

Le Système HLA

Dr M.Messatfa

m_immuno@yahoo.fr

Introduction

- Les corps étrangers reconnus par le système immunitaire sont appelés Antigènes.
- Pour induire une réponse immunitaire les Antigènes doivent être reconnus par les cellules effectrices du système immunitaire : les Lymphocytes T et B.
- Pour être reconnus par les lymphocytes T, les antigènes doivent être pris en charge et présentés par des molécules membranaires spécialisées appelées « molécules présentatrices d'antigènes ».
- Ces molécules ont d'abord été décrites dans le cadre du rejet de greffe et ont été nommées : Complexe Majeur d'Histocompatibilité (Jean Dausset, 1952).

Locus HLA

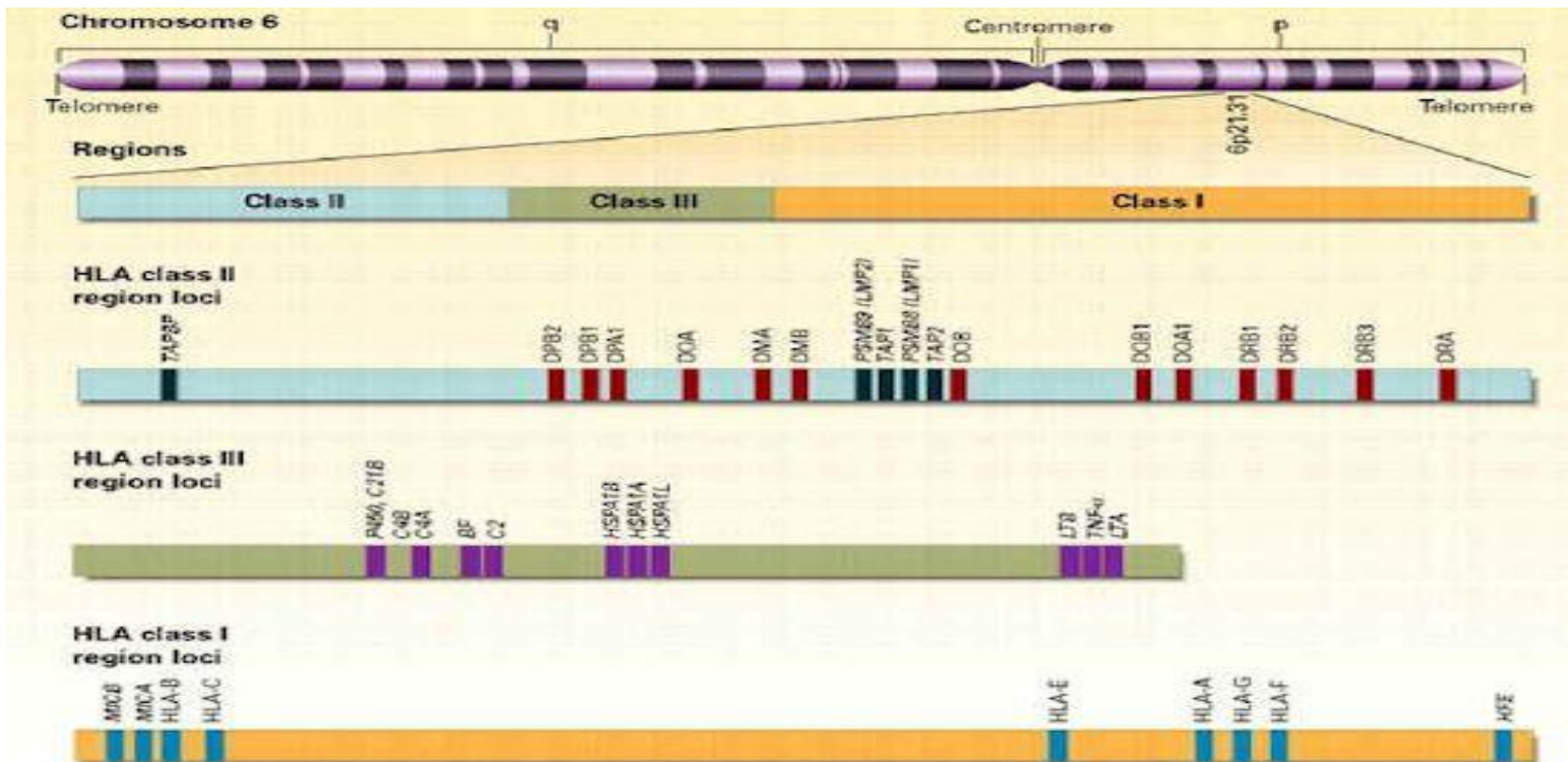
- Chez l'Homme: HLA (Histocompatibility Leucocyte Antigen)
 - Système génique situé sur le chromosome 6 :
 - 3 Grandes régions : HLA-I, II, III
 - HLA-I :
 - Gènes des molécules de présentation HLA-I classiques HLA-A, B, C
 - Gènes des molécules de présentation HLA-I non-classiques HLA-E, F, G :avec des rôles dans la tolérance et la réponse NK
 - Gènes HLA-I like MIC A et B: rôle dans la réponse cytotoxique NK

Locus HLA

- HLA-II :
 - Gènes des molécules de présentation HLA-DR, DP, DQ (chaînes α et β)
 - Gènes associés aux molécules HLA-II : HLA-DM, DO
 - Gènes associés aux molécules HLA-I : TAP, LMP 1 à 7 (protéasome)
- HLA-III :
 - Gènes n'ayant aucun rôle direct dans la réponse immunitaire (hydrolase, hormones stéroïdiennes)
 - Gènes impliqués dans la réponse immune :
 - » protéines du complément (C4A, C4B)
 - » $\text{TNF}\alpha$, $\text{Lt}\beta$

Locus HLA

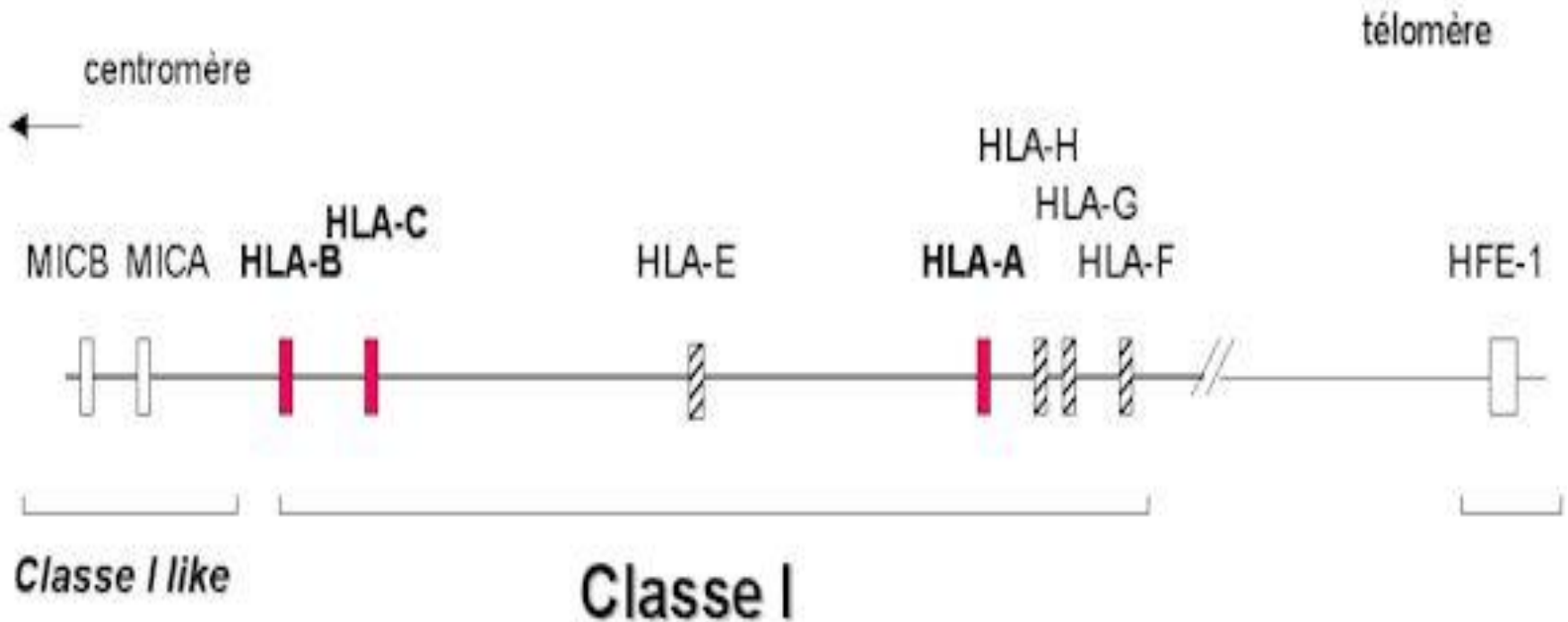
- Chez l'Homme les gènes du CMH sont appelés HLA (Histocompatibility Leucocyte Antigen)
 - Système génique situé sur le chromosome 6 :



Représentation schématique de l'organisation du CMH (d'après Jan Klein and Akie Sato, N. Engl. J. Med. 2000)

Locus HLA

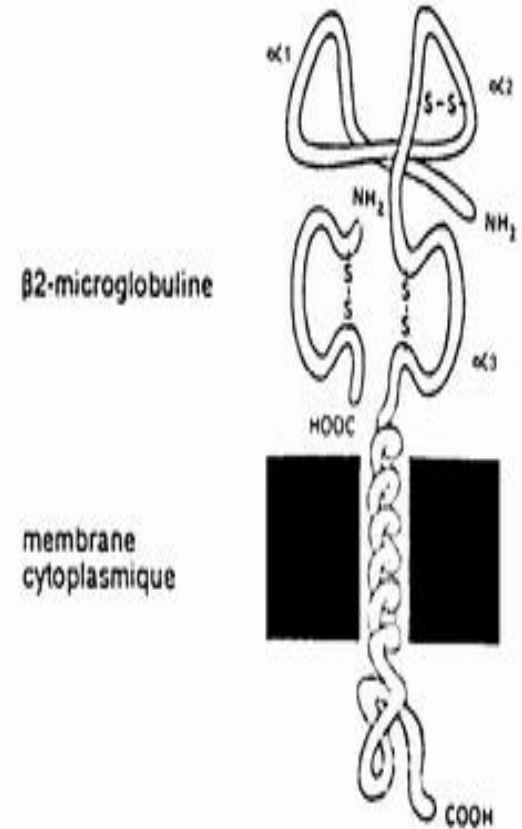
- HLA-I :

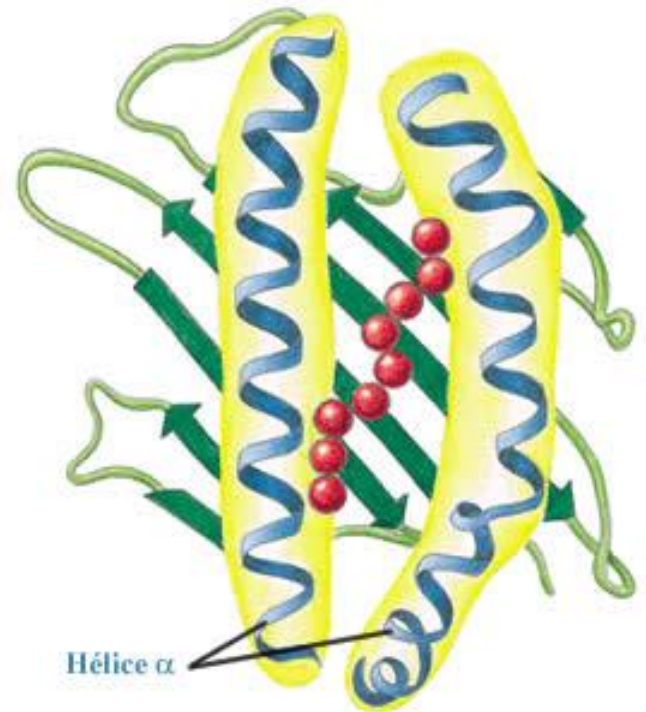
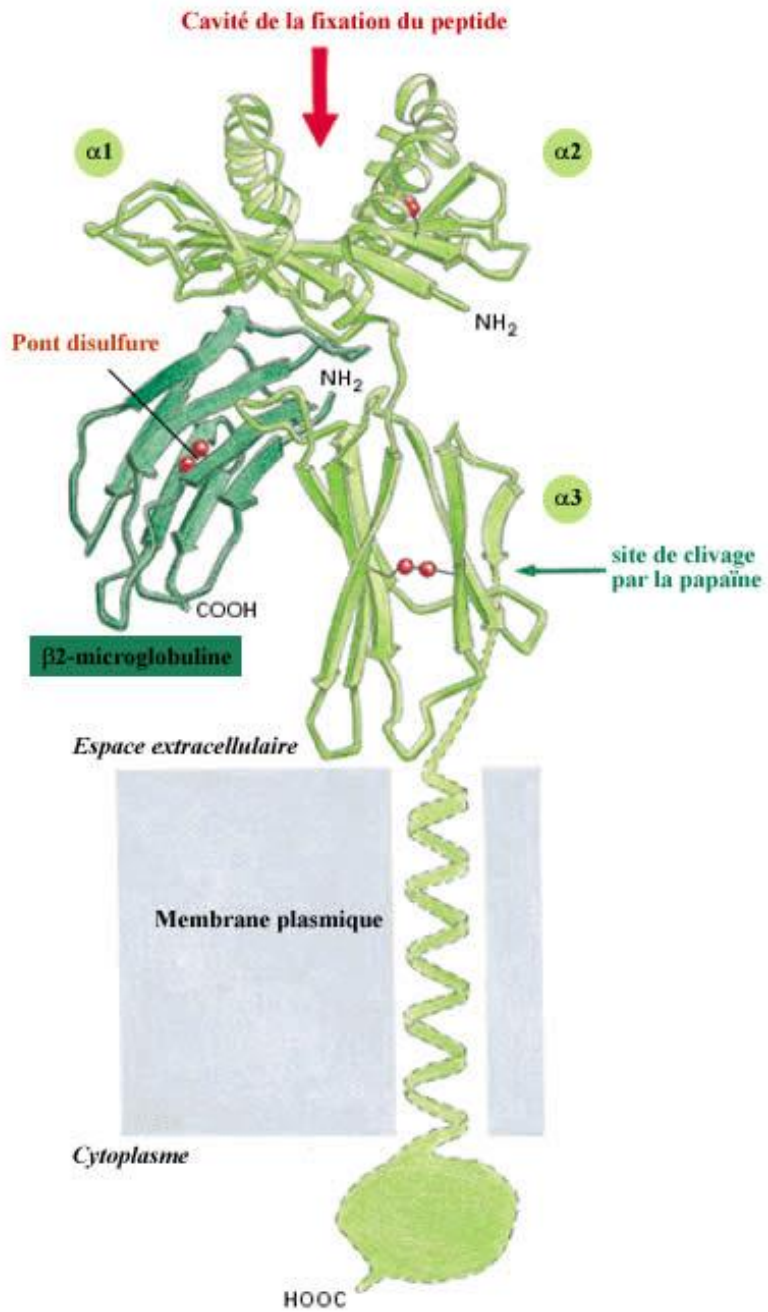


Structure

- **Les protéines HLA-I :**

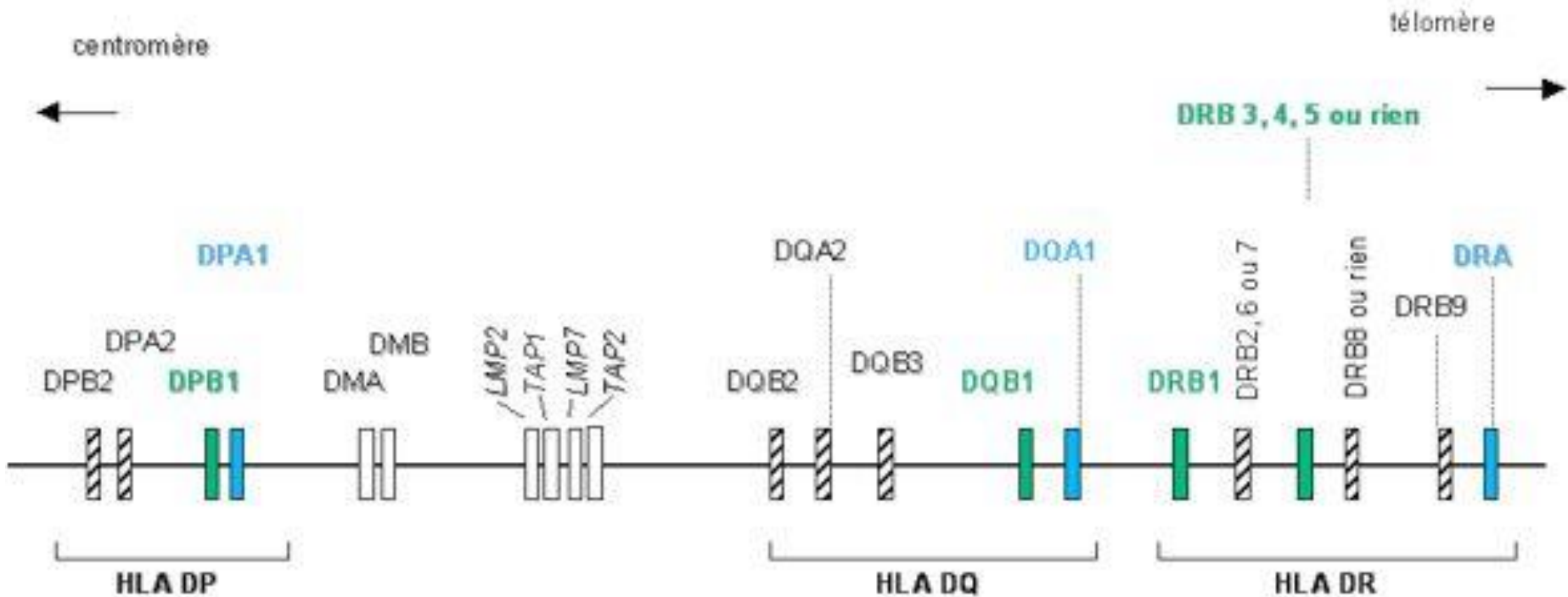
- Dimères : Une chaîne lourde glycosylée α (44 kDa) et une chaîne légère β_2 microglobuline (11,5 kDa)
- La chaîne lourde comprend
 - 3 domaines extracellulaires α_1 , α_2 , α_3
 - 1 domaine transmembranaire
 - 1 domaine cytoplasmique
- La chaîne lourde interagit avec la β_2m par son domaine α_3
- Les domaines α_1 et α_2 forment le site de liaison du peptide antigénique





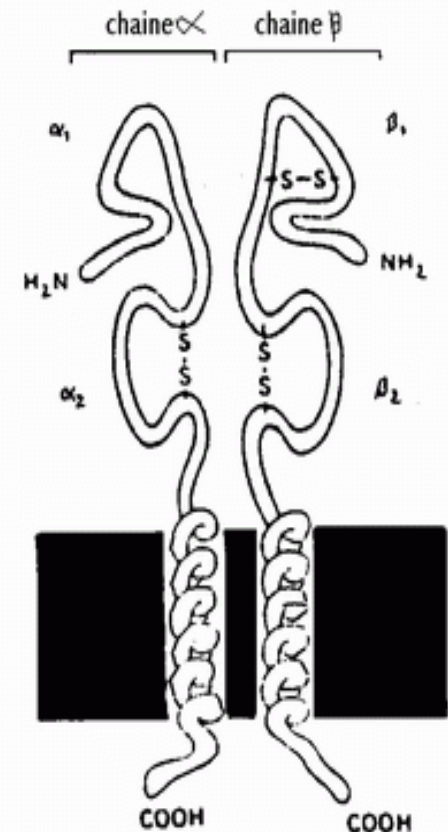
Locus HLA

- Chez l'Homme HLA (Histocompatibility Leucocyte Antigen)
 - HLA-II :



Structure

- Les protéines HLA-II :
 - Dimères : Une chaîne lourde glycosylée α (31-34 kDa) et une chaîne légère β (26-29 kDa).
 - Elles comprennent toutes les deux :
 - 2 domaines extracellulaires α_1 , α_2 ou β_1 , β_2
 - 1 domaine transmembranaire
 - 1 domaine cytoplasmique
 - Les domaines α_1 et β_1 forment le site de liaison du peptide antigénique



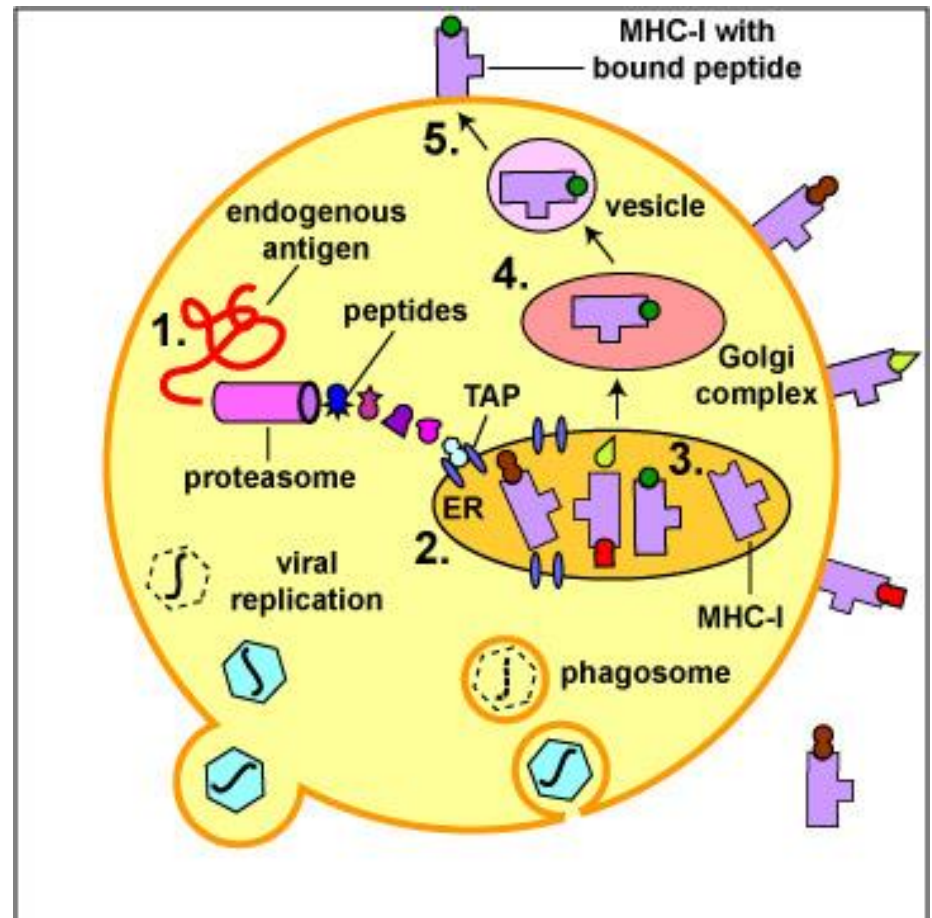
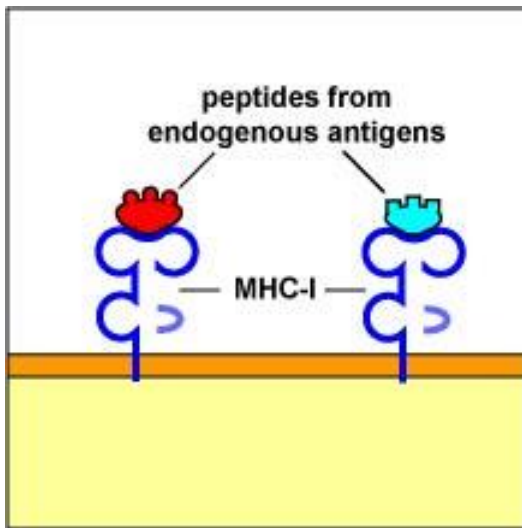
Expression

- Les gènes HLA-I classiques :
 - Exprimés constitutivement dans tout les tissus à l'exception des tissus de privilège immun (cerveau, testicule,....dans lesquels l'expression est nulle ou faible mais peut-être induite par des cytokines inflammatoires (IFN- γ)
- Les gènes HLA-I non-classiques :
 - HLA-G (et HLA-E et -F ?) est exprimé à la limite fœto-maternelle et sur certaines cellules immunitaires

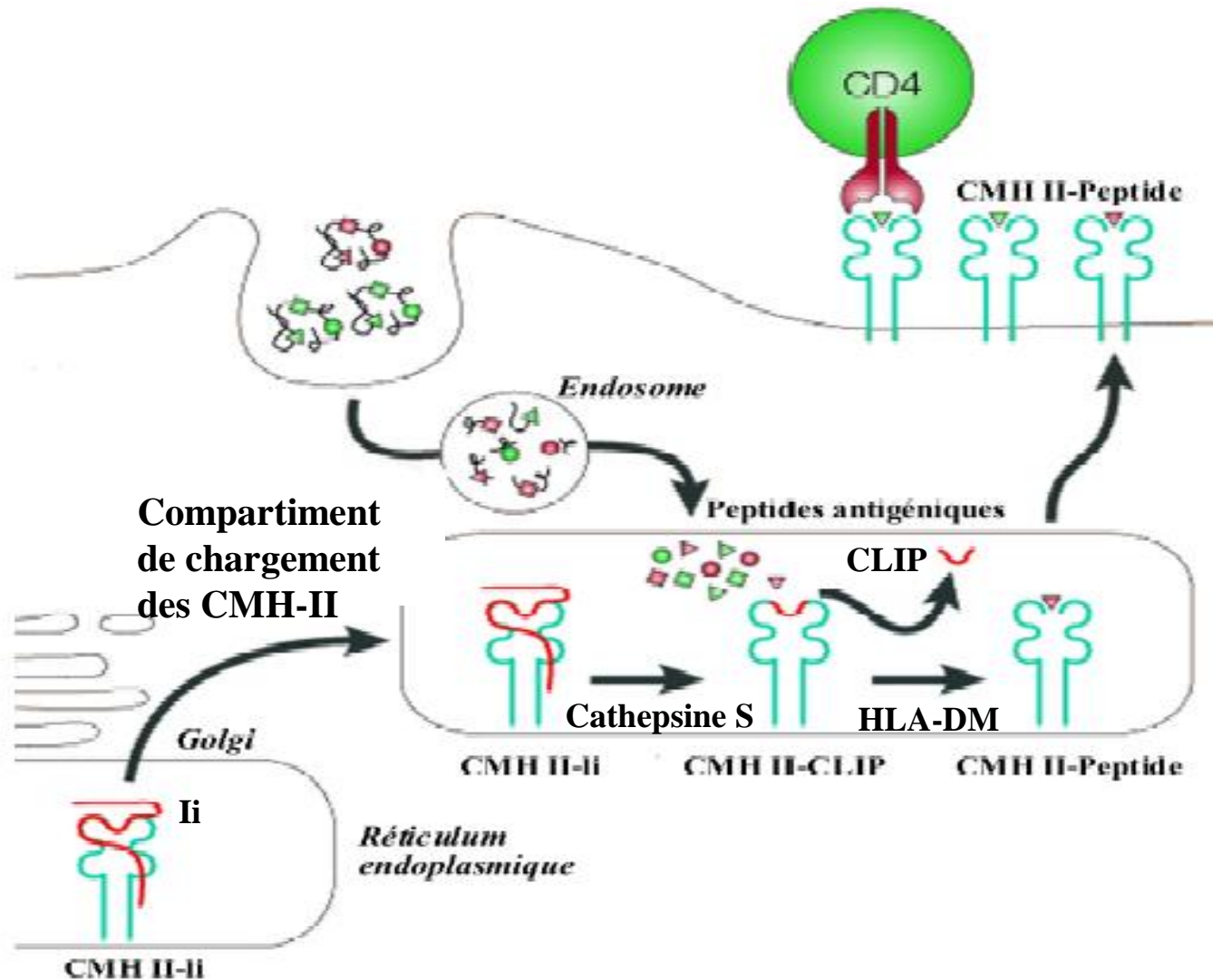
Expression

- Les gènes HLA-II :
 - Exprimés constitutivement sur les cellules présentatrices d'antigènes:
 - Cellules dendritiques
 - Lymphocytes B
 - Lignée monocytaire (monocytes, macrophages, cellules dendritiques)
 - Expression induite au cours d'une inflammation sur les autres types cellulaires

Voies de Synthèse et de Chargement en peptide des molécules CMH-I



Voies de Synthèse et de Chargement en peptide des molécules CMH-II

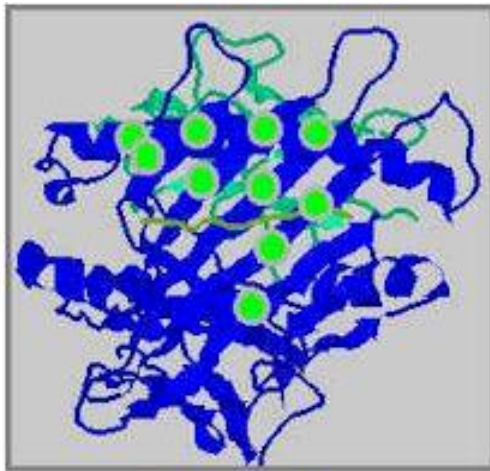


Caractéristiques générales du système HLA

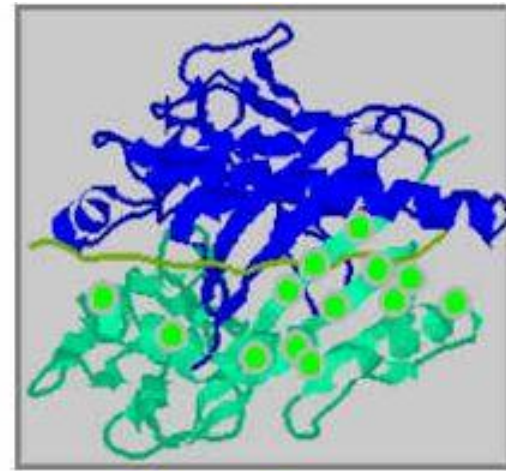
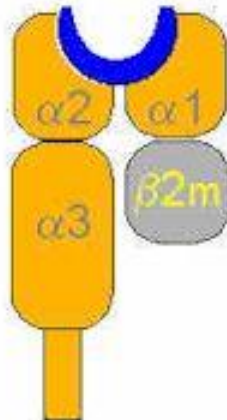
- a) Polymorphisme extrême
- b) Expression codominante
- c) Etroite liaison
- d) Déséquilibre de liaison

a) Polymorphisme

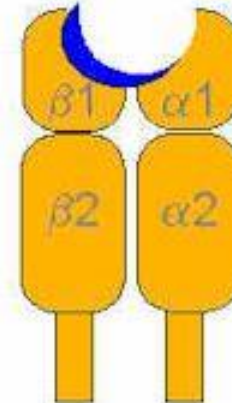
- Le polymorphisme des molécules HLA-I et II est principalement localisé au niveau du site de liaison au peptide :



Classe I



Classe II
(HLA-DR)



Polymorphisme

- Rôle du polymorphisme :
 - Les molécules HLA sélectionnent les peptides ayant une forte affinité avec leur sillon antigénique.
 - Plus un peptide antigénique aura une forte affinité avec un type HLA plus il sera présenté en grand nombre aux lymphocytes T, donc plus la réponse immunitaire contre lui sera forte.
 - Inversement moins un peptide aura d'affinité avec un type HLA, moins la réponse immunitaire sera efficace.

Polymorphisme

- Rôle du polymorphisme :
 - Certains types HLA ne peuvent pas induire de réponse immunitaire efficace contre certains antigènes, donc certains pathogènes.
 - Dans une population donnée, plus la variabilité HLA sera grande plus cette population aura de chance qu'une partie d'entre elle puisse se défendre efficacement contre un nouveau pathogène.

b) Expression codominante

- Chaque allèle sur chaque Halpotype est exprimé et son produit protéique détecté.
- Chaque individu aura pour chaque locus **un** allèle d'origine paternel et **un** second d'origine maternel
- Un individu aura donc:
06 Ag de classe I, 2 à 4 Ag DR, 2 Ag DP et 2 Ag DQ.
- Un individu peut être:
 - Hétérozygote pour chaque locus : 02 allèles (exemple: A2B8/A9B5)
 - Homozygote pour un locus ou plusieurs loci: 1 allèle (exemple:
A1B8/A3B8 A1B8/A1/B8)

c) Etroite liaison

-Les loci HLA A, B, C, DR, DQ, DP sont distincts mais étroitement liés sur le chromosome:

A est distant de B par 1 centimorgan

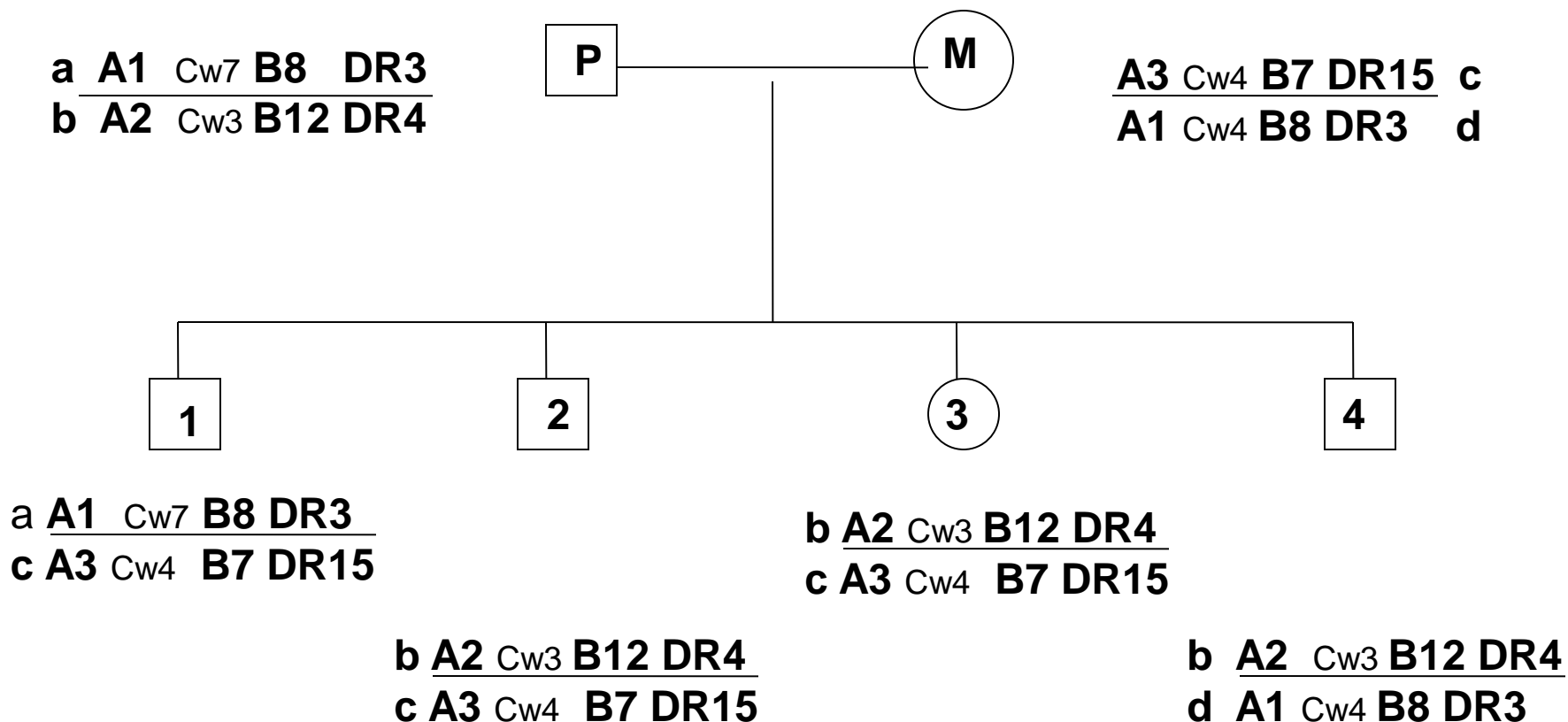
C est distant de B par 0.2 centimorgan

DR est distant de DP par 1.5 centimorgan

- La transmission des gènes se fait donc en bloc des parents aux enfants (rares recombinaisons 1% entre A et B, et 0.7 % entre B et DR)

- Cette transmission autosomale codominante obéit aux lois de la génétique (schéma suivant)

DISTRIBUTION INTRA-FAMILIALE DES HAPLOTYPES HLA



1 et 4 : deux haplotypes HLA différents

2 et 3 : identiques HLA pour les 2 haplotypes parentaux

1 et 2 : haplo-identiques HLA

Intérêt des génotypes HLA:

- Sélection d'un membre de la fratrie le plus compatible (transplantation d'Organes ou greffe de moelle osseuse)
- En médecine légale: Reconnaître ou exclure une filiation
- Dans les études des association avec les maladies: détermination des sujets à risques (tableau 1)

Tableau 1: HLA et maladies

HLA	Maladie	Effet
Classe I		
B8	Tuberculose pulmonaire	Susceptibilité
B35	HIV	Susceptibilité
B53	Malaria	Résistance
B57	HIV	Résistance
Classe II		
DRB1*1302	Hépatite B	Résistance
DRB1*1352	Malaria	Résistance
DRB1*1101	Hépatite C	Résistance
DRB1*04	Typhoïde	Résistance
DR2	Tuberculose pulmonaire	Susceptibilité
DR2	Lèpre	Susceptibilité
DR7	Hépatite B	Susceptibilité

d) Déséquilibre de liaison

- Certains allèles (A3) sont plus fréquemment associés à d'autres (B7) que ne le voudrait le hasard.
- On dit qu'il y a déséquilibre de liaison (A) ou association génétique entre les deux gènes.
- Ces A existent entre les allèles de classe I et II:
 - Particuliers à une population (A3B7DR2: Nord de l'Europe, A33B14: Maghreb)
 - D'autant plus forts que les loci sont proches (CW4BW35: Monde entier)
 - Très fort entre DR et DQ (DR4-DQ4, DR4-DQ7, DR4-DQ8: population Caucasoïde)
 - Marqueurs utiles pour l'anthropologie: histoire génétique d'une population

Rôle des Molécules CMH

1° Rôle des molécules CMH-I classiques

- Les molécules HLA-I permettent d'induire une réponse immunitaire contre des peptides endogènes.
- Cette réponse permet une immunité :
 - Anti-tumorale (antigènes du soi modifiés)
 - Anti-virale (antigènes du non-soi présents à l'intérieur des cellules)
- Par activation des lymphocytes T CD8 (T cytotoxiques) :
 - La molécule CD8 va se lier indépendamment de l'antigène au domaine $\alpha 3$ des molécules HLA-I.
 - Le domaine variable du TCR va reconnaître le complexe poche antigénique / antigène.
 - La reconnaissance de l'antigène dans le contexte HLA-I par le TCR va induire l'activation du T CD8 et induire une réponse cytotoxique aidée par les TCD4 Th1 activés par les molécules HLA-II.

2° Rôle des molécules CMH-II classiques

- Les molécules HLA-II permettent d'induire une réponse immunitaire contre des peptides exogènes.
- Cette réponse est nécessaire pour l'immunité humorale et cellulaire:
 - Anti-bactérienne, anti-parasitaire, anti-tumorale et anti-virale.
- Par activation des lymphocytes T CD4 (ou T auxiliaires ou T helpers) :
 - La molécule CD4 va se lier indépendamment de l'antigène au domaine $\beta 2$ des molécules HLA-II.
 - Le domaine variable du TCR va reconnaître le complexe poche antigénique / antigène.
 - La reconnaissance de l'antigène dans le contexte HLA-II par le TCR va induire l'activation du T CD4 et induire une réponse humorale (Th2/Lymphocyte B) ou cytotoxique (Th1/T CD8).

3° Rôle des molécules HLA-I non classique et HLA-Like dans la régulation de la cytotoxicité des NK.

3-1) Rôle des molécules HLA I like

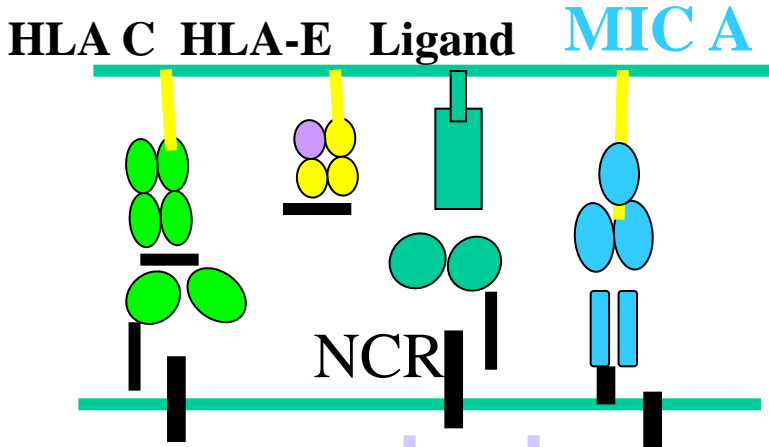
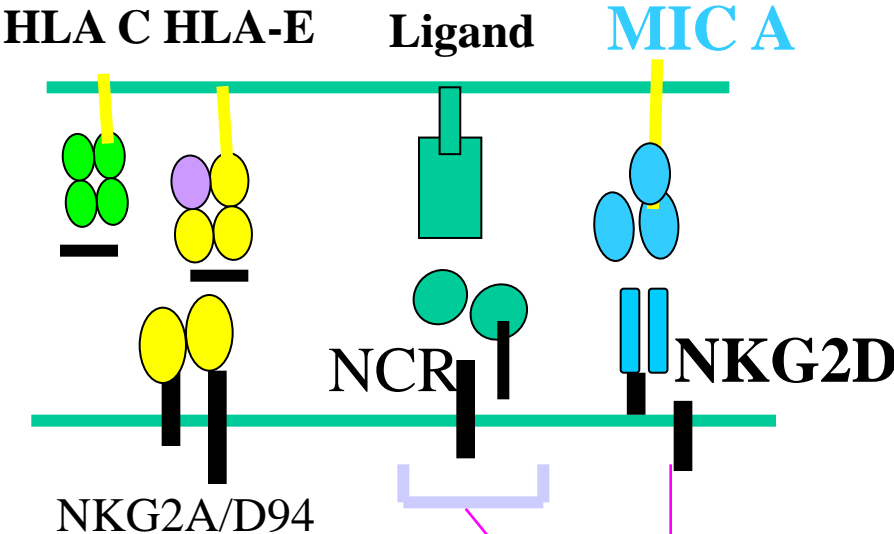
(Induction d'expression des molécules du soi)

STRESS (Tumeur, infection)

Hyper activation

Cible A

Cible B



Activation +++

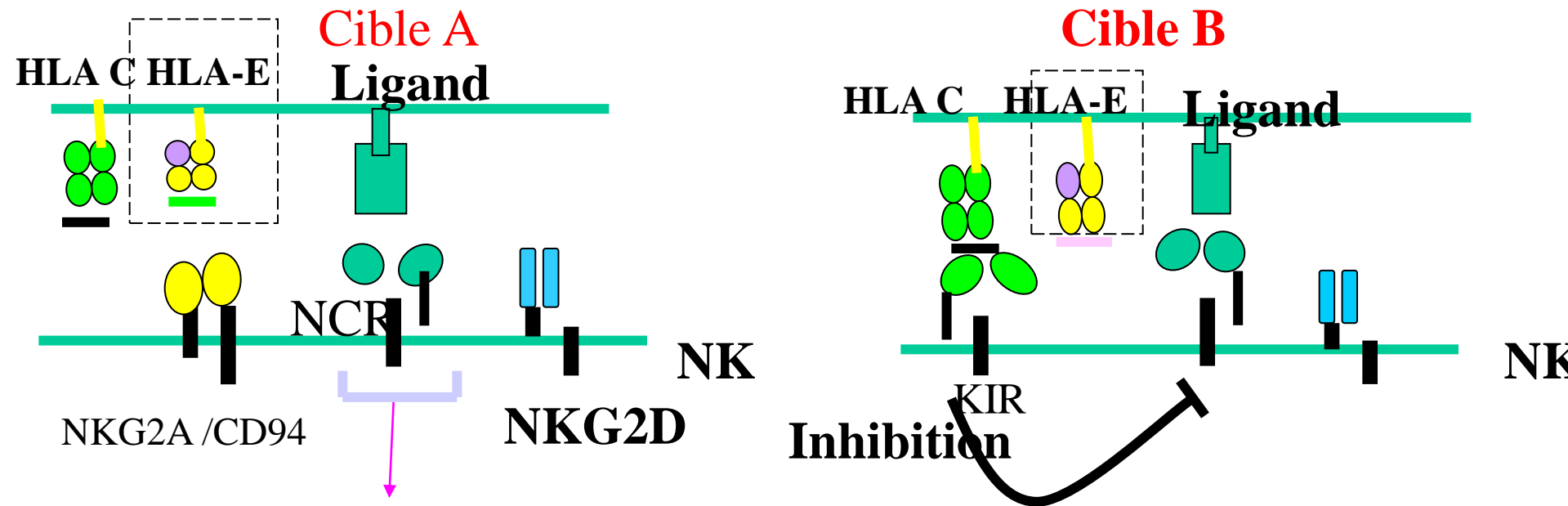
Activation +++

3-2) Rôle des molécules HLA I non classiques (Modification du soi)

Stress



Diminution de l'inhibition



Activation +++

- Le stress induit le chargement de la séquence signal issue du HSP60
Sur la molécule HLA- E (Peptide signal:)

✓ Inhibition des clones NK exprimant NKG2A/CD94 comme récepteur
inhibiteur

Application

- 1) Transplantation
- 2) Exclusion de la paternité.
- 3) Transfusion
- 4) Anthropologie.

Typage HLA

- a) Sérologie
- b) Culture lymphocytaire mixte
- c) Etude génétique



Description au cours de l'atelier