

Peptydy do organizmu zostaje strawiony przez komórki prezentujące antygen APC (ang. Antigen presenting cells) do peptydów. Peptydy, w zależności od długości zostają związane przez cząstkę HLA klasy I lub II i wraz z nią zaprezentowane komórkom, które biorą udział w odpowiedzi immunologicznej. Komórki te rozpoznają obcy antygen tylko wtedy, gdy jest on związany z cząstkami układu HLA. Cząstki HLA klasy I i II są podobne, ale nie identyczne w swej budowie, co za tym idzie inaczej wiążą peptydy.

Cząstki HLA i geny je kodujące podzielono na trzy klasy, która różnią się rozmieszczeniem w tkankach i funkcjami. Antygeny HLA klasy I kodowane przez geny HLA -A, HLA-B i HLA-C znajdują się na powierzchni błon komórek jądrzastych organizmu z wyjątkiem plemników, niektórych komórek nerwowych i trofoblastu. Są one także obecne w niewielkich ilościach na krwinkach czerwonych i na powierzchni krwinek płytkowych. Najważniejszą funkcją cząstek antygenów HLA klasy I jest umożliwienie rozpoznania niszczenia przez cytotoksyczne limfocyty T (CD8) obcych antygenów (komórek zarażonych wirusami, zmienionych nowotworowo, jak również własnych zmienionych przez mutacje). Rozpoznanie obcych komórek przez limfocyty i ich niszczenie możliwe jest tylko w połączeniu z cząstkami antygenów HLA klasy I prezentującymi na powierzchni komórki te antygeny. Połączenie obcego antygeny z białkiem HLA jest rozpoznawane przez receptory limfocytów T, aktywuje je i inicjuje specyficzną odpowiedź immunologiczną. Antygeny po degradacji do peptydów składających się z 8-9 aminokwasów są wiązane przez cząstki HLA klasy I w siateczce śródplazmatycznej przed ich transportem na powierzchnię komórki. Wiązanie z cząsteczkami HLA klasy I jest szczególnie ważne dla prezentacji antygenów wirusowych, które są produkowane w komórce gospodarza. Cząstki HLA klasy I w warunkach normalnych występują na wszystkich komórkach jądrzastych organizmu i dlatego odpornościowe reakcje przeciwwirusowe są uruchamiane w dowolnym miejscu organizmu.

Do HLA klasy I zalicza się również produkty innych genów ulegające ekspresji, bardzo zbliżone strukturalnie do genów HLA klasy I, są to HLA-E, HLA-F i HLA-G. Określa się je mianem nieklasycznych cząstek. Mało wiadomo o ich funkcji, zostały poznane dzięki technikom biologii molekularnej. Mimo podobnej budowy różnią się od klasycznych cząstek rozmieszczeniem w tkankach, a mianowicie występują tylko w ograniczonych miejscach. Na przykład HLA-G występuje w cytotrofoblastie łożyska i uważa się, że może mieć jakąś rolę w immunologii ciąży; implikuje ochronną rolę łożyska przed odrzucaniem płodu.

Antygeny HLA klasy II kodowane przez geny HLA-DR i HLA-DQ występują głównie na limfocytach B, aktywnych limfocytach T, komórkach dendrytycznych prezentujących antygen, komórkach epitelialnych, komórkach Langerhansa, makrofagach oraz komórkach nabłonkowych gruczoły. Konstytucyjnie cząstki HLA klasy II występują w komórkach śródbłonka naczyń w sercu i w nerce. W warunkach zapalenia mogą się pojawiać na szeregu innych komórek, np. pobudzonych limfocytach T, komórkach nabłonka jelit, oczek, fibroblastach i keratocytach. Mogą też być syntety-

zowane selektywnie, np. 90% monocytów na swej powierzchni posiada HLA-DR lecz bez HLA-DQ.

Najważniejszą funkcją cząstek HLA klasy II jest wiązanie i prezentowanie antygenów limfocytom T pomocniczym (CD4), wpływającym na sterowanie odpowiedzią immunologiczną. Wiążą one peptydy składające się z więcej niż 12 aminokwasów. Ograniczone występowanie antygenów HLA klasy II do określonych typów komórek jest związane z ich funkcją regulatorową podczas odpowiedzi immunologicznej i faktem, że przede wszystkim prezentują one antygeny limfocytom pomocniczym. Ma to bardzo duże znaczenie ze względu na fakt, że ich receptory są zdolne do rozpoznawania tylko komórek związanych z cząstkami HLA i prezentujących antygen. Jedna komórka może wykazywać obecność wielu antygenów jednocześnie. Prezentacja antygenów połączonych z cząstkami HLA klasy II dotyczy głównie antygenów obcych, ale również autoantygenów. Ilość antygenów HLA klasy II zwiększa się na powierzchni przeszczepionego narządu w czasie reakcji odrzucania przeszczepu. Zwiększona ilość cząstek antygenów HLA klasy II powoduje napływ komórek cytotoksycznych biorcy do przeszczepu, co w konsekwencji wywołuje nieswoiste mechanizmy odpornościowe skierowane przeciwko przeszczepowi. Wyjątkowo, rzecz się ma odwrotnie w przypadku przeszczepu szpiku, w którym to właśnie przeszczepiane limfocyty dawcy mogą niszczyć organizm biorcy. Dlatego tak ważna jest jak największa zgodność antygenów HLA klasy II między dawcą a biorcą przeszczepu allogenicznego. Jest ona warunkiem przyjęcia i przeżycia przeszczepu.

We fragmencie chromosomu zawierającym kompleks genów HLA znajduje się region klasy III zawierający geny kodujące antygeny HLA klasy III. Zalicza się do nich antygeny mało znaczące w transplantacjach. Są to białka osocza będące składnikami układu dopełniacza, cytokiny tj. TNF- α czy TNF- β .

Zasady typowania zgodnych dawców i biorców narządów oraz pojęcie zgodności w zakresie antygenów HLA ulegały zmianom w miarę postępu badań nad tym układem. Początkowo w zakresie HLA klasy I dobierano ich tylko na podstawie antygenów HLA-A i HLA-B i to w ograniczonym zakresie. Z czasem poznano nowe antygeny A i B oraz nowy locus HLA-C. Przez lata ten ostatni nie znajdował zastosowania w typowaniu, ponieważ uważano, że jego wpływ na skuteczność przeszczepu jest niewielki. Pojęcie całkowitej zgodności również ewoluowało i wciąż się zmienia. Związane jest to głównie z metodami stosowanymi do oznaczania antygenów. Osoby zgodne w antygenach HLA klasy II oznaczanych metodami serologicznymi, mogą się różnić na poziomie alleli oznaczanych metodami analizy DNA. Antygeny HLA klasy I oznacza się metodą serologiczną przy wykorzystaniu przeciwciał testem opartym na zasadzie odczynu wiązania dopełniacza. Oznaczanie antygenów HLA klasy II jest trudniejsze i technicznie zawodne ze względu na dużą liczbę reakcji krzyżowych, ponadto u chorych komórki są zniszczone lub zmienione na skutek toczonego się procesu nowotworowego lub stosowanej chemioterapii. Dlatego też obecnie antygeny HLA klasy II, którym przypisuje się główną rolę w doborze dawców i biorców