



# Human leucocyte antigen (HLA)

## Introduction

### Rejet d'une greffe d'organe ou d'un tissu étranger

Résultat d'une réponse immunitaire contre des antigènes de transplantation ou d'histocompatibilité exprimés à la surface cellulaire de l'organe greffé.

Les tissus transplantés :

Histocompatibles → antigéniquement semblables : Tolérés par le receveur.

Histoincompatibles → antigéniquement différents : Rejetés par le receveur.

Un groupe de ces antigènes (très immunogènes et très polymorphes) sont qualifiés de majeurs :

→ **Rapidité du rejet,**

→ **Forte réponse allogénique humorale et cellulaire entre individus incompatibles lors d'une greffe.**

Ces antigènes sont codés par une série de gènes localisés sur différents loci sur une région chromosomique définissant le :

### CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité)

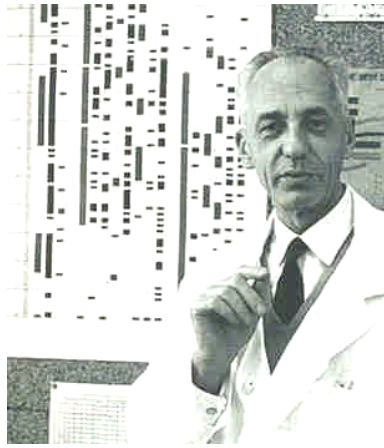
Par opposition antigènes codés par systèmes mineurs d'histocompatibilité :

→ Rejet cellulaire moins rapide et moins violent qu'en cas d'incompatibilité pour le CMH

### Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

Existe chez tous les vertébrés → Organisation génétique différente mais même fonction.

- En 1937, Peter Gorer : découvre le CMH murin ou H2 en observant des rejets de greffes de tumeurs sur des souris de lignées différentes.
- En 1952, Jean Dausset met en évidence une leucoagglutinine dans le sérum de certains patients polytransfusés et de certaines femmes multipares.
- En 1958, il découvre le CMH humain ou Système HLA (Human Leukocyte Antigen), suite à la description de l'antigène MAC (1<sup>er</sup> antigène de ce complexe) sur les leucocytes



**Jean Dausset.**  
**(1916 – 2009).**



**Peter Gorer**  
**(1907-1961)**

**Prix Nobel de Médecine 1980**

Identifiés à l'origine pour leur rôle essentiel dans la greffe, les produits du CMH ou molécules HLA ont pour fonctions essentielles :

1. L'éducation des thymocytes → répertoire des lymphocytes T :
  - Sélection des lymphocytes T capables de reconnaître un peptide antigénique associé à une molécule HLA.
  - Élimination des lymphocytes T auto-réactifs.
  - Contribution à la réponse immunitaire :
    - Adaptative : Présentation de peptides immunogènes aux lymphocytes T à TCRαβ
    - Innée: Régulation de la cytotoxicité des cellules natural killer (NK)

**Rôle essentiel dans l'immuno-surveillance lors de :**

- Infections
- Transformations malignes

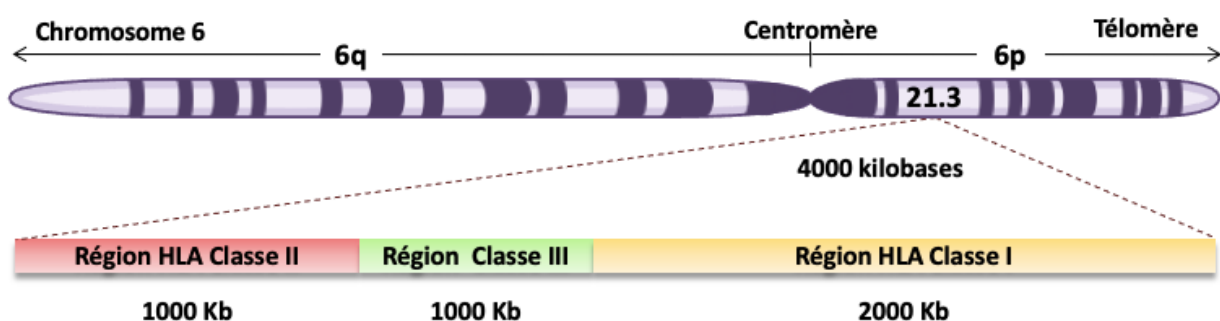
### Organisation génétique du complexe HLA

#### **Complexe Multigénique**

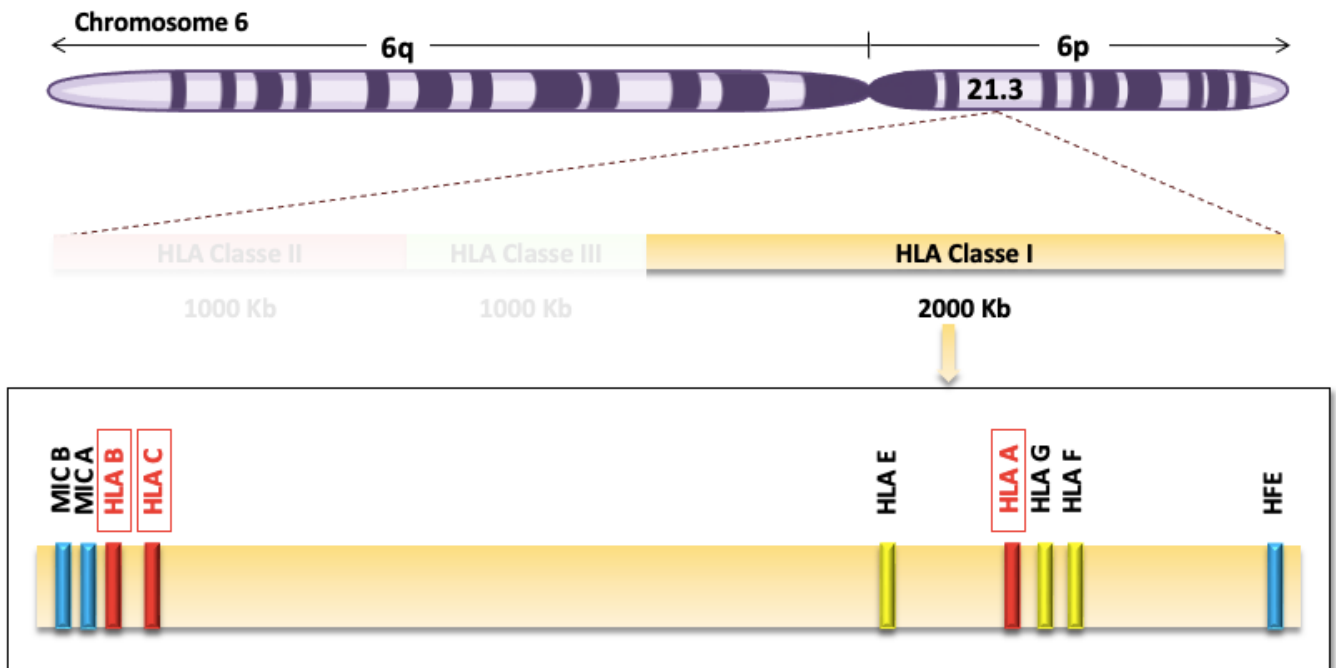
Plus de 224 gènes identifiés

→ **128 exprimés**

→ **40% fonction immunitaire**



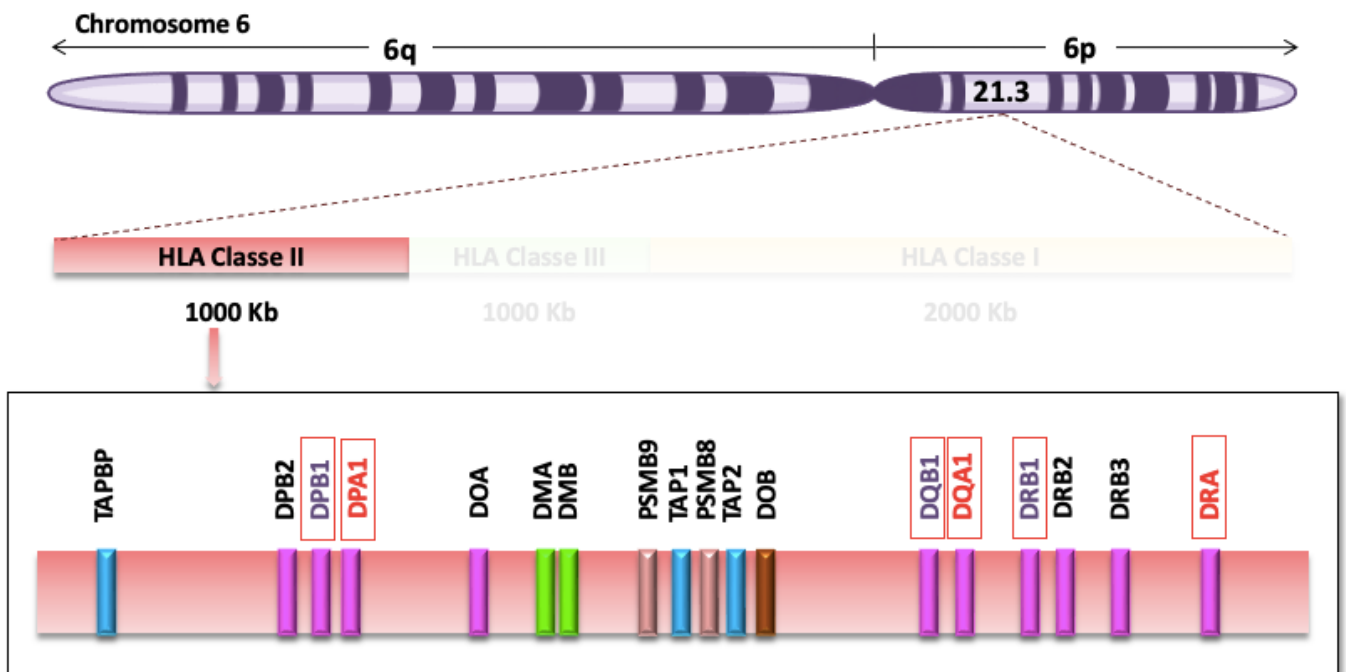
## Région HLA de classe I



### Gènes HLA-I :

- molécules de présentation HLA-I classique ou Ia : HLA-A, B, C
- molécules non-classiques ou Ib : HLA-E, F, G: rôles dans la tolérance et la réponse NK
- molécules HLA-I apparentés : MIC A et B :rôle dans la réponse NK

## Région HLA de classe II



## Gènes de classe II classiques : DR, DQ, DP

Pour les 03 loci il existe pour chacun d'eux:

Des gènes A (DRA, DQA, DPA) qui codent pour une chaîne  $\alpha$

Des gènes B (DRB, DQB, DPB) qui codent pour une chaîne  $\beta$

L'assemblage de ces deux chaînes constitue la molécule HLA de classe II

## Locus HLA-DP/DQ :

Deux gènes fonctionnels : DPA1/DQA1 et DPB1/DQB1

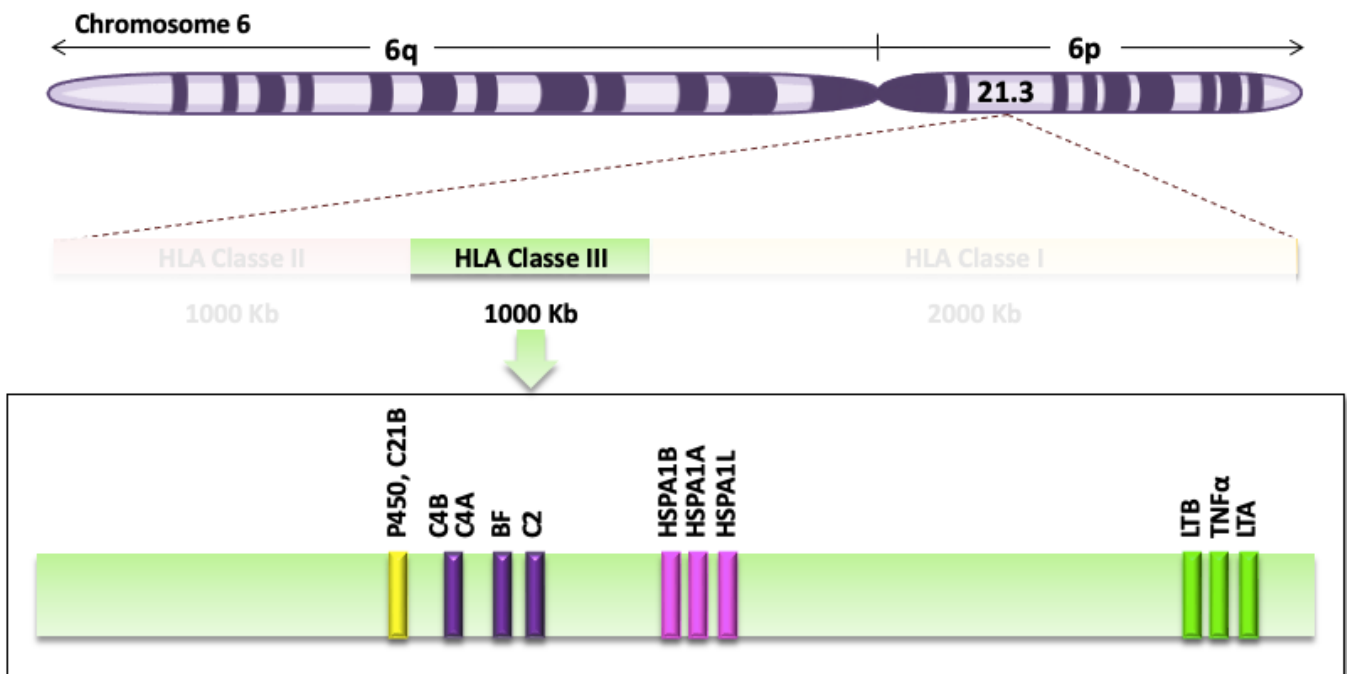
Autres gènes : LMP2 et LMP7: Production

TAP1 et TAP2 : Transport

Tapasine, DO, DM : Processus de charge

des peptides pour les présenter aux molécules HLA de classe I ou II.

## Région classe III



## Gènes classe III :

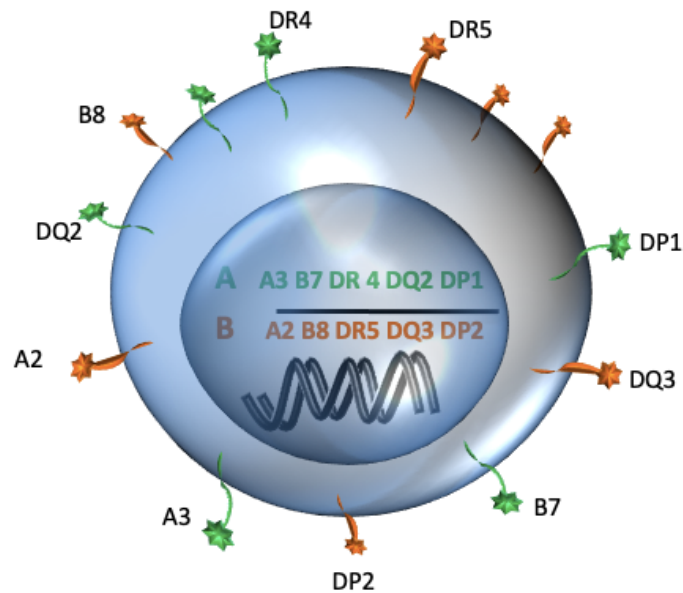
- composants du complément (C2, C4, facteur B)
- facteurs nécrosant les tumeurs (TNF)
- protéines du choc thermique ou *heat shock proteins* (HSP).

➔ Impliqués dans la réponse immune mais n'ont aucun rôle dans la présentation de peptides antigéniques et dans l'histocompatibilité

## Caractéristiques des gènes HLA

### 1-Expression Codominante

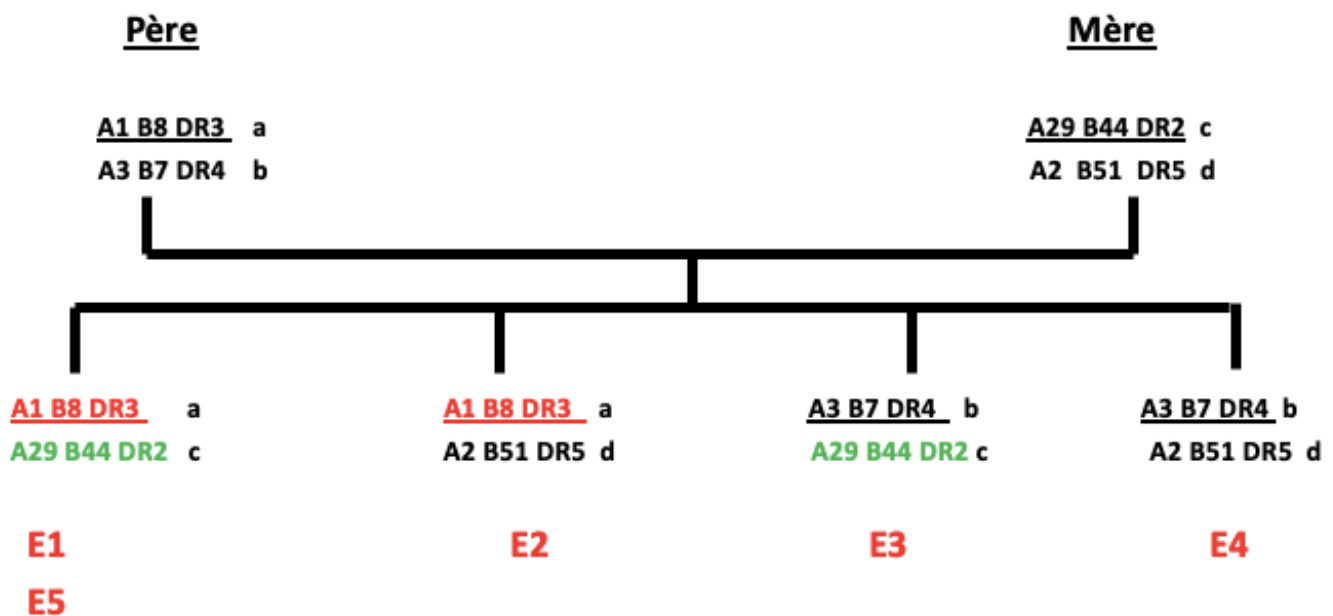
- Chaque enfant hérite des deux haplotypes parentaux dont l'expression est codominante.



→ chaque individu exprime 2 molécules A, 2B, 2C, 2 à 4 DR, 2DQ 2DP

### 2- Liaison étroite

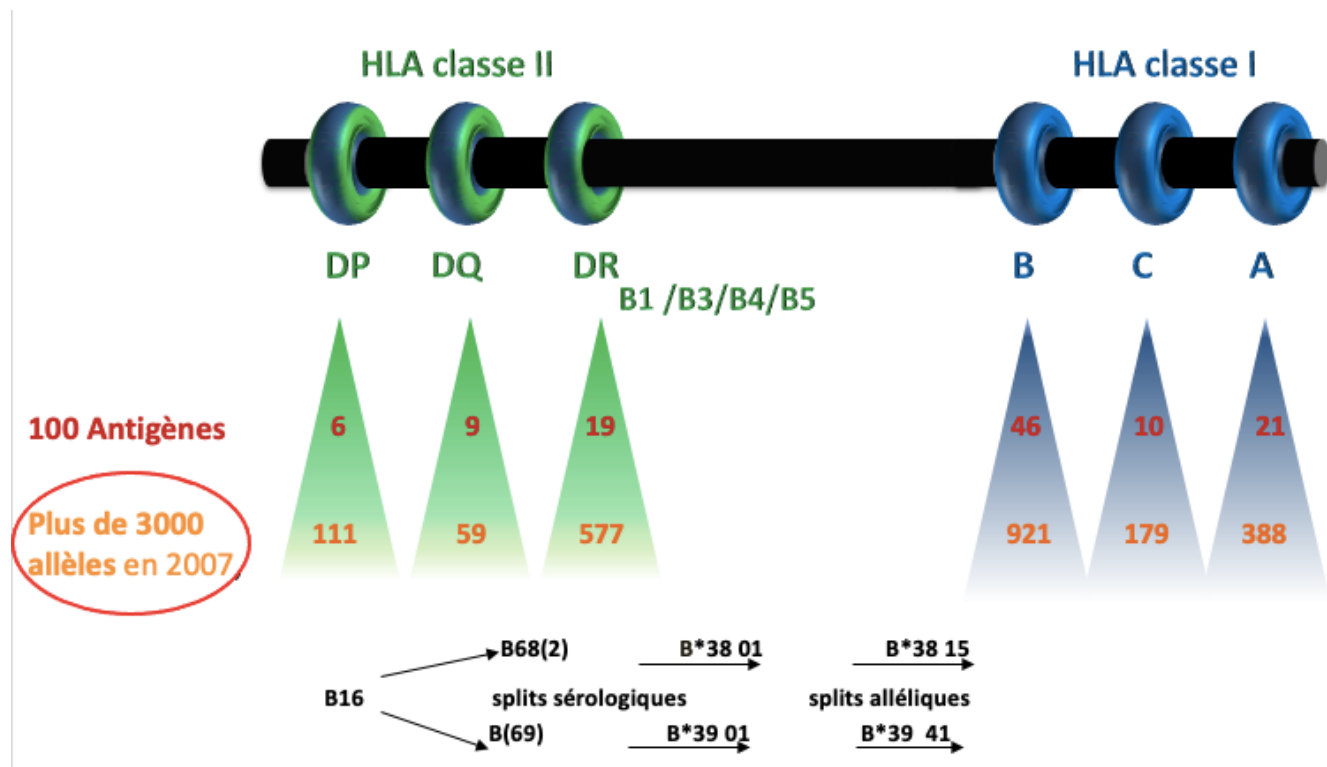
Transmission des gènes HLA en bloc des parents aux enfants  
(sauf rares recombinaisons  $\approx 0,8$  à 1%)



La probabilité pour deux enfants d'une même fratrie de :

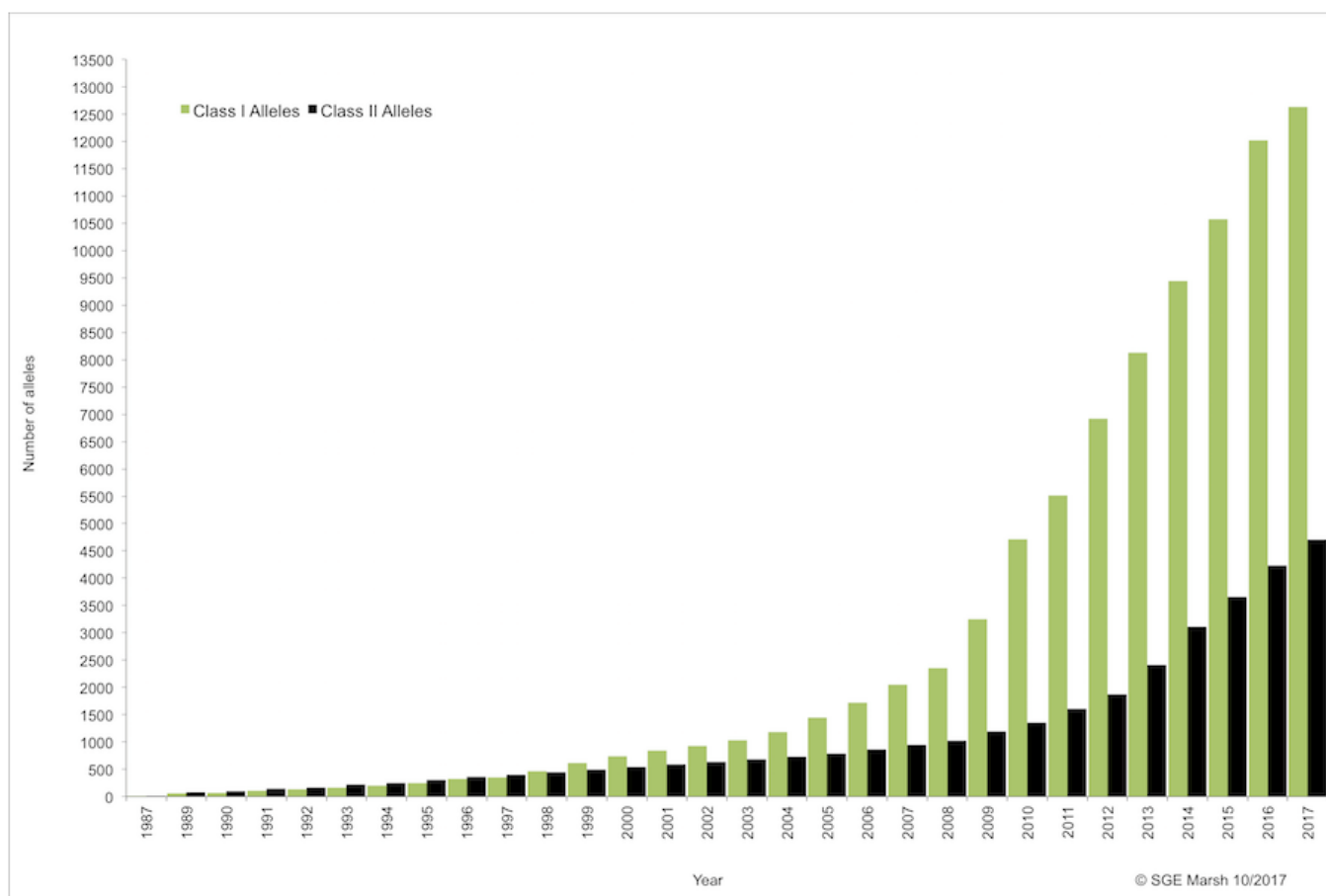
- partager deux haplotypes en commun est de 25% : HLA génoidentique E1 et E5
- partager 1 haplotype en commun est de 50 % : HLA haploidentique E2 et E3
- ne partager aucun haplotype est de 25% : HLA différent E4

### 3-Polymorphisme extrême



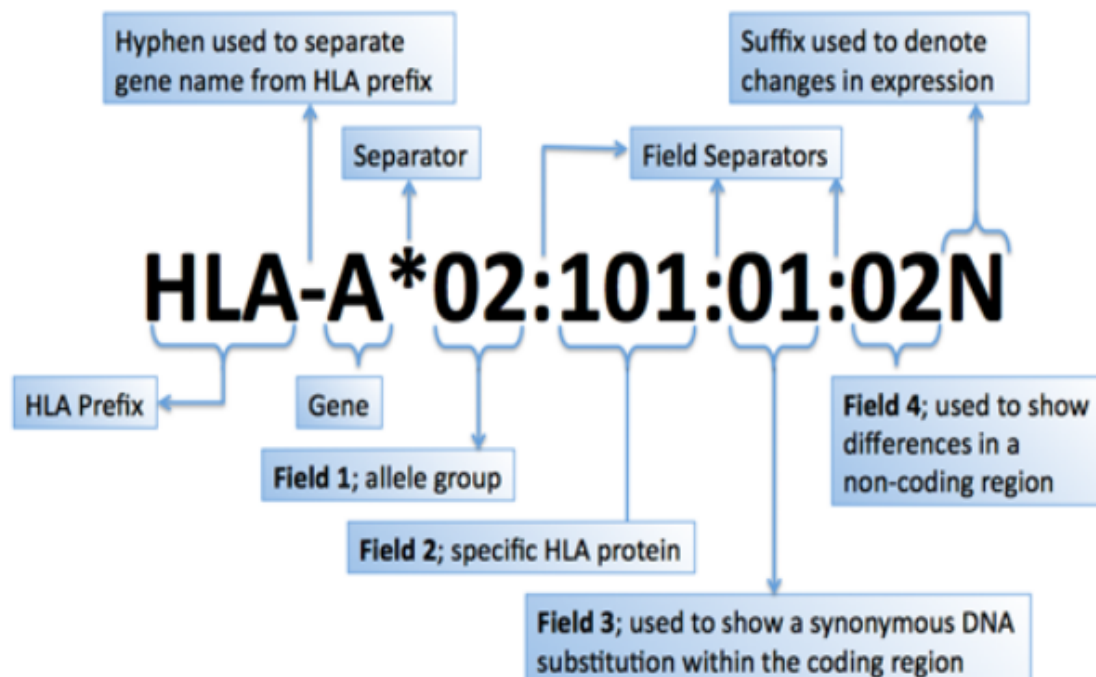
La variabilité est le support du polymorphisme .

C'est le degré de différence entre deux molécules ou deux allèles mesuré par le nombre d'acides aminés ou de nucléotides différents. La différence entre deux allèles peut aller de 1 à 30 résidus.



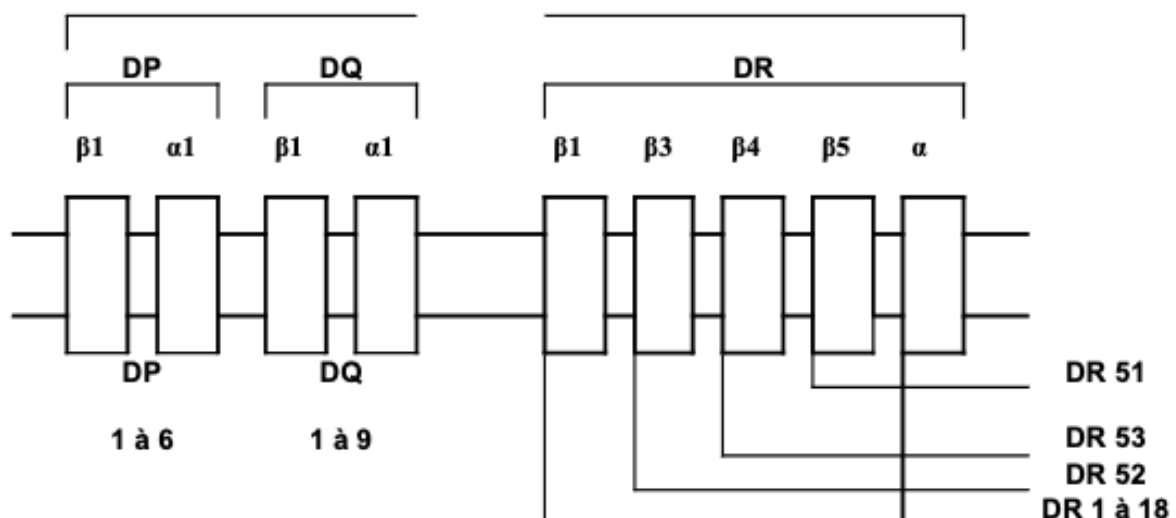
HLA Class I			
Gene	A	B	C
Alleles	3 997	4 859	3 605
Proteins	2 792	3 518	2 497
Nulls	186	147	131

HLA Class II						
Gene	DRA	DRB	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1
Alleles	7	2 395	92	1 152	56	942
Proteins	2	1 751	35	779	26	655
Nulls	0	66	3	31	0	22



© SGE Marsh 04/10

## Polymorphisme des Gènes HLA de classe II



Locus DR

-DRA : Chaînes  $\alpha$

-DRB en nombre variable :

DRBI chez tous les individus

DRB3, 4 ou 5 variable

Selon l'haplotype une ou deux molécules DR sont exprimées

la chaîne alpha codée par le gène DRA

la chaîne bêta est codée par le gène DRB1 pour la première molécule DR et par l'un des gènes DRB3, DRB4, DRB5

Pour certains haplotypes DR1, DR8, DR10 ces trois gènes sont absents donc pas de deuxième molécule DR exprimée

### Conséquence du polymorphisme HLA

-Est à la base de la présentation de peptides antigéniques, à l'origine du déclenchement d'une réponse proliférative et cytotoxique très violente entre individus HLA incompatibles lors d'une allo greffe.

-Explique que la probabilité que deux individus non apparentés soient identiques est très faible

-Explique les phénomènes d'allo-immunisation anti HLA.

### 4- Déséquilibre de liaison

En théorie tout allèle d'un locus HLA peut être associé à n'importe quel allèle d'un autre locus :

Certains allèles d'un locus sont associés préférentiellement avec des allèles d'un autre locus

Cette association est plus fréquente que ne le voudrait le hasard . On parle de **déséquilibre de liaison** .

Ces déséquilibres de liaison existent entre les allèles HLA de classe I et II.

ils sont :

- Particuliers à une population

**Ex :**

A1 B8 DR3 Caucasoïdes

A33 B 14 le sud de l'Europe ; Maghreb

- D'autant plus forts que les loci sont proches .

**Ex :** CW4 B35

- Très fort entre DR et DQ .

-Des marqueurs utiles pour l'anthropologie

-Entraîne une réduction du polymorphisme et augmente dans une population donnée les chances de trouver des donneurs d'organes compatibles avec un receveur non apparenté

Permet en pratique de laboratoire, **d'orienter les résultats d'un typage.**

Ex A33 est souvent associé à B14; A1 à B17; DR4 à DQ5; DR13 à DQ6.



## Caractéristiques du CMH

Multigénique	<p>Plusieurs gènes de classe I (HLA A, B, C) et II DR, DQ, DP)</p> <p>chaque individu exprime 3 ou 4 molécules de classe II par haplotype :</p> <p>1 ou 2 molécules DR ; 1 molécule DQ ; 1 molécule DP ;</p> <p>Phénotype HLA : :6 molécules de classe I ; 2 à 4 molécules DR ; 2 molécules DP et 2 molécules DQ</p>
Polymorphe	<p>Chaque gène est polyallélique (il existe plusieurs allèles différents pour un même gène sur le chromosome) .(au total jusqu'à 3000 allèles pour HLA A,B,C,DR,DQ,DP recensés en 2007, Polymorphisme important au niveau des locus HLA-B (921) et HLA-DRB (577).</p>
Expression codominante	<p>Chaque allèle sur chaque haplotype est exprimé et son produit protéique détecté.</p>
Liaison étroite	<p>- Un haplotype parental est transmis en bloc à la descendance.. si les haplotypes HLA paternel et maternel sont respectivement a/b et c/d on n'observera parmi les enfants quatre génotypes distincts a/c, a/d, b/c et b/d.</p> <p>.</p> <p><b>La probabilité pour deux enfants d'une même fratrie d'être:</b></p> <p>HLA identique est de 25% : Deux haplotypes en commun</p> <p>-: HLA semi identique est de 50 % Un haplotype en commun</p> <p>H L A différent est de 25% Aucun haplotype: en commun</p> <p>-Rares recombinaisons (.de l'ordre de 0,8 % entre les loci A et B et de 1% entre les loci B et DR.) entraînant l'apparition d'un nouvel haplotype dit recombinant</p>
Déséquilibre de liaison	<p>Certains allèles HLA d'un locus sont associés préférentiellement avec des allèles d'un autre locus Cette association plus fréquente que ne le voudrait le hasard . Ces déséquilibres de liaison existent entre les allèles HLA de classe I et II et sont :</p>

## Structure des Gènes et molécules HLA

### Structure des Gènes HLA de classe I et II

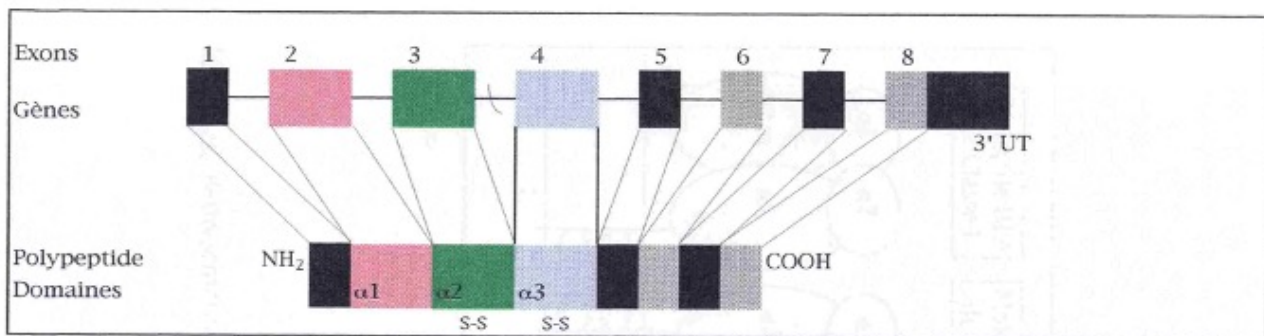


Figure 3a: Molécule HLA de classe I du CMH

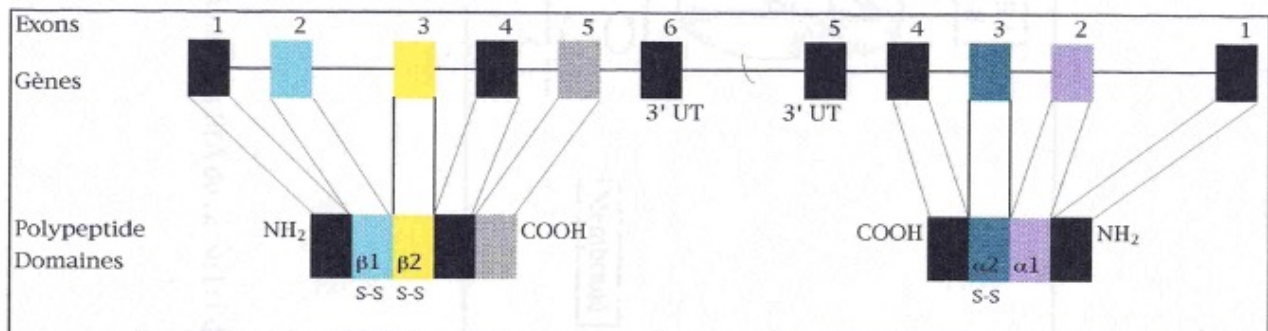
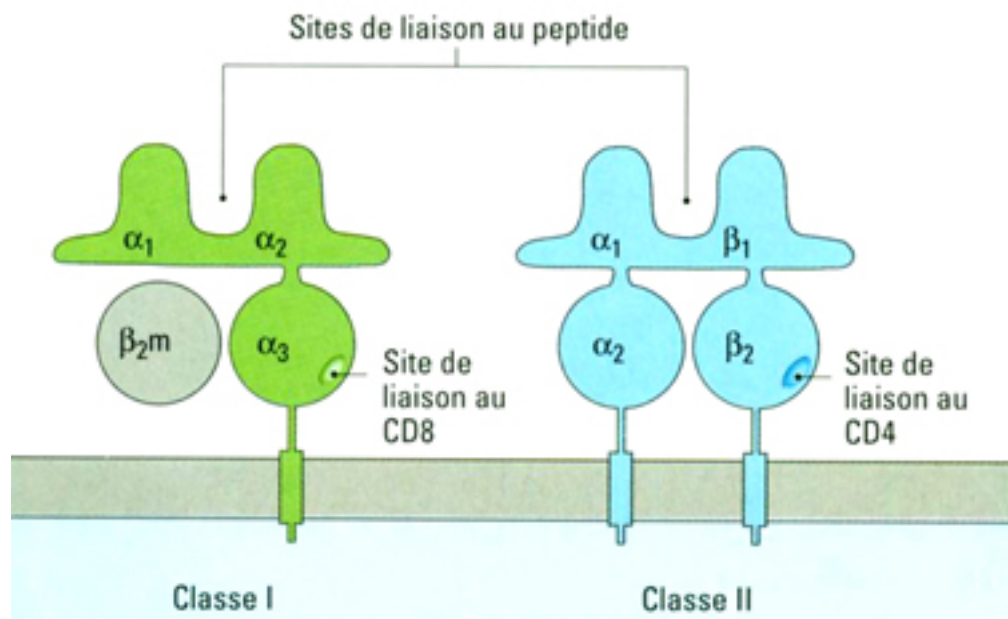


Figure 3b: Molécule HLA de classe II du CMH

Polymorphisme allélique localisé essentiellement dans

- les exons 2 et 3 des gènes A B C codant pour les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$
- l'exons 2 des gènes DR DQ DP codant pour les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$

### STRUCTURE DES MOLECULES DU CMH



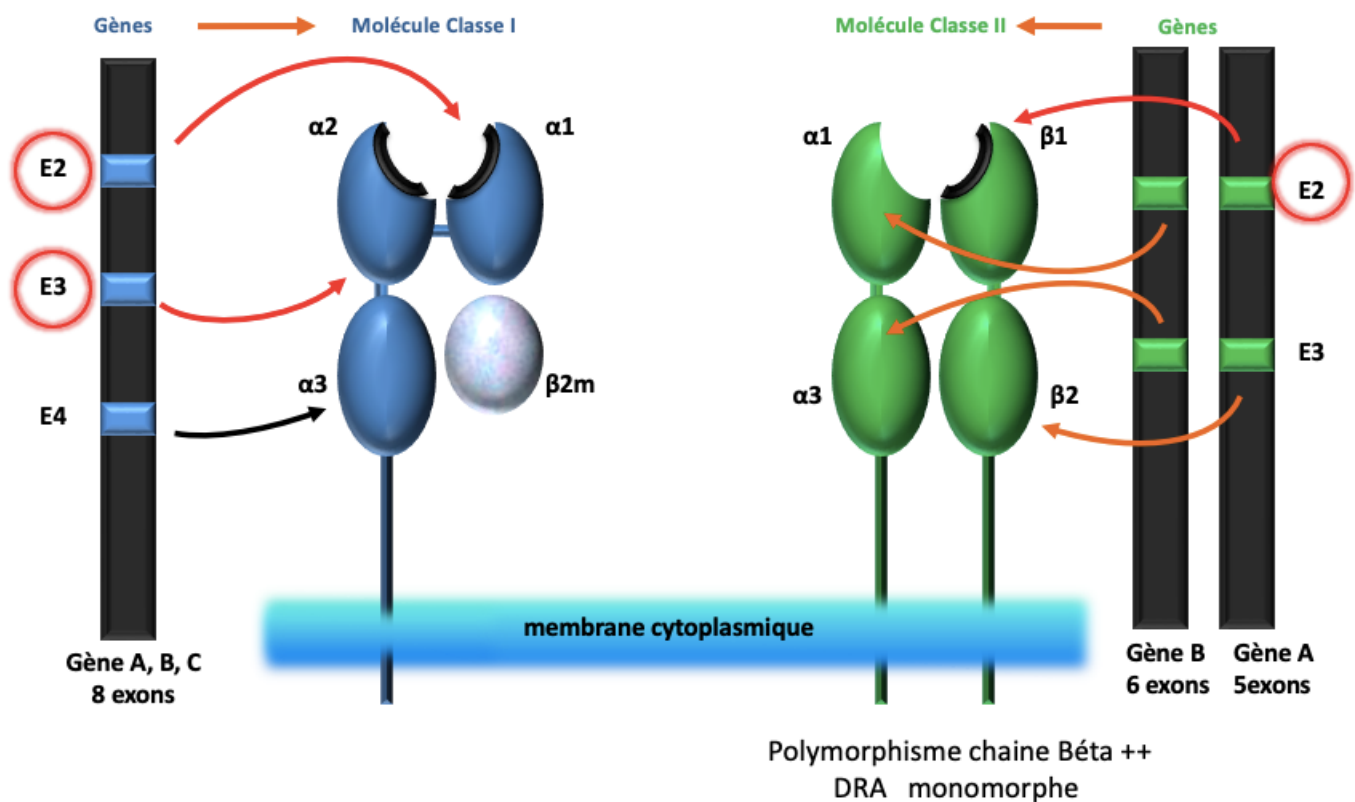
## Les molécules A, B, C et DR ,DQ , DP sont des dimères

-Chaque chaîne est organisée en domaine appartenant à la super famille des immunoglobulines.

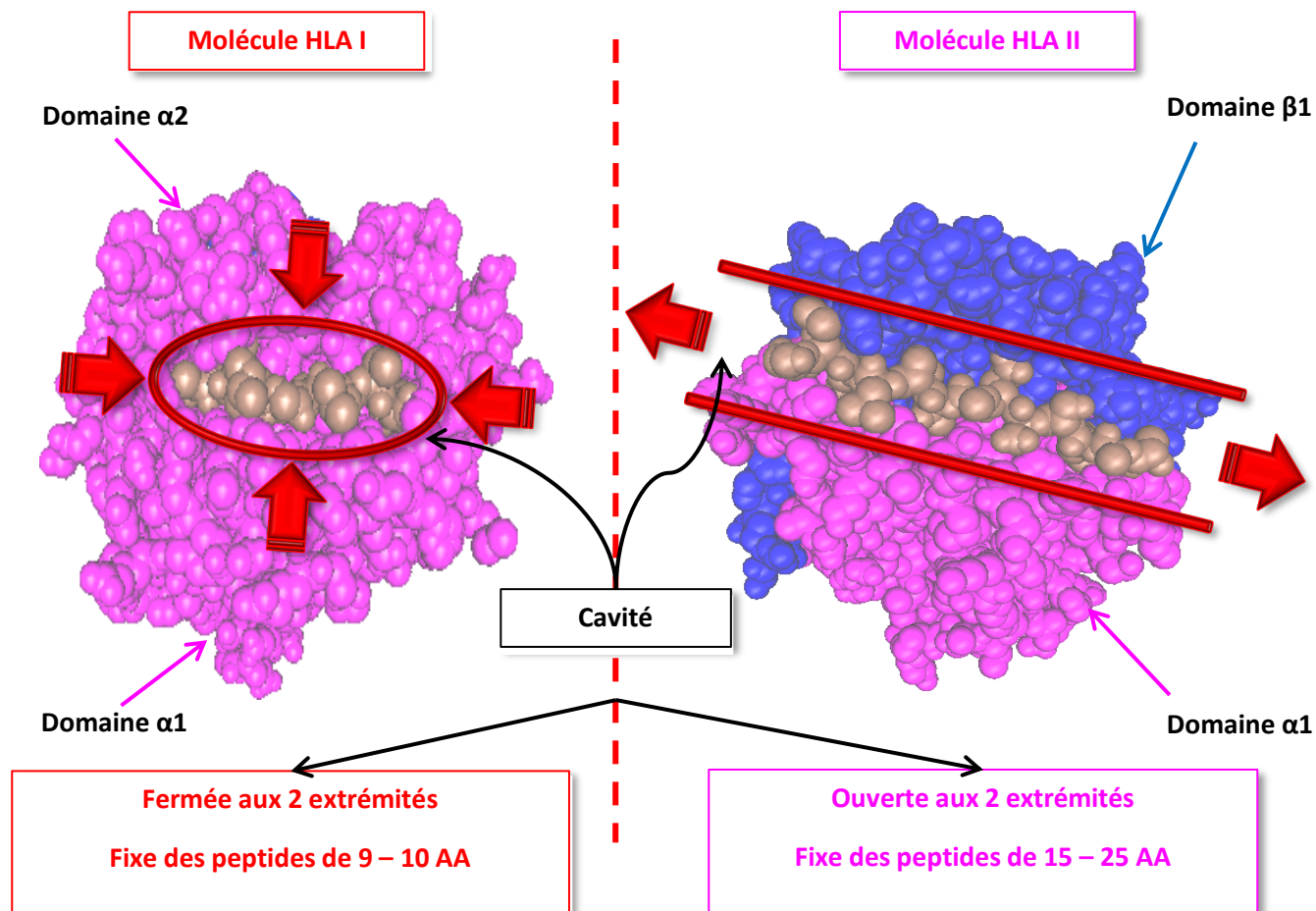
- -Classe I : Une chaîne lourde  $\alpha$  ,glycoprotéines transmembranaire polymorphe codée par les gènes A ,B,C reliée d'une façon non covalente à une chaîne légère invariante non glycosylée la  $\beta$ 2microglobuline (1domaine extacellulaire ) codée par un gène situe sur le chromosome 15 La chaîne lourde  $\alpha$  comprend: une partie extracellulaire ( 3 domaines  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,et  $\alpha$ 3) ), une partie transmembranaire hydrophobe et une extrémité cytoplasmique
- Classe II : composées de deux glycoprotéines transmembranaire associées d'une façon non covalente : chaîne  $\alpha$  et  $\beta$  Chaque chaîne deux domaines externes (  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 ;  $\beta$ 1,  $\beta$ 2) ; une partie transmembranaire et une extrémité cytoplasmique

Les deux chaînes sont codées par des gènes : A (DRA ; DQA ;DPA) pour la chaîne  $\alpha$  des gènes B :(DRB; BQB;DPB) pour la chaîne  $\beta$

### → Glycoprotéines membranaires : superfamille des immunoglobulines.



## La liaison du peptide est très différente pour les deux molécules



## Expression des molécules HLA

### Répartition cellulaire des molécules HLA

Cellules	Molécules de Classe I Ubiquitaire	Molécules de Classe II Restreinte CPA
Lymphocytes T	++++	-
Lymphocytes B	++++	+++
Lymphocytes T activés	+++	++
Plaquettes	+++++	-
Monocytes /Macrophages	++++	++++
Cellules dendritiques	+++++	+++++

Expression modulée

CMHI : ↑ interféron  $\gamma$ , IL-4, IL-13, TNF  $\alpha$ , TNF  $\beta$  et le GM-CSF, et ↓ par les prostaglandine PGE-2

CMHI: ↑ Les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$ , et  $\gamma$ , le TNF  $\alpha$

## Transport intracellulaire et association aux peptides

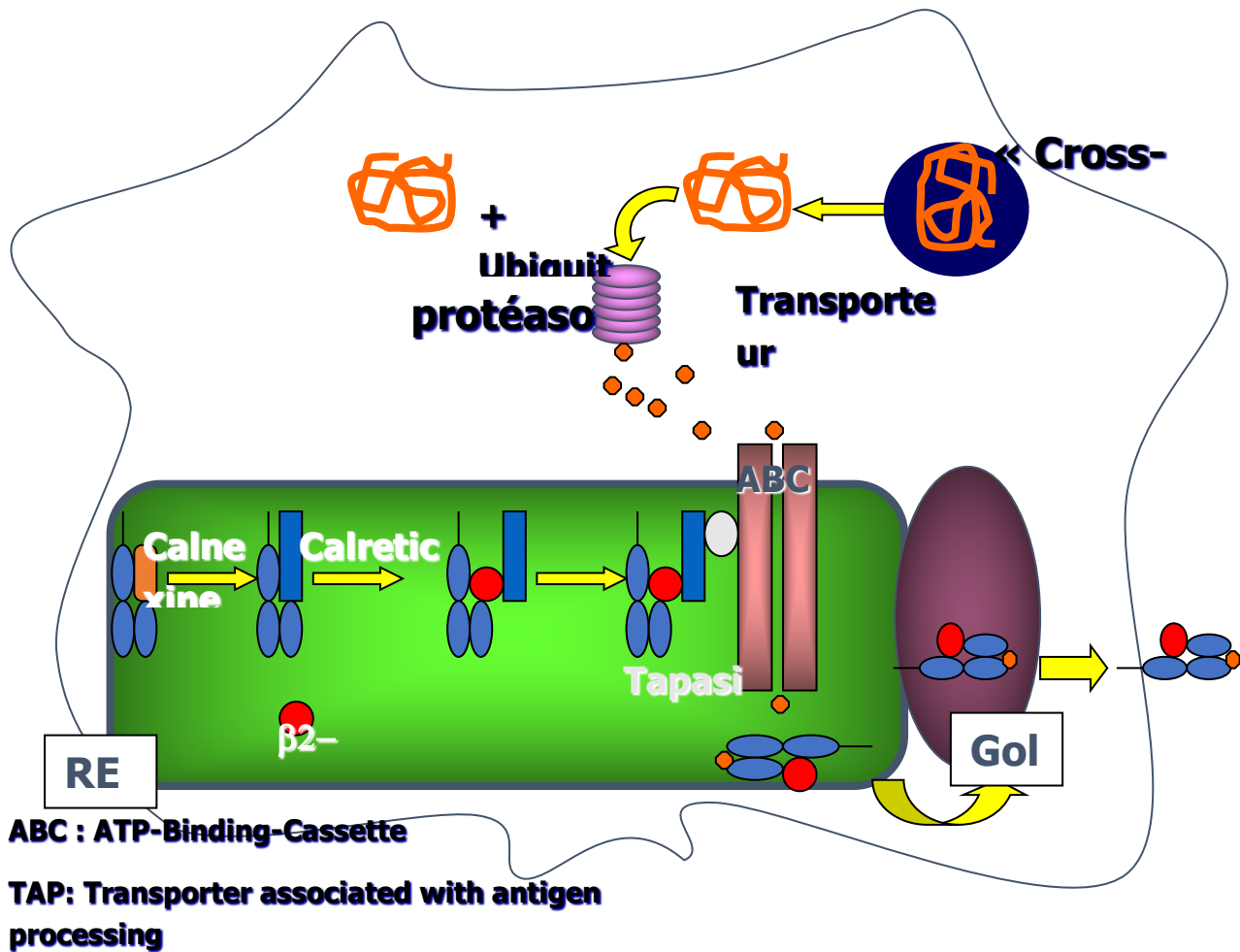
### Les molécules HLA de classe I

Présentent des peptides dérivés par protéolyse de protéines d'origine endogène, du soi (constituants normaux de la cellule) ou une protéine virale; Ces protéines sont dégradées dans le cytoplasme par des complexes d'enzymes protéolytiques appelés protéasomes (LMP2, LMP7) en peptides d'environ 9 Aa.

Les AA sélectionnés sont transportés vers le RE par un système transporteur de peptide TAP1 et TAP2)

-Les peptides sont activement introduits dans les cavités du peptide formés par les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  de la chaîne lourde. l'ensemble stabilisé par la  $\beta 2$  microglobuline

-Glycosylation de la chaîne  $\alpha 1$  dans l'appareil de Golgi



-Expression à la membrane

## Les molécules de classe II

Présentent des peptides exogènes

Sont associées dans le RE à une chaîne invariante Ii (codée par un gène situé sur le chromosome 5) qui empêche la fixation de peptide dans la cavité  $\alpha 1 \beta 1$

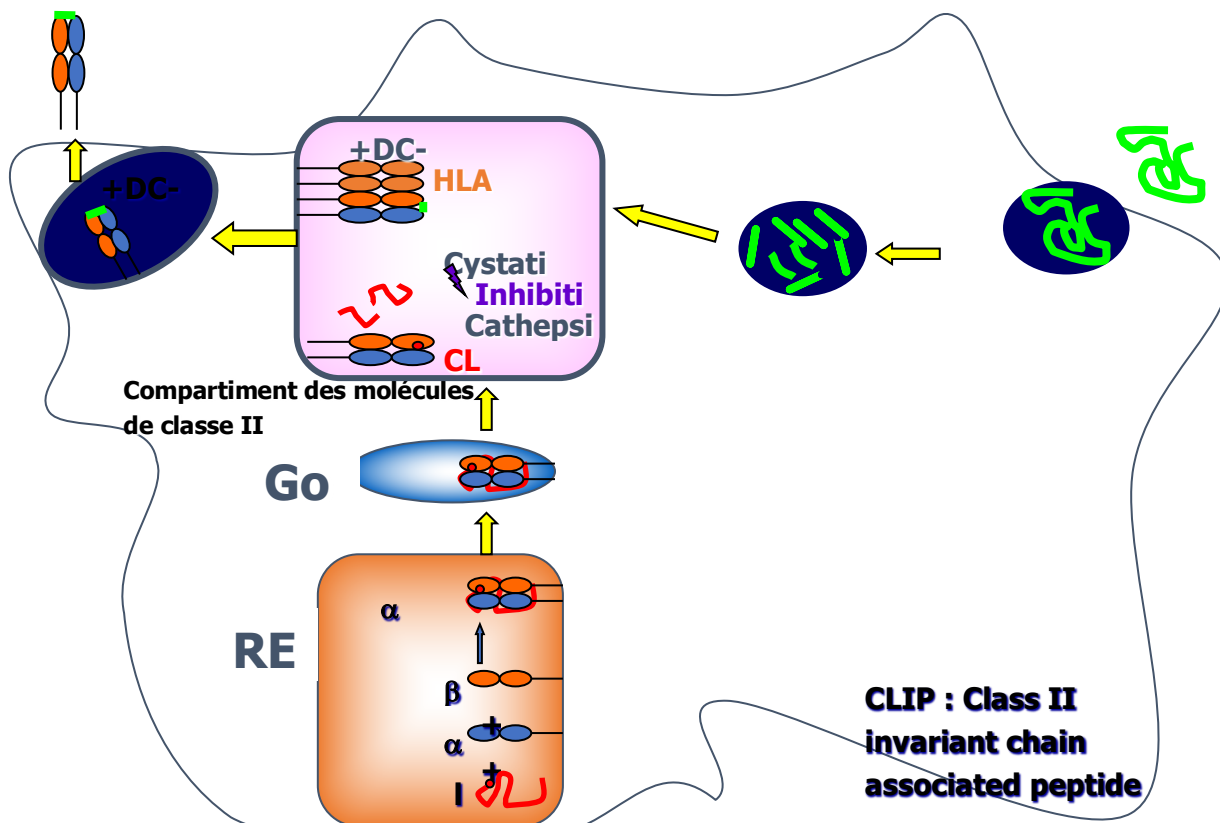
Après glycosylation dans l'appareil de Golgi les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont transportées dans le compartiment des endosomes ou compartiment des molécules de classe II où la chaîne Ii se dissocie à PH acide.

Le peptide CLIP est remplacé par l'action des molécules HLA DM et HLA DO par un autre peptide.

Une fois le peptide fixé, les molécules HLA de classe II deviennent stables et sont exportées par une vésicule de sécrétion à la surface des CPA

**La cavité peptidique de la molécule HLA est en permanence occupée par un peptide du soi.**

**Si le peptide est de non soi il génère une réponse immune.**



Modifié d'après Banchereau et coll. Annu. Rev.

## Cellules impliquées

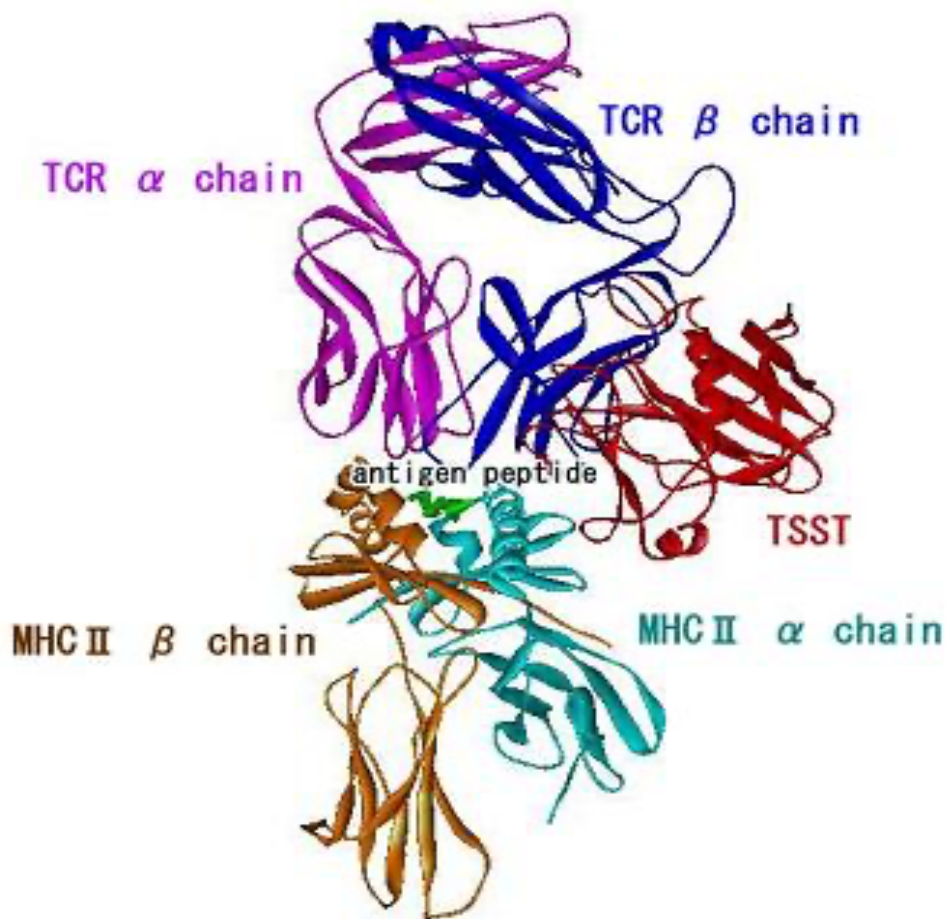
**Le TCR reconnaît l'ensemble CMH-Peptide : Restriction par CMH**

Les complexes molécules HLA de classe I/ peptide **d'origine endogène** sont reconnus par les lymphocytes

cytotoxiques TCD8+.

Les complexes molécules HLA de classe II/ peptide **d'origine exogène** sont reconnus par les lymphocytes auxiliaires TCD4+.





### T trio moléculaire TCR-PEPTIDE-CMH

#### Fonctions des molécules HLA

##### Fonction des molécules HLA

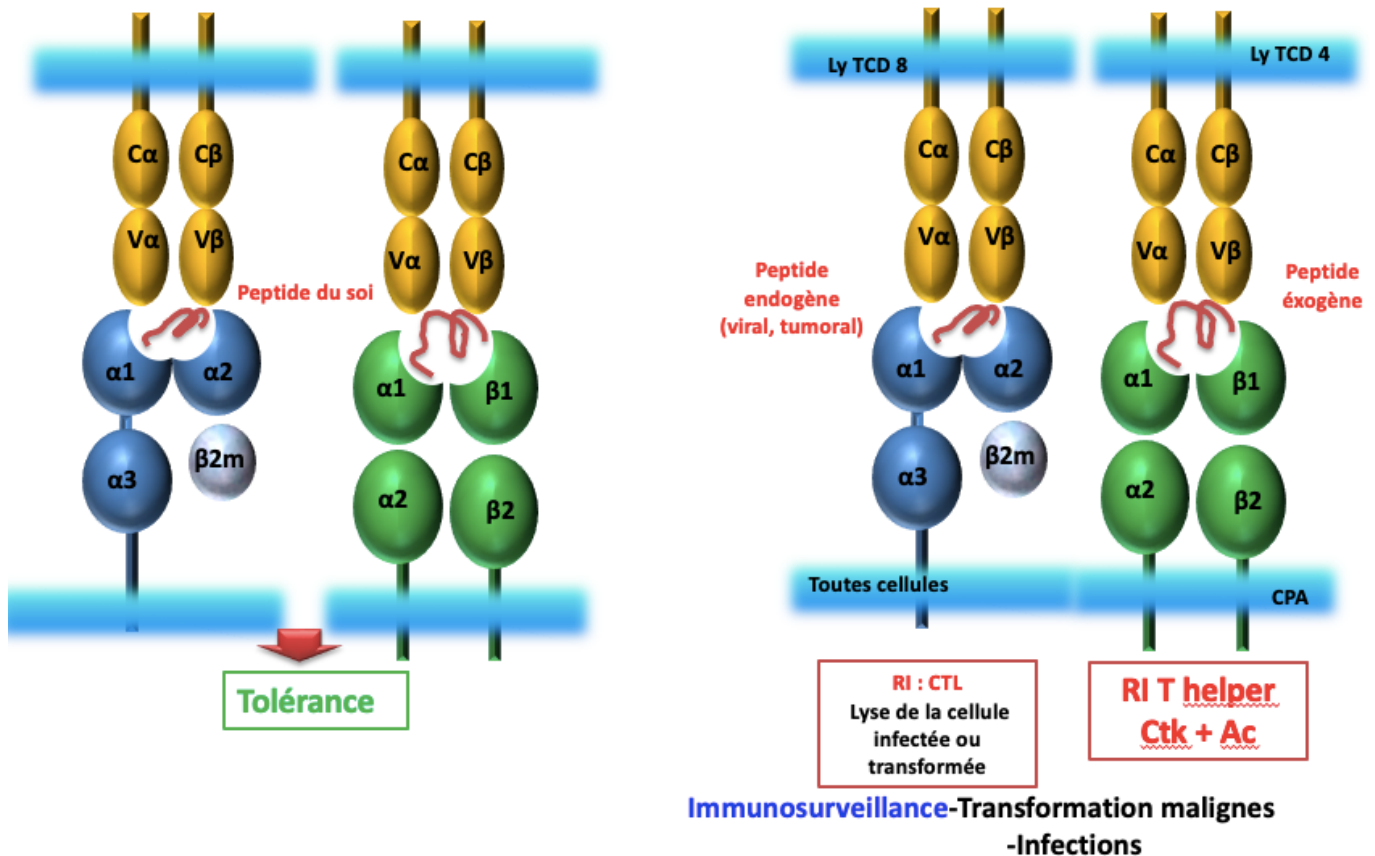
#### 1/ Constitution du répertoire T:

- Maturation thymique des lymphocytes:
  - Sélection positive.
  - Sélection négative.
- Tolérance du soi.

#### 2/ Immuno-surveillance exercée par: les cellules (LT CD8+, Natural Killer).

#### 3/ Présentation des Ag:

- Peptides endogènes via les molécules HLA I aux lymphocytes T CD8+.
- Peptides exogènes via les molécules HLA II aux lymphocytes T CD4+.
- Réponse immunitaire adaptative:
  - Réponse anti-infectieuse.
  - Réponse allogénique (rejet de greffe).



## HLA et la clinique

### HLA et maladies:

#### **Diabète:**

C'est la combinaison DR3/DR4 qui confère le risque maximum de DID chez les Caucasoïdes (RR = 41)

#### **Narcolepsie:**

DR2 « RR = 135 »

#### **Spondylarthrite ankylosante:**

B27 présent chez 88-96% des malades contre seulement 4-8% dans le groupe contrôle sain existence de spondylarthrites B27 négatives « RR = 88 »

#### **Maladie de Behçet:**

Etiologie inconnue mais forte association avec **HLAB51**

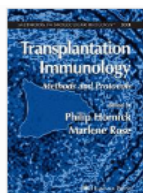
#### **Maladie cœliaque:**

Association avec le DQ2 (RR = 60) ou DQ8



## 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



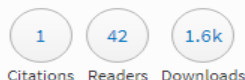
[Transplantation Immunology](#) pp 157-174 | [Cite as](#)

## HLA Typing and Its Influence on Organ Transplantation

Authors [Authors and affiliations](#)

Stephen Sheldon, Kay Poulton

Protocol



Part of the [Methods In Molecular Biology™](#) book series (MIMB, volume 333)

### Abstract

Human leukocyte antigen (HLA) molecules are expressed on almost all nucleated cells, and they are the major molecules that initiate graft rejection. There are three classical loci at HLA class I: HLA-A, -B, and -Cw, and five loci at class II: HLA-DR, -DQ, -DP, -DM, and -DO. The system is highly polymorphic, there being many alleles at each individual locus. Three methods for HLA typing are described in this chapter, including serological methods and the molecular techniques of sequence-specific priming (SSP) and sequence-specific oligonucleotide probing

[Immunol Lett](#), 1991 Jul;29(1-2):55-9.

### The role of HLA matching in transplantation.

[Bradley BA<sup>†</sup>](#).

[Author information](#)

#### Abstract

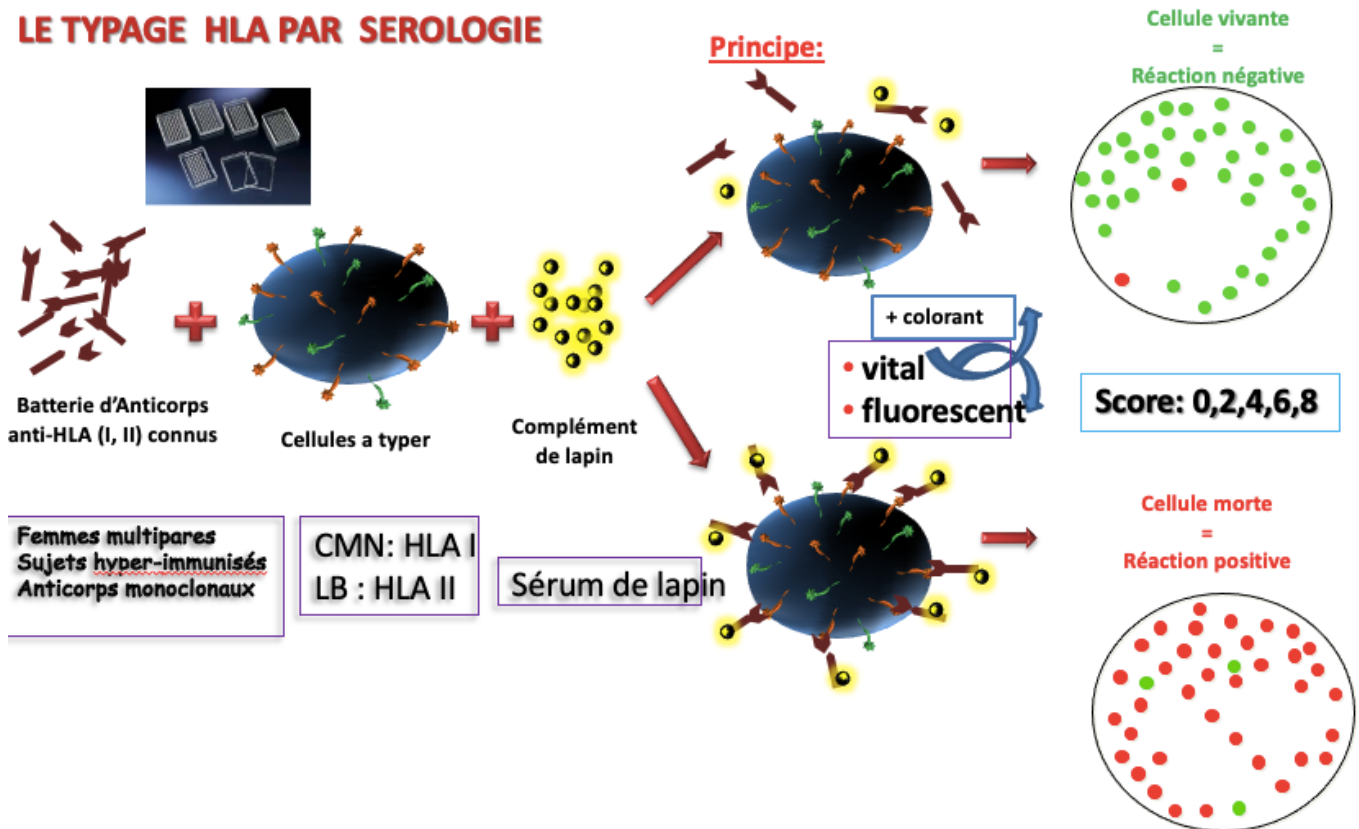
All viable human tissues transplanted from one individual to another are at risk of rejection. The extent of risk depends on the donor HLA-host T cell receptor disparity. Such disparity is now known to involve genetic products coded by both HLA and non-HLA genes. T cell responses to mismatches on transplants are graded: the greater the mismatch the greater the number of clones of T cells responding. Consequently, the more severe the rejection process. Global statistics support this view in that cumulative mismatches at HLA are associated with poorer graft survival. However such studies also suggest that mismatches at different HLA loci vary in potency. The strength of mismatch seems to increase from HLA-A, the weakest, through HLA-B to HLA-DR, the most potent. Analysis of clinical results suggests that the risk associated with HLA mismatches in kidney transplantation dwindles after the first five months post-transplant. Although graft losses tend to occur sporadically thereafter, no major risk associated with HLA mismatches can be discerned. Whether this dwindling impact of HLA mismatches with time post-transplant is a general phenomenon applicable to all transplants, or whether it suggests some form of adaptation of host to graft in kidney transplant recipients alone is a subject for further exploration. Tissues vary widely in their susceptibility to rejection through HLA mismatches. (ABSTRACT TRUNCATED AT 250 WORDS).

PMID: 1916925

## Typage HLA

### Techniques de typage HLA

#### LE TYPAGE HLA PAR SEROLOGIE

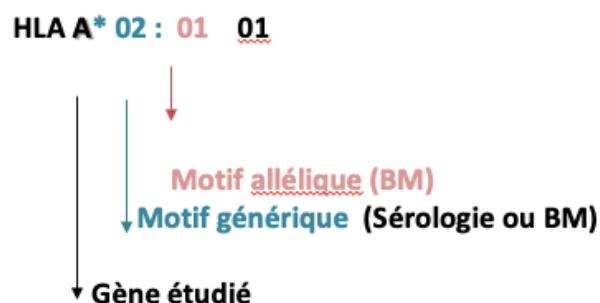


L'interprétation du phénotype HLA se fait grâce aux plans de batteries indiquant la localisation et la spécificité des sérums.

#### Typage HLA par biologie moléculaire

##### Deux niveaux de résolution:

- **Typage HLA de niveau générique ou basse résolution (2 digits)**
  - Donne l'équivalent du résultat obtenu par sérologie.
- **Typage HLA de niveau allélique ou de haute résolution (4 digits)**
  - Détermine les sous variants alléliques



**HLA A\* 02:01:01** est l'équivalent sérologique du **HLA-A2**

Le typage de niveau générique des gènes HLA –A, B et DRB1 : Suffisant en transplantations rénale