

## COMPLEXE MAJEUR D'HISTOGOMPATIBILITE

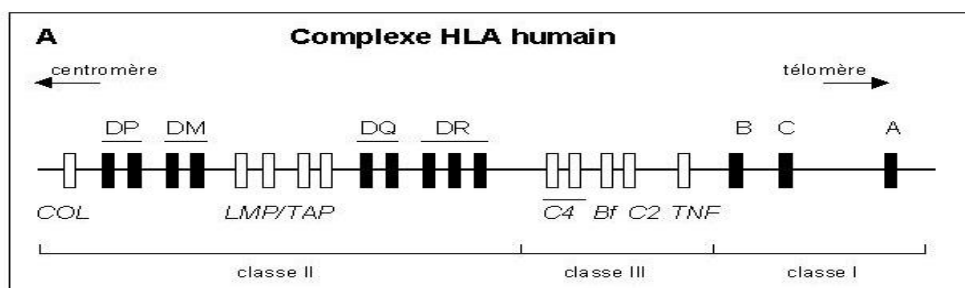
### I - INTRODUCTION :

L'idée de LANDSTEINER en 1931, qu'il existe des analogues de groupes sanguins sur les tissus, a conduit Gorer en 1936 à identifier un groupe d'antigènes responsables de l'allongement de la survie des greffes de peau chez la souris. Ce groupe d'antigènes est appelé le système H2. Les gènes codant pour ces antigènes sont localisés sur une région du génome, sur le chromosome 17. Ce complexe génique est appelé " le complexe majeur d'histocompatibilité " (CMH). Le CMH humain est localisé sur le bras court du chromosome 6 et les antigènes codés par ces gènes sont appelés HLA " Humain leucocyte antigens". Ces derniers sont mis en évidence par J. DAUSSET en 1958. Donc les molécules d'HLA, ce sont des glycoprotéines transmembranaires responsables de rejet de greffes.

### II - DEFINITIONS:

- **GENE** : C'est une séquence d'ADN dont dépendent la transmission et le développement des caractères héréditaires de l'individu.
- **LOCUS** : c'est la position sur le chromosome où se localise un gène.
- **ALLELE** : c'est une variation d'expressions d'un gène à l'intérieur de l'espèce.
- **HAPLOTYPE** : c'est l'ensemble des allèles portés par un chromosome.

**III- CLASSES D'HLA:** On distingue deux classes essentielles de molécules d'HLA selon: la structure biochimique, la localisation de leurs gènes et leurs rôles biologiques et qui sont HLA classe I et HLA classe II. Entre ces deux classes, il existe un nombre de gènes dont la plupart codent pour des protéines jouant un rôle important dans la réponse immunitaire ; ce qui permet à plusieurs auteurs de les nommer HLA classe III.



**A - HLA classe I** : Ce sont les premières molécules découvertes, en agglutinant les cellules sanguines avec des anticorps spécifiques. Actuellement leur détection se fait par une technique sérologique (lymphocytotoxicité) ou par des techniques de biologie moléculaire. Les gènes qui codent pour ces protéines se localisent sur la partie télomérique du bras court du chromosome 6.

**a-STRUCTURE** : La molécule d'HLA classe I est constituée principalement de la chaîne lourde alpha. C'est une glycoprotéine transmembranaire de 45kd et de 345 aa environ. Elle est associée d'une façon non covalente à un polypeptide de 99 aa et de 12 kd qui est codé par un gène localisé sur le chromosome 15 : la  $\beta$ 2 micro globuline (B2M). Ce polypeptide est nécessaire à l'expression de la chaîne lourde Alpha. Les cellules qui ne le produisent pas, ne peuvent pas exprimer les molécules l'HLA I (exemple : cellule DAUDI). La chaîne lourde comporte trois parties ; la partie extracellulaire est constituée de 273 aa. La

partie transmembranaire est hydrophobe et hélicoïdale de 26aa. La partie intra cytoplasmique est de 30 à 35 aa.

La partie extra-membranaire comporte trois domaines  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ . Le domaine  $\alpha 3$  est homologue aux domaines constants des immunoglobulines. Il s'associe à la B2M et interagit avec la molécule CD8. Les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  portent les séquences variables responsables de spécificités alléliques. Ils constituent la niche où se loge le peptide antigénique à présenter.

**b- PRODUITS D'HLA CLASSE I:** il existe trois molécules principales d'HLA I dites classiques (HLA A, HLAB et HLA C). Elles sont codées par des gènes différents localisés sur la même région sur le chromosome 6. Une autre catégorie de molécules HLA I dites non classiques ayant la même structure et la même localisation chromosomique que les classiques mais elles n'ont pas la même distribution tissulaire (HLA E, F, G, H). Toutes ces molécules ont le même modèle structural. Les molécules d'HLA I classiques se caractérisent par leur polymorphisme qui est à base de la diversité phénotypique observée et qui est portée sur les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ . Ces molécules ont des déterminants privés qui les définissent et des déterminants publics responsables de réactions croisées. Le nombre d'allèles possible pour chaque locus est très élevé. Si l'on ne retient que les spécificités définies sérologiquement, individualise 20 allèles d'HLA A, 40 allèles d'HLA B et 10 allèles d'HLA C, soit 8 X 1000 haplotypes distincts théoriquement.

**c- GENETIQUE :** La région du CMH I s'étend sur 1500 Kb environ. Chaque gène de cette région (HLA A, B, C, E, F, G, H) est constitué de 7 exons et code pour la chaîne lourde  $\alpha$ .

Chaque gène s'exprime différemment chez les individus de même espèce "polymorphisme". Chaque individu ne peut exprimer que deux allèles au maximum. La transmission génétique est codominante et en bloc (haplotype).

**d- DISTRIBUTION :** Les molécules d'HLA I sont exprimées par toutes les cellules sanguines granulocytes, monocytes, lymphocytes, plaquettes sauf les hématies ; et par tous les tissus sauf (Os, spermatozoïde, et le cartilage). Ces molécules se trouvent aussi forme soluble dans le sang et dans les liquides biologiques. L'expression de ces molécules est augmentée par certaines cytokines (IFN, IL1, IL4 ...).

**e- ROLES BIOLOGIQUES:** ces molécules possèdent plusieurs rôles importants dans l'homéostasie et le fonctionnement du système immunitaire, parmi ces on peut énumérer : (1) La présentation de l'antigène aux lymphocytes TCD8+. (2) La sélection positive et sélection négative de lymphocytes T CD8+ dans le thymus. (3) La régulation de la fonction des natural killer. (4) La compatibilité fœto-maternelle.

**f- DETECTION:** la détermination de ces molécules se fait par la technique sérologique (lymphocytotoxicité) ou par les techniques de biologie moléculaire.

**B - HLA classe II (HLA D):** les molécules de cette classe ont été découvertes par la technique de stimulation lymphocytaire mutuelle *in vitro* (réaction lymphocytaire mixte) (MLR). Les gènes codant pour ces molécules se localisent la même région dans la partie centromérique du chromosome 6. Cette région comporte trois sous régions principales : HLA DR, HLA DP, HLA DQ. Les molécules d'HLA D peuvent être déterminées par la technique sérologique.

**a - STRUCTURE :** La molécule d'HLA II est un hétéro-dimère transmembranaire, constituée de 2 chaînes glycoprotéiques : chaîne lourde alpha (30-34Kd) et une chaîne légère Bêta (26 - 29 K). Elles sont codées par des gènes distincts, localisés sur la région centromérique du bras court du Chromosome 6. Les deux chaînes Alpha et Bêta ont le même modèle structural. La partie extracellulaire est formée de 196 aa environ et constituée de deux domaines ( $\alpha 1 / \alpha 2$  et  $\beta 1 / \beta 2$ ). La partie transmembranaire est formée de 30 aa environ et la partie intra cytoplasmique est formée de 10 à environ. Les molécules d'HLA II exigent à leur transport cytoplasmique une autre protéine codée par le chromosome 5, appelée la chaîne Li. Elle se détache du complexe des molécules d'HLA dans le phagosome avant leur expression membranaire.

**b- PRODUITS D'HLA CLASSE II:** La région d'HLA classe II code pour trois molécules principales (HLA DR, HLA DP et HLA DQ). Chacune est constituée de deux chaînes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) ayant le même modèle structural. Les domaines  $\alpha 2$  et  $\beta 2$  sont constants ; par contre les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  sont

variables, c'est à dire, portent le polymorphisme ; sauf pour HLA DR la chaîne  $\alpha$  est constante et le polymorphisme n'est porté que sur le domaine B1. Le domaine  $\beta$ 2 interagit avec la molécule CD4. Les allèles décrits chez les individus sont : 18 allèles pour HLA DR, 9 allèles pour HLA DQ et 6 allèles pour HLA DP.

**c- GENETIQUE:** La région codant pour les molécules d'HLA classe II s'étend sur une partie 1000 kb environ. Le locus DP a deux gènes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) Le locus DQ a deux gènes aussi ( $\alpha$  et  $\beta$ ) mais le locus DR a un seul gène  $\alpha$  et un seul gène  $\beta$ 1 responsable de la spécificité DR. Selon l'haplotype on trouve d'autres gènes  $\beta$  responsables d'autres spécificités en s'exprimant selon l'haplotype. Ces gènes s'associent toujours à la première chaîne  $\alpha$ . Le gène  $\beta$ 5 code la spécificité DR51 et s'associe avec (DR 15, DR16). le gène DR  $\beta$ 3code pour la spécificité HLA DR 52 et s'associe avec (DR3, DR 11, DR 12, DR 13 et DR14) et le gène DR  $\beta$ 4 code pour spécificité HLA DR 53et s'associe avec (DR 4,DR 7 et DR9) . La transmission est codonnante et en bloc. Chaque individu ne peut exprimer que deux allèles d'un locus donné.

**d- REPARTITION :** L'expression de molécules d'HLA II est restreinte aux cellules présentatrices d'antigènes qui sont dérivées dans la plupart des cas du monocyte sanguin. Les lymphocytes B et les lymphocytes T activée expriment les molécules d'HLA II .Cette expression est augmentée par (IFN, TNF, IL4).

**e- ROLES BIOLOGIQUES :**

La Présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4.

La Sélection positive et sélection négative de lymphocytes T CD4+ dans le thymus.

**f- DETECTION:**

- Reaction lymphocytaire mixte.
- PCR.
- Sérologie pour HLA DR.

**IV / APPLICATION DU SYSTÈME HLA :**

- Transplantation.
- Exclusion de paternité.
- Transfusion sanguine.
- Anthropologie.

**V- HLA et MALADIES :** il existe chez l'homme une corrélation entre la susceptibilité à certaines maladies et certains haplotypes d'HLA. Exemple : plus de 70% des malades atteints d'une spondylarthrite ankylosante ayant HLA B27.

**VI - CONCLUSION :** Les molécules d'HLA sont des molécules transmembranaires, exprimées par plusieurs cellules et tissus dont le rôle biologique essentiel est la sélection positive et la sélection négative de lymphocytes T dans le thymus ainsi la présentation des antigènes à ces lymphocytes T.