

LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

Introduction

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (**CMH**) ou "**système HLA**" (pour Human Leucocytes Antigens) chez l'homme, est un **ensemble de gènes**, étroitement liés sur un même chromosome (d'où le nom de complexe), identifié initialement par ses **effets majeurs dans le rejet des greffes** (histocompatibilité).

Certains de ses gènes codent pour des glycoprotéines qui jouent un rôle de "**présentoirs**" des Ag aux LyT ou **interagissent avec des récepteurs des cellules NK**.

Structure des molécules HLA

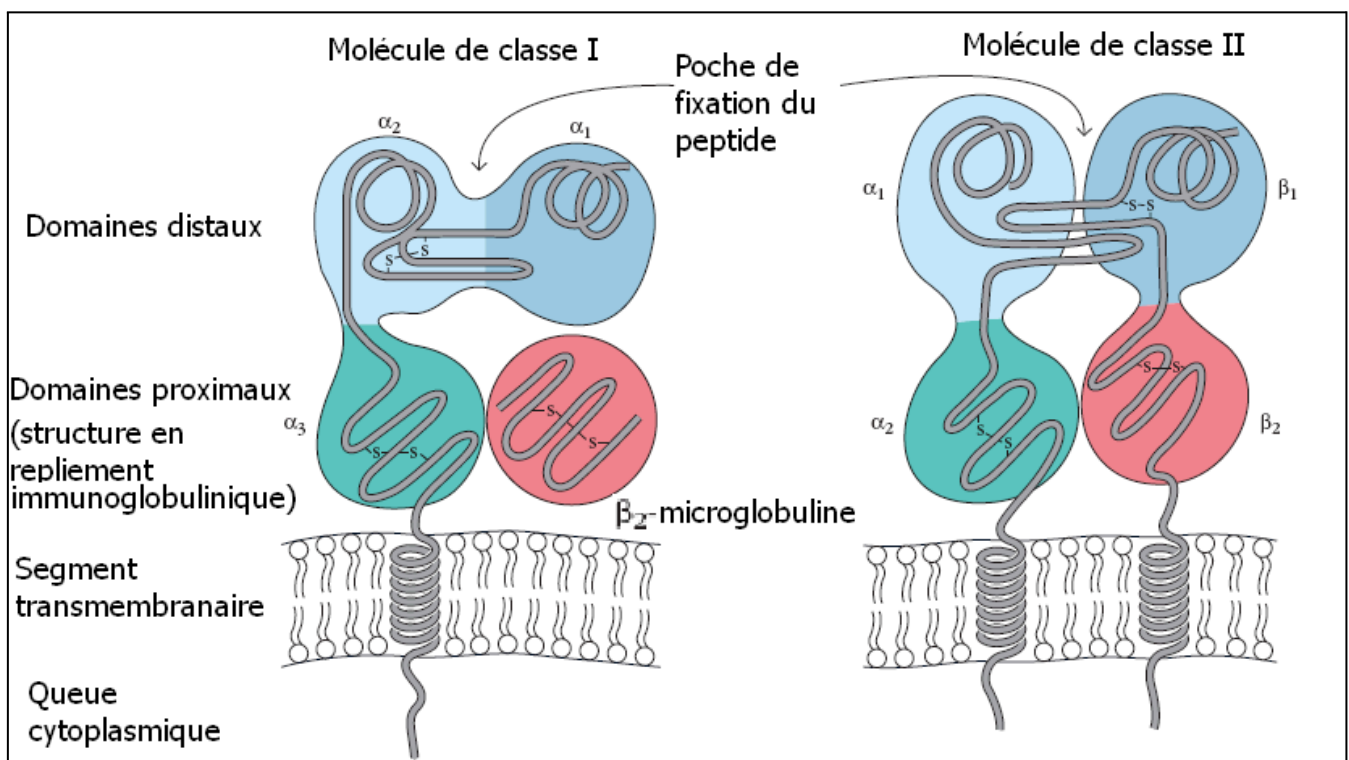
Les molécules HLA de classe I ou II sont des **hétérodimères glycoprotéiques** de membrane qui partagent tous une même architecture au niveau de leur partie extracellulaire: **4 domaines globulaires** appariés 2 à 2.

Les molécules de classe I sont formées de:

- Une seule chaîne transmembranaire, notée α , codée par la région HLA classe I et dont la partie extracellulaire est formée de 3 domaines globulaires notés successivement: α_1 , α_2 et α_3 .
- La β_2 -microglobuline: une protéine totalement extracellulaire codée par un gène sur le chromosome 15. Elle s'associe de façon non covalente au niveau du domaine α_3 .

Les molécules de classe II sont formées de:

- deux chaînes glycoprotéiques α et β codées chacune par l'une des 2 familles de gènes (A ou B) présentes dans la région HLA classe II. Chaque chaîne se compose de 2 domaines (α_1 et α_2 , β_1 et β_2) dans sa partie extracellulaire.



Organisation génétique du système HLA

Chez l'homme, le CMH est localisé sur le bras court du **chromosome 6 (région p21.3)** sur une étendue d'environ **4000 Kb**.

Il contient **plus de 220 gènes** dont plusieurs codent pour des protéines du système immunitaire : les gènes du système HLA et de nombreux autres gènes dont les fonctions ne sont pas toutes connues.

C'est un système multigénique et multi-allélique.

(Par convention, on écrit le nom des gènes *en italique* contrairement aux noms de leurs produits, mais ceci n'est pas toujours suivi chez l'homme).

Il peut être divisé en trois régions, du télomère vers le centromère :

La région du CMH de classe I Elle contient:

1. Les locus des gènes de CMH de classe I classiques : *HLA-A, HLA-B et HLA-C*.

HLA classe I			
Locus		Nombre d'allèles	Expression des molécules
HLA classe I classique	HLA-A	1 001	- Majorité des cellules nucléées + plaquettes (pratiquement absentes des GR). - Variable selon les tissus. - Augmentée par les interférons et le TNFα.
	HLA-B	1 605	
	HLA-C	690	

2. Les locus des gènes de CMH de classe I non classiques : *HLA-E, F, G, H, J, K, L, N, P, S, T, U, V, W, X, Y, (Z qui est contenu en fait dans la région II)*.

Ils sont **beaucoup moins polymorphes** et **moins bien explorés** que les gènes de CMH I classiques.

Les *HLA-E, F et G* codent pour des protéines dont l'expression est beaucoup plus restreinte:

Locus		Expression des molécules
HLA classe I non classique	HLA-G	A l'état normal: Cellules trophoblastiques A l'état pathologique: - cellules tumorales, - cellules infectées par des virus, - cellules immunes infiltrant les tissus en cas de maladies auto-immunes
	HLA-E	pratiquement toutes les cellules mais de façon moins importante que les molécules de classe I classiques.
	HLA-F	Plusieurs types tissulaires (foie, peau, vessie, trophoblaste,...) mais elle n'est pas exprimée à la surface et reste dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

		A La surface de certains types cellulaires seulement (lignée de cellules B infectées par l'EBV, et certaines lignées de monocytes).
--	--	---

Les **HLA-H, J, K, L, P, T, U, V, W, X** sont des **pseudogènes**: copies non fonctionnelles de gènes (par absence de région promotrice, de codon d'initiation, d'un cadre de lecture suffisant...).

3. Les locus des gènes apparentés au CMH (CMH-like) :

- **Famille MIC** (MHC class-I Related Chain) qui va de MICA à MICE.
- 15-30% d'homologie avec les gènes de classe I classique.
- Les molécules codées par ces gènes sont **exprimées sur les cellules épithéliales et les fibroblastes gastriques**.
- Interagissent **non pas avec le TCR mais avec les récepteurs NKG2D** des cellules NK, T $\gamma\delta$ et T $\alpha\beta$ CD8+, ce qui active ces dernières.
- Semblent jouer un rôle dans
 - **l'élimination des cellules infectées**
 - **l'élimination des cellules tumorales**
 - **survenue de certaines maladies auto-immunes.**

La région du CMH de classe II Elle contient:

1. Les locus des gènes de CMH de classe II classiques et non classiques :

Régions		Locus	Expression des molécules
HLA classe II classique	HLA-DR	Locus des gènes des sous-unités α et β .	CPA : ly B, mono, macro et DC. (précurseurs des globules rouges et des granulocytes, endothéliums vasculaires, glomérules rénaux...).
	HLA-DQ		
	HLA-DP		
HLA classe II non classique	HLA-DM		Les molécules HLA-DM et HLA-DO interviennent dans l'apprêtement et la présentation des Ag peptidiques sur les HLA classe II classiques . Elles sont exprimées dans la membrane des compartiments endosomiques intracellulaires .
	HLA-DO		

2. Les locus d'autres gènes :

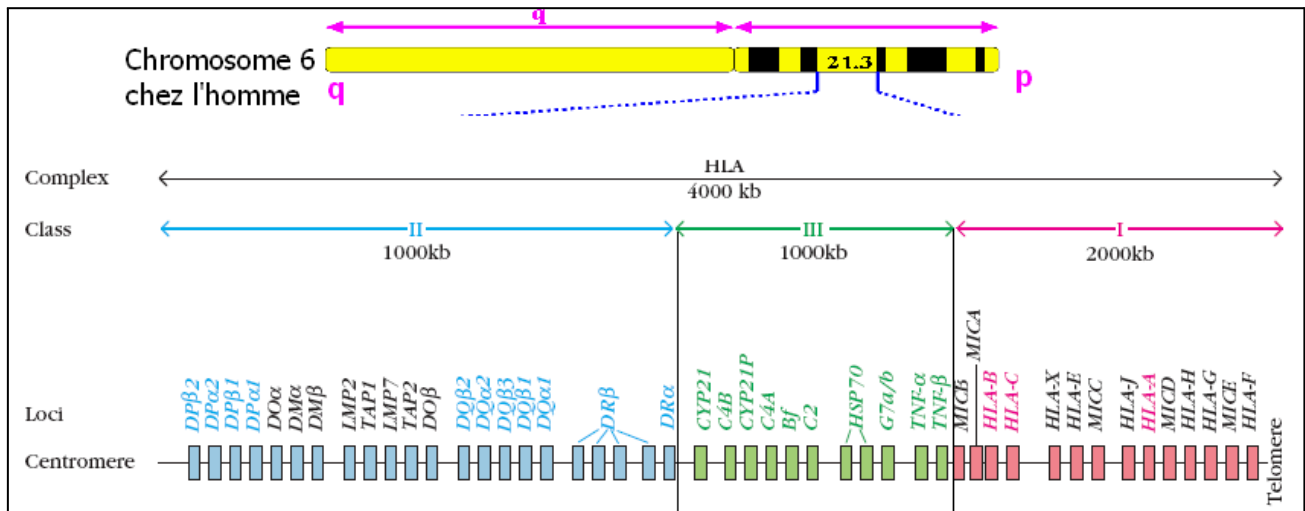
Des gènes dont les produits interviendraient dans **l'apprêtement des Ag peptidiques et leur préparation pour être présentés :**

- TAP 1 et TAP 2 ("Transporter of Antigen Peptides" ou "Transporter associated with Antigen Processing") □
codent pour des sous unités de transporteurs de peptides,

- LMP 2 et LMP 7 ("Large Multifunctional Protease" ou "Low Molecular weight Protease") □ codent pour des sous unités de protéasomes.

La région du CMH de classe III :

C'est une région intermédiaire **abusivement qualifiée de classe III** mais qui n'a en réalité aucune parenté avec le système HLA. Elle contient des gènes comme: Les gènes de certains composants du complément (C4, facteur B et C2), et des (TNF).



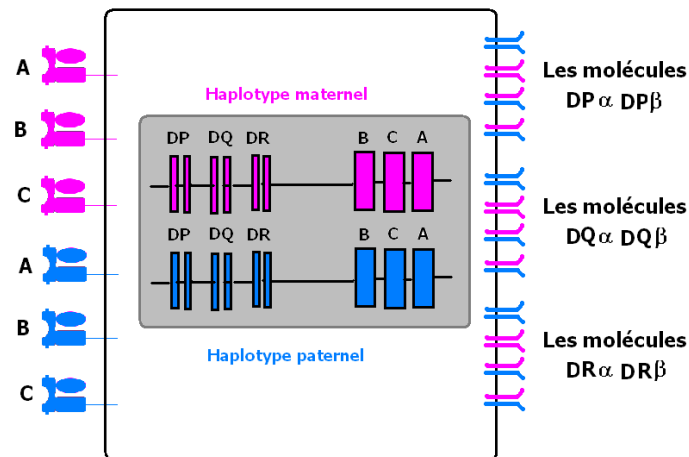
Propriétés générales du système HLA

1- Polyallélisme + multigénie \square polymorphisme considérable:

- nombre de combinaisons génétiques $> 10^{10}$
- □ système HLA: marqueur génétique extrêmement puissant
- □ quasi impossible de trouver deux sujets strictement identiques en dehors de la fratrie et les jumeaux monozygotes.

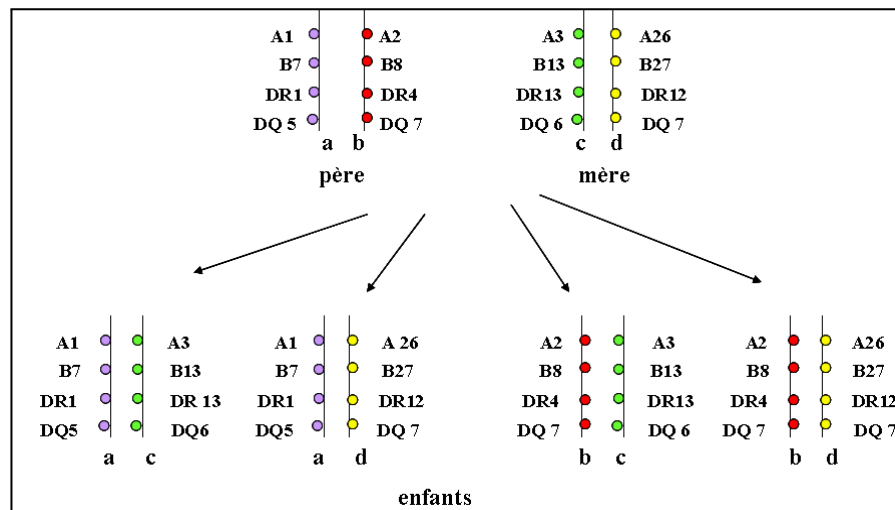
2- Codominance: Les gènes HLA de classe I et de classe II sont **codominants**

Pour chaque locus, l'allèle d'origine maternelle et l'allèle d'origine paternelle sont co-exprimés dans la même cellule.



3- Transmission en haplotype: Transmis le plus souvent en bloc ou groupe d'allèles appelé **haplotype**, des parents vers les enfants.

Dans une **fratrie**: il existe **25%** de chance avoir un individu de **même HLA** .



La fréquence de **crossing over** est rare: : **0.5%**. dans l'exemple précédent; l'apparition d'un enfant de génotype: A26, B27, DR12, DQ6/A2, B8, DR4, DQ7 serait due à un crossing over survenu lors de la formation des gamètes de la mère.

- Chaque individu se caractérise ainsi par un:

- **génotype HLA** formé de **2 haplotypes HLA**

Exemple de génotype (A, B, DR, DQ) et convention d'écriture:

HLA-A2, B44, **DR1**, **DQ5** / **A30**, B44, **DR4**, **DQ7**

Ou bien:

$$\frac{A2 - B44 - DR1 - DQ5}{A30 - B44 - DR4 - DQ7} = \frac{(\text{haplotype a})}{(\text{haplotype b})} = \frac{a}{b}$$

- **phénotype HLA** ou **groupage HLA**:

Exemple

HLA-A2, 30; B44, DR1; 4; DQ5, 7.

4- Le déséquilibre de liaison (5)

C'est la tendance pour des allèles de locus différents à se trouver ensemble sur le même haplotype, plus souvent que ne le voudrait le hasard dans une population donnée.

Ex. liaisons entre les allèles de classe I et II (A1 B8), ou entre classe I et classe II (B8-DR3).

Ce phénomène **varie selon les différentes ethnies** dans sa fréquence et dans les allèles concernés.

Il reste inexplicable est l'hypothèse d'explication la plus probable est celle de la **sélection**: par exemple, certaines combinaisons alléliques pourraient interagir et conférer une résistance à certaines maladies ou à l'inverse créer des effets délétères.

Nomenclature

Accumulation des données sur le système HLA + son polymorphisme □ Comité de l'OMS de nomenclature internationale qui définit régulièrement des règles strictes d'écriture.

On distingue:

Nomenclature sérologique: c'est la nomenclature des Ag définis par sérologie.

- Préfixe **HLA**
- Le nom du gène: **A, B, C...**Le **C** est toujours suivi de la lettre **w** 'Workshop' (seulement dans cette nomenclature sérologique).
- Un numéro spécifique (qui désigne en fait un groupe d'allèles)
Exemple: HLA-A2, 30; B44, DR1; 4; DQ5, 7.

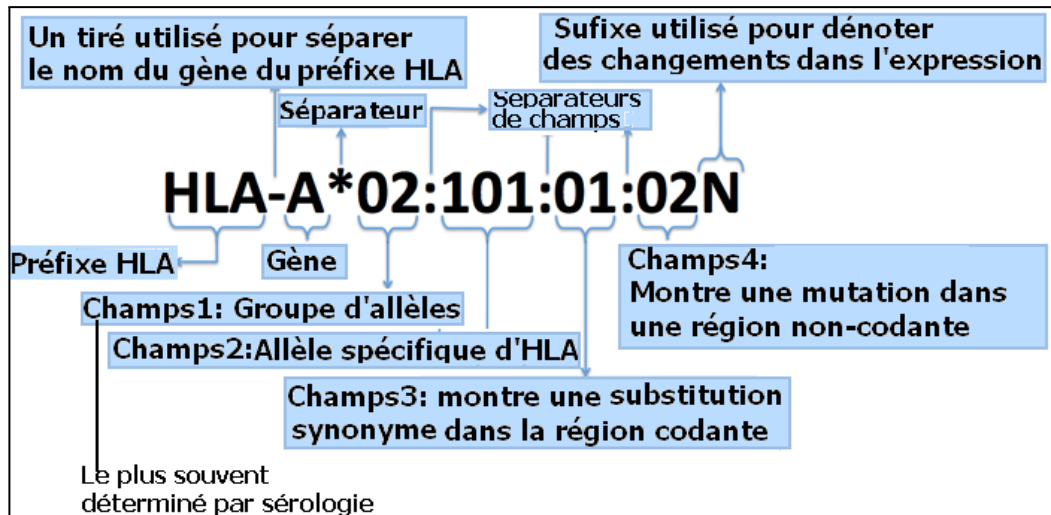
Nomenclature moléculaire (consensus dès avril 2010): elle est plus informative et elle est **harmonisée avec la précédente nomenclature**. Elle comporte:

- Préfixe **HLA**
- Le nom du gène: **A, B, C...**
- **Champs1: groupe d'allèles**, il correspond, sauf rares exceptions, à la spécificité antigénique sérologique.
- **Champs2: N° de découverte d'un allèle** spécifique dans ce groupe
- **Champs3: Montre une substitution synonyme** dans la région codante
- **Champs4: Montre une mutation** dans une région non codante (introns ou 3'UTR et 5' UTR).
- Suffixe: il peut être;
 - N pour 'Null': allèles non exprimé;
 - L pour 'Low': faible expression cellulaire;
 - S pour 'Secreted': allèle donnant une protéine soluble et non exprimée à la surface cellulaire;
 - C pour 'Cytoplasm': allèle dont le produit est dans le cytoplasme et non à la surface cellulaire;

A pour 'Aberrant': il existe un peu de doute sur l'existence d'une expression protéique;

Q pour 'Questionable': un allèle qui a une mutation qui a été antérieurement montrée comme ayant un effet significatif sur l'expression cellulaire, mais ceci n'a pas été confirmé.

Les champs 1 et 2 sont les plus importants car affectent l'expression antigénique contrairement aux champs 3 et 4.

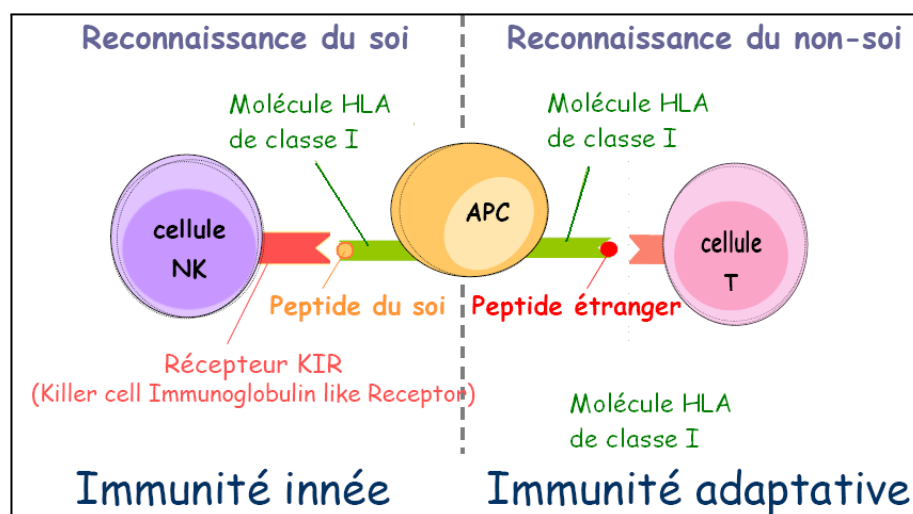


Rôle des molécules HLA

Les molécules HLA exercent leur fonction commune de "présentoirs" d'Ag :

Les molécules de classe I

- Elles incorporent des **peptides endogènes**: présents dans le cytoplasme de la cellule c'est-à-dire le plus souvent synthétisés par la cellule elle-même ou d'origine virale.
- Elles présentent à la surface de la cellule le reflet de son état : **saine ou malade**.
- Elles interagissent et présentent leurs peptides **aux ly T CD8⁺** (via leur TCR) ou **cellules NK** (via les **récepteurs KIR**) qui vont décider de la survie ou non de la cellule cible.



Une cellule infectée ou une cellule tumorale peuvent empêcher l'expression des HLA classe I pour échapper aux Ly T, les NK vont s'en charger en éliminant toutes les cellules n'exprimant pas de HLA classe I.

Cas de molécules HLA classe I non classiques:

▪ HLA-G:

A- Rôle de HLA-G dans la tolérance materno-foetale

Interface materno-foetale = cellules trophoblastiques : cibles potentielles des effecteurs humoraux et cellulaires de la réponse immunitaire de la mère.

Les cellules trophoblastiques n'expriment pas de CMH de classe II ni les CMH de classe I classiques (HLA-A et B) à l'exception d'une faible expression de HLA-C. Elles expriment par contre les HLA non classiques: HLA-E, F et G.

Le HLA-G joue un rôle régulateur dans les phénomènes immunologiques qui se déroulent dans l'interface materno-foetale.

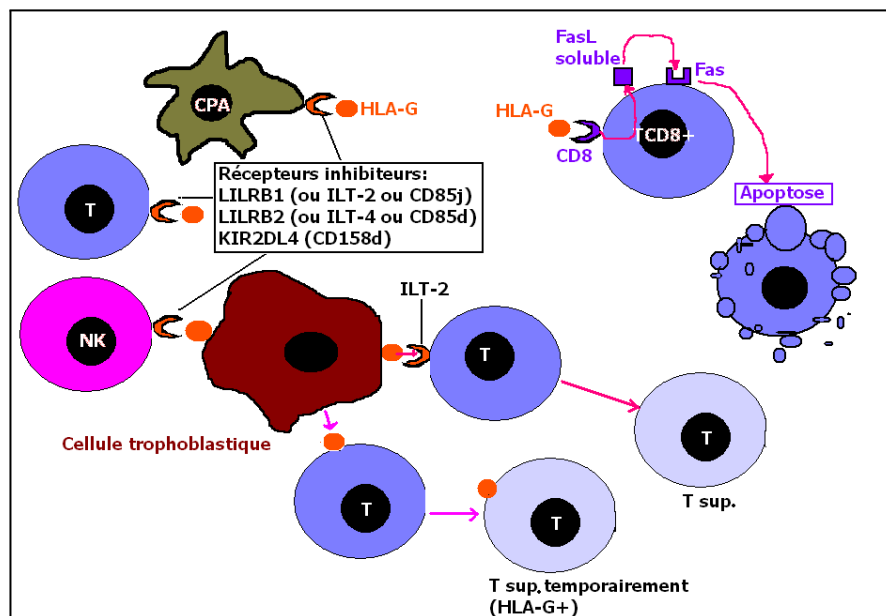
HLA-G membranaire ou soluble possède des propriétés immunosuppressives via l'interaction avec des récepteurs inhibiteurs exprimés par les NK, les Ly T et les CPA:

HLA-G soluble:

Se fixe à la molécule **CD8** et induit la production de **Fas L soluble** par les T CD8⁺ activées, induisant leur **apoptose** par fixation sur les molécules **Fas** membranaires.

HLA-G membranaire

Entraîne la formation de T suppresseurs soit par **transformation des T naïfs en T suppresseurs**, soit par **transfert rapide de la molécule HLA-G vers les Ly T** les rendant ainsi temporairement des T suppresseurs HLA-G⁺.



B- Rôle de HLA-G dans la tolérance des greffes allogéniques:

Les **greffons** (rein, cœur ou foie) **exprimant HLA-G** sont beaucoup **plus tolérés**

Les sujets greffés ayant une meilleure tolérance (faible taux de rejet aigu ou chronique) ont des taux élevés de sHLA-G et de T suppresseurs circulants.

C- HLA-G comme mécanisme d'échappement des cellules tumorales

HLA-G est exprimée sur certaines tumeurs, ce qui leur permet de s'**échapper aux Ly T et aux NK**.

Des taux élevés de sHLA-G chez des cancéreux sont associés à une mauvaise évolution clinique.

D- Rôle de HLA-G dans les infections

Il existe des preuves de l'implication de HLA-G comme mécanisme d'**échappement de certains pathogènes** comme: HIV, CMV

- **HLA-E**

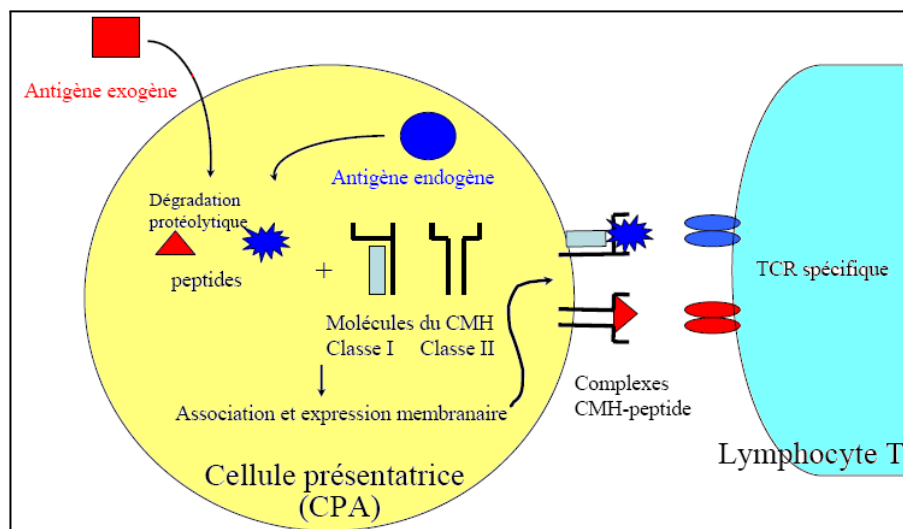
Rôle qui ressemble à celui des HLA classe I classique

- **HLA-F**

Rôle inconnu: expression avec les molécules HLA-E et G sur le trophoblaste □ tolérance materno-fœtale?

Les molécules de classe II

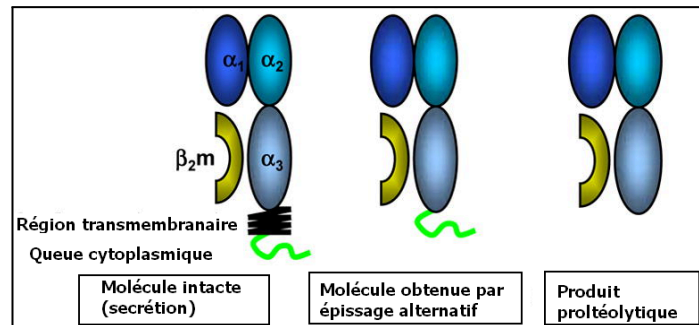
- Elles présentent des **peptides exogènes**: Ag qui se trouvent dans un endosome, c'est-à-dire en général captés par la cellule dans le milieu extérieur.
- Elles présentent à la surface de la cellule le **reflet de l'état "sanitaire" de son environnement**.
- Elles interagissent et présentent leurs peptides **aux lymphocytes T CD4⁺** qui vont décider de déclencher ou non une réponse immunitaire en délivrant des signaux activateurs tels que la production de cytokines (fonction "auxiliaire" ou "helper").

**Molécules HLA solubles**

Il existe des molécules HLA solubles dans le sérum des individus normaux (et aussi dans d'autres sécrétions: urines, sueur, larmes...).

Source:

- Clivage protéolytique des molécules exprimées à la surface cellulaire
- Epissage alternatif (formation de molécules sans partie transmembranaire)
- Sécrétion de la molécule par la cellule.



Les sujets ayant des phénotypes HLA particuliers présentent une quantité plus importante de HLA solubles dans le sérum (ex. Les sujets HLA-A23, A24, A29 et A33) contrairement à d'autres phénotypes (ex. A2). Leur taux est augmenté dans les infections et les maladies inflammatoires et dans les rejets aigus de greffe. Il est variable dans les cancers: élevé (ex. pancréas), diminué (estomac, mélanome).

Un autre type de présentoirs d'Ag: les molécules CD1

C'est une famille apparentée aux CMH, codée sur le **chromosome 1**.

Ces molécules ont une **structure comparable à celle des HLA I** mais elles sont **peu ou pas polymorphes**.

Elles **présentent des composants lipidiques ou glycolipidiques des enveloppes bactériennes** aux **Ly T et NKT**.