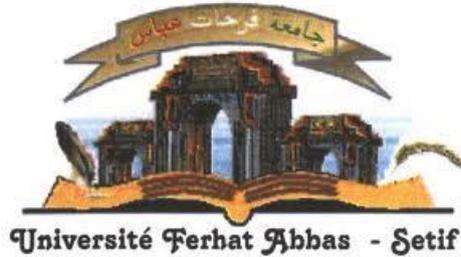


**Université de Sétif**

**Faculté de Médecine**

**Département de Médecine**



**Cours d'Immunologie**

# **Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ou Complexe HLA**

2<sup>ème</sup> année médecine

**Année universitaire : 2019/2020**

## I. INTRODUCTION :

Le **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)** Ou **Complexe HLA = Humain Leucocyte Antigen**, du fait de la description des Ag HLA sur les leucocytes : identifiés à l'origine pour leur rôle essentiel dans la greffe, les produits du CMH ou molécules HLA ont pour fonctions essentielles :

-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 TCR $\alpha\beta$
- Innée : Régulation de la cytotoxicité des cellules natural killer (NK)

On distingue deux classes de molécules HLA différentes par leurs structures, leurs distributions cellulaires, leurs voies intracellulaires de biosynthèse, les gènes qui les gouvernent et le type de lymphocytes auxquels elles présentent l'Ag : les molécules **HLA classe I : A, B et C** et les molécules **HLA classe II : DR, DQ et DP**.

Les produits du CMH sont désignés sous le vocable :

- **Molécules HLA** quand on évoque leur rôle biologique.
- **Antigènes HLA** dans les situations d'allogreffes.

## II. LES GENES DU SYSTEME HLA :

### 1. Organisation génétique de la région HLA :

Les molécules HLA sont des glycoprotéines membranaires codées par une série de gènes regroupés sur un segment chromosomique de 4000 kb (kilobases), ce qui correspond à 1/1000 du génome humain, appelé région HLA et porté par le bras court du chromosome 6.

La région chromosomique HLA est subdivisée en 3 sous-régions :

- La région HLA de classe I

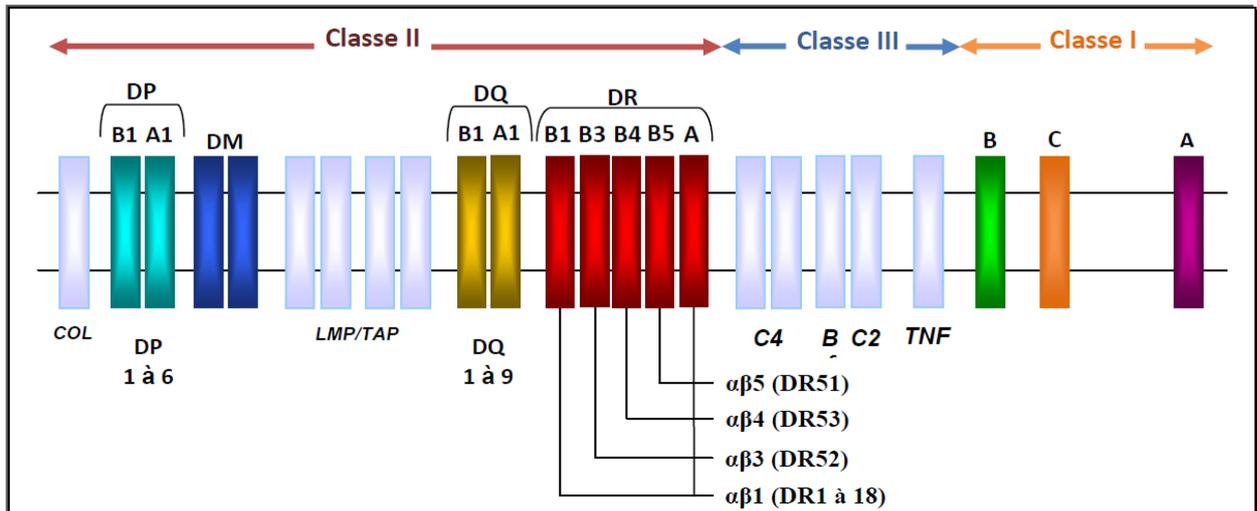
En position télomérique, elle s'étend sur environ 2000 kb. Elle comprend plus de 20 gènes identifiés dont les principaux sont les gènes **HLA A, HLA B, HLA C de classe I classiques** ; ils codent pour la **chaîne  $\alpha$**  des molécules HLA de classe I.

- La région HLA de classe II

En position centromérique, elle s'étend sur environ 1000 kb. Elle comprend environ 32 gènes dont les principaux sont les gènes **DRA, DRB, DQA, DQB, DPA et DPB** ; codant pour les **chaînes  $\alpha$  et  $\beta$**  des molécules HLA classe II.

- la région de classe III :

Localisée entre B et DR elle s'étend sur environ 1000kb, avec au moins 30 gènes dont les principaux codent pour les composants du complément C2, facteur B, C4 (C4A et C4B), pour les tumor necrosis factor: TNF  $\alpha$  et TNF  $\beta$ , et pour les protéines de choc thermique Hsp 70 (Heat Shock Protin). Ces gènes n'ont aucun rôle de présentation de peptides antigéniques et seuls les gènes de classe I et II codent pour les antigènes d'histocompatibilité.



## 2. Caractéristiques des gènes HLA :

### A. Polymorphisme extrême :

Une des caractéristiques majeures du système HLA est son extraordinaire polymorphisme génétique. Il est ainsi exceptionnel voire impossible de trouver deux sujets non apparentés qui soient strictement identiques au niveau de tous leurs gènes HLA.

HLA Class I						
Gene	A	B	C	E	F	G
Alleles	5,735	7,053	5,653	45	44	69
Proteins	3,629	4,572	3,447	12	6	19
Nulls	300	241	240	1	0	3

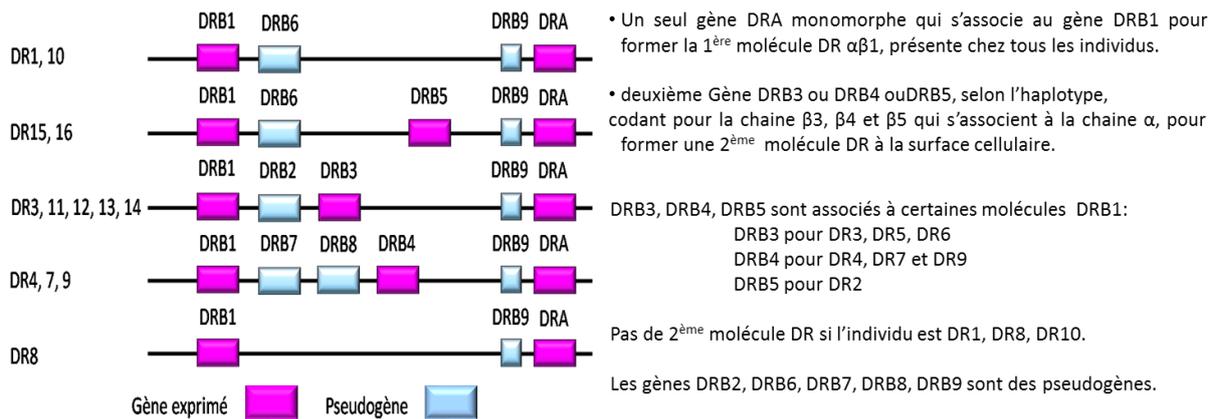
HLA Class II													
Gene	DRA	DRB	DQA1	DQA2	DQB1	DPA1	DPA2	DPB1	DPB2	DMA	DMB	DOA	DOB
Alleles	29	3,296	216	17	1,771	161	5	1,519	6	7	13	12	13
Proteins	2	3,158	90	9	1,179	62	0	993	0	4	7	3	5
Nulls	0	138	6	0	77	2	0	78	0	0	0	1	0

HLA Alleles Numbers (Assigned as of September 2019)

<http://hla.alleles.org/>

Il existe pour le locus DR trois autres gènes DRB3, DRB4 ou DRB5 qui codent pour une autre chaîne  $\beta$ 3,  $\beta$ 4 ou  $\beta$ 5, respectivement, qui s'associe à la chaîne  $\alpha$  pour former une deuxième molécule DR. Ainsi selon l'haplotype une ou deux molécules DR sont exprimées.

La molécule DR1 codée par les gènes DRA et DRB1 est présente chez tous les individus.



### Organisation génomique du locus DR

- **Conséquences du polymorphisme HLA**

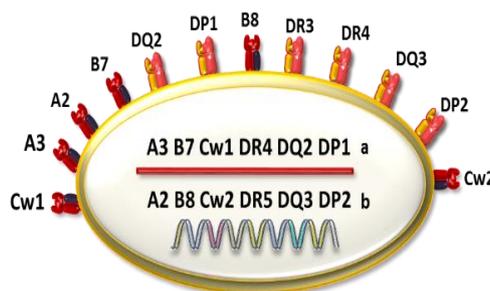
-Le polymorphisme HLA génère une grande diversité de molécules HLA ce qui représente pour l'individu la capacité de présenter un grand nombre de peptides donc une meilleure défense contre les agents pathogènes.

-Est à l'origine du déclenchement d'une réponse proliférative et cytotoxique très violente entre individus HLA incompatibles lors d'une allo greffe (Obstacle à la transplantation d'organes).

-Explique les phénomènes d'allo-immunisation anti HLA. (transfusions, grossesses, transplantations antérieures).

#### **B. Expression codominante :**

Pour chaque locus, les 2 gènes allèles portés par chacun des deux chromosomes 6 homologues s'expriment (chaque allèle sur chaque haplotype est exprimé et son produit protéique est détecté) :



La plupart des individus sont donc hétérozygotes pour chaque locus portés par le même chromosome.

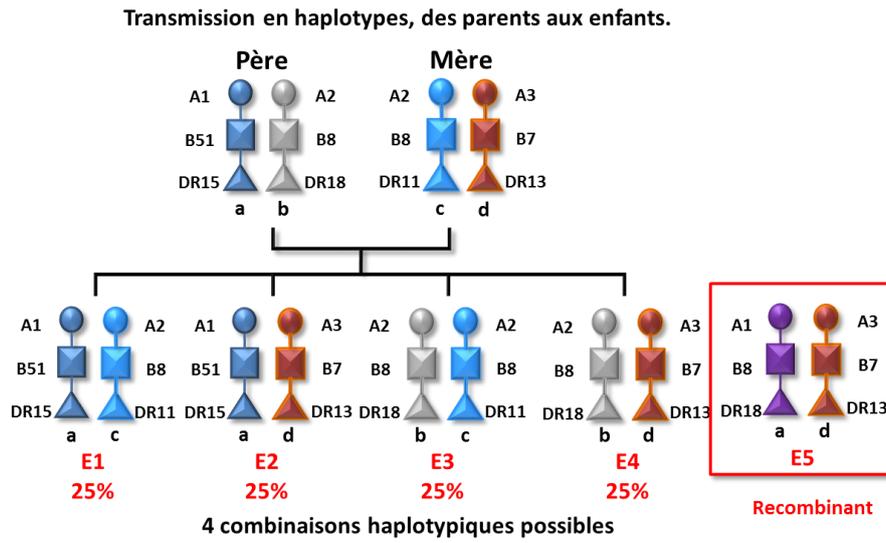
Chaque individu se caractérise par deux haplotypes HLA l'un d'origine paternelle l'autre d'origine maternelle. La somme des deux haplo types définit le génotype.

Chaque individu exprime trois ou quatre molécules de classe II par haplotype : 1 ou 2 molécules DR ; 1 molécule DQ ; 1 molécule DP ;

Au total, son phénotype HLA est de : 6 antigènes de classe I ; 2 à 4 antigènes DR ; 2 antigènes DP et 2 antigènes DQ.

### C. Liaison étroite :

Les loci HLA A, B, C, DR, DQ, DP sont distincts mais étroitement liés sur le même chromosome. La transmission des gènes se fait donc **en bloc** des parents aux enfants, sauf rares recombinaisons (crossing over entre 2 haplotypes) entraînant l'apparition d'un nouvel haplotype dit recombinant. Ces recombinaisons sont de l'ordre de 0,8 % entre les loci A et B et de 1% entre les loci B et DR.



### D. Déséquilibre de liaison :

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

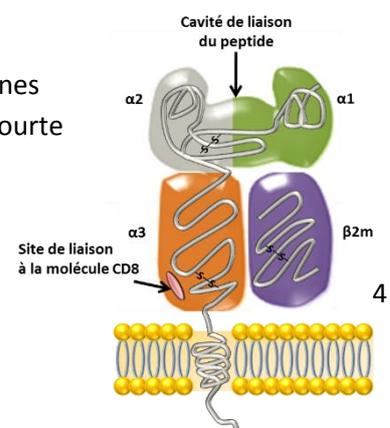
#### I. MOLECULES HLA DE CLASSE I : HLA A, HLA B et HLA C

##### 1. structure :

Les molécules HLA A, B, C ont une structure globulaire compacte appartenant à la super famille des immunoglobulines.

Ce sont des hétérodimères formés chacune de deux chaînes polypeptidiques ; une chaîne lourde  $\alpha$  transmembranaire (PM= 44KDa) codée par les gènes A, B, C, porté sur le chromosome 6, liée de façon non covalente mais avec une forte affinité à une chaîne légère extracellulaire (un seul domaine), non glycosylée et monomorphe : la  $\beta$ 2 microglobuline (PM =12,5 KDa) codée par un gène situé sur le chromosome 15.

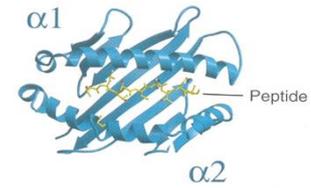
La chaîne  $\alpha$  est une glycoprotéine polymorphe, organisée en 3 domaines extracellulaires  $\alpha$  1,  $\alpha$  2 et  $\alpha$  3, une partie transmembranaire et une courte queue intra-cytoplasmique.



Les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  forment entre eux une cavité de liaisons de peptides antigéniques. Les domaines  $\alpha 3$  et la  $\beta 2$  microglobuline juxta membranaires maintiennent la conformation de la molécule à la membrane. Le domaine  $\alpha 3$  porte un site d'interaction avec la molécule CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.

### Cavité du peptide :

- Elle est située entre les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  dont le fond est un feuillet  $\beta 2$  plissé et le bord des hélices  $\alpha$ .
- Elle est **fermée** aux 2 extrémités : les extrémités des hélices alpha de ces domaines sont rapprochées.
- Elle fixe des peptides de 9 acides aminés d'origine **cytosolique**.



Elle comporte des résidus polymorphes qui vont interagir avec les peptides des molécules antigéniques du soi et du non soi.

Le peptide immunogène de 9 aa est retenu par des résidus d'ancrage et présenté par les molécules HLA de classe I au récepteur des lymphocytes T CD8+. Les autres résidus interagissent avec le TCR.

### 2. Distribution:

Les molécules HLA classe I sont exprimées à la surface de la quasi-totalité des **cellules nucléées** de l'organisme. Le nombre de molécules exprimées sur la membrane varie selon le type cellulaire et le stade de différenciation.

### 3. Assemblage de la molécule HLA de classe I et chargement du peptide :

Les molécules HLA classe I présentent des peptides **endogènes** : protéines du soi (normales), des protéines tumorales ou virales. **Leur synthèse suit la voie de l'exocytose.**

La chaîne lourde  $\alpha$  et la  $\beta 2$  microglobuline sont synthétisées et assemblées dans le réticulum endoplasmique.

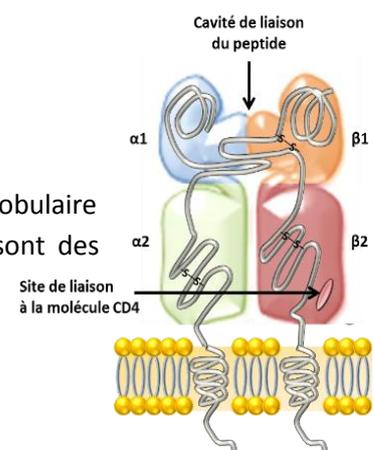
La protéine endogène ou d'origine virale est dégradée dans le cytosol par le protéasome dont 2 éléments, LMP2 et LMP7, sont codés dans le CMH. Le peptide antigénique d'une dizaine d'acides aminés est acheminé du cytosol dans le réticulum endoplasmique grâce à des pompes à peptides codées par les gènes TAP1 et TAP2 intégrés eux aussi dans le CMH.

Le trio  $\beta 2$  microglobuline - chaîne lourde  $\alpha$  - peptide antigénique formé dans le réticulum endoplasmique s'y associe successivement à diverses molécules chaperonnes (calnexine, calréticuline..) formant un complexe qui traverse l'appareil de Golgi (où la chaîne  $\alpha$  est glycosylée) avant d'être exprimé à la surface de la cellule.

## II. MOLECULES DE CLASSE II :

### 1. Structure :

Les molécules HLA classe II (DR, DQ et DP) ont une structure globulaire compacte appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Ce sont des



glycoprotéines transmembranaires composées d'une chaîne lourde  $\alpha$  (PM = 35 KDa) codées par des gènes A (DRA1; DQA1; DPA1) et d'une chaîne légère  $\beta$  (PM 26-29 KDa), codée des gènes B : (DRB1; DQB1; DPB1), associées d'une façon non covalente à la membrane cellulaire.

Chaque chaîne est organisée en domaines : 2 domaines externes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  respectivement, un domaine hydrophobe transmembranaire et un domaine intracytoplasmique C terminal.

Les 2 domaines  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  forment entre eux la cavité peptidique.

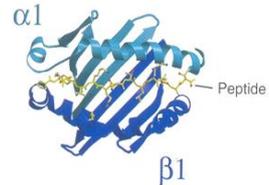
Les domaines  $\alpha_2$  et  $\beta_2$  juxta membranaires maintiennent la conformation de la molécule à la membrane.

Le domaine  $\beta_2$  porte un site d'interaction avec la molécule CD4 des lymphocytes T helper.

### **Cavité du peptide :**

Elle est délimitée par deux hélices  $\alpha$  correspondant aux extrémités C terminales des domaines  $\alpha_1$  et  $\beta_1$ . Le fond est constitué des feuilletts  $\beta$  N terminaux de chaque domaine.

Elle est **ouverte** aux 2 extrémités : les extrémités de leurs hélices  $\alpha$  sont moins rapprochées que dans le cas de la classe I.



Elle fixe des peptides de 13 – 25 aa dépassant les deux extrémités de la fente de liaison.

### **2. Distribution et modulation :**

L'expression des molécules HLA de classe II est **restreinte** à certaines cellules de l'organisme, la densité est particulièrement élevée sur **les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)**.

Elles sont exprimées de façon constitutive sur les Lymphocytes B ; monocytes macrophages ; Cellules dendritiques (cellules de Langerhans de l'épiderme, cellules dendritiques des tissus, cellules interdigités), sur les cellules de l'épithélium thymique et après activation sur l'endothélium vasculaire et lymphocytes T. Elles sont absentes des plaquettes.

Leur expression est augmentée par l'IFN $\gamma$ , IL-4, IL-13, TNF $\alpha$ , TNF  $\beta$  et le GM-CSF, et diminuée par les prostaglandines PGE-2.

### **3. Assemblage de la molécule HLA de classe II et chargement du peptide :**

Les molécules HLA classe II présentent des peptides antigéniques d'origine **exogène** (bactérie, toxine...). Leur synthèse suit la voie de l'endocytose :

Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  sont synthétisées et assemblées dans le réticulum endoplasmique où elles se lient à la chaîne invariante Ii : une chaîne polypeptidique qui empêche la fixation de peptides endogènes.

Le trimère  $\alpha$ - $\beta$ -Ii est transporté à travers l'appareil de Golgi vers un endolysosome contenant des protéines endocytées par la cellule.

Dans le compartiment endolysosomal à pH acide, la chaîne invariante est dissociée et dégradée, ce qui permet l'association d'un peptide antigénique de 13 à 25 aa provenant de la dégradation partielle d'une protéine exogène endocytée.

### III. INTERACTIONS ENTRE DGT ET TCR :

Le complexe peptide/CMH est reconnu par le récepteur à l'antigène des lymphocytes T pour former le trio moléculaire **TCR-PEPTIDE-CMH**. Cette reconnaissance est dite **restreinte par le CMH**.

Les complexes molécules HLA de classe I/peptide **d'origine endogène** sont reconnus par les lymphocytes cytotoxiques TCD8+. Cette interaction induit la lyse de la cellule cible (cellule infectée par un virus et cellules tumorales).

Les complexes molécules HLA de classe II/peptide **d'origine exogène** sont reconnus par les lymphocytes auxiliaires TCD4+, avec pour conséquence l'élimination des toxines et bactéries extra cellulaires.

### IV. APPLICATIONS MEDICALES DU SYSTEME HLA :

Le typage HLA est indiqué pour :

- La sélection donneur- receveur d'organes et de greffes de cellules souches hématopoiétiques,
- En anthropologie pour l'étude des populations,
- Et pour la recherche d'associations ou liaisons avec certaines maladies.

Maladies	Allèles	RR	Maladies	Allèles	RR
Lupus érythémateux systémique	DRB1*0301	20	<b>Spondylarthrite ankylosante</b>	<b>B27</b>	<b>98</b>
Syndrome de Sjögren	DRB1*0301	10	Syndrome de Reiter	B27	30
<b>Dermatopolymyosite</b>	<b>B8, DRB1*0301 DQA1*0501 DQB1*0201</b>	<b>90</b>	Maladie de Behçet	B51	6
Polyarthrite rhumatoïde	DR1 DR4 (SE) DR10 DR14	9	<b>Retinopathie Birdshot</b>	<b>A*2902</b>	<b>98</b>
Syndrome des antiphospholipides	DRB1*04 DRB1*07	5	Maladie de Berger	DQB1*0301	5
<b>Diabète type I</b>	<b>DRB1*03 DRB1*04 DQB1*0302</b>	<b>15</b>	Sclérose de plaques	DRB1*1501 DRB5*0101	5
Maladie cœliaque	DQ2		<b>Narcolepsie</b>	<b>DQB1*0602</b>	<b>98</b>