

# HLA Doku Uygunluk Kompleksi, Genetik Lokalizasyonları ve Fonksiyonları

**Tahsin Yakut**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

Çocukluk çağında görülen birçok otoimmün, allerjik, infeksiyon yada çeşitli malign hastalıklarda, hastalığın seyri açısından bireyler arasında belirgin farklılıkların olduğu bilinmektedir. Bu farklılıkların hastalığı oluşturan etkenlerle ilgili olduğu gibi, bireylerin HLA doku uygunluk antijenlerinin yarattığı cevabın farklılığını oluşturan genetik çeşitlilikle de ilgili olduğu ortaya çıkmıştır. HLA sistemi insanlarda altıncı kromozomun kısa kolu üzerindeki bir lokus de yerleşmiş olan "Major Histocompatibility Complex (MHC)" moleküllerini oluşturan genleri içermektedir. MHC Class I (A, B, C lokusleri) molekülleri vücuttaki tüm çekirdekli hücrelerde bulunur, Class II (DP, DQ, DR lokusleri) molekülleri ise makrofajlar ve B-lenfositler gibi bazı özel hücre gruplarında bulunurlar, Class III molekülleri olarak adlandırılan diğer bir grup ise C2,C4 kompleman proteinleri, p-450 sitokrom 21-hidroksilaz, faktor B, non-MHC genlerini içeren ayrı bir kategori içinde değerlendirilirler (1,2). HLA genlerinin hastalıklar üzerindeki etkisinin T-lenfositlerin antijen tanımadaki fonksiyonları ile ilgili olduğu öngörülmektedir.

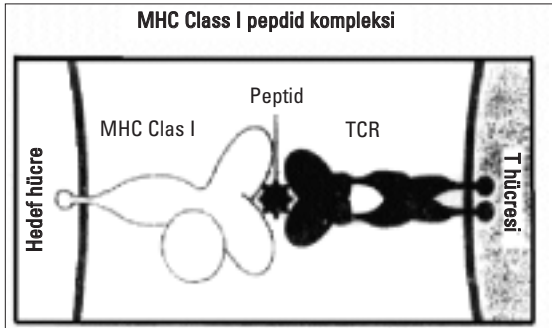
Doku uygunluk kompleksi yüksek düzeyde polimorfik genlerin oluşturduğu hücre yüzeylerindeki değişik bölgelerdir. Buradaki genlerin oluşumuna yol açtıkları bu yapılar değişik hücrelerin yüzeylerinde bulunurlar. Genelde MHC molekülleri ya da MHC antijenleri olarak isimlendirilen MHC şifreli proteinler nakil dokunun reddedilmesinde başlıca belirleyici olmaktadır (1). Nitekim, aynı MHC moleküllerini taşıyan bireyler birbirlerinden nakil doku alabildikleri halde MHC lokusları bakımından farklı bireyler bu tip nakil dokularını şiddetle reddederler (1,2). Nakil dokunun reddinde MHC moleküllerinin rolünün ne olduğu ilgi çekmekle beraber, MHC'nin immün cevaptaki önemi bu lokusun keşfinden ancak 20 yıl sonra ortaya çıkmıştır.

T lenfositlerin yabancı antijenleri tanınması; MHC molekülleri salgılanmadıkları ve membranla bağlaşıklık olduklarından, ancak bunlar hücrelerin yüzeylerine tutunduklarında olabilir. Bu T hücrelerinin aktivasyonunu sınırlar. Şöyleki, T hücreleri çözülebilir antijenlerle değil ancak MHC ile birleşmiş antijenleri taşıyan hücreler ile temasa gelebilirler. T hücrelerinin antijen reseptörü, bağlı peptid ve bizzat MHC molekülünün amino asit yan zinciri ile temasa girer (Şekil 1). MHC molekülleri taşıyan hücrelerin, antijeni T lenfositlere tanıttıkları belirtilmektedir. Bir hücre yüzeyindeki antijenin tanınması aktive olmuş T hücrelerinin efektör fonksiyonlarının antijenin bulunduğu anatomik bölgeye lokalize olmasına da hizmet eder (3,4).

Antijenin Class I veya Class II molekülleriyle bağlanma şekilleri; farklı antijen formlarınca uyarılan T hücreleri tipini belirler. Class I ve Class II MHC proteinlerinin farklı biyosentez ve birleştirilme şekilleri her bir Class MHC molekülü ile birleşen peptid kaynağını (tipini) belirler (2). Ekstrasellüler proteinlerden türeyen peptid kısımları genellikle Class II moleküllerine tutunurken endojen sentezlenen peptidler (sitosolde üretilmiş) genellikle Class I molekülleriyle birleşir. Sonuç olarak endojen ve eksojen sentezlenen proteinler fonksiyon olarak birbirinden farklı T hücreleri kitlelerince tanınırlar (4).

Bir yabancı proteine immün cevap; Bu immün cevap proteinin peptid fragmalarına bağlanabilen ve onu T hücrelerine tanıtabilen ona özgü MHC moleküllerinin varlığı ile sağlanır. MHC genleri çok polimorfiktir, yani popülasyonda çok farklı aileleri vardır, ve bu aileler proteinlerin farklı antijenik belirleyicileri ile birleşme ve onları ortaya koyma yeteneği bakımından farklılıklar gösterirler. Bu, MHC genlerinin protein antijenlere immün cevabı kontrolde kullanmadıkları bir yoldur (5,6).

T hücrelerinin yabancı antijenleri tanımasında; Herhangi bir bireyde olgun T hücreleri yabancı antijenleri tanıyıp onlara cevap verirken, yerel proteinlere tepki göstermezler. Olgun T hücrelerinin antijen tanıma dağarcığı, vücudun kendi MHC molekülleri ile birleşmiş kendi proteinlerine aktivite gösteren, T hücrelerinin daha timik gelişme aşamasında eliminasyonu, buna karşın vücudun kendi MHC molekülleri ile birleşmiş yabancı peptidlere etki gösteren T hücrelerinin ise yine aynı aşamada seçilmesi ile meydana getirilir. Gelişen T hücrelerine tanımlanabilen peptit sayısı bireyin ebeveynlerinden aldığı ve bu peptidlere tutunabilen MHC molekülleri çeşitliliğine bağlı olduğundan, MHC molekülleri olgun T hücresi dağarcığı meydana getirerek belirli antijenlere cevap vermede önemli bir yere sahip olabileceği bildirilmektedir (1,2,7). Bu alloantijenler insan lökositleri üzerinde bulduklarından, insan lökositleri (HLA) olarak tanınırlar. Daha sonra bu insan genlerinin haritasını çıkartmak için aile çalışmalarından yararlanıldı. Salt serolojik yaklaşımla bu ilk üç gen HLA-A, HLA-B ve HLA-C olarak isimlendirilmiştir. İkinci üçlü, adı geçen gen bölgesinin hemen yanında yer almakta ve HLA-D olarak isimlendirilmektedir. Bu bölgenin varlığı karma lökosit reaksiyonlarında yabancı T hücrelerinin ani artması ile belirlenmiştir (8). Alloantijenlerce ortaya çıkartılan ve HLA-D bölgesinde haritalanmış ilk gen ürünü HLA-D ilişkili veya HLA-DR olarak isimlendirilir. Diğer iki gen sırasıyla HLA-DQ ve HLA-DP olarak isimlendirilir. Bu isimlendirme alfabetik sıraya göre yapılmıştır. HLA bölgesi insanlarda MHC, farelerde H-2 bölgesi olarak bilinir. Farklı HLA ve H-2 lokusları yapısal ve fonksiyonel olarak homologdur. Özel olarak insan HLA-A, B ve C' leri fare H-2K, D ve L' lerine benzer ve Class I MHC molekülleri olarak isimlendirirken insan HLA-DP, DQ ve DR' leri fare I-A, I-E' lerine benzer ve Class II molekülleri olarak isimlendirilirler (4,6,8).



**Şekil 1:** T hücresinin hedef hücreye tutunmasında MHC Class 1 ve T hücre reseptörü arasında peptid moleküllerinin rolünün şematize edilmiş şekli. TCR; T cell receptor.

## HLA Moleküllerinin Yapısı, Doku Dağılımları ve Fonksiyonları

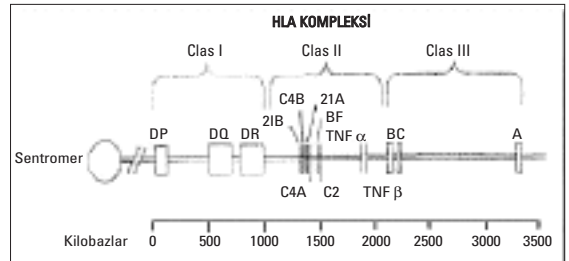
HLA molekülleri ve onları kodlayan genler 3 kategori içerisinde bulunur (Class I, Class II ve Class III). Class I ve Class II HLA molekülleri hücre yüzey glikoproteinleridir ve aminoasit benzerliği gösterdiği için immunoglobulin süper ailesinin üyesidir (Bu aile T hücre reseptörleri, immunoglobulinler CD4 ve CD8 leri içeren geniş bir hücre yüzey molekülleri yelpazesini kapsar) (9). Class I ve Class II molekülleri yapıları, doku dağılımları ve fonksiyon esaslarına göre ayırd edilebilirler. Class I molekülleri, HLA-A, B, ve C olarak, Class II molekülleride HLA-DR, DQ ve DP olarak ayrılırlar. Class III molekülleri klasik Kompleman sisteminin C2,C4 faktörleri ile alternatif yoldaki "Properdin faktör-B" 'leri içerir (10,11) (Şekil 2).

Class III molekülleri çözünebilir değildirler ve Transplantasyon antijenleri olarak rol oynamadıkları gibi, T hücrelerine antijen de tanıtmazlar. Kompleman genlerinin, HLA kompleksi içerisindeki lokalizasyonu hala açıklığa kavuşturulamamıştır (12,13).

### Class I HLA Molekülleri

#### Class I HLA Moleküllerinin Yapıları

HLA-A, B ve C moleküllerinin herbiri 2 zincirli yapıdan ibarettir,  $\alpha$  veya ağır zincir (44000 MW), 6. kromozom üzerindeki HLA kompleksindeki genlerce belirlenen polimorfik bir glikoproteindir ve 15. kromozom üzerinde yer alan bir gen tarafından belirlenen 12000 MW lik non-polimorfik protein olan  $\beta$ 2 mikroglobulinle non-kovalent bir şekilde bağlanır (4,14). Bütün molekül 44000 MW lik bir alfa zinciri ile hücre membranına tutunmuştur. 338 aminoasit biriminden oluşan  $\alpha$  zinciri 3 bölgeye ayrılır, bu bölgeler: Extracellüler hidrofobik bölge (1-281 aa), Transmembran hidrofobik bölge (282-306 aa), ve Intracellüler hidrofobik (307-338 aa.) bölgelerdir. Extracellüler bölge 3 etki alanına ayrılır, bunlar: 1-90 aa.'ten oluşan  $\alpha$ 1, 91-180 aa. ten oluşan  $\alpha$ 2, ve 181-271 aa. dizimli  $\alpha$ 3 böl-



**Şekil 2:** HLA kompleksinin 6. kromozom üzerindeki lokalizasyonunun şematize edilmiş pozisyonları.

geleridir. Çeşitli HLA antijen aa. sıralarının karşılaştırılması sonucunda HLA antijenik determinantlarının ekseri çoğunluğunun  $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2 etki sahalarında yer aldığı ortaya konulmuştur (4, 14,15) (Şekil 3).

#### Class I HLA Moleküllerinin Yapı-Fonksiyon İlişkileri

Class I moleküllerinin yapı fonksiyon ilişkisi HLA-A2 molekülünün kristal yapısının açığa çıkmasıyla daha da açıklığa kavuşmuştur.  $\beta$ 2 mikroglobulin ve  $\alpha$ 3 bölgeleri, molekülün alt bölümünü oluşturan ve immünglobilin etki alanına benzer bir BETA kıvrımlı yaprak yapısına sahiptir. ALFA I ve ALFA2 bölgelerinin her biri 4 BETA iplikçığı ve Bir ALFA heliksten ibarettir ve bunlar molekülün üst kısmını oluştururlar. Bu iki etki alanının 8 BETA ipliği iki ALFA heliksi destekleyen bir platform olarak görev yapan bir BETA kıvrımlı yaprağı oluştururlar. Bu iki ALFA heliksi büyük bir antijenden elde edilen bir peptid fragmanı ile bireşecek, bir antijen bağlanma bölgesi olarak görev yapan oyuk bir alan oluşturur (2,4,15). Class I moleküllerinin gösterdiği polimorfizmin önemli bir kısmı bu ALFA helikslerde ve oyuk bölgenin tabanını oluşturan BETA kıvrımlı yaprak platformunda oluşmaktadır. Böylece, antijen bağlama bölge alanları bir Class I Molekülünden diğerine çeşitlilik gösterir ve belirli bir Class I molekülü yalnızca sınırlı sayıda ki peptid fragmanlarını bağlayabilir. Class I moleküllerinin antijen bağlama bölgeleri her ne kadar bağladıkları peptid fragmaları bakımından bir seçicilik gösterse de bunlar immünglobülinlerin çok özel olan spesifitesi bakımından antijen bağlama bölgelerinden oldukça farklıdır. İki ALFA heliksi (ALFA1

ve ALFA2) bağlı antijenik fragmanla birlikte sadece Class I moleküllerini taşıyan CD8T hücreleri üzerindeki T hücre reseptörü tarafından tanınan bir ligand meydana getirirler (4,6,16).

#### Class I HLA moleküllerinin Fonksiyonları

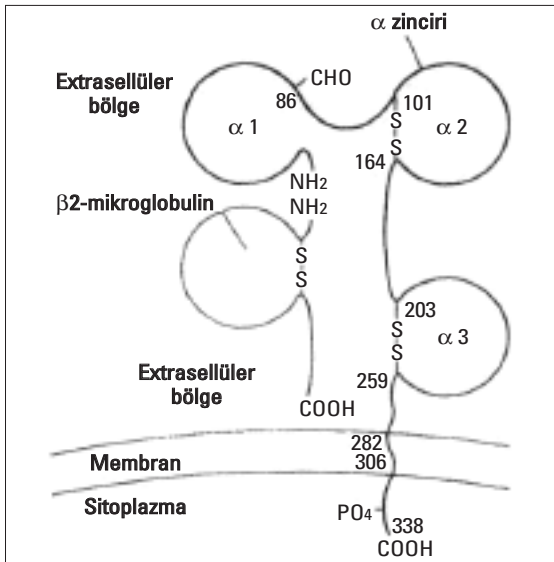
Class I molekülleri fizyolojik rollerine uygun olarak bütün çekirdekli hücrelerde bulunurlar Bir antijenin CD8 (killer) T lenfositlerce tanınabilmesi ancak Class I molekülü ile birarada tutulmuş olmasına bağlıdır. Bu olgu HLA restriksiyonu olarak isimlendirilir. Örneğin, bir virüs bir hücreyi enfekte ettiği zaman, viral antijenler peptid fragmanlarına ayrılırlar. Daha sonra Class I moleküllerince bağlanarak CD8 killer T hücrelerine sunulurlar. Belirli bir T lenfositin antijen resptörü, belirli bir viral peptide ancak belirli bir Class I molekülü bağlamında tanıyabilir. Bu reseptörler farklı bir Class I molekülü ile bağlı özgün bir peptidi özgün bir Class I molekülü ile bağlanmış farklı bir viral peptidi veya bağlı olmayan bir Class I molekülünü tanımazlar (4,17). Tanıma oluştuğunda Killer-T lenfositler (CD8) viral antijen taşıyan hedef hücreyi öldürürler. Fizyolojik olmayan transplantasyon koşullarında nakil dokunun reddi sırasında (o ana kadar tanımlanmamış peptidlerle bağlı olan) yabancı Class I molekülleri yerli CD8 T lenfositlerince tanınır (4,6,18).

#### Class II HLA Molekülleri

Class II DR, DQ ve DP molekülleri de iki zincirli yapıdadır. Class I moleküllerinin aksine her iki zincirde HLA kompleksi içindeki genlerce şifrelenir.

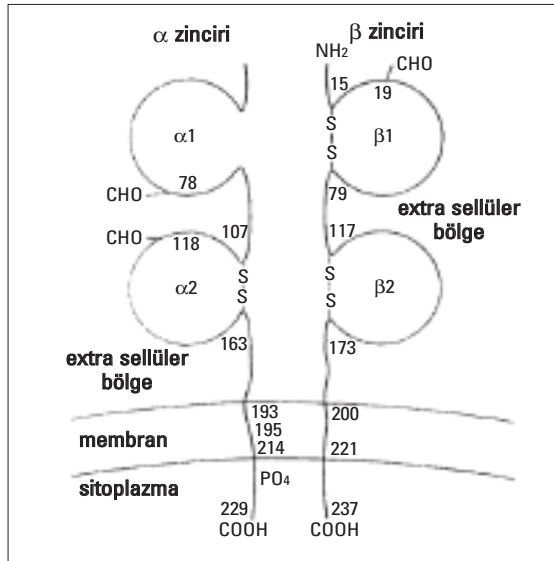
#### Class II moleküllerinin yapısı

Her bir Class II molekülü bir 34000 MW'lık ALFA zinciri ve diğeri 29000 MW'lık BETA zinciri olan iki glikoprotein zincirinin oluşturduğu bir heterodimer yapıdadır ve bu zincirler non kovalent bağlanmışlardır. Bütün Class II moleküllerinin yapısının benzer şekilde olması nedeniyle Class II HLA DR molekülünün ayrıntılı yapısı prototip olarak tanınır. ALFA zinciri 229 BETA zinciri 237 amino asitten oluşur. Class I moleküllerinin ağır zinciri gibi Class II ALFA ve BETA zincirlerinin herbiri bir ekstraselüler hidrofilik, bir transmembran hidrofobik bölge ve intraselüler hidrofilik bölgeden ibarettir. Bunların son ikisi hücre membranı içine tutunmuşlardır. Ekstraselüler hidrofilik bölgedeki ALFA zinciri ALFA1 ve ALFA2, BETA zinciri de BETA1 ve BETA2 olarak iki ayrı bölgeyi oluştururlar. ALFA lar (1-84 ve 85-188), BETA'lar (1-91 ve 92-192) aminoasit sırasındadırlar. ALFA2 ve BETA2 bölgeleri immünglobilin sabit bölgelerine benzeme açısından önemli bir homoloji gösterirler. DQ



Şekil 3: Class 1 HLA molekülünün sematize edilmiş görünümü.

ve DP moleküllerinin yapısal özellikleri DR ile benzer şekildedir. DQ ALFA zinciri 234, DQ BETA 229 amino asit içerirken DP'nin her ALFA ve BETA zincirleri 229 amino asit içerir. Class II moleküllerinin kristalize yapısı henüz tam bilinmemekle birlikte Class II molekülleri arasındaki benzerlik, Class II moleküllerinin yapısının bilgisayar ile varsayımlı şekilde tanımlanmasına olanak verir (Şekil 4). Class II ALFA2 ve BETA2 bölgelerinin molekülün hücre membranı üzerindeki proximal bölgeyi oluşturduğu ve ALFA1 ve BETA1 bölgelerinin distal alt bölgesini desteklediği düşünülmektedir. Bu son bölge (ALFA1 ve ALFA2) 8 BETA iplikçığı ve iki alfa heliksi içeren aktif bir yapıdır ve Class II moleküllerindeki ALFA1 ve ALFA2 bölgeleriyle yakın bir benzerlik göstermektedir. Class II molekülünün iki ALFA heliksi ve BETA kıvrımlı yapıya bir kısmı yarık veya oyuk bölgeyi oluşturulan Class Fi moleküllerinin polimorfizmi bu oyuk alanda lokalizedir ve herbir Class II moleküllü için farklı antijen bağlama bölgesi olmasını sağlar. Böylece belirli bir Class II molekülü sadece sınırlı sayıda antijenik peptid fragmanı bağlayabilir (4,6,19-22). Class II moleküllerinin bu antijen bağlama alanları böylece antijenler için seçicilik gösterir. Ancak bu seçicilik immünglobulin antijen bağlama bölgesi hassaslığından yoksundur. Bu aktif antijenik peptid fragmanı iki ALFA heliksi ve alt platformunca oluşturulan bu bölgedeki antijen bağlama oyuğu tarafından yakalanır. Bu ALFA helksleri ve antijenik peptid fragmanı CD4 T lenfositleri üzerindeki reseptörlerce tanınan bir ligand oluştururlar. CD4 T lenfositlerce Class II molekülleri üzerindeki tanıma olayı CD8 T lenfositlerce Class I



Şekil 4: Class 2 HLA molekülünün şematize edilmiş görünümü.

molekülleri üzerindeki tanıma olayı ile benzerlik gösterir (4,9,17,23-25).

### Class II Moleküllerinin Fonksiyonu

Class II HLA molekülleri sınırlı bir hücreyel dağılıma sahiptirler. Büyük ölçüde İmmunokomponent hücrelerinde, B lenfositlerde, antijen sunucu hücrelerde (Makrofaj ve dentritik hücreler) ve insanlarda aktive olmuş T hücrelerinde bulunurlar. İlave olarak normalde Class II moleküllerini taşımayan (istirahat halindeki T hücreleri, endotelial hücreler ve troid hücreleri gibi) kimi hücreler bunları taşımaya hareket etmeye başlarlar (11,26-28). Bu anormal taşıma işleminin HLA ile ilgili hastalıklarda önemli bir yeri olduğu varsayılmaktadır. Class II molekülünün fonksiyonu immün cevabın başlangıcında aktif antijenik peptid fragmanlarını CD4 T lenfositlere sunmaktır. Nasıllık CD8 T lenfositleri peptid fragmanlarını ancak Class II'lere bağlanınca tanıyorsa CD8 4 T lenfositlerde peptid fragmanlarını ancak Class II bağlanmasında tanıyabilirler. Kemik iliği naklinin non fizyolojik koşullarında konakçı hücrelerinde tanımlanmamış antijenik peptidlerle bağlı Class II moleküllerinin nakledilen donör T hücrelerinde bir tepki alması konakçıya karşı nakil doku reaksiyonuna yol açar (3,6,17,18,27).

### Class III Antijenleri

Class III bölgesindeki koplement loküsü tarafından belirlenen kompleman bileşenleri de polimorfizm gösterirler. Elektroforetik hareketlilikleri ile ayıd edilebilen Properdin faktör B (BF)'nin 4 alternatif formunu belirleyen 4 allel vardır, bunlar; yaygın hızlı form (BF 'F'), yaygın yavaş form (BF' S), nadiren bulunan (BF' F1) ve nadir bulunan yavaş form (BF' S1)'lerdir. C2'nin iki yaygın formunu (C2' C) ve (C2' A) belirleyen C2 allelleri ve nadir görülen yetersiz (C2' Q0) alleli bulunmaktadır. C4 loküsü, C4 genetik loküsünün iki ayrı mesafesinde iki ayrı bölgeye dublike olmuştur: C4 A, C4 komplemetinin elektroforetik olarak daha asidik grup içeren bölümü olarak belirlenir. C4 B, C4 komplemetinin elektroforetik olarak daha fazla bazik grubunu içeren bölümü olarak belirlenir. C4 A loküsünde 7 yaygın yapısal allel ve bir yetersiz allel C4 B loküsünde ise 3 yaygın yapısal allel ile bir yetersiz allel bulunmaktadır (4,12,29-31).

### Kaynaklar

1. Lobo PI, Spencer CE, Isaacs RB, McCullough C. Hyperacute renal allograft rejection from anti-HLA class 1 antibody to B cells--antibody detection by two color FCXM was possible only after using pronase-digested donor lymphocytes. *Transpl Int* 1997; 10:69-73.
2. Ikuta Y, Katayama N, Wang L, Okugawa T, Takahashi Y,



- Schmitt M, Gu X, Watanabe M, Akiyoshi K, Nakamura H, Kuribayashi K, Sunamoto J, Shiku H. Presentation of a major histocompatibility complex class I-binding peptide by monocyte-derived dendritic cells incorporating hydrophobized polysaccharide-truncated HER2 protein complex: implications for a polyvalent immuno-cell therapy. *Blood* 2002; 99: 3717-24.
3. Dissanayake SK, Thompson JA, Bosch JJ, Clements VK, Chen PW, Ksander BR, Ostrand-Rosenberg S. Activation of tumor-specific CD4(+) T lymphocytes by major histocompatibility complex class II tumor cell vaccines: a novel cell-based immunotherapy. *Cancer Res* 2004; 64:1867-74.
  4. Abbas AK, Lichtman JS. Cellular and molecular immunology. W.B.Saunders, USA. 2nd. edition, 1994; p: 102-14.
  5. Doytchinova IA, Guan P, Flower DR. Identifying human MHC supertypes using bioinformatic methods. *J Immunol* 2004; 172: 4314-23.
  6. Stites DP, Terr AI. Basic and clinical immunology. Stanford, California, 1991.
  7. Bainbridge DR, Ellis SA, Sargent IL. HLA-G suppresses proliferation of CD4(+) T-lymphocytes. *J Reprod Immunol* 2000; 48:17-26.
  8. Kim YK, Oh SY, Oh HB, Lee BJ, Son JW, Cho SH, Kim YY, Min KU. Positive association between HLA-DRB1\*07 and specific IgE responses to purified major allergens of *D. pteronyssinus* (Der p 1 and Der p 2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 170-4.
  9. Kudva YC, Deng YJ, Govindarajan R, Abraham RS, Marietta EV, Notkins AL, David CS. HLA-DQ8 transgenic and NOD mice recognize different epitopes within the cytoplasmic region of the tyrosine phosphatase-like molecule, IA-2. *Hum Immunol* 2001; 62: 1099-105.
  10. Weber DA, Dao CT, Jun J, Wigal JL, Jensen PE. Transmembrane domain-mediated colocalization of HLA-DM and HLA-DR is required for optimal HLA-DM catalytic activity. *J Immunol* 2001; 167: 5167-74.
  11. Roitt IM, Jonathan B, Davis MK. Immunology, London, UK, 1993.
  12. Matsuzaka Y, Makino S, Nakajima K, Tomizawa M, Oka A, Bahram S, Kulski JK, Tamiya G, Inoko H. New polymorphic microsatellite markers in the human MHC class III region. *Tissue Antigens* 2001; 57: 397-404.
  13. Milner CM, Campbell RD. Genetic organization of the human MHC class III region. *Front Biosci* 2001; 6 : 914-26.
  14. Kostyu DD, Hannick LI, Traweek JL, Ghanayem M, Heilpern D, Dawson DV. HLA class I polymorphism: structure and function and still questions. *Hum Immunol* 1997: 571: 1-18.
  15. Birol A, Anadolu RY, Tutkak H, Gürgey E. HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus. *International Journal of Dermatology* 2002; 41: 79-83.
  16. Bilbao JR, Martin-Pagola A, Vitoria JC, Zubillaga P, Ortiz L, Castano L. HLA-DRB1 and MHC class I chain-related A haplotypes in Basque families with celiac disease. *Tissue Antigens* 2002; 60:171-6.
  17. Fujiwara H, El Ouriaghli F, Grube M, Price DA, Rezvani K, Gostick E, Sconocchia G, Melenhorst J, Hensel N, Douek DC, Barrett AJ. Identification and in vitro expansion of CD4+ and CD8+ T cells specific for human neutrophil elastase. *Blood* 2004; 103: 3076-83.
  18. Cai J, Lee J, Jankowska-Gan E, Derks R, Pool J, Mutis T, Goulmy E, Burlingham WJ. Minor H Antigen HA-1-specific Regulator and Effector CD8+ T Cells, and HA-1 Microchimerism, in Allograft Tolerance. *J Exp Med* 2004; 199:1017-23.
  19. Morimoto Y, Toyota M, Satoh A, Murai M, Mita H, Suzuki H, Takamura Y, Ikeda H, Ishida T, Sato N, Tokino T, Imai K. Inactivation of class II transactivator by DNA methylation and histone deacetylation associated with absence of HLA-DR induction by interferon-gamma in haematopoietic tumour cells. *Br J Cancer* 2004; 90:844-52.
  20. Nagore E, Climent J, Planelles MD, Ledesma E, Rubio-Moscardo F, Fortea JM, Oliver V. Analysis of the CDKN2A and CDK4 genes and HLA-DR and HLA-DQ alleles in two Spanish familial melanoma kindreds. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 440-2.
  21. Andrew McMichael AM, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res* 2002; Suppl 3: p153-8.
  22. Dzuris JL, Sidney J, Horton H, Correa R, Carter D, Chesnut RW, Watkins DI, Sette A. Molecular determinants of peptide binding to two common rhesus macaque major histocompatibility complex class II molecules. *J Virol* 2001; 75: 10958-68.
  23. Hillman GG, Kallinteris NL, Lu X, Wang Y, Wright JL, Li Y, Wu S, Forman JD, Gulfo JV, Humphreys RE, Xu M. Turning tumor cells in situ into T-helper cell-stimulating, MHC class II tumor epitope-presenters: immuno-curing and immuno-consolidation. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 281-90.
  24. Slager EH, Van Der Minne CE, Kruse M, Krueger DD, Grifioen M, Osanto S. Identification of Multiple HLA-DR-Restricted Epitopes of the Tumor-Associated Antigen CAMEL by CD4(+) Th1/Th2 Lymphocytes. *J Immunol* 2004; 172: 5095-102.
  25. Hirose M, Hamano S, Tobinai K, Kuroda Y. Cytocidal activity of PBL, LAK, and IDEC-C2B8 and expression of HLA class I, ICAM-1, and CD20 in vincristine-resistant hematologic cell lines. *J Immunother* 1999; 22:237-44.
  26. Glimcher LH, Kara CJ. Sequences and factors: a guide to MHC class-II transcription. *Annu Rev Immunol* 1992; 10:13-49.
  27. Bixby DL, Yannelli JR. CD80 expression in an HLA-A2-positive human non-small cell lung cancer cell line enhances tumor-specific cytotoxicity of HLA-A2-positive T cells derived from a normal donor and a patient with non-small cell lung cancer. *Int J Cancer* 1998; 78:685-94.
  28. McMichael A, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res* 2002; Suppl 3: p153-8.
  29. de Jong MM, Nolte IM, de Vries EG, Schaapveld M, Kleibeuker JH, Oosterom E, Oosterwijk JC, van der Hout AH, van der Steege G, Bruinenberg M, Boezen HM, Te Meerman GJ, van der Graaf WT. The HLA class III subregion is responsible for an increased breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2311-9.
  30. van Kooij M, de Groot K, van Vugt H, Aten J, Snoek M. Genotype versus phenotype: conflicting results in mapping a lung tumor susceptibility locus to the G7c recombination interval in the mouse MHC class III region. *Immunogenetics* 2001; 53: 656-61.
  31. Zorzetto M, Campo I, Cortelazzo AG, Panelli S, Cuccia M. Improved method for the allelic definition of C4A and C4B polymorphism (HLA class III). *Biotechniques* 2001; 30: 976-8.