

HLA-System: Organisation, Genetik, Struktur, Funktion und klinische Bedeutung

1. Organisation des HLA-Systems

Der Haupthistokompatibilitätskomplex ("major histocompatibility complex", MHC) besteht aus einer Vielzahl von Genen und befindet sich beim Menschen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Der MHC wird beim Menschen als **HLA-System (Humanes Leukozyten Antigen-System)** bezeichnet. Der gesamte HLA-Komplex umfasst ca. 4000 Kilobasen (kb), wobei die Klasse I-Region zirka 2000kb und die Klasse II Region zirka 1000kb beinhaltet. Zwischen der HLA-Klasse I und HLA-Klasse II Region befindet sich eine sog. HLA-Klasse III Region von ca. 1000kb, in der einzelne HLA-Klasse I Gene sowie eine Vielzahl von anderen Genloci (z.B. Gene für Komplementfaktoren, Tumornekrosefaktor, Hitzeschockproteine usw.) zu finden sind, die nur z.T. Funktionen im Immunsystem besitzen, in den strukturellen Eigenschaften sich von HLA-Molekülen deutlich unterscheiden und daher nicht zum eigentlichen HLA-System gerechnet werden.

Die HLA-Gene sind in zwei Hauptregionen unterteilt, die für zwei funktionell unterschiedliche Gruppen von HLA-Molekülen kodieren: **HLA-Klasse I und HLA-Klasse II Gene**. Genorte in der HLA-Klasse I Region kodieren für die schwere Kette A der HLA-Klasse I Antigene. HLA-Klasse II Moleküle bestehen aus einer schweren Kette A und einer leichteren Kette B, die beide von unterschiedlichen Genorten in der HLA-Klasse II Region kodiert werden.

Innerhalb der **HLA-Klasse I Genregion** unterscheidet man Genorte, die für HLA-Klasse Ia Moleküle, die sog. klassischen HLA-Klasse I Antigene A, B, C, kodieren von weiteren HLA-Klasse Ib Genorten, zu denen HLA-E, F, G, MICA/MICB "H" gehören.

Innerhalb der **HLA-Klasse II Genregion** werden drei Subregionen unterschieden, die für verschiedene HLA-Klasse II Antigene kodieren. Die **HLA-DR-Subregion** enthält ein monomorphes Gen für A-Kette (DRA) und neun Gene für B-Ketten (DRB1-DRB9), wobei es sich bei DRB2, DRB6-DRB9 um Pseudogene handelt. Die verschiedenen B Kettengene sind vermutlich durch Genduplikationen entstanden. Die **HLA-DQ Subregion** weist jeweils zwei potentiell funktionelle Genorte für A- und B-Ketten (DQA1, DQA2, DQB1, DQB2) auf. Nur die Loci DQA1 und DQB1 kodieren entsprechende Proteinketten. Die **HLA-DP Subregion** enthält zwei funktionelle Loci für jeweils eine A- und B-Kette (DPA1, DPB1) von HLA-Klasse II Antigenen sowie zwei Pseudogene für eine A- und B-Kette (DPA2, DPB2).

Darüber hinaus gibt es in der HLA-Klasse II Region weitere **Genorte HLA-DMA und HLA-DMB** die für A- und B-Ketten eines HLA-Klasse II ähnlichen Moleküls kodieren und für die HLA-Klasse II assoziierte Antigenpräsentation Bedeutung besitzen. Auch **HLA-DOA und HLA-DOB** sind Genorte der HLA-Klasse II Region mit Expression von A- und B-Ketten für ein weiteres HLA-Klasse II ähnliches Molekül, das nur intrazellulär in bestimmten Zelltypen (z.B. Thymozyten, dendritischen Zellen) ebenfalls mit Funktion in der Antigenpräsentation vorkommt.

◀ [nach oben](#)

2. Genetik des HLA-Systems

Das HLA-System ist sehr **polymorph**, da für die meisten Genorte zahlreiche Genvarianten (sog. Allele) bekannt sind. Die aktuell von der WHO für die verschiedenen HLA-Loci anerkannten HLA-Allele finden sich in der IMGT/HLA Database unter der Internetadresse <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla>.

Jedes Individuum weist auf seinen beiden Chromosomen 6, die vom Vater und der Mutter ererbt wurden, jeweils ein bestimmtes Allel in den entsprechenden HLA-Loci auf. Alle HLA-Allele, die serologisch, molekularbiologisch oder zellulär bei einem Individuum erfassbar sind, kennzeichnen den **HLA-Phänotyp** einer Person. Einzelne Allele eines HLA-Lokus sind in den Individuen einer Bevölkerungsgruppe nicht gleich verteilt. So kennt man häufige und seltenerer HLA-Allele in einer Bevölkerung. Dabei kann die Frequenz der Allele in ethnisch verschiedene Bevölkerungsgruppen erheblich variieren.

Die Allele verschiedener HLA-Loci werden in einer Person auf den einzelnen Chromosomen 6 gekoppelt in sog.

Haplotypen vererbt. Jedes Individuum ererbt somit von Vater und Mutter zwei HLA-Haplotypen. Die Haplotypen bestimmen den **Genotyp eines Individuums**. Die Haplotypen eines Individuums können nur in sog. **Segregationsanalysen** von HLA-Allelen in Familien bestimmt werden. Dies bedeutet, dass eine gekoppelte Vererbung der Allele desselben HLA-Locus zu jeweils einem weiteren HLA-Allel eines anderen HLA-Lokus von jedem Elternteil auf mindestens zwei Kindern nachgewiesen werden muss. Die Kinder müssen sich dabei komplett in den ererbten HLA-Allelen unterscheiden.

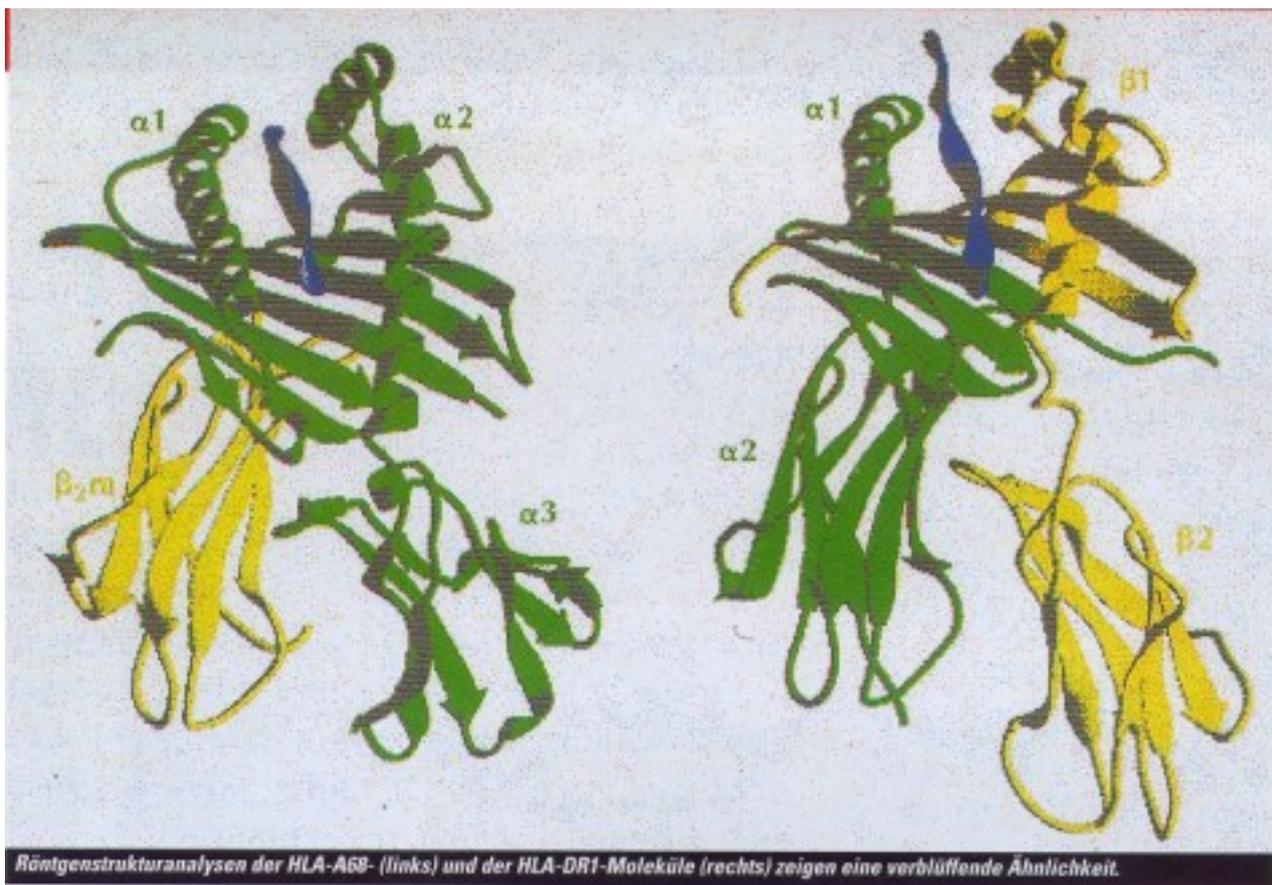
Zwischen bestimmten Allelen verschiedener HLA-Loci besteht ein sog. **Kopplungsungleichgewicht**. Dies bedeutet, dass in einer Bevölkerung bestimmte HLA-Allele verschiedener Loci häufiger gekoppelt auf einzelnen Haplotypen vorkommen, als sich bei Berücksichtigung der Frequenzen der Allele in der Bevölkerung statistisch errechnen lässt. Häufige Haplotypen sind : A1 B8 DR3, A2 B7 DR2.

In Variation zum HLA-DRB1 Polymorphismus eines Individuums werden auf dem Chromosom 6 variabel weitere HLA-DRB Gene gekoppelt in spezifischen **HLA-DRB Haplotypen** ererbt.

HLA-Klasse I Gene zeigen einen typischen Aufbau aus 7 Exons (kodierende Anteile), einer 3' nicht-translatierten Region sowie 8 Introns (nicht-kodierende Anteile), wobei die polymorphen Anteile der Gene vor allem in Exon 2 und 3, seltener auch in Exon 4 lokalisiert sind. Die **A-Kettengene der HLA-Klasse II Moleküle** bestehen aus 4 Exons und 4 Introns, die **B-Kettengene** aus 5 Exons und 5 Introns, sowie jeweils einer 3' nicht-translatierten Region. Die polymorphen der HLA-Klasse II Moleküle werden von Exon 2 seltener von Exon 3 der A- bzw. B-Kettengene kodiert. Eine Reihe von HLA-Klasse I und II Gene enthalten Stopcodons vor den für die transmembranären Anteile kodierenden Sequenzen und gelten somit als Nullallelvarianten, da sie nicht auf der Zelloberfläche exprimiert werden.

◀ [nach oben](#)

3. Struktur der HLA-Antigene



Die Produkte der Gene des HLA-Systems zählen zu Molekülen der Immunglobulinsuperfamilie, da sie Domänenstruktur besitzen. Exon 2-3 der HLA-Klasse I Gene sowie Exon 2-3 der HA-Klasse II Gene kodieren für jeweils eine extrazelluläre Domäne von 90 Aminosäuren, die über konservierte Cysteine ähnlich wie in den Antikörpermolekülen in Domänenstruktur gehalten werden. Obwohl die Sequenzhomologien zwischen HLA-Klasse I und -Klasse II Molekülen nur 50 bis 60 Prozent beträgt, zeigen die Röntgenstrukturanalysen der HLA-Klasse II und HLA-Klasse I Moleküle grundsätzliche Ähnlichkeiten. (Abb. So weisen beide Molekülgruppen in ihren äußersten Anteilen Gruben auf, die am Boden von B Faltblattstrukturen getragen und an den Seiten

von A Helices begrenzt werden.

Die Genprodukte der "**klassischen**" **HLA-Klasse Ia Gene, HLA-A, -B, -C**, sind zellständige Glycoproteine mit einer schweren Proteinkette (A-Kette), die ein Molekulargewicht von 44 kDa (Kilo-Dalton) besitzt, und mit dem angelagerten B2-Mikroglobulin von 12 kDa, das vom Chromosom 15 kodiert wird und zur Stabilisierung der HLA-Klasse I-Moleküle dient. HLA-Klasse Ia Moleküle kommen in unterschiedlicher Quantität auf nahezu allen kernhaltigen Zellen vor. Sie fehlen auf Erythrozyten und Zellen des fötalen Trophoblasten.

Die "**nicht-klassischen**" **HLA-Klasse Ib Moleküle der Gene HLA-E, und -F, -G, MICA/MICB und "H"** sind - verglichen mit den klassischen HLA-Klasse Ia Merkmalen - meistens weniger polymorph. HLA-E und -G Moleküle sind auf Trophoblasten exprimiert und durch Bindung an spezifische Rezeptoren auf natürlichen Killer (NK)-Zellen involviert. Die Rolle von HLA-F ist unklar. Das kürzlich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 charakterisierte **Hämochromatose-Gen** wurde von den erstbeschreibenden Autoren "HLA-H" genannt und ist inzwischen durch die offizielle Bezeichnung HFE abgelöst worden. **MICA/MICB Gene** kodieren für stress-regulierte HLA-Klasse Ib Moleküle, die selektiv auf der Oberfläche von epithelialen Zellen des Darmes, von Fibroblasten und Endothelzellen ohne B2-Mikroglobulin stabil exprimiert sind.

Die Genprodukte der **HLA-Klasse-II Gene** bestehen aus zwei nicht-kovalent assoziierten, membranverankerten Polypeptidketten, einer 33-35kDa schweren A-Kette und einer 27-29kDa schweren B-Kette. Sie werden auf allen Zellen, die zur professionellen Präsentation von Antigen befähigt sind, konstitutiv exprimiert. Hierzu zählen vor allem dendritische Zellen, B-Zellen, und Monozyten. Darüber hinaus können sie auch auf Fibroblasten, spezifischen Epithelien und Endothelien durch Stimulation mit Zytokinen (z. B. Interferonen) induziert werden. Ferner sind sie auch auf hämatopoietischen Vorläuferzellen nachzuweisen.

◀ [nach oben](#)

4. Funktion der HLA-Antigene

Die meisten HLA-Antigene stellen Peptidrezeptoren dar. Die Peptide können dabei stammen dabei aus Fremd-, Selbst- und Allo-Antigenen stammen und werden durch intrazelluläre Prozessierung generiert. HLA-Klasse I Moleküle nehmen nach ihrer Bildung in der Zelle vor allem Peptide auf, die im Cytoplasma aus in der Zelle synthetisierten Antigenen entstehen. HLA-Klasse II Antigene binden vor allem Peptide, die aus Antigenen des extrazellulären Raumes stammen und über endosmale/lysosomale Kompartimente der Zelle aufgenommen und verdaut wurden.

HLA-Klasse I Peptidkomplexe binden an AB T-Zellrezeptoren auf CD8 positiven T-Zellen. Das T-Zellmerkmal CD8 interagiert dabei mit der A3 Domäne der HLA-Klasse I Moleküle. HLA-Klasse II Peptidkomplexe assoziieren an AB T-Zellrezeptoren auf CD4 positiven T-Zellen. CD4 interagiert mit der Domäne A2 Domäne der HLA-Peptidkomplexe. Diese Bindungen bestimmen die Spezifität der reagierenden T-Zellen und führen zu einem ersten Signal in der T-Zellaktivierung. Ferner vermögen HLA-Klasse I Peptidkomplexe auch an spezifische Rezeptoren auf NK-Zellen zu binden. Dies führt aber zur Hemmung der cytotoxischen Funktionen von NK-Zellen. Jeder Mensch besitzt eine große Anzahl von T-Zellen, die potentiell fremde HLA-Peptidkomplexe eines anderen Individuums ohne vorherige Sensibilisierung erkennen und darauf reagieren können.

◀ [nach oben](#)

5. Klinische Bedeutung von HLA-Antigenen

HLA-Antigene besitzen durch ihre Präsentation von Peptiden aus antigenen Strukturen wesentliche Bedeutung in der Antigenpräsentation, Ausreifung und Aktivierung von T-Zellen und damit Regulation von Immunreaktionen.

In der Klinik ist die Bestimmung von HLA-Antigenen für die Auswahl von Spendern und Empfängern bei **Organ- oder Stammzelltransplantationen** wichtig. Durch eine geeignete **Auswahl ("Matching")** von Spendern, die in ihren HLA-Antigenen möglichst genau mit den HLA-Antigenen des Empfängers übereinstimmen, wird eine Aktivierung von T-Zellen und NK-Zellen, die an fremde HLA-Komplexe binden können, verhindert und eine möglichst optimale **Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität)** erzielt. Damit können schwerwiegende Komplikationen solcher Transplantationen vermieden werden. Hierzu zählen **Abstoßungsreaktionen**, bei denen T-Zellen des Empfängers das Transplantat erkennen und es zerstören. **Graft-verus-Host Erkrankungen** treten auf, wenn der Empfänger immunsupprimiert ist, und mit dem Transplantat eine große

Anzahl an Zellen des Immunsystems, insbesondere T-Zellen, des Spenders transferiert werden. Die T-Zellen des Spenders reagieren dabei gegen Empfängerzellen, insbesondere epitheliale Zellen, und führen zu organspezifischen Entzündungen vor allem an Haut, an Darm und Leber.

Es werden **syngene** (Spender ein eineiiger Zwilling), **autologe** (Spender ist der Empfänger selbst), **allogene** (Spender ist ein anderes Individuum der gleichen Spezies) sowie **xenogene** (Spender ist ein anderes Individuum einer anderen Spezies) **Transplantationen** unterschieden. **Allogene Familienspender** mit phänotypischer Identität in HLA-Klasse I und II Antigenen zum Empfänger zeigen meistens durch gleichzeitige Übereinstimmung in weiteren mit den HLA-Haplotypen ererbten polymorphen Genen des HLA-Systems (z.B. Komplementfaktoren) komplette genetische Identität im HLA-System. Dies trifft nicht für **allogene Fremdspender** zu, bei denen in den meisten Fällen nur HLA-Phänotypen als Grundlage für die Spenderauswahl zur Verfügung stehen und die damit sich in ihren HLA-Haplotypen sowie in weiteren Genloci des HLA-Systems deutlich vom Empfänger unterscheiden können. Allogene Fremdspender werden in großen Dateien (z.B. DKMS) HLA-typisierter gesunder Personen zur Fremdspendersuche angeboten.

HLA-Typisierungen von Patienten sind heute auch Voraussetzung für die **Durchführung antigen-spezifischer Immuntherapien**, wie sie bei Tumoren, Infektionen oder Autoimmunerkrankungen versucht werden. In vielen Fällen erprobt man, durch Einsatz von Peptiden aus spezifischen Antigenen (z.B. Tumorantigenen, Virusantigenen) T-Zellreaktionen in vivo durch Gabe entsprechender Vakzine oder in vitro in Zellkulturen zu beeinflussen. Für die Aktivierung von T-Zellen sollten die verwandten Peptide an die jeweiligen HLA-Moleküle des Patienten binden können. Die Auswahl solcher Peptide muss daher den HLA-Phänotypen des Patienten berücksichtigen.

Für verschiedene HLA-Antigene wurde im Vergleich zu gesunden Bevölkerungsgruppen ein gehäuftes Vorkommen bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Infektionen oder Tumoren beobachtet. Man spricht von **HLA-Assoziationen** solcher Erkrankungen. Zur Bestimmung solcher Assoziationen müssen signifikante Frequenzunterschiede von HLA-Allelen bei unverwandten gesunden Personen und Patienten in großen Fallstudien sowie in Familienstudien über statistische Berechnungen (z.B. Fisher's Exact Test, Mantel-Haenszel Test, Sib-Pair Test) abgesichert sein. Ein Maß für die Stärke der Assoziation gibt das **relative Risiko (RR)** an. Es zeigt an, um wie viel höher das Risiko bei Personen mit einem bestimmten HLA-Allel im Vergleich zu entsprechenden Individuen ohne dieses Merkmal ist, die assoziierte Erkrankung zu entwickeln. Das Vorliegen eines HLA-Allels, das zu bestimmten Erkrankungen assoziiert ist, kann nur in wenigen Fällen als differenzierendes diagnostisches Merkmal bei Patienten mit entsprechender klinischer Symptomatik eingesetzt werden (z.B. HLA-B27, HLA-B51). So kann aus dem Vorkommen bestimmter HLA-Allele nicht prädiktiv auf die Entwicklung assoziierter Erkrankungen geschlossen werden. Bei einzelnen Erkrankungen, wie z.B. der chronischen rheumatoiden Arthritis, kann die Bestimmung von HLA-Allelen, z.B. HLA-DR4 Suballelen, prognostische Signifikanz besitzen.

Selten werden bei Neugeborenen und Kleinkindern **angeborene Defekte in der Expression von HLA-Antigenen** als sog. "Bare Lymphocyte Syndrome" beobachtet. Man kennt Defekte in der Expression von HLA-Klasse II und/oder HLA-Klasse I Molekülen, die zu unterschiedlichen Immundefekten und Erkrankungssphänomenen führen. Molekulare Basis dieser Defekte sind Regulationsstörungen in der Expression von HLA-Genen. **Erworbene Defekte in der Expression von HLA-Antigenen** finden sich häufig für einzelne HLA-Allele, HLA-Loci oder Haplotypen auf Tumorzellen. Diesen Defekten in Tumorzellen können genetische Alterationen aber auch Regulationsstörungen der Expression von HLA-Antigenen zugrunde liegen. Allgemein können Expressionsdefekte von HLA-Antigenen mit Hilfe von spezifischen Antikörpern auf Zelloberflächen oder mit Hilfe des Nachweises spezifischer mRNA erfasst werden.

◀ [nach oben](#)