR3		++
Neurologische Autoimmunerkrankungen			
Myasthenia gravis	B8		+
	DR3		+
Multiple Sklerose	DR2	DRB1*15:01	++
		DRB5*01:01	
Andere			
Behçet-Krankheit	B51		++
Kongenitale Nebennierenhyperplasie	B47	21•OH (Cyp21B)	+++
Narkolepsie	DR2	DQB1*06:02	++++
Goodpasture-Syndrom	DR2		++
Abacavir-Überempfindlichkeit	B57	B*57:01	++++

^a Starke negative Assoziation, d. h. genetische Assoziation mit Schutz vor Diabetes.

Pemphigus vulgaris

Zwei HLA-Gene, DRB1*04:02 und DQB1*05:03, sind mit Pemphigus vulgaris (**Kap. 73**) assoziiert. Peptide, die aus dem epidermalen Autoantigen Desmoglein 3 prozessiert werden, binden die von DRB1*04:02 und DQB1*05:03 kodierte HLA-Moleküle, der daraus resultierende Komplex aus Peptid und Pemphigus-assoziiertem MHC-Klasse-II-Molekül aktiviert Desmoglein-spezifische T-Zellen. Eine klinische Variante, das sogenannte bullöse Pemphigoid, für des-

sen Pathogenese Desmoglein keine Rolle spielt, ist mit HLA-DQB1*03:01 assoziiert.

Juvenile Arthritis

Die pauciartikuläre juvenile Arthritis (**Kap. 380**) ist eine Autoimmunerkrankung, die sowohl mit Genen des HLA-DRB1-Locus als auch mit Genen des DPB1-Locus assoziiert ist. Patienten, die sowohl das DPB1*02:01 als auch ein DRB1-Suszeptibilitäts-Allel (zumeist

DRB1*08 oder -*05) aufweisen, haben eine höheres relatives Risiko, als durch den additiven Effekt der beiden Gene allein zu erwarten wäre. Das relative Risiko, an Rheumafaktor-positiver polyartikulärer juveniler Arthritis zu erkranken, beträgt bei Personen, die heterozygot sowohl DRB1*04:01 als auch -*04:04 exprimieren, 100. Dies spricht für eine Synergie dieser beiden Suszeptibilitätsgene.

Diabetes mellitus Typ 1

Der (autoimmune) Diabetes mellitus Typ 1 (Kap. 417) ist mit MHC-Genen, die in unterschiedlichen Haplotypen vorkommen, assoziiert. Das gemeinsame Vorhandensein der DR3- und DR4-Haplotypen bedingt ein 20-fach erhöhtes Risiko für Typ-1-Diabetes. Die stärkste Assoziation mit einem einzelnen Gen ist die mit DQB1*03:02, und alle Haplotypen, die DQB1*03:02 beinhalten, sind mit einem erhöhten Risiko für Typ-1-Diabetes assoziiert, während dies bei verwandten Haplotypen, die ein anderes DQB1-Gen beinhalten, nicht der Fall ist. Das durch DQB1*03:02 vermittelte Risiko variiert allerdings, je nachdem, welche anderen HLA-Gene entweder auf dem gleichen oder einem zweiten Haplotyp zusätzlich exprimiert werden. So ist zum Beispiel der DR2-Haplotyp, der ein DQB1*06:02-Gen enthält, mit einem verminderten Risiko für Typ-1-Diabetes assoziiert. Dieses Gen, DQB1*06:02, wird als protektiv gegen Typ-1-Diabetes angesehen. Selbst manche DRB1-Gene, die im gleichen Haplotyp wie DQB1*03:02 vorkommen können, können das Risiko beeinflussen. So sind zum Beispiel Personen mit DR4-Haplotypen, die DRB1*04:03 beinhalten, weniger suszeptibel für Typ-1-Diabetes als solche, die andere DR4-DQB1*03:02-Haplotypen aufweisen.

Obwohl das Vorhandensein eines DR3-Haplotyps zusammen mit dem DR4-DQB1*03:02-Haplotyp eine ausgeprägte Suszeptibilität für Typ-1-Diabetes vermittelt, ist das spezifische Gen aus dem DR3-Haplotyp, das dieses erhöhte Risiko vermittelt, bislang noch nicht identifiziert. Das Diabetes-assoziierte DQ-Molekül, das von DQB*03:03 kodiert wird, weist einige charakteristische strukturelle Besonderheiten auf. Dazu zählt insbesondere die Fähigkeit, solche Peptide zu binden, die im C-terminalen Abschnitt negativ geladene Aminosäuren haben. Dies könnte auf eine pathogenetische Rolle bestimmter Peptide oder von T-Zellen in der Immunantwort auf Insel-assoziierte Antigene hindeuten.

Obwohl DR3-Haplotypen in einer Kombination mit DR4-DQB1*03:02-Haplotypen eine deutlich erhöhte Suszeptibilität für Diabetes Typ 1 aufweisen, ist das für die Synergie ausschlaggebende Gen des DR3-Haplotyps noch nicht identifiziert worden.

HLA und rheumatoide Arthritis

Die HLA-Gene, die mit der rheumatoiden Arthritis (RA) (Kap. 380) assoziiert sind, kodieren eine bestimmte Aminosäuresequenz an den Positionen 67–74 des DR β -Moleküls. Die RA-assoziierten Klasse-II-Moleküle haben in diesem Abschnitt entweder die Sequenz LeuLeuGluGlnArgArgAlaAla oder LeuLeuGluGlnLysArgAlaAla; die nicht mit der rheumatoiden Arthritis assoziierten Moleküle weisen an diesen Positionen einen oder mehrere Unterschiede zu den genannten Sequenzen auf. Die Aminosäuren des so genannten *Shared Epitope* an den Positionen 67–74 bilden einen Abschnitt in der Mitte der α -Helix des DRB1-kodierten Moleküls.

Personen, die sowohl das DRB1*04:01- als auch das DRB1*04:04-Gen tragen, haben das höchste Risiko, an einer rheumatoiden Arthritis zu erkranken. Diese DR4-positiven RA-assoziierten Allele mit dem *Shared Epitope* sind am häufigsten bei Patienten mit schweren erosiven Verlaufsformen. Verschiedene Mechanismen könnten den Zusammenhang zwischen *Shared Epitope* und Immunpathologie bei rheumatoider Arthritis vermitteln. Der von diesen Aminosäuren geformte Abschnitt des HLA-Moleküls könnte besonders gut arthritogene Peptide binden, die Expansion autoreaktiver T-Lymphozyten begünstigen oder selbst Teil des pMHC-Liganden sein, der von den T-Zell-Rezeptoren erkannt wird, welche die autoimmune Attacke auf Synovialgewebe initiieren.

MOLEKULARE MECHANISMEN DER ASSOZIATIONEN ZWISCHEN HLA UND KRANKHEITEN

Wie oben schon beschrieben, spielen HLA-Moleküle eine wesentliche Rolle bei der Selektion und Aufrechterhaltung des antigenspezifischen T-Zell-Repertoires und sind außerdem wesentlich für die Aktivierung dieser T-Zellen während der Initiierung einer Immunantwort. Die genetischen Polymorphismen, welche die individuellen Allele charakterisieren, bestimmen die Spezifität dieser p/MHC-TZR-Interaktionen und steuern so die antigenspezifischen Immunantworten. Deshalb sind genau diese genetisch determinierten Mechanismen beteiligt, wenn spezifische HLA-Allele Suszeptibilitätsfaktoren für Autoimmunkrankheiten sind.

Im Thymus wird das Schicksal unreifer T-Zellen von der Affinität der Interaktion zwischen dem T-Zell-Rezeptor und den HLA-Molekülen, welche die Selbstantigene präsentieren, bestimmt; so wird das antigenspezifische T-Zell-Repertoire von den spezifischen HLA-Typen jedes einzelnen Individuums kontrolliert (Kap. 372e). Es ist gut vorstellbar, dass diese thymischen Selektionsmechanismen die primäre Basis für HLA-assoziierte Krankheits-suszeptibilitäten sind. Die positive Selektion autoreaktiver T-Zellen, bedingt durch das Vorhandensein bestimmter HLA-Moleküle, könnte die Ursache für das individuell unterschiedliche Erkrankungsrisiko für HLA-assoziierte Erkrankungen darstellen.

Im Verlauf der später folgenden Immunantworten besteht die Aufgabe der HLA-Moleküle darin, Peptide zu binden und den antigenspezifischen T-Zellen zu präsentieren. Die Funktion des HLA-Komplexes kann also als die Kodierung der genetischen Determinanten präziser immunologischer Aktivierungsmechanismen beschrieben werden. Antigene Peptide, die in der Lage sind, bestimmte HLA-Moleküle zu binden, können T-Zell-vermittelte Immunantworten auslösen, Peptide, die nicht an MHC binden, werden nicht präsentiert und sind deshalb nicht immunogen. Diese genetische Kontrolle der Immunantworten wird von den polymorphen Abschnitten innerhalb der Antigen-Bindungsgruben der HLA-Moleküle vermittelt, die mit den zu bindenden Peptiden interagieren. Bei Autoimmunkrankheiten und anderen immunvermittelten Erkrankungen werden wahrscheinlich Autoantigene, die die Ziele der Attacken pathogener Lymphozyten sind, an HLA-Moleküle, die die Suszeptibilität für die jeweilige Erkrankung vermitteln, gebunden. Bei Autoimmunkrankheiten mit infektiöser Ätiologie wird vermutet, dass Immunantworten gegen Peptide, die von dem auslösenden Pathogen stammen, von bestimmten HLA-Molekülen gebunden und präsentiert werden und so T-Zellen, die eine ursächliche oder akzessorische Bedeutung für die Pathogenese der Autoimmunkrankheit haben, aktivieren. Das Konzept, dass frühe Ereignisse in der Krankheitsentstehung durch spezifische HLA-Peptidkomplexe ausgelöst werden, eröffnet Perspektiven für therapeutische Interventionen. So könnte es möglich sein, Substanzen zu entwickeln, welche das Zustandekommen oder die funktionellen Konsequenzen spezifischer HLA-Peptid-T-Zell-Rezeptor-Interaktionen beeinflussen.

Bei der Betrachtung der Mechanismen der HLA-Assoziationen mit Immunantworten und mit Krankheiten darf nicht vergessen werden, dass angesichts der komplexen HLA-Genetik diese Mechanismen höchstwahrscheinlich sehr heterogen sind. Die Pathogenese immunvermittelter Erkrankungen erfolgt in vielen sequenziellen Schritten, wobei eine der HLA-assoziierten Funktionen darin besteht, ein Repertoire potenziell autoreaktiver T-Zellen zu etablieren, eine weitere HLA-assoziierte Funktion ist die Präsentation der relevanten Peptid-MHC-Komplexe für die T-Zell-Aktivierung. Bei Erkrankungen mit multiplen HLA-Assoziationen ist es vorstellbar, dass beide genannten Interaktionen vorkommen und synergistisch die Pathogenese beschleunigen.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

HANNA S, ETZIONI A: MHC class I and II deficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 134(2):269–75, 2014

KAMBAYASHI T, LAUFER TM: Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol* 14(11):719–30, 2014

ROCHE PA, FURUTA K: The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol* 15(4):203–16, 2015