

MHC Sınıf I ve MHC Sınıf II Gen Düzenlenmesi

Gene Regulation of MHC Class-I and MHC Class-II

Şule KARATAŞ¹, Fatma SAVRAN OĞUZ^{1,2}

Öz

Giriş: Hücre içi ve hücre dışı antijenlerin işlenmesiyle elde edilen peptitler, immün yanıtı uyarmak amacıyla T hücrelerine sunulur. Bu sunum major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri adı verilen peptit reseptörleri tarafından yapılır. İmmün yanıtta rolleri benzer olan MHC moleküllerinin özellikle gen düzeyindeki düzenlenme mekanizmaları sınıfına göre belirgin farklar içermektedir.

Amaç: Altıncı kromozomun kısa kolunda bulunan MHC genleri tarafından kodlanan MHC sınıf I ve sınıf II molekülleri, T hücresi yanıtını uyaran peptid reseptörleridir. Kaynaklandıkları antijenin tanınmasını sağlayacak olan bu peptitler, MHC moleküllerine yüklenir ve T hücrelerine sunulur. Peptitleri yükleme ve sunma ilkeleri her iki molekül için benzer olsa da, peptit kaynakları ve peptit yükleme mekanizmaları farklıdır. Ek olarak, MHC sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde ifade edilirken, sınıf II molekülleri yalnızca Antijen Sunan Hücrelerde (ASH) ifade edilir. Tüm bu farklılıklar; MHC sınıf I'in MHC sınıf II ile tam olarak aynı transkripsiyonel mekanizmalarla ifade edilmediğini göstermektedir. Yazımızda her iki sınıfın gen ifadelerini karşılaştırıp benzerliklerin ve farklılıkların tartışılması amaçlanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Bir çok hastalığın immünolojik temelini oluşturan MHC moleküllerinin transkripsiyonel mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bu moleküllerin hastalıklardaki rolünü daha net ortaya koyacaktır. Derlememizde mevcut bilgiler ışığında MHC genlerinin düzenlenmesi mekanizmalarını MHC sınıfına özgü bir şekilde ele alarak, bu konuda yapılacak olan sonraki araştırmalara katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: MHC gen düzenlenmesi, MHC sınıf I, MHC sınıf II, promotör, SXY modülü, transkripsiyon

Abstract

Introduction: Peptides obtained by processing intracellular and extracellular antigens are presented to T cells to stimulate the immune response. This presentation is made by peptide receptors called major histocompatibility complex (MHC) molecules. The regulation mechanisms of MHC molecules, which have similar roles in the immune response, especially at the gene level, have significant differences according to their class.

Objective: Class I and class II MHC molecules encoded by MHC genes on the short arm of the sixth chromosome are peptide receptors that stimulate T cell response. These peptides, which will enable the recognition of the antigen from which they originate, are loaded into MHC molecules and presented to T cells. Although the principles of loading and delivering peptides are similar for both molecules, the peptide sources and peptide loading mechanisms are different. In addition, class I molecules are expressed in all nucleated cells while class II molecules are expressed only in Antigen Presentation Cells (APC). These differences; It shows that MHC class I is not expressed by exactly the same transcriptional mechanisms as MHC class II. In our article, we aimed to compare the gene expressions of both classes and reveal their similarities and differences.

Discussion and Conclusion: A better understanding of the transcriptional mechanisms of MHC molecules will reveal the role of these molecules in diseases more clearly. In our review, we discussed MHC gene regulation mechanisms with presence of existing informations, which is specific to the MHC class, for contribute to future research.

Keywords: MHC class I, MHC class II, MHC gene regulation, promoter, SXY module, transcription

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Doku Tipleme Laboratuvarı, İstanbul

Correspondence:

Şule KARATAŞ
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

E-mail: suleorhan007@yahoo.com

Received: Sep 24, 2020

Accepted: Dec 14, 2020

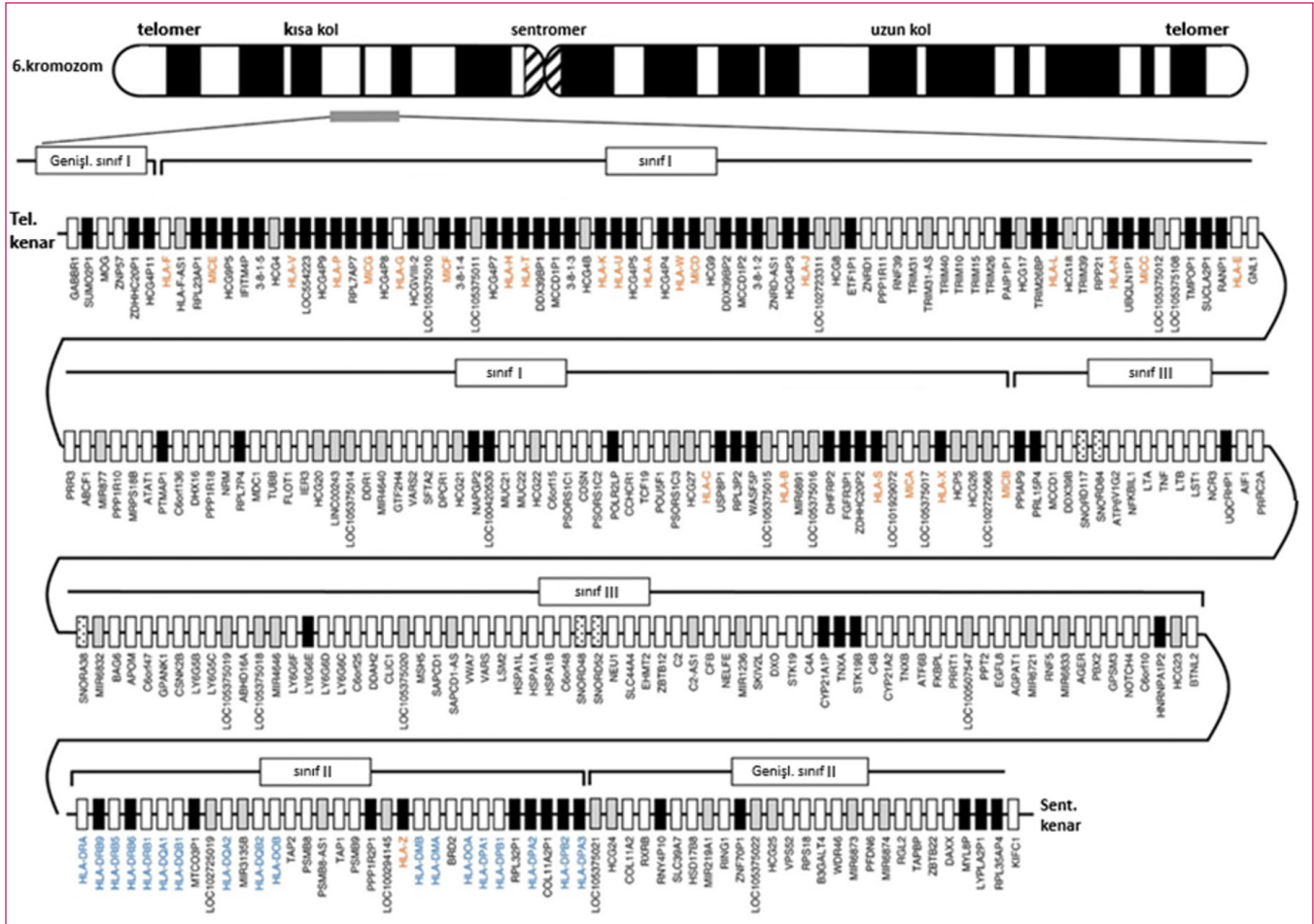
<https://doi.org/10.25002/tji.2020.1364>

©2020 Turkish Journal of Immunology

Available online at
<http://www.turkishimmunology.org>

Giriş

6. kromozomun kısa kolu üzerinde (6p21,31) yerleşik olan MHC genleri kompleksi, genişletilmiş MHC sınıf I bölgesinde kodlanmış olan Tip B Gama-aminobütirik asid reseptörü (GABBR1)'den, genişletilmiş MHC sınıf II bölgesindeki Kinesin benzeri protein (KIFC1)'e kadar uzanan 3,78 Mb büyüklüğünde bir alanı kapsamaktadır. Gen açısından oldukça zengin olan bu bölgede toplam 283 lokus tanımlanmıştır (Şekil 1, Tablo 1).^[1,2] Kodlanan proteinlerin özellikleri, dokulardaki dağılımı ve fonksiyonuna göre sınıf I, sınıf II ve sınıf III olarak bölümlere ayrılmıştır.^[3]

Şekil 1. HLA genomik bölgesi gen haritası.^[4]Tablo 1. HLA genomik bölgesindeki gen sayıları^[1]

Gen	Protein kodlayan genler	ncRNA	sno RNA	Psödogenler	Toplam
Genişletilmiş Sınıf I	3	0	0	3	6
Sınıf I	47	30	0	55	132
Sınıf III	61	12	5	8	86
Sınıf II	18	4	0	10	32
Genişletilmiş Sınıf II	15	7	0	5	27
Toplam	144	53	5	81	283

MHC sınıf I molekülleri bir ağır zincir ve bir hafif zincirin (β 2-mikroglobulin) hücre yüzeyinde kovalen olmayan bağlar ile bağlanması sonucunda meydana gelir. Ağır zincir, üç globuler alana (alfa 1, 2 ve 3) sahip bir ekstrasellüler bölge, bir transmembran bölge ve bir sitoplazmik kuyruktan oluşur. Klasik Sınıf I MHC molekülleri oldukça polimorfiktir. Esas olarak alfa 1 ve 2 alanlarında bulunan bu polimorfik bölgeler, MHC sınıf I moleküllerinin peptit bağlayıcı oluşturmaya elverişlidir. Alfa 3 alanı ise β 2-mikroglobulin ile bağlantıyı gerçekleştirir.^[5]

Sınıf I moleküllerinin hücre yüzeyine yerleşebilmesi ve üç boyutlu yapısının korunabilmesi için β 2-mikroglobuline gereksinimleri vardır. β 2-mikroglobulin yapıdan ayrılır veya konjenital olarak bulunmaz ise MHC Sınıf I molekülü işlevini kaybetmektedir.^[6,7]

Diğer yandan MHC sınıf II molekülleri farklı A ve B genleri tarafından kodlanan ve (DR alfa zinciri hariç) her ikisi de polimorfik özellik gösteren, bir alfa (ağır) ve bir beta (hafif) zincirinden meydana gelir. Her iki zincir de iki hücre dışı alandan (alfa1 ve 2, beta 1 ve 2) oluşur. MHC

sınıf II moleküllerinin antijen bağlanma bölgesini ise alfa 1 ve beta 1 alanları oluşturur.^[5]

MHC Sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde bulunur. Klasik sınıf I MHC molekülleri HLA-A, HLA-B ve HLA-C, virüs ile enfekte hücrelerin, tümör hücrelerinin ve transplante allojenik hücrelerin saptanmasında ve ortadan kaldırılmasında, ayrıca doğal öldürücü (NK) hücre yanıtlarının kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır. Klasik olmayan sınıf I MHC molekülleri olan HLA-E, HLA-F ve HLA-G ise özel bağışıklık düzenleyici fonksiyonlara sahiptir.^[8,9]

HLA-E, ağırlıklı olarak NK hücre fonksiyonlarının bir inhibitörü olarak işlev görürken, HLA-G, NK hücrelerinin endotelden göçü dahil olmak üzere hem T hem de NK hücre fonksiyonlarını inhibe eder.^[10]

Diğer yandan MHC sınıf II molekülleri HLA-DR, HLA-DQ ve HLA-DP dendritik hücreler, makrofajlar, B lenfositleri ve timik epitelyal hücreler gibi ASH'ler tarafından ifade edilirler. Hücrel ve humoral bağışıklık yanıtında, çeşitli otoimmün bozukluklarda ve doku reddinde önemli roller üstlenirler.^[11]

MHC sınıf II grubundaki moleküllerin bu temel fonksiyonları göz önüne alındığında, ifadelerindeki kusurların ciddi immünopatolojik sonuçlara sahip olması şaşırtıcı değildir. Bu moleküllerin ifade edilememesi, yabancı antijenlere yeterince yanıt veremeyen bir bağışıklık sistemine yol açar.^[12-16] Aksine, anormal veya uygunsuz ifadesi, bazı CD4⁺ T hücresi aracılı otoimmün hastalıklarla sonuçlanır.^[17]

Ayrıca bir hücrenin yüzeyinde ifade edilen HLA-A, -B ve -C moleküllerinin miktarları da eşit değildir.^[5] Hücre yüzeyindeki HLA-C düzeyinin, HLA-A ve -B ile karşılaştırıldığında çok daha düşük seviyelerde ifade edildiği görülür. Bunun nedeni, sınıf I lokuslarının düzenleyici dizilerindeki, transkripsiyon faktörü bağlanmasının tipini ve afinitesini değiştiren varyasyonlardır.^[18]

MHC sınıf II molekülleri de hücre yüzeyinde farklı seviyelerde ifade edilirler. HLA-DR, hücreler tarafından en fazla sayıda ifade edilen MHC sınıf II molekülüdür. DRB1, DRB3 ve DRB4'e göre daha yüksek bir seviyede ifade edilir.^[19,20] Bu farklılığın nedeni sınıf II genlerinin de düzenleyici elemanlarında bulunan, hem lokus hem de allele özgü dizi farklılıklarıdır.^[5]

Gerek MHC sınıf I gerekse sınıf II'nin tüm bu özellikleri, bağışıklık yanıtının kontrolü için doğru şekilde düzenlenmiş MHC ifadesinin önemini vurgulamaktadır. Ve bu moleküllerin sınıfa özgün farkları, gen ifadelerinin ayrı mekanizmalar ile düzenlendiğini düşündürmektedir.

MHC sınıf I Genlerinin Düzenlenmesi

MHC sınıf I (HLA-G hariç) ve β 2- mikroglobulin gen promotörlerinin aktivasyonuna üç ana düzenleyici eleman aracılık eder:

- 1) Enhancer A
- 2) İnterferon ile uyarılan cevap elemanı (*IFN-stimulated response element; ISRE*)
- 3) SXY modülü

} yukarı akış modülü

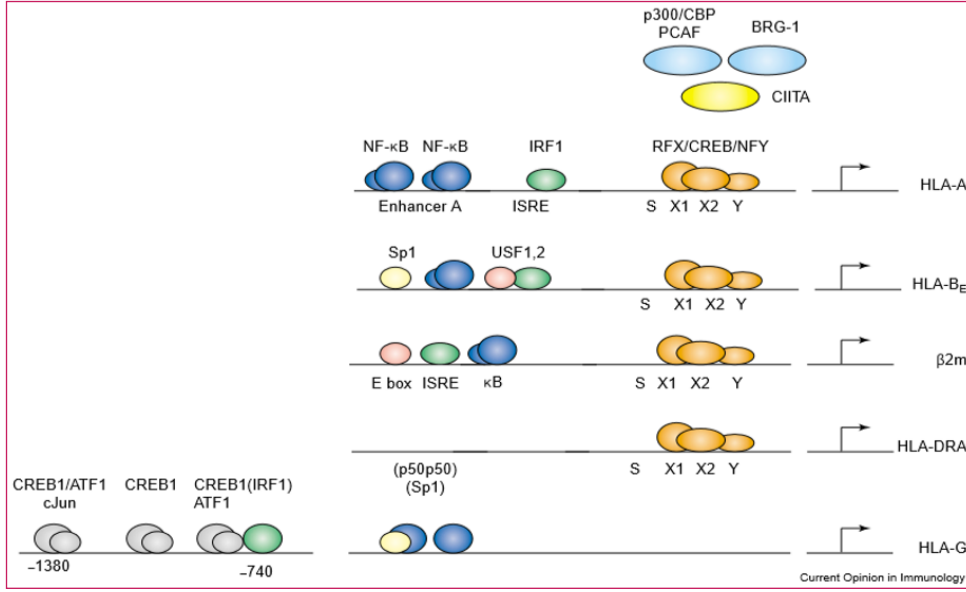
Bu düzenleyici promotör elemanları, MHC sınıf I ve β 2- mikroglobulin genlerinin dokuya özgü ve sitokin kaynaklı transkripsiyonunun farklı yollarına aracılık eder ve transkripsiyon başlatma bölgesinin yukarı akış yönünde yaklaşık olarak -220 ila -95 nükleotidine uzanan bir bölgede yerleşiktir.^[5,11]

MHC sınıf I promotörleri genellikle korunmuş diziler olmakla birlikte, HLA-G promotörü, Enhancer A ve ISRE'den yoksun olması sebebiyle MHC sınıf I genlerine kıyasla atipiktir.^[11,21]

MHC sınıf I ve β 2- mikroglobulin gen promotörlerinin enhancer A bölgesi nükleer transkripsiyon faktörü kappa B (NF- κ B), ISRE bölgesi ise interferon düzenleyici faktör (IRF) ailesi üyeleri için bağlanma yerleri içerir. Ayrıca, yukarı akış faktörü 1 (USF-1) ve USF-2 için bağlanma bölgeleri olan E kutuları da bu yukarı akış düzenleyici promotör elemanlar içinde bulunabilir. E kutusu varlığı, bazı HLA-B alellerinin bazal ifade seviyelerinin azalması ile ilişkilidir. Transkripsiyon faktörü Sp1 bağlanma yerleri de yukarı akış modülünde yer alabilir (Şekil 2).^[22,23]

β 2-mikroglobulin promotöründe, bu düzenleyici elemanların sırası MHC sınıf I promotörlerinkinden farklıdır. Bununla birlikte β 2-mikroglobulin promotörü de NF- κ B, IRF-1, IRF-3 ve USF-1/2 ile aktive edilebilir.^[24]

MHC sınıf I ve β 2-mikroglobulin genlerinin düzenlenmesinden sorumlu Enhancer A ve ISRE elemanlarına ek olarak hem MHC sınıf I hem de sınıf II



Şekil 2. MHC sınıf I, β2- mikroglobulin ve MHC sınıf II (HLA-DRA) promotör bölgeleri.

moleküllerinin ifadesi SXY modülü adı verilen düzenleyici bir bileşen üzerinden oldukça sıkı bir şekilde kontrol edilir. SXY modülü, düzenleyici bir DNA dizisidir ve MHC genleri içinde korunmuş özellik sergiler. Belirli koşullar altında oluşan multiprotein kompleksler bu düzenleyici bölgelere bağlanarak MHC sınıf I ve sınıf II moleküllerinin hem yapısal, hem indüklenabilir ifadelerini kontrol altında tutar.^[11,25]

MHC sınıf I genlerinin ifadesi, çeşitli sitokinler tarafından uyarılabilir.^[5,11] Örneğin IFN-γ, ISRE'nin transaktivasyonu (ilgili genin aktivasyonunun aracı bir protein ile tetiklenmesi) yoluyla gen transkripsiyonunu uyararak MHC sınıf I ifadesinde temel bir rol oynar. Yine, ISRE'deki lokus ve alele özgü dizi farklılıkları, sınıf I genlerinin her biri için farklı seviyelerde transkripsiyonel düzenlenme ile sonuçlanır. Ek olarak IFN-γ, sınıf II transaktivatörün (CIITA) ifadesini uyararak MHC sınıf I gen aktivasyonunu arttırmaktadır. Ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) gibi diğer sitokinler de, IFN-γ'nın MHC sınıf I genlerinin düzenlenmesi üzerindeki uyarıcı etkisini, enhancer A yoluyla etki eden NF-κB düzenlemesi üzerinden artırabilir.^[18]

Yukarı Akış Modülü

MHC sınıf I promotör bölgesinde yer alan düzenleyici elemanlardan Enhancer A ve ISRE; **yukarı akış modülü** olarak adlandırılır.

A) Enhancer A

Enhancer A, MHC sınıf I genlerinin ifadesi için önemli olan ve NF-κB transkripsiyon faktörleri ile etkileşime giren iki bitişik palindromik NF-κB bağlanma bölgesi (κB1 ve κB2) içerir (5). Bu κB motifi (GGGGATTCCCC), özellikle HLA-A ve HLA-B lokuslarında yüksek oranda korunmuştur.^[26]

κB motifi, NF-κB / Rel ailesinin proteinleri için ana hedef dizi olmasına rağmen, aynı zamanda bazı HMG proteinleri (*high mobility group protein*) ve lösin fermuar ailesine ait transkripsiyon faktörleri gibi diğer bir kaç DNA bağlayıcı proteinle de bağlanabilir.^[27,28]

NF-κB transkripsiyon faktörleri ailesi p50, p65 (RelA), p52, c-Rel ve RelB gibi birçok üyeye sahiptir ki bu üyeler genellikle homo- veya heterodimerler oluşturarak etki ederler.^[5] NF-κB olarak adlandırılan p50-p65 heterodimeri, neredeyse tüm farklılaşmış hücrelerde bulunur ve NF-κB / Rel dimerlerinin en fazla olanıdır.^[27,28]

Teorik olarak bu faktörlerin EnhA elemanı ile etkileşimi, herhangi bir MHC sınıf I genini uyarabilir. Bu nedenle, MHC lokusuna özgü transkripsiyon oranı, a) farklı dokulardaki NF-κB/Rel ailesi proteinlerinin seviyeleri, b) düzenleyici dizilerdeki değişiklikler ve c) farklı NF-κB/Rel dimerlerinin potansiyel aktivasyonu ile belirlenir.

Örneğin, p65 güçlü bir transaktivasyon alanına sahiptir ve p65 / p50 heterodimer veya p65 / p65 homodimer olarak çalışabilirken, p50 bu transaktivasyon alanından yoksundur

ve p50 / p50 homodimer olarak transaktivasyona giremez. Diğer yandan farklı MHC sınıf I genleri arasındaki EnhA nükleotit dizilerindeki varyasyonlar nedeniyle, NF- κ B / Rel faktörleri homo- veya heterodimerler olarak etkileşime girip farklı transkripsiyon seviyelerine neden olabilir.^[29]

B) ISRE

ISRE, interferon düzenleyici faktör-1 (IRF-1, aktivatör), IRF-2 ve IRF-8 (inhibitörler) dahil olmak üzere, IRF ailesi için hedef bölgedir.^[5] IFN- γ , MHC sınıf I gen ifadesini indükleyen en güçlü sitokindir ve Janus kinaz (jak) 1 ve 2'nin aktivasyonu ve Stat1'in (JAK/STAT yolu) fosforilasyonu ile IRF1 ifadesini indükler (Şekil 3A).^[5,23]

ISRE'nin nükleotit dizisi de MHC sınıf I gen lokusları arasında değişkenlik gösterebilir. Buna bağlı olarak MHC sınıf I genlerinin IFN- γ 'ya bağlı ifade edilme düzeylerinde lokusa özgü farklılıklar gözlenir.^[23,31,32]

Örneğin HLA-A lokusu, muhtemelen ISRE yapısındaki farklılıklar nedeniyle IFN- γ 'ya HLA-B ve HLA C ile aynı seviyede yanıt vermez.^[5,23,31,32]

SXY Modülü

MHC sınıf I ve Sınıf II ve β 2- mikroglobulin genleri promotörlerinde SXY modülü (W/S, X1, X2 ve Y-kutusu motifleri) adı verilen benzer korunmuş diziler bulunur. IFN- γ tarafından yüksek oranda indüklenebilir olan

bu motifler, benzer transkripsiyon faktör kompleksleri ile etkileşime girerek MHC sınıf I ve sınıf II genlerinin transaktivasyonunda kritik roller üstlenirler (Şekil 3A, 3B).^[5,33]

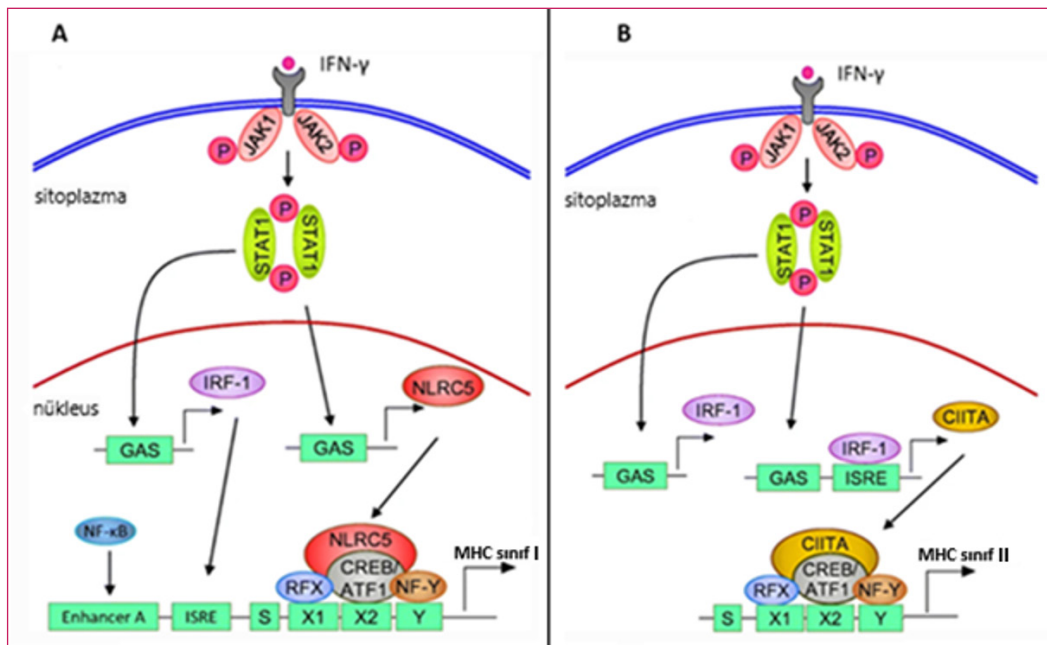
Bu transkripsiyon faktörleri arasında;

- X1 kutusuna bağlanan trimerik RFX protein kompleksi (RFX5, RFXAP ve RFXANK/RFXB)^[34,35],
- X2 kutusuna bağlanan CREB/ATF1 transkripsiyon faktörleri ailesinin üyeleri^[36,37] ve
- Y kutusuna bağlanan nüklear faktör Y proteinini (NF-Y; alpha (NF-YA), beta (NF-YB), ve gamma (NF-YC)) bulunur.^[38,39]

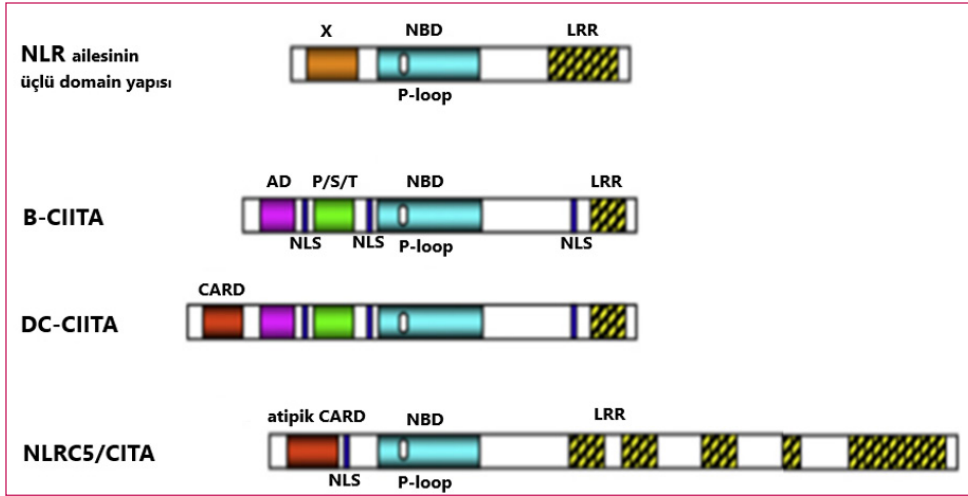
Hepsi birlikte “MHC Enhansozomu” adı verilen bir makromoleküler nükleoprotein kompleksi oluştururlar.^[40]

Bu faktörlerin SXY modülüne bağlanması, koaktivatör CIITA ve aynı zamanda sınıf I transaktivatör (CITA) olarak da bilinen *NOD-like receptor family CARD domain containing 5* (NLRC5)'in bu bölgeye bağlanmasına izin verir.^[41–43]

Doğal bağışıklık sistemi, değişmez mikrobiyal motifleri saptamak için bir dizi örüntü tanıma reseptörü (*pattern-recognition receptors*, PRR) içerir. CIITA ve NLRC5 de



Şekil 3. MHC I ve Sınıf II gen transaktivasyonu.^[30]



Şekil 4. NLR protein ailesi domain yapısı.^[45]

bir hücre içi PRR seti olan NOD benzeri reseptör (NLR) ailesi üyeleridirler (Şekil 4).^[44]

1993 yılında CIITA, MHC sınıf II genlerinin hem yapısal hem de IFN- γ ile indüklenabilir transkripsiyonu için gerekli olduğundan, MHC sınıf II ifadesinin ana düzenleyicisi olarak kabul edilmiştir.^[46-48] Yani CIITA, MHC enhansozomu ile birleşerek MHC sınıf II'nin transkripsiyonunu düzenler.^[40,49]

Bunun yanı sıra yapılan çalışmalar, CIITA'nın az da olsa MHC sınıf I genlerinin transaktivasyonunda da rol oynadığını göstermiştir.^[5,38,50-52]

HLA-G, SXY modülünde S ve X1 elemanları için uyumlu dizilere sahiptir ancak X2 ve Y elemanlarına ait dizileri farklıdır. Bu nedenle, fonksiyonel bir SXY modülüne bağımlı olan CIITA, esas olarak eksik X2 ve Y elemanları nedeniyle HLA-G'yi aktive edemez.^[41-43,53,54]

Diğer yandan, CIITA'nın ifadesi genellikle lenfositler ve profesyonel antijen sunan hücrelerle sınırlıdır ve bu nedenle CIITA etkisiyle MHC sınıf I'in her yerde ifade ediliyor olmasını açıklamak pek olası değildir.^[33,50]

Ayrıca CIITA genindeki mutasyonlar, MHC sınıf II moleküllerinin ifadesinin eksikliği ile karakterize edilen bir immün yetmezlik sendromuna (*Bare Lymphocyte Syndrome*, BLS) neden olsa da, bu hastalarda MHC sınıf I ifadesi korunur.^[47,55]

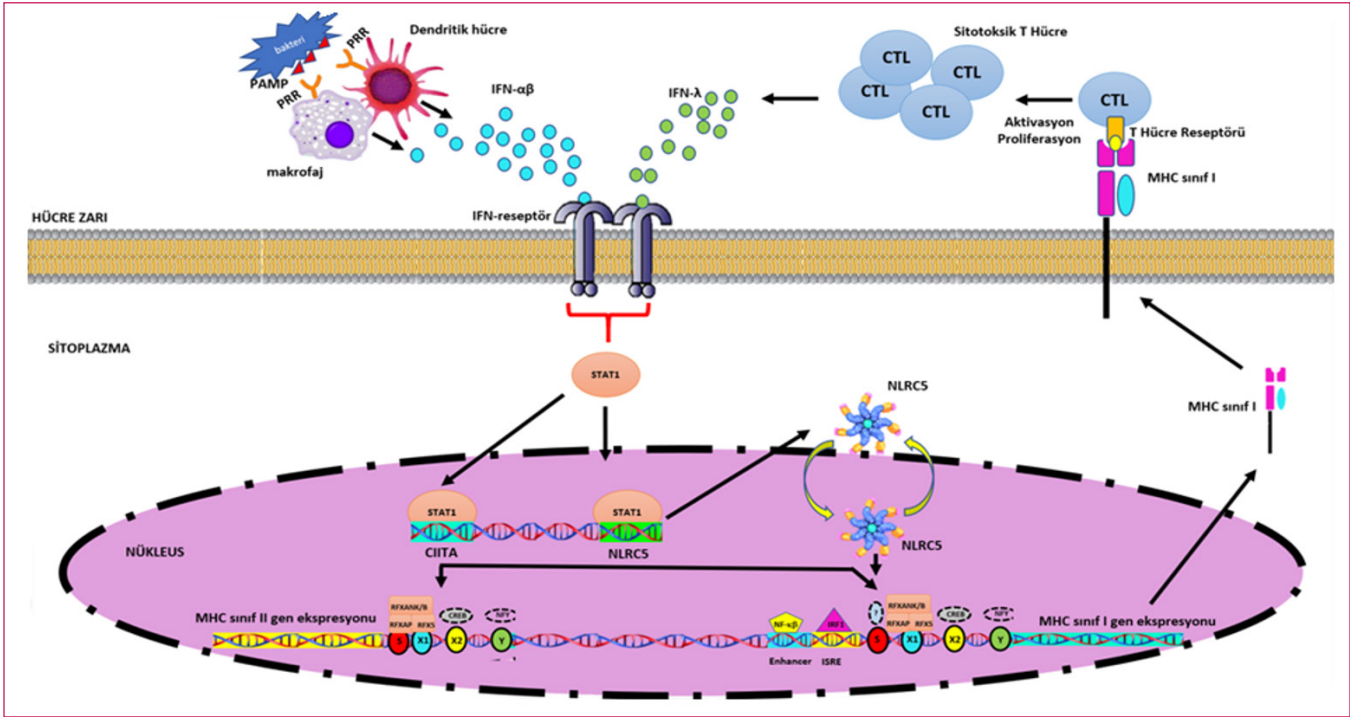
Bu bulgular doğrultusunda yapılan çalışmalar^[56], CIITA'ya ek olarak başka bir NLR proteini olan NLRC5'in de, SXY

modülü üzerinden MHC sınıf I'in ifadesini düzenlediğini ortaya koymuştur.

DNA bağlanma bölgeleri olmamasına rağmen, hem NLRC5 hem de CIITA, MHC sınıf I promotörleri ile birleşip transaktivasyon yapabilir.^[40,42,52] Bu birleşmeyi SXY motifi üzerinde bir dizi transkripsiyon faktörü kompleksi veya MHC enhansozomu üzerinden gerçekleştirirler.^[56]

Hem CIITA hem de NLRC5, IFN- γ stimülasyonu ile oldukça iyi şekilde uyarılabilirler.^[46,48,57] Ayrıca her iki genin promotörlerinde IFN- γ stimülasyonunda aktive edilen STAT1 için bağlanma bölgeleri bulunur.^[57-60]

IFN- γ stimülasyonunda aktive edilmiş STAT1, NLRC5 ve CIITA promotörleri üzerinde etki eder ve bu genleri hızla uyarır. Daha sonra CIITA, MHC promotörlerindeki korunmuş SXY modülü üzerinde bulunan MHC enhansozomu (RFX, CREB / ATF ve NF-Y proteinlerinden oluşur) ile birleşerek, hem MHC sınıf I, hem de sınıf II genlerinin promotörlerini aktive edebilir. NLRC5 ise MHC sınıf I promoteri üzerinde CIITA enhansozomu için tarif edilenlerle aynı veya benzer bileşenlerden oluşan bir enhansozom ile birleşir. CIITA'nın aksine NLRC5 enhansozomu, MHC sınıf I ve ilgili genlerin promotörlerine özgüdür (Şekil 5). NLRC5, MHC sınıf I genlerinin indüksiyonunun ötesinde, MHC sınıf I antijen sunumu için gerekli olan β 2M, TAP1 ve LMP2 genlerini de uyarır. Sonuç olarak, bir NLR proteini olan NLRC5, MHC sınıf I ve ilgili genler için bir transaktivatör olarak işlev görür.^[56]



Şekil 5. IFN- γ uyarısı sonrası aktive olan NLRC5 ve CIITA'nın, MHC sınıf I ve II promotörleri üzerine etkisi.

MHC sınıf II Genlerinin Düzenlenmesi

Genel olarak bakıldığında iki farklı MHC sınıf II ifadesi tipi gözlenir.

Birincisi, *konstitütif ekspresyon* adı verilen ve bağışıklık sisteminin az sayıda hücresi ile sınırlı olan yapısal (bazal) ifade tipidir. Bunlar öncelikle ASH'ları içerir ve bu hücrelerde MHC sınıf II'nin yapısal ifadesi, gelişim aşamasının bir fonksiyonu olarak düzenlenir.

İkincisi, özgül uyarılara özellikle IFN- γ 'ya yanıt olarak gözlenen *indüklenebilir ekspresyon* yani uyarılabilir ifade şeklindedir ki, makrofajların IFN- γ gibi uyarılarla aktivasyonu sonrasında MHC sınıf II moleküllerinin ifadelerinin artması buna örnek olarak verilebilir.^[61]

MHC sınıf II moleküllerinin ifadesi, çok sayıda farklı uyarı tarafından düzenlenebilir. Bunu ana hatlarıyla özetlemek gerekirse:

(i) MHC sınıf II moleküllerinin bazal ifadesi, immün ve nöroendokrin araçlar dahil olmak üzere bir dizi uyarı tarafından düzenlenebilir. Örneğin, B lenfositlerinde en etkili uyarıcılar IL-4, IL-10 ve IL-13'tür^[62–65], baskılayıcılar ise prostaglandinler ve glukokortikoidlerdir.^[17,66] Ek olarak GM-CSF dendritik hücreler için güçlü bir uyarıcıdır.^[67,68]

MHC sınıf II moleküllerinin ifade düzeyleri ASH'ların gelişim evresine göre de değişir. Örneğin, B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşması ve dendritik hücrelerin olgunlaşması sürecinde, MHC sınıf II genlerinin ifadelerinin baskılandığı görürülür. Ayrıca, aktif T hücrelerinin MHC sınıf II moleküllerini ifade ettiği bilinmektedir.^[69,70]

(ii) MHC sınıf II moleküllerinin ifadesi, makrofaj-monosit serisi, endotel hücreleri, fibroblastlar ve kas hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerinde IFN- γ ile indüklenebilir veya güçlendirilebilir. IFN- γ ile indüklenen MHC sınıf II ifadesi, IL-4, TNF- α gibi diğer uyarılarla artırılabilir, veya TGF- β , CSF-1, IFN- α ve - β ile baskılanabilir.^[17,66,71] Diğer yandan aynı modülatörün farklı hedef hücrelerde zıt etkileri olabilir. Örneğin IL-10, B lenfositlerinde^[64] MHC sınıf II ifadesini artırırken, monositlerde^[72] bazal veya IFN- γ ile indüklenmiş MHC sınıf II ifadesini baskılayabilir.

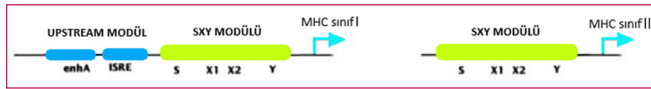
(iii) Ortaya çıkan farklı bir kavram, hücre-hücre teması yoluyla da MHC sınıf II ifadesinin düzenlenebileceğidir. Örneğin, CD40-CD40L ve CD5-CD72 etkileşimleri, B ve dendritik hücrelerdeki^[68,73,74] MHC sınıf II ifadesini uyarabilir. Bu, muhtemelen T hücreleriyle temas yoluyla ortaya çıkmaktadır. Ayrıca endotelial

hücreler üzerindeki ifadesi de, NK hücreleri ile temas sonrasında uyarılabilir.^[75]

Hem bazal hem de IFN- γ ile uyarılan MHC sınıf II genlerinin ifadesi, transkripsiyon başlangıç bölgesinin yukarısında ilk 150 baz çifti içinde yer alan ve SXY modülü olarak adlandırılan yüksek oranda korunmuş düzenleyici bir bölge tarafından transkripsiyon seviyesinde kontrol edilir.^[66, 76-79]

SXY Modülü

MHC sınıf I genlerinde olduğu gibi, MHC sınıf II ve aksesuar genlerinin (değişmez zincir (*Ii*), HLA-DM ve HLA-DO) promotör bölgelerinde de SXY modülü mevcut olmakla birlikte, Enhancer A ve ISRE elemanlarından yoksun olmaları nedeniyle MHC sınıf I promotörlerinden farklıdır (Şekil 6).^[36,80]



Şekil 6. MHC sınıf I ve sınıf II promotör bölgelerinin şematik gösterimi.

Yine MHC sınıf I genlerine benzer şekilde MHC sınıf II genlerinin düzenleyici elemanlarında da, hem lokus hem de alele özgül dizi farklılıkları vardır.^[5] Lahiru ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, HLA DRB1'in farklı haplotipleri için transkripsiyon aktivitesindeki farklılıkları açıklayan haplotipe özgü varyasyonların varlığı gösterilmiştir. Bu çalışmada DR4, DR7 ve DR9 (DR53 haplogrubu)'nun en yüksek değişkenliği içerdiği ortaya konmuştur.^[69]

Bu dizi farklılıkları, sınıf II moleküllerinin ifadesinin farklı düzeylerini iki yolla belirler:

(i) Transkripsiyon faktörlerinin bağlanma affinitesini değiştirir.^[18]

(ii) MHC sınıf II lokuslarına gen transkripsiyonunu baskılayan proteinlerin özgül olarak bağlanmasına izin verir. Örneğin, HLA-DPA1 gen promotör bölgesindeki X kutusu, HLA-DPA1 geninin transkripsiyonunu ve dolayısıyla hücre yüzeyindeki genel HLA-DP seviyesini azaltan, X kutusu inhibitör proteinini özgül olarak bağlar.^[18]

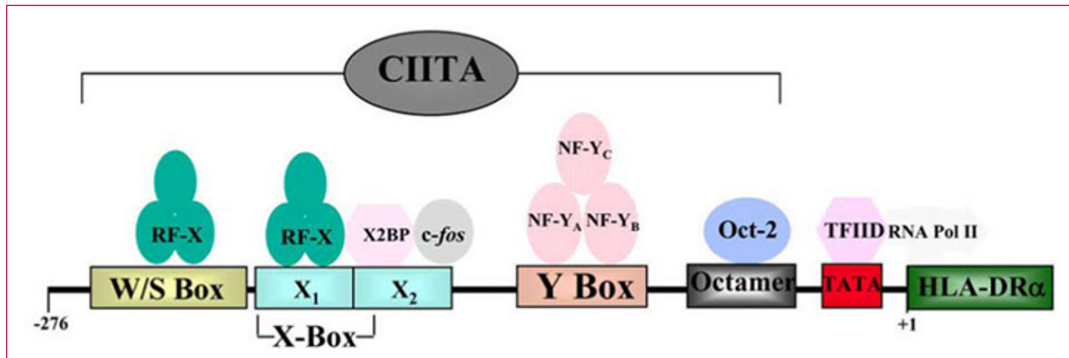
MHC sınıf II gen promotöründeki SXY modülü de, MHC sınıf I'de olduğu gibi, S (W/S), X (X1 ve X2) ve Y kutu elemanlarını içerir.

S ve X kutularına regülatör faktör X (RFX), Y kutusuna da nükleer faktör Y (NFY) bağlanır. Ayrıca, AP1, X2BP ve CREB, X2 kutusuyla etkileşime girer.

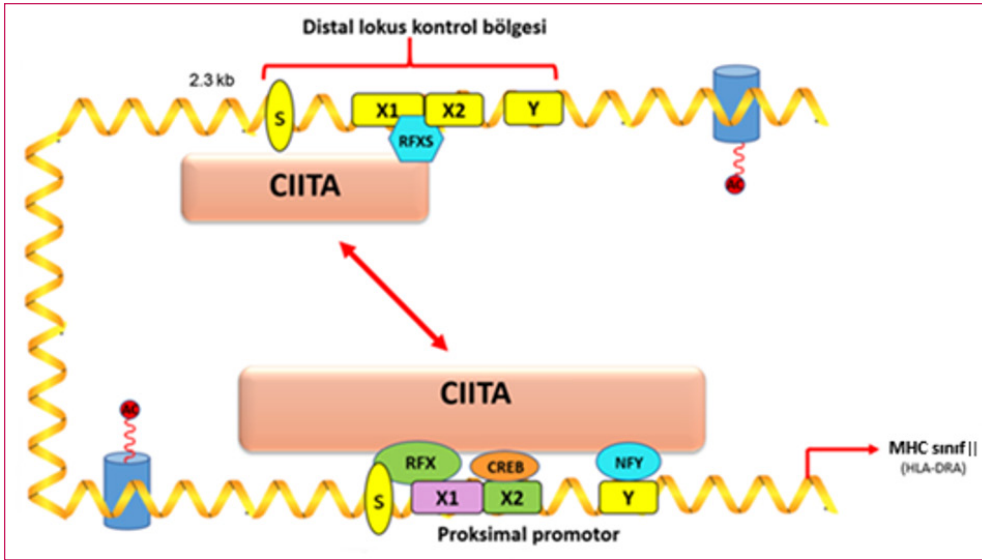
İlgili faktörler SXY modülüne bağlanarak "Sınıf II Enhansozomu" adı verilen bir DNA/protein kompleksi oluşturur. Enhansozom, normalde DNA bağlanma bölgesi içermeyen koaktivatör CIITA'nın çoklu protein-protein etkileşimleri yoluyla (özellikle NFY ve RFX ile) promotör bölgeye eklenmesini sağlar (Şekil 7). Bu bağlanma MHC sınıf II gen ifadesinin uyarılması açısından çok önemlidir. Çünkü CIITA, MHC sınıf II transkripsiyonunu başlatan ve uzatan koaktivatörlerin ilgili bölgelere bağlanmasını sağlayarak transkripsiyonu düzenler.^[40,76,79]

Ayrıca CIITA, klasik MHC sınıf II genlerine ek olarak, MHC sınıf II antijen sunumunda aksesuar rolleri oynayan değişmez zincir (*Ii*) ve klasik olmayan MHC sınıf II genleri olan HLA-DM ve HLA-DO'yu da indükler.^[83]

Şekil 6'da da görüldüğü gibi, S kutusunun rolünün henüz belirsiz olduğu sınıf I gen promotör bölgesinden farklı olarak, CIITA'nın MHC sınıf II gen promotörü enhansozomuna dahil edilmesinde S kutusu oldukça önemlidir. Bu konuda Muhlethaler-Mottet A ve ark. nın yaptığı bir çalışmada, DRA promotörünün W/S bölgesinde bir dizi kümelenmiş nokta mutasyonu



Şekil 7. MHC sınıf II'nin enhansozomu ve CIITA ilişkisi.^[82]



Şekil 8. MHC sınıf II genlerinin proksimal promotör ve distal lokus yoluyla kontrolünün şematik gösterimi (Örnek olarak HLA-DRA): Yüksek oranda korunmuş proksimal promotör SXY modülü, RFX, CREB ve NF-Y gibi bir dizi transkripsiyon faktörü aracılığıyla, MHC sınıf II gen transkripsiyonunun ana düzenleyicisi olan CIITA ile etkileşime girer. CIITA, CBP / p300, BRG1, HDAC'ler ve Blimp1 dahil olmak üzere çeşitli kromatin yeniden şekillendirme faktörlerinin ilgili bölgeye bağlanmasını sağlayarak MHC sınıf II transkripsiyonunu düzenler.^[90] Diğer yandan HLA-DRA promotörü, CIITA aracılığıyla, distal lokus kontrol bölgesi ile de etkileşim halindedir.^[85]

sonrasında CIITA'nın MHC sınıf II enhansozomuna bağlanması değerlendirilmiş ve CIITA-enhansozom etkileşiminin S kutusu mutasyonları nedeniyle bozulduğu gözlenmiştir.^[84]

Uzak Mesafe Düzenleyici Dizilerin ve Diğer Bazı Faktörlerin MHC Sınıf II Genlerinin Düzenlenmesine Etkisi

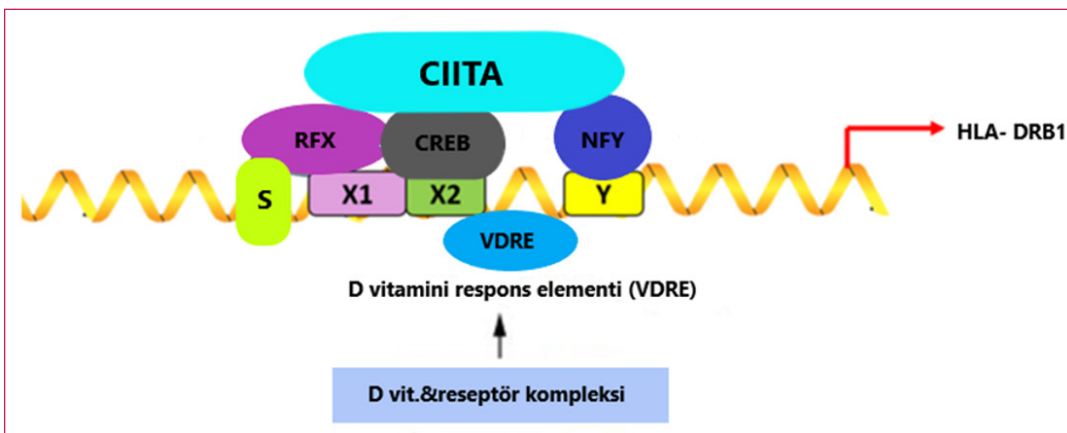
Distal Düzenleyici Elemanlar

MHC sınıf II genlerinin transkripsiyonu başlıca CIITA tarafından düzenlenmekle birlikte, ifadesinin kontrolünde ilave etmenler olduğuna dair kanıtlar vardır. Yani sadece proksimal promotör SXY modülü, MHC sınıf II gen ifadesini yönetmede yeterli değildir.^[69] Son çalışmalarda, MHC sınıf II genlerinin ifadesinin uzun mesafe koordinasyonu hakkında bilgi sağlayan distal düzenleyici elemanlar da tanımlanmıştır.

Gomez ve ark. yaptıkları bir çalışmada bazı distal XY ve X kutusu benzeri (XL) dizilerin, RFX ve CIITA'yı *in vivo* olarak bağlayabildiğini yani işlevsel olarak önemli olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bir kromatin halkası deneyi yaparak, yukarı XL dizisi ile HLA-DRA promotörü arasında yapısal bir etkileşim tespit etmişlerdir.^[85]

Diğer bazı çalışmalarda da MHC sınıf II genlerinin proksimal düzenleyici elemanları ile daha uzak yerleşimli XY veya XL dizileri arasındaki etkileşimlerin, MHC sınıf II promotöründe epigenetik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.^[86-88]

HLA-DRA transkripsiyonunun başlangıç bölgesinin proksimalinde bulunan SXY modülüne ek olarak, HLA-DRA'nın yaklaşık 2.3 kb yukarı akışında ters bir SXY modülü (distal lokus kontrol bölgesi) bulunmaktadır (Şekil 8).^[89] Ve bu modül *in vivo* olarak RFX ve CIITA



Şekil 9. HLA-DRB1'in proksimal promotörü ve VDRE.

ile etkileşime girmekte, ayrıca H3 ve H4 histonlarının asetilasyonu yoluyla bazal transkripsiyon faktörlerinin ilgili bölgeye yerleşmesini desteklemektedir.^[86]

MHC Sınıf II Genlerinin Epigenetik Olarak Düzenlenmesi

Epigenetik açıdan bakıldığında histon asetilasyonu ve metilasyonu gibi kovalent modifikasyonların MHC sınıf II genlerinin aktivasyonunda kritik bir rol oynadığı görülür.

Diğer yandan histon deasetilasyonu yoluyla gen susturulması genomun başka yerlerinde olduğu gibi MHC sınıf II genlerinin susturulmasında da etkilidir. Ayrıca CIITA geninin ifadesinin düzenlenmesi, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonlarını içeren epigenetik mekanizmalar tarafından kontrol edilir.^[87] Bunlar da bulaşıcı patojenler gibi çevresel faktörler tarafından modüle edilebilir. Örneğin *Mycobacterium tuberculosis*, IFN- γ kaynaklı CIITA ifadesini, CIITA promotör bölgesinde H3 ve H4 histonlarının asetilasyonunu inhibe ederek, MHC sınıf II genlerinin ifadesini azaltır ve konakçı immün yanıtını baskılayabilir.^[91,92]

D Vitamini Etkisi

D vitamini düzeylerinin de MHC sınıf II gen düzenlenmesinde etkili faktörler arasında bulunduğu bilinmektedir. D vitamininin MHC sınıf II gen ifadesi üzerine etkisini gösteren bazı kanıtlar bulunmasına rağmen, özgül bir mekanizma tanımlanamamıştır.^[93]

D vitamini etkisini, hücre içinde bulunan reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. Bu ligand reseptör kompleksi, bir kaç nükleer genin promotör bölgesindeki D vitamini yanıt elemanı (VDRE)'ye bağlanan bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür.^[94]

HLA- DRB1'in proksimal promotöründe VDRE varlığı tanımlanmış olup (Şekil 9) bu etkileşimin hastalık etiolojisindeki rolü keşfedilmeye devam etmektedir. Erken çocukluk döneminde D vitamini eksikliğinin timustaki alele özgü ifade düzeyini etkileyebileceği ve merkezi tolerans kaybına ve belki de daha sonraki yaşamda otoimmünite riskini artırabileceği düşünülmektedir.^[69, 95, 96]

Sonuç

MHC sınıf I ve sınıf II genlerinin yapısal ve uyarılmış transkripsiyonu, promotörlerindeki bir dizi korunmuş düzenleyici eleman ile etkileşime giren çeşitli transkripsiyon

faktörleri ve NLRC5 ve CIITA gibi transaktivatörler ile sağlanmaktadır.

CIITA ayrıca MHC sınıf II gen promotörlerinin distal düzenleyici elemanlarla etkileşimine de aracılık ederek, gen ifadesinin hem genetik hem de epigenetik mekanizmalar tarafından sıkıca düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Gelecekteki çalışmalar MHC gen düzenlenmesindeki bu protein/DNA ve protein/protein etkileşimlerinin rolünün daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, kanserde, otoimmün hastalıklarda, transplantasyon sürecinde, ayrıca viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli alternatifler sunacaktır.

Teşekkür: Bu makalenin yazımı sürecinde şekillerin çizimindeki yardımları için, Araştırma Görevlisi Biyolog Dr. Demet Kıvanç'a en içten teşekkürlerimizi sunarız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflicts of Interest: None

Funding Information: None

Kaynaklar

1. Shiina T, Blancher A, Inoko H, Kulski JK. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex. *Immunology* 2017;150:127–38. [Crossref]
2. Stewart CA, Horton R, Allcock RJ, Ashurst JL, Atrazhev AM, Coggill P, et al. Complete MHC haplotype sequencing for common disease gene mapping. *Genome Res* 2004;14:1176–87. [Crossref]
3. Petersdorf EW. Genetics of graft-versus-host disease: The major histocompatibility complex. *Blood Rev* 2013;27:1–12. [Crossref]
4. Genome Reference Consortium Human Build 38 patch release 2(GRCh38.p2). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000001405.28/
5. van den Elsen PJ, Gobin SJJ, van Eggermond MCJA Peijnenburg A. Regulation of MHC class I and II gene transcription: differences and similarities. *Immunogenetics* 1998;48:208–21. [Crossref]
6. Deakin J, Papenfuss A, Belov K, Cross JGR, Coggill P, Palmer S, et al. Evolution and comparative analysis of the MHC Class III inflammatory region. *BMC Genomics* 2006;7:281. [Crossref]
7. van den Elsen PJ. Expression regulation of major histocompatibility complex class II encoding genes. *Front Immunol* 2011;2:48. [Crossref]
8. Braud VM, Allan DS, McMichael AJ. Functions of nonclassical MHC and non- MHC-encoded class I molecules. *Curr Opin Immunol* 1999;11:100–8. [Crossref]
9. Le Bouteiller P, Solier C. Is antigen presentation the primary function of HLA-G? *Microbes Infect* 2001;3:323–32. [Crossref]
10. Dorling A, Monk NJ, Lechler RI. HLA-G inhibits the transendothelial migration of human NK cells. *Eur J Immunol* 2000;30:586–93. [Crossref]

11. van den Elsen PJ, Holling TM, Kuipers HF, van der Stoep N. Transcriptional regulation of antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 2004;16:67–75. [Crossref]
12. Klein C, Lisowska-Groszpiette B, LeDeist F, Fischer A, Griscelli C. Major histocompatibility complex class II deficiency: clinical manifestations, immunologic features, and outcome. *J Pediatr* 1993;123:921–8. [Crossref]
13. Reith W, Picard C, Fischer A. Molecular basis of major histocompatibility class II deficiency. In: Ochs H, Smith E, Puck JM, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases, a Molecular and Genetic Approach*. New York: Oxford Univ. Press; 1999. pp.167–80. [Crossref]
14. Griscelli C, Lisowska-Groszpiette B, Mach B. Combined immunodeficiency with defective expression in MHC class II genes. In: Rosen FS, Seligman M, editors. *Immunodeficiencies*. Chur, Switzerland: Harwood Academic; 1993. pp.141–54.
15. Mach B, Steimle V, Martinez-Soria E, Reith W. Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease. *Annu Rev Immunol* 1996;14:301–15. [Crossref]
16. Elhasid R, Etzioni A. Major histocompatibility complex class II deficiency: a clinical review. *Blood Rev* 1996;10:242–8. [Crossref]
17. Guardiola J, Maffei A. Control of MHC class II gene expression in autoimmune, infectious, and neoplastic diseases. *Crit Rev Immunol* 1993;13:247–68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8110378/>
18. Posch PE, Hurley CK. *Blood and Bone Marrow Pathology*, 2nd ed. *Histocompatibility: HLA and other systems*; 2011.
19. Emery P, Mach B, Reith W. The different level of expression of HLA-DRB1 and -DRB3 genes is controlled by conserved isotypic differences in promoter sequence. *Hum Immunol* 1993;38:137–47. [Crossref]
20. Leën MPJM, Gorski J. DRB4 promoter polymorphism in DR7 individuals: correlation with DRB4 pre-mRNA and mRNA levels. *Immunogenetics* 1997;45:371–8. [Crossref]
21. Castelli EC, Veiga-Castelli LC, Yaghi L, Moreau P, Donadi EA. Transcriptional and Posttranscriptional Regulations of the HLA-G Gene. *Hindawi Publishing Corporation J Immunol Res* 2014;734068. [Crossref]
22. Gobin SJP, Keijsers V, van Zutphen M, van den Elsen PJ. The role of enhancer A in the locus-specific transactivation of classical and non-classical MHC class I genes by NF- κ B. *J Immunol* 1998;161:2276–83. <https://www.jimmunol.org/content/161/5/2276.long>
23. Gobin SJP, van Zutphen M, Woltman AM, van den Elsen PJ. Transactivation of classical and non-classical HLA class I genes through the interferon-stimulated response element. *J Immunol* 1999;163:1428–34. <https://www.jimmunol.org/content/163/3/1428>
24. Gobin SJP, Biesta P, van den Elsen PJ. Regulation of human b2-microglobulin transactivation in hematopoietic cells. *Blood* 2003;101:3058–69. [Crossref]
25. Atak Yücel A, Karakuş R. HLA Antjenlerinin Yapı ve Fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy - Special Topics* 2013;6:7–15.
26. Le Bouteiller P. HLA class I chromosomal region, genes, and products: facts and questions. *Crit Rev Immunol* 1994;14:89–129. [Crossref]
27. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. *Annu Rev Immunol* 1994;12:141–179. [Crossref]
28. Miyamoto S, Verma IM. Rel/NF- κ B/I κ B story. *Adv Cancer Res* 1995;66:255–292. [Crossref]
29. S. J. P. Gobin, V. Keijsers, M. Van Zutphen, and P. J. Van Den Elsen, “The role of enhancer A in the locus-specific transactivation of classical and nonclassical HLA class I genes by nuclear factor κ B,” *Journal of Immunology*, vol.161, no.5, pp. 2276–2283, 1998.
30. Vijayan S, Sidiq T, Yousuf S, van den Elsen PJ, Kobayashi KS. Class I Transactivator, NLRC5: A Central Player in the MHC Class I Pathway and Cancer Immune Surveillance, *Immunogenetics* 2019;71:273–82. [Crossref]
31. Girdlestone J, Isamat M, Gewert D, Milstein C. Transcriptional regulation of HLA-A and -B differential binding of members of the Rel and IRF families of transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11568–72. [Crossref]
32. Schmidt H, Gekeler V, Haas H, Engler-Blum G, Steiert I, Probst H, Müller CA. Differential regulation of HLA class I genes by interferon. *Immunogenetics* 1990;31:245–52. [Crossref]
33. Ting JP, Trowsdale J. Genetic control of MHC class II expression. *Cell* 2002;109:S21–33. [Crossref]
34. Steimle V, Durand B, Barras E, Zufferey M, Hadam MR, Mach B, Reith W. A novel DNA-binding regulatory factor is mutated in primary MHC class II deficiency (bare lymphocyte syndrome). *Genes Dev* 1995;9:1021–32. [Crossref]
35. Nagarajan UM, Louis-Pence P, DeSandro A, Nilsen R, Bushey A, Boss JM. RFX-B is the gene responsible for the most common cause of the bare lymphocyte syndrome, an MHC class II immunodeficiency. *Immunity* 1999;10:153–62. [Crossref]
36. Gobin SJ, van Zutphen M, Westerheide SD, Boss JM, van den Elsen PJ. The MHC-specific enhanceosome and its role in MHC class I and beta(2)-microglobulin gene transactivation. *J Immunol* 2001;167:5175–84. [Crossref]
37. Moreno CS, Beresford GW, Louis-Pence P, Morris AC, Boss JM. CREB regulates MHC class II expression in a CIITA-dependent manner. *Immunity* 1999;10:143–51. [Crossref]
38. Louis-Pence P, Moreno CS, Boss JM. Formation of a regulatory factor X/X2 box-binding protein/ nuclear factor-Y multiprotein complex on the conserved regulatory regions of HLA class II genes. *J Immunol* 1997;159:3899–909. <https://www.jimmunol.org/content/159/8/3899>
39. Boss JM, Jensen PE. Transcriptional regulation of the MHC class II antigen presentation pathway. *Curr Opin Immunol* 2003;15:105–11. [Crossref]
40. Masternak K, Muhlethaler-Mottet A, Villard J, Zufferey M, Steimle V, Reith W. CIITA is a transcriptional co-activator that is recruited to MHC class II promoters by multiple synergistic interactions with an enhanceosome complex. *Genes Dev* 2000;14:1156–66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC316580/>
41. Gobin SJP, van Den Elsen PJ. Transcriptional regulation of the MHC class Ib genes HLA-E, HLA-F and HLA-G. *Hum Immunol* 2000;61:1102–7. [Crossref]
42. Gobin SJP, Peijnenburg A, Keijsers V, van Den Elsen PJ. Site α is crucial for two routes of IFN γ -induced MHC class I transactivation: The ISRE-mediated route and a novel pathway involving CIITA. *Immunity* 1997;6:601–11. [Crossref]
43. Lefebvre S, Moreau P, Dausset J, Carosella ED, Paul P. Downregulation of HLA class I gene transcription in choriocarcinoma cells is controlled by the proximal promoter

- element and can be reversed by CIITA. *Placenta* 1999;20:293–301. [Crossref]
44. Schroder K, Tschopp J. The Inflammasomes. *Cell* 2010;140:821–32. [Crossref]
 45. Meissner TB, Li A, Kobayashi KS. NLRC5: a newly discovered MHC class I transactivator (CIITA). *Microbes Infect* 2012;14:477–84. [Crossref]
 46. Steimle V, Siegrist CA, Mottet A, Lisowska-Groszpiette B, Mach B. Regulation of MHC class II expression by interferon-gamma mediated by the transactivator gene CIITA. *Science* 1994;265:106–9. [Crossref]
 47. Steimle V, Otten LA, Zufferey M, Mach B. Complementation cloning of an MHC class II transactivator mutated in hereditary MHC class II deficiency (or bare lymphocyte syndrome). *Cell* 1993;75:135–46. [Crossref]
 48. Chang CH, Fontes JD, Peterlin M, Flavell RA. Class II transactivator (CIITA) is sufficient for the inducible expression of major histocompatibility complex class II genes. *J Exp Med* 1994;180:1367–74. [Crossref]
 49. Beresford GW, Boss JM. CIITA coordinates multiple histone acetylation modifications at the HLA-DRA promoter. *Nat Immunol* 2001;2:652–7. [Crossref]
 50. Reith W, Mach B. The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol* 2001;19:331–73. [Crossref]
 51. van den Elsen PJ, Peijnenburg A, van Eggermond MCJA, Gobin SJP. Shared regulatory elements in the promoters of MHC class I and class II genes. *Immunol Today* 1998;19:308–12. [Crossref]
 52. Martin BK, Chin KC, Olsen JC, Skinner CA, Dey A, Ozato K, Ting JPY. Induction of MHC class I expression by the MHC class II transactivator CIITA. *Immunity* 1997;6:591–600. [Crossref]
 53. Rousseau P, Masternak K, Krawczyk M, Reith W, Dausset J, Carosella ED, Moreau P. In vivo, RFX5 binds differently to the human leucocyte antigen-E, -F, and -G gene promoters and participates in HLA class I protein expression in a cell type-dependent manner. *Immunology* 2004;111:53–65. [Crossref]
 54. Solier C, Mallet V, Lenfant F, Bertrand A, Huchenq A, Le Bouteiller P. HLA-G unique promoter region: functional implications. *Immunogenetics* 2001;53:617–25. [Crossref]
 55. Bénichou B, Strominger JL. Class II-antigen-negative patient and mutant B-cell lines represent at least three, and probably four, distinct genetic defects defined by complementation analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4285–8. [Crossref]
 56. Meissner TB, Li A, Biswasa A, Lee KH, Liu YJ, Bayir E, et al. NLR family member NLRC5 is a transcriptional regulator of MHC class I genes. *PNAS* 2010;107. [Crossref]
 57. Kuenzel S, Till A, Winkler M, R Häslér, Lipinski S, Jung S, et al. The nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor NLRC5 is involved in IFN-dependent antiviral immune responses. *J Immunol* 2010;184:1990–2000. [Crossref]
 58. Muhlethaler-Mottet A, Di Berardino W, Otten LA, Mach B. Activation of the MHC class II transactivator CIITA by interferon-gamma requires cooperative interaction between Stat1 and USF-1. *Immunity* 1998;8:157–66. [Crossref]
 59. Piskurich JF, Wang Y, Linhoff MW, White LC, Ting JP. Identification of distinct regions of 5' flanking DNA that mediate constitutive, IFN-gamma, STAT1, and TGFbeta-regulated expression of the class II transactivator gene. *J Immunol* 1998;160:233–40. <https://www.jimmunol.org/content/160/1/233.long>
 60. Piskurich JF, Linhoff MW, Wang Y, Ting JP. Two distinct gamma interferon-inducible promoters of the major histocompatibility complex class II transactivator gene are differentially regulated by STAT1, interferon regulatory factor 1, and transforming growth factor beta. *Mol Cell Biol* 1999;19:431–40. [Crossref]
 61. Walter Reith and Bernard Mach: The Bare Lymphocyte Syndrome And The Regulation Of Mhc Expression. *Annu. Rev. Immunol.* 2001. 19:331–73.
 62. Erb KJ, Holtschke T, Muth K, Horak I, Schimpl A. T cell subset distribution and B cell hyperactivity in mice expressing interleukin-4 under the control of major histocompatibility complex class I regulatory sequences. *Eur J Immunol* 1994;24:1143–47. [Crossref]
 63. Burstein HJ, Tepper RI, Leder P, Abbas AK. Humoral immune functions in IL-4 transgenic mice. *J Immunol* 1991;147:2950–56. <https://www.jimmunol.org/content/147/9/2950>
 64. Go NF, Castle BE, Barrett R, Kastelein R, Dang W, Mosmann TR, et al. Interleukin 10, a novel B cell stimulatory factor: unresponsiveness of X chromosome-linked immunodeficiency B cells. *J Exp Med* 1990;172:1625–31. [Crossref]
 65. Defrance T, Carayon P, Billian G, Guillemot JC, Minty A, Caput D, Ferrara P. Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. *J Exp Med* 1994;179:135–43. [Crossref]
 66. Glimcher LH, Kara CJ. Sequences and factors: a guide to MHC class-II transcription. *Annu Rev Immunol* 1992;10:13–49. [Crossref]
 67. Paglia P, Girolomoni G, Robbiati F, Granucci F, Ricciardi-Castagnoli P. Immortalized dendritic cell line fully competent in antigen presentation initiates primary T cell responses in vivo. *J Exp Med* 1993;178:1893–901. [Crossref]
 68. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994;179:1109–18. [Crossref]
 69. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC, Knight JC. Regulation of MHC class II gene expression, genetic variation and disease. *Genes Immun* 2010;11:99–112. [Crossref]
 70. Chang CH, Hong SC, Hughes CC, Janeway CA Jr, Flavell RA. CIITA activates the expression of MHC class II genes in mouse T cells. *Int Immunol* 1995;7:1515–8. [Crossref]
 71. Loughlin AJ, Woodroffe MN, Cuzner ML. Modulation of interferon-gamma-induced major histocompatibility complex class II and Fc receptor expression on isolated microglia by transforming growth factor-beta 1, interleukin-4, noradrenaline and glucocorticoids. *Immunology* 1993;79:125–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1422051/>
 72. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, et al. Interleukin 10(IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med* 1991;174:915–24. [Crossref]
 73. Santos Argumedo L, Gordon J, Heath AW, Howard M. Antibodies to murine CD40 protect normal and malignant B cells from induced growth arrest. *Cell. Immunol* 1994;156:272–85. [Crossref]

74. Kamal M, Katira A, Gordon J. Stimulation of B lymphocytes via CD72(human Lyb-2). *Eur J Immunol* 1991;21:1419–24. [[Crossref](#)]
75. Watson CA, Petzelbauer P, Zhou J, Pardi R, Bender JR. Contact-dependent endothelial class II HLA gene activation induced by NK cells is mediated by IFN-gamma-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 1995;154:3222–33. <https://www.jimmunol.org/content/154/7/3222.long>
76. Mach B., Steimle V., Martinez-Soria E., Reith W., Regulation of MHC class II genes: lessons from a disease. *Ann. Rev. Immunol.* 14 (1996) 301–331.
77. Benoist C, Mathis D. Regulation of major histocompatibility complex class II genes: X, Y and other letters of the alphabet. *Annu Rev Immunol* 1990;8:681–715. [[Crossref](#)]
78. Ting JP, Baldwin AS. Regulation of MHC gene expression. *Curr Opin Immunol* 1993;5:8–16. [[Crossref](#)]
79. Boss JM. Regulation of transcription of MHC class II genes. *Curr Opin Immunol* 1997;9:107–13. [[Crossref](#)]
80. Ting JP, Trowsdale J (2002) Genetic control of MHC class II expression. *Cell* 109 (Suppl): S21–S33.
81. Jabrane-Ferrat N, Nekrep N, Tosi G, Esserman L, Peterlin BM. MHC class II enhanceosome: how is the class II transactivator recruited to DNA-bound activators. *Int Immunol* 2003;15:467–75. [[Crossref](#)]
82. Harari O, Liao JK. Inhibition of MHC II Gene Transcription by Nitric Oxide and Antioxidants. *Curr Pharm Des* 2004;10:893–8. [[Crossref](#)]
83. LeibundGut-Landmann S, Waldburger JM, Krawczyk M, Otten LA, Suter T, Fontana A, et al. Mini-review: Specificity and expression of CIITA, the master regulator of MHC class II genes. *Eur J Immunol* 2004;34:1513–25. [[Crossref](#)]
84. Muhlethaler-Mottet A, Krawczyk M, Masternak K, Spilianakis C, Kretsovali A, Papamatheakis J, Reith W. The S box of major histocompatibility complex class II promoters is a key determinant for recruitment of the transcriptional co-activator CIITA. *J Biol Chem* 2004;279:40529–35. [[Crossref](#)]
85. Gomez JA, Majumder P, Nagarajan UM, Boss JM. X box-like sequences in the MHC class II region maintain regulatory function. *J Immunol* 2005;175:1030–40. [[Crossref](#)]
86. Masternak K, Peyraud N, Krawczyk M, Barras E, Reith W. Chromatin remodeling and extragenic transcription at the MHC class II locus control region. *Nat Immunol* 2003;4:132–7. [[Crossref](#)]
87. Wright KL, Ting JP. Epigenetic regulation of MHC-II and CIITA genes. *Trends Immunol* 2006;27:405–12. [[Crossref](#)]
88. Choi NM, Majumder P, Boss JM. Regulation of major histocompatibility complex class II genes. *Curr Opin Immunol* 2011;23:81–7. [[Crossref](#)]
89. Dorn A, Fehling HJ, Koch W, Le Meur M, Gerlinger P, Benoist C, Mathis D. B-cell control region at the 5' end of a major histocompatibility complex class II gene: sequences and factors. *Mol Cell Biol* 1988;8:3975–87. [[Crossref](#)]
90. Suzuki K, Luo Y. Histone Acetylation and the Regulation of Major Histocompatibility Class II Gen Expression. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2017;106:71–111. [[Crossref](#)]
91. Pai RK, Convery M, Hamilton TA, Boom WH, Harding CV. Inhibition of IFN-gamma-induced class II transactivator expression by a 19-kDa lipoprotein from *Mycobacterium tuberculosis*: a potential mechanism for immune evasion. *J Immunol* 2003;171:175–84. [[Crossref](#)]
92. Pennini ME, Pai RK, Schultz DC, Boom WH, Harding CV. *Mycobacterium tuberculosis* 19-kDa lipoprotein inhibits IFN-gamma-induced chromatin remodeling of MHC2TA by TLR2 and MAPK signaling. *J Immunol* 2006;176:4323–30. [[Crossref](#)]
93. Rigby WF, Waugh M, Graziano RE. Regulation of human monocyte HLA-DR and CD4 antigen expression, and antigen presentation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 1990;76:189–97. [[Crossref](#)]
94. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Rev* 2005;26:662–87. [[Crossref](#)]
95. Berlanga-Taylor AJ, Disanto G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Vitamin D-gene interactions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;311:32–6. [[Crossref](#)]
96. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, Dyment DA, et al. Expression of the multiple sclerosis-associated MHC class II Allele HLA-DRB1*1501 is regulated by vitamin D. *PLoS Genet* 2009;5:e1000369. [[Crossref](#)]