

Complexe majeur d'histocompatibilité

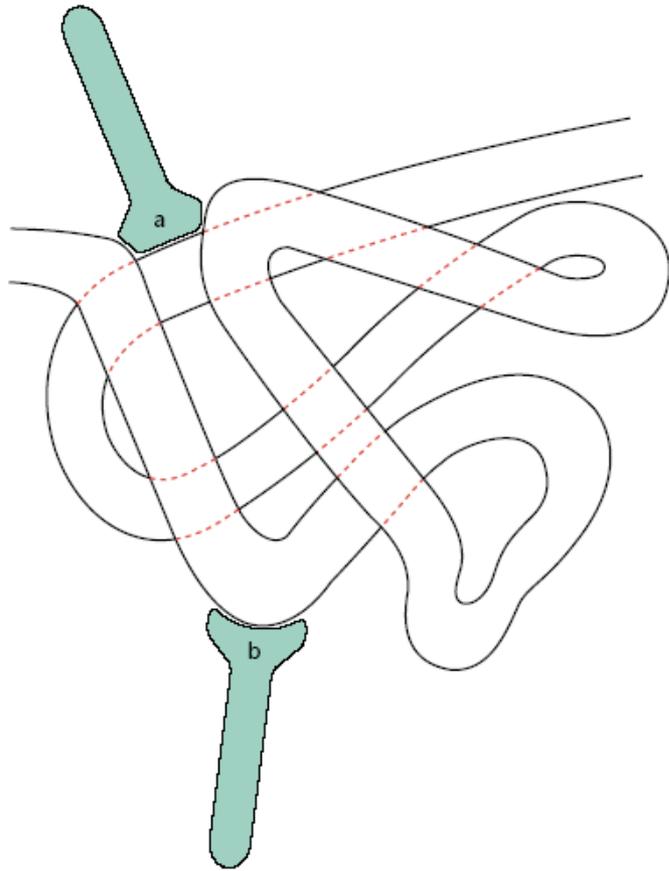
Luc Mouthon

Pôle de Médecine Interne, Centre de référence pour les vascularites
nécrosantes et la sclérodermie systémique, hôpital Cochin, Assistance
publique-Hôpitaux de Paris, Paris

Université Paris Descartes, Inserm U1016, Institut Cochin, Paris

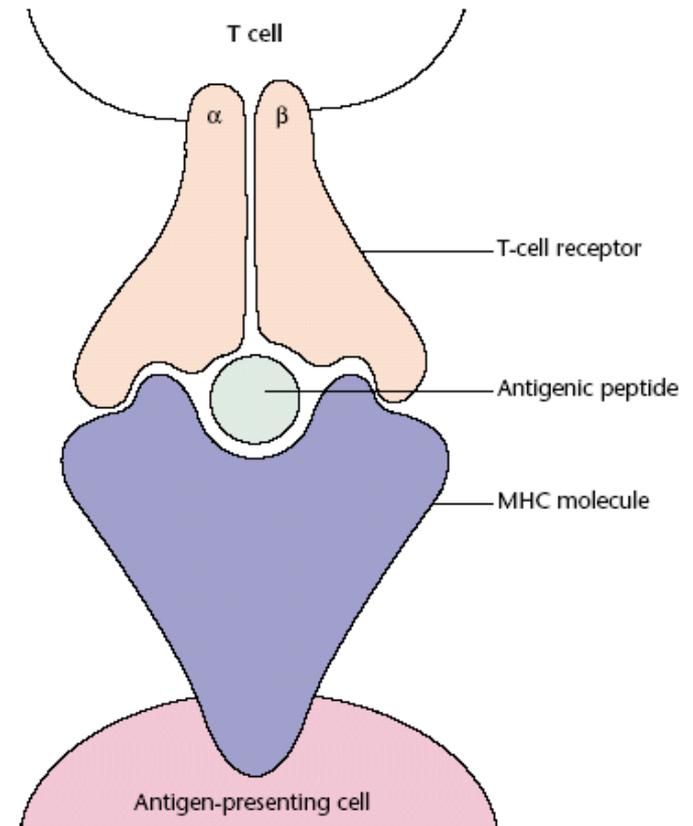


Reconnaissance antigénique



- *Lymphocytes B (anticorps et BCR)* : reconnaissance de macromolécules ou de petites substances, solubles ou associées à la surface cellulaire.

- *Lymphocytes T (TCR)* : reconnaissance de peptides présentés par des molécules spécialisées : le CMH.



CMH

- *Complexe Majeur d'Histocompatibilité*
Dénomination générique
- *Human Leukocyte Antigen - HLA*
Antigènes leucocytaires humains
- *H-2*
CMH murin

CMH

- Complexe : > 200 gènes codant pour des produits très divers.
- Majeur : les produits sont à l'origine de différences allogéniques importantes entre individus de la même espèce.
- Histocompatibilité : à l'origine de phénomènes de rejet de greffe entre sujets incompatibles

Présentation Antigénique

- **Classe I**
 - Ubiquitaires
 - Présentent des peptides propres à la cellule (ou viraux), appelés antigènes endogènes
- **Non-classiques** Présentent un spectre d'Ags plus varié, lipidiques et glucidiques
- **Classe II**
 - Expression constitutive par une famille de cellules appelées « Cellules Présentatrices de l'Antigène » (Cellules dendritiques, Lymphocytes B, Macrophages)
 - Présentent majoritairement des Ags extracellulaires (Bactéries, Parasites, Cellules infectées)

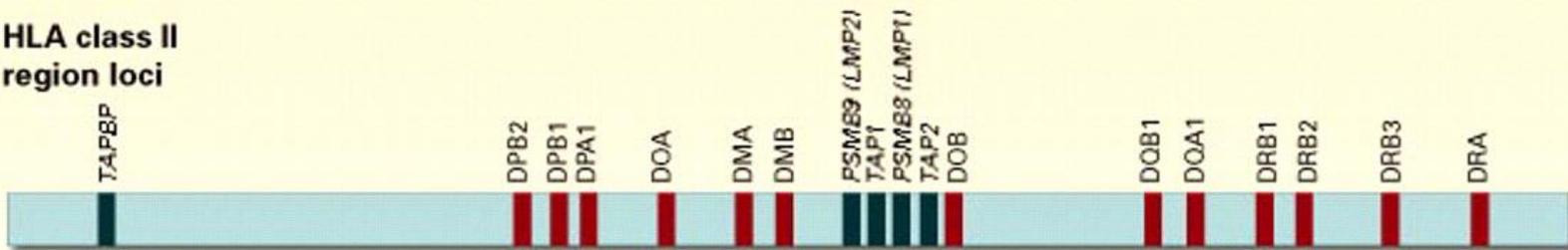
Chromosome 6



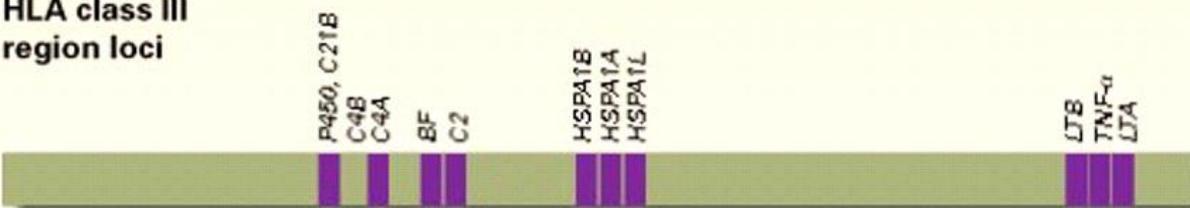
Regions



HLA class II region loci



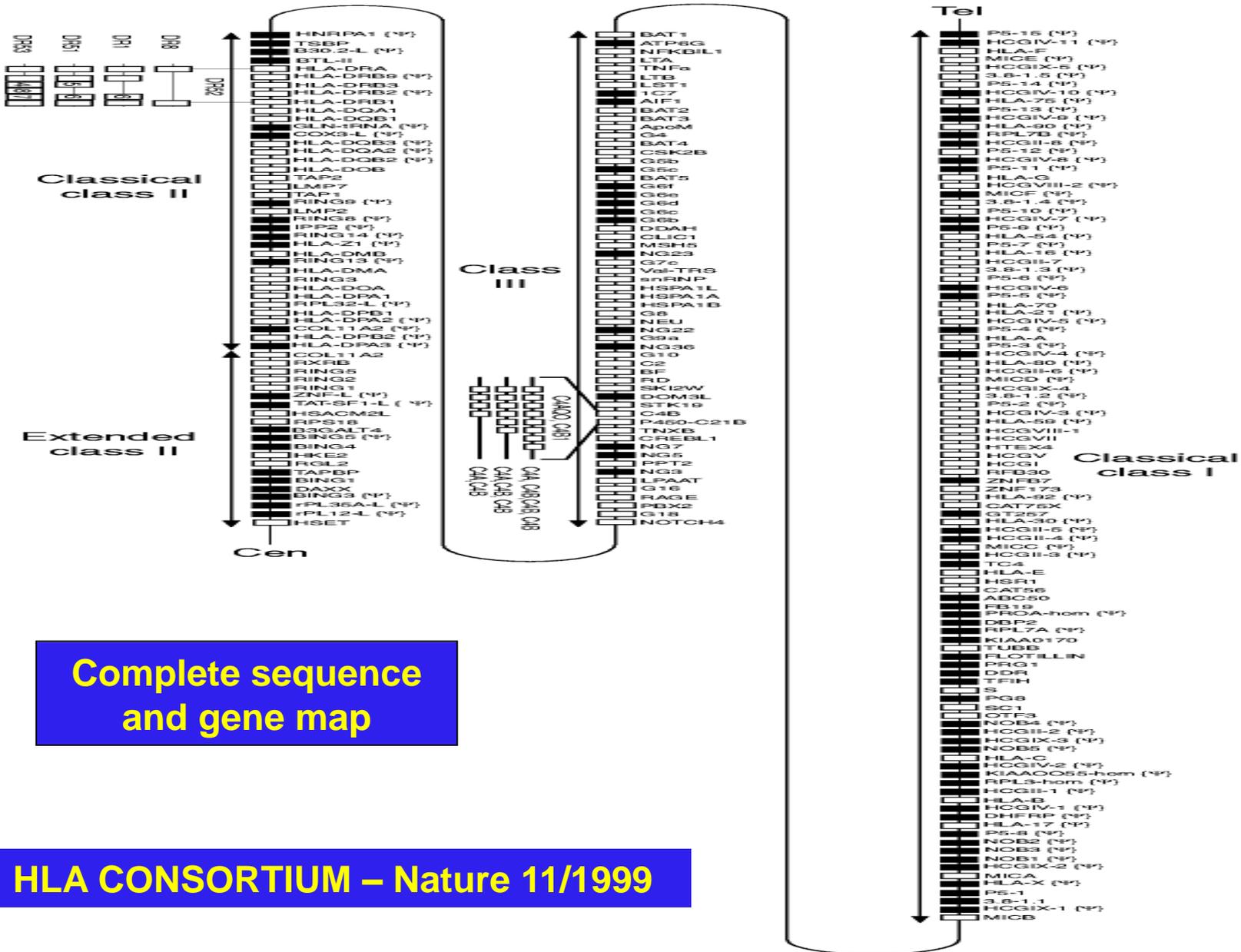
HLA class III region loci



HLA class I region loci



MHC / HLA

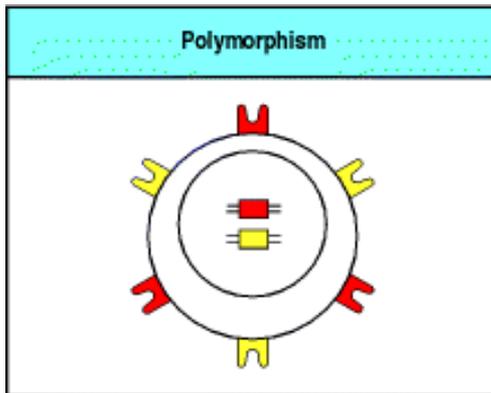


Complete sequence
and gene map

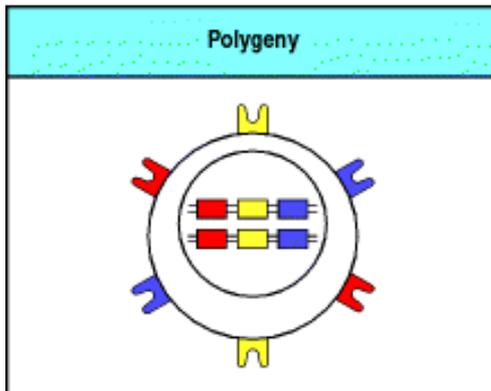
HLA CONSORTIUM – Nature 11/1999

HLA : caractéristiques

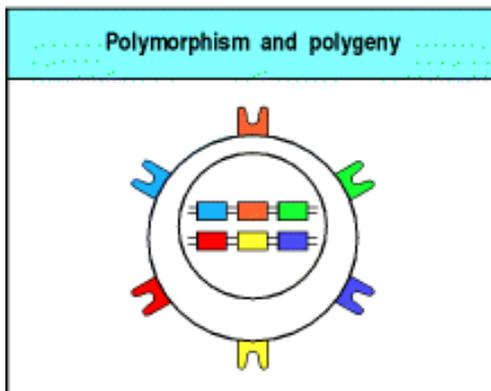
- **Variabilité** : Degré de différence entre deux gènes du même locus => Allèles.
 - support du polymorphisme (mais ne le définit pas).
- **Polymorphisme** : un grand nombre de formes alléliques à chaque locus.
 - se définit au niveau d'une population.
 - locus polymorphe = au moins deux allèles d'une fréquence > 1%.
- Transmission en **Haplotypes** : liaison étroite entre les différents gènes HLA.
- **Codominance** : les deux allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés.
 - augmentation du nombre de molécules du CMH différentes susceptibles de présenter des peptides aux lymphocytes T.



- **Polymorphisme** : un grand nombre de formes alléliques pour chaque locus

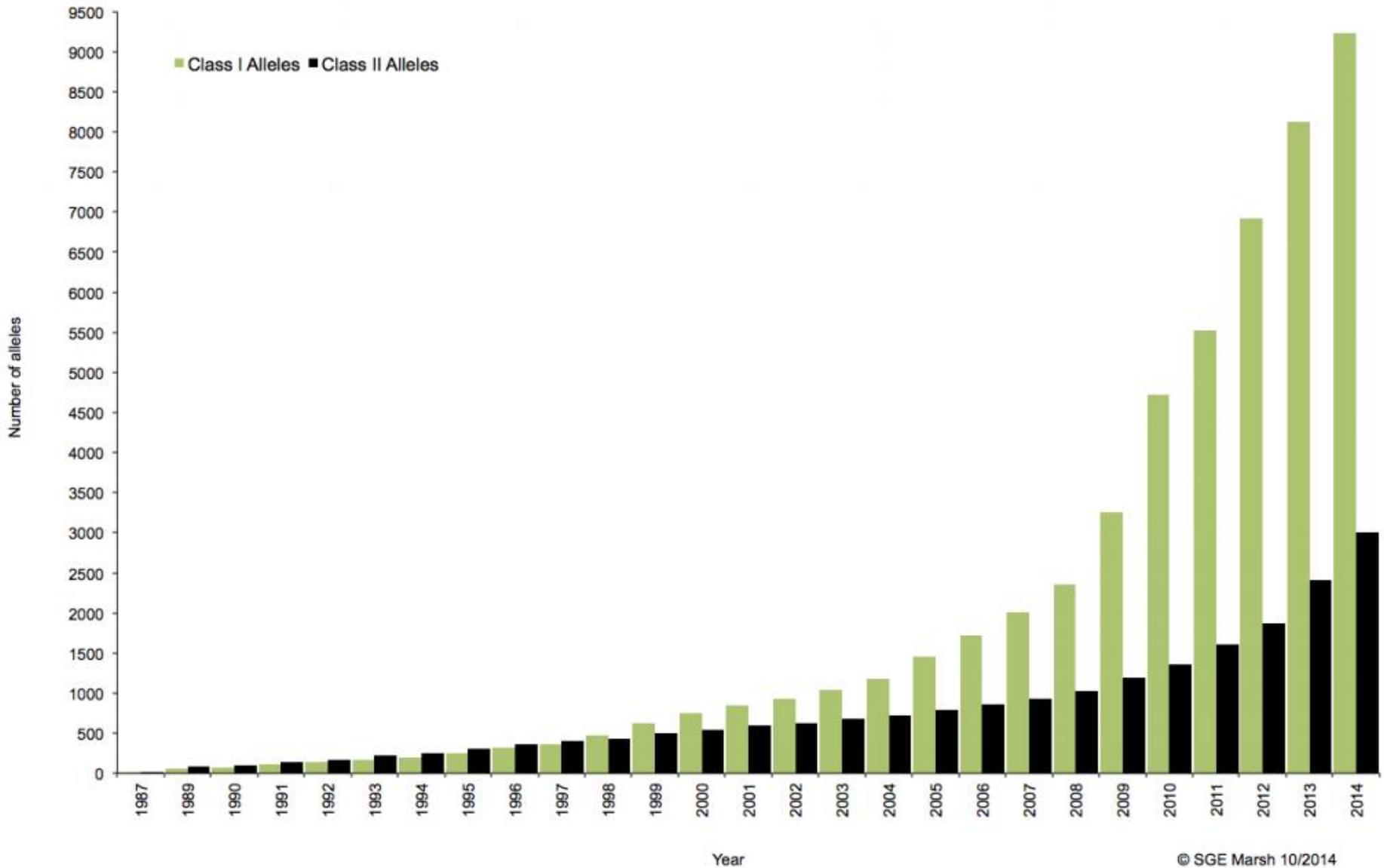


- **Polygénie** : présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires.



- **Polymorphisme et Polygénie** produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale

Polymorphisme des molécules HLA

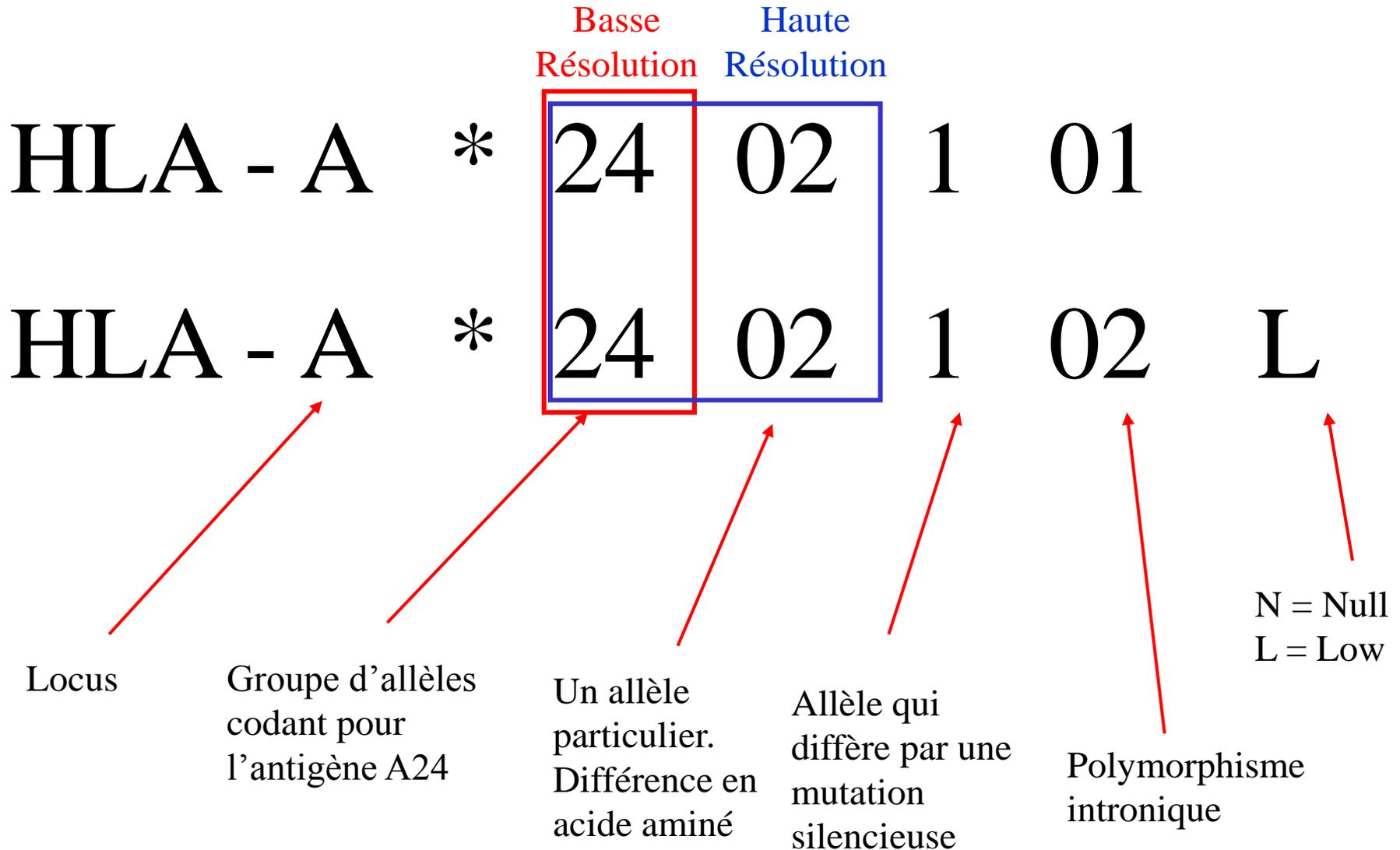


Gene complexity at the MHC locus in man

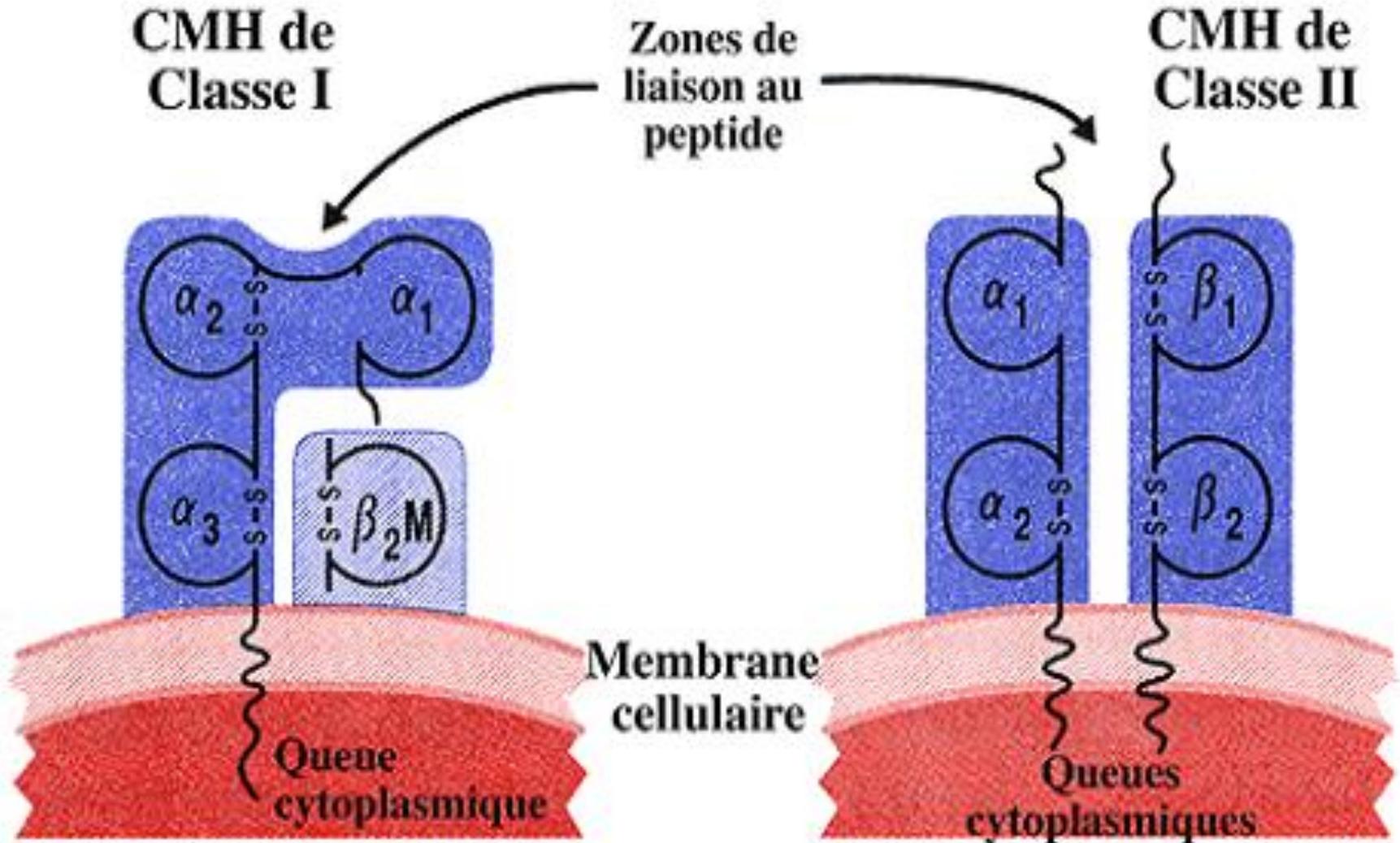
Class I		Class II			
gene	alleles	gene	A alleles	B alleles	A x B
HLA-A	1,519	DR	3	966	2,898
HLA-B	2,069	DQ	35	144	5,040
HLA-C	1,016	DP	28	145	4,060
HLA-E	10	DM	4	7	28
HLA-F	22	DO	12	9	108
HLA-G	46				

data from the European Bioinformatics Institute (EBI) server
(<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>)

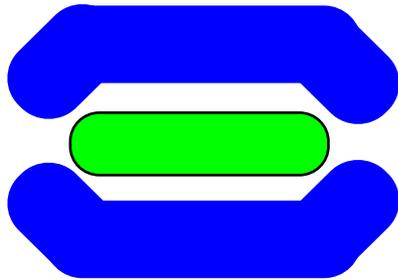
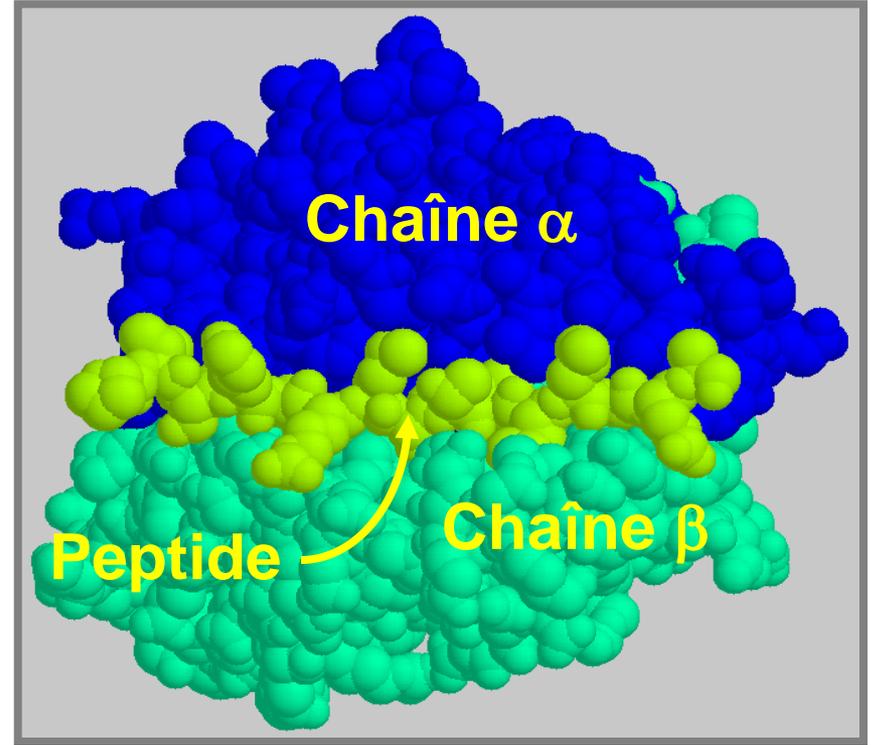
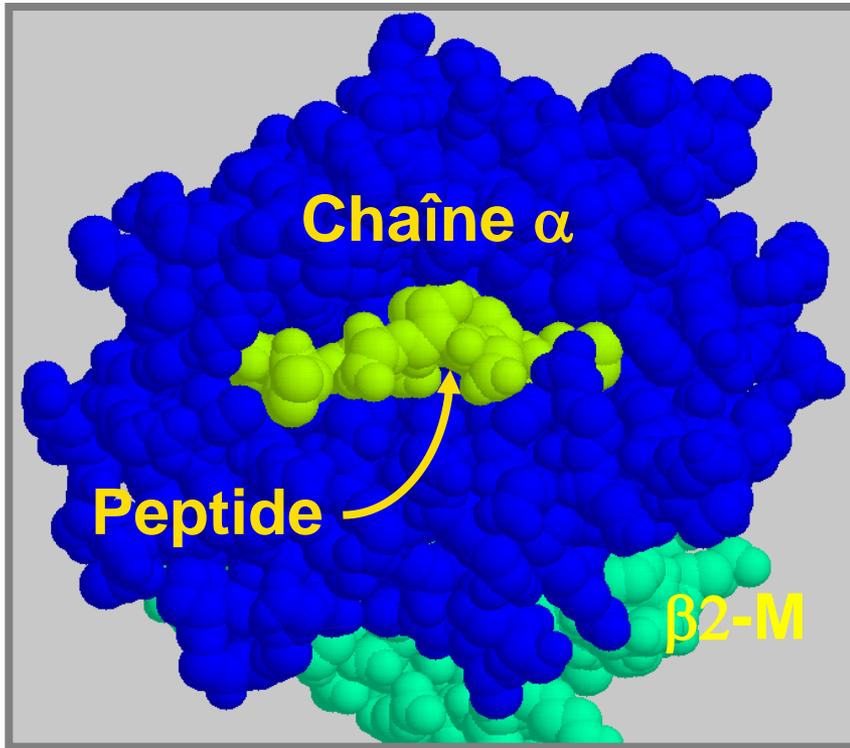
HLA : nomenclature



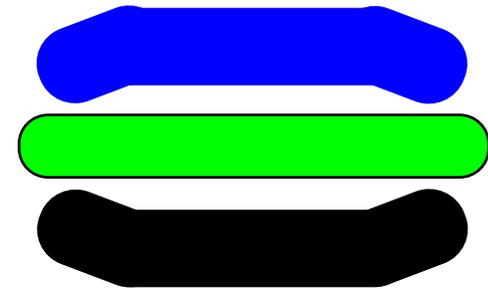
Structures du CMH de classe I et de classe II



Géométrie de la cavité présentatrice



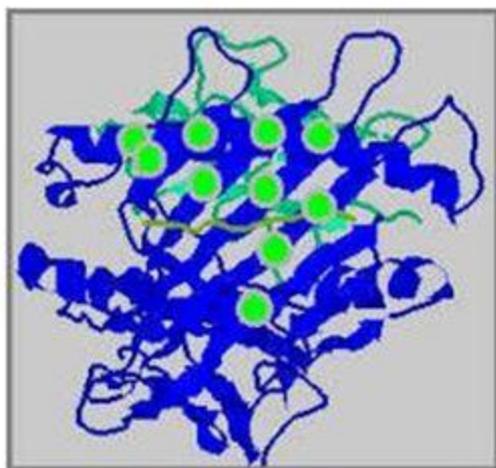
CMH de classe I fixe des peptides de **8-10** acides aminés



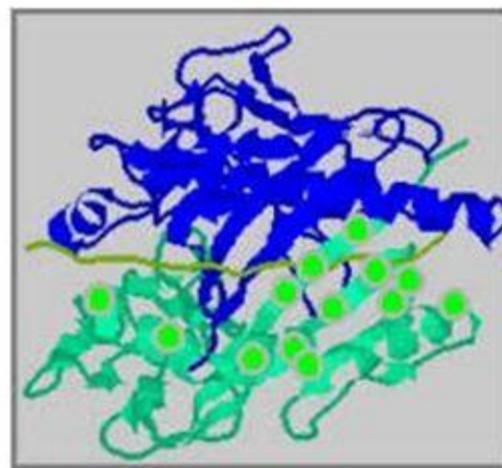
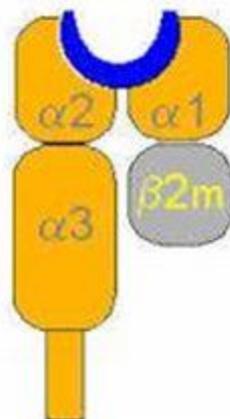
CMH de classe II fixe des peptides **>13** acides aminés

Polymorphisme

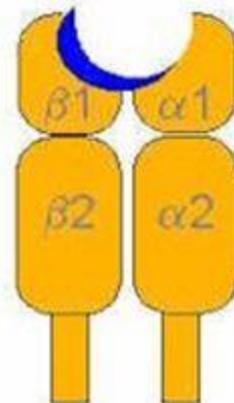
- Le polymorphisme des molécules HLA-I et II est principalement localisé au niveau du site de liaison au peptide :



Classe I



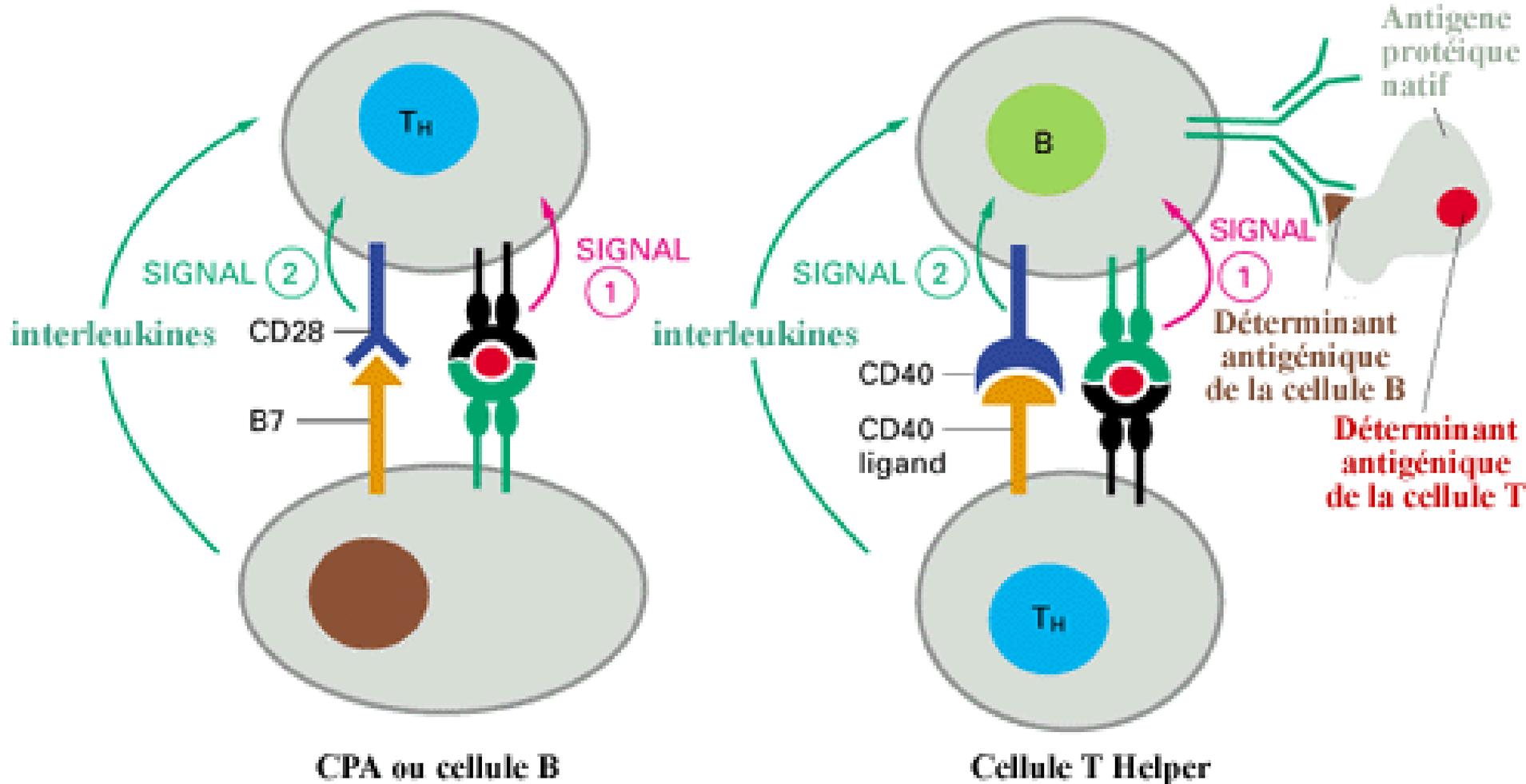
Classe II
(HLA-DR)



Présentation de l'antigène

Cellule T Helper

Cellule B



Caractéristiques de la présentation antigénique

- Chaque molécule du CMH ne présente qu'un peptide à la fois
 - Un lymphocyte T ne répond qu'à un seul complexe CMH/peptide.
- Dissociation lente du complexe CMH/peptide
 - Présentation antigénique suffisamment longue pour activer les lymphocytes T.

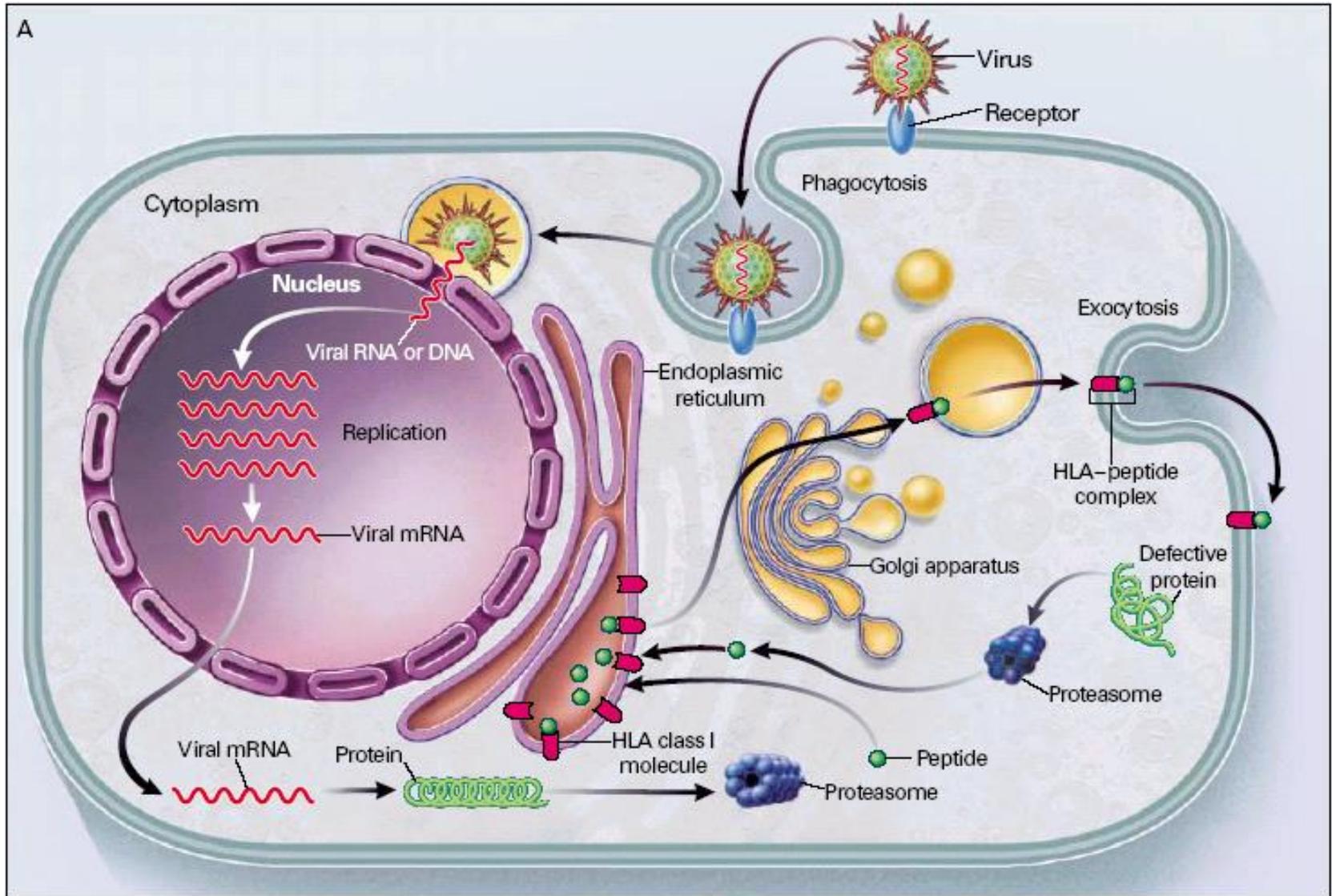
Signification physiologique

- **Restriction par le CMH** : Les molécules du CMH ne présentent que des antigènes contenus dans les cellules
 - => antigènes du Soi
 - => pathogènes phagocytés ou intracellulaires

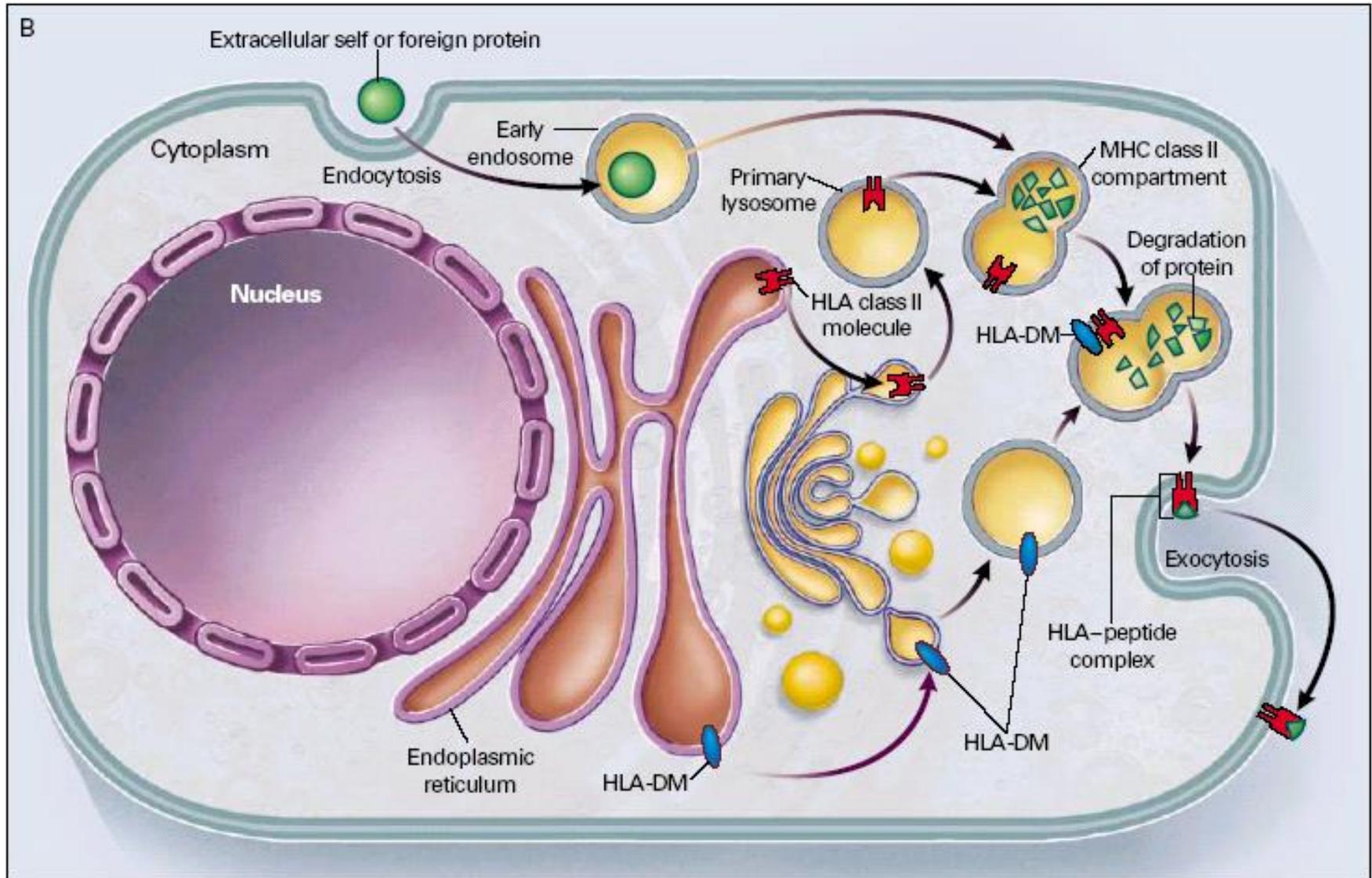
Signification physiologique

- **Séparation des voies d'apprêtement** : Le système immunitaire répond aux microbes intracellulaires et extracellulaires par les défenses les plus efficaces
 - => Présentation **classe II** pour l'activation des **CD4** contre les microbes **extracellulaires**
 - => production de **cytokines** par le **CD4**
puis activation des **macrophages**, des **lymphocytes B**, etc...
 - => Présentation **classe I** pour l'activation des **CD8** contre les microbes **intracellulaires**
 - => activation de la **fonction cytotoxique** des **lymphocytes T CD8**

Apprêtement des antigènes pour une fixation sur les molécules HLA de classe I



Apprêtement des antigènes pour une fixation sur les molécules HLA de classe II



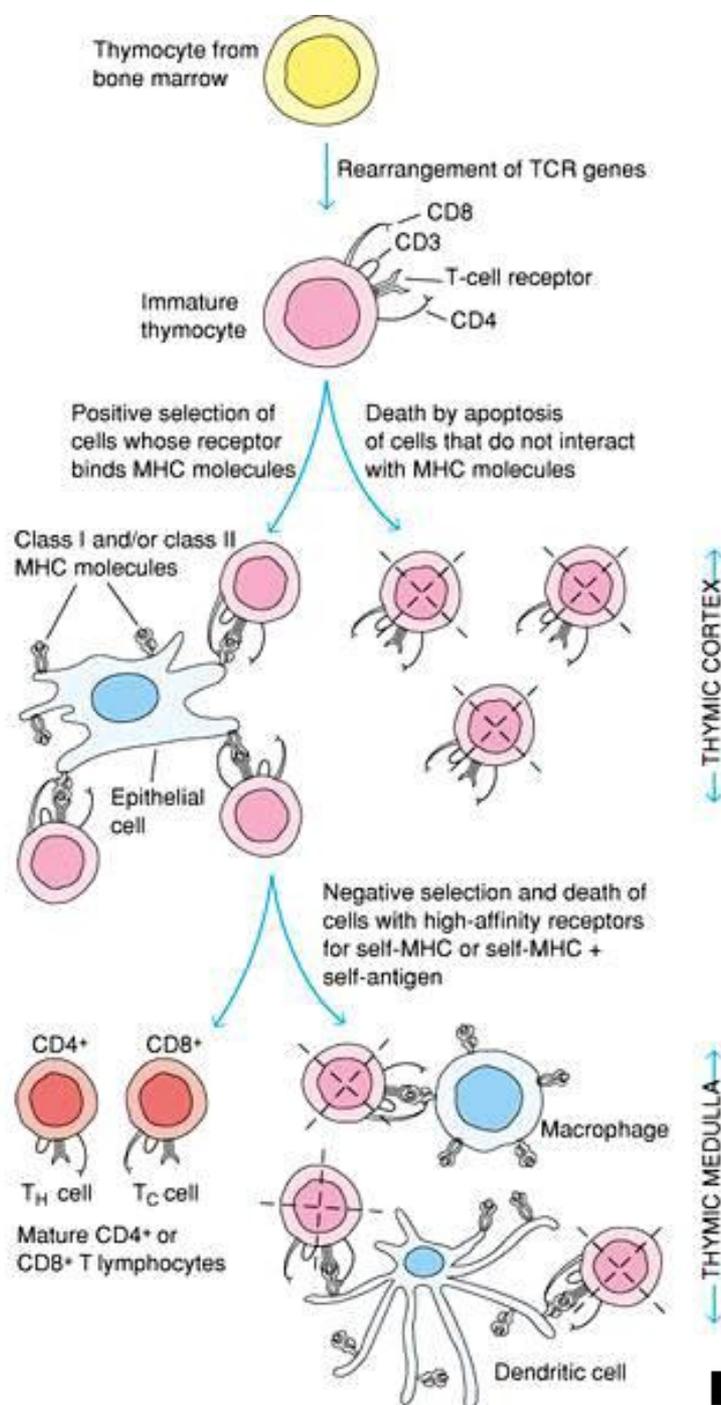
Fonctions du CMH

- **Sélection Thymique**
- **Réponse immunitaire adaptative :**
reconnaître et éliminer le non-Soi
 - Réponse cellulaire **cytotoxique (CD8)** : CMH de **classe I** et peptide antigénique.
 - Réponse cellulaire **auxiliaire (CD4)** : CMH de **classe II** et peptide antigénique.
- **Immuno-Surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)**
- **Situations allogéniques :**
 - greffes d'organes
 - greffes de moelle

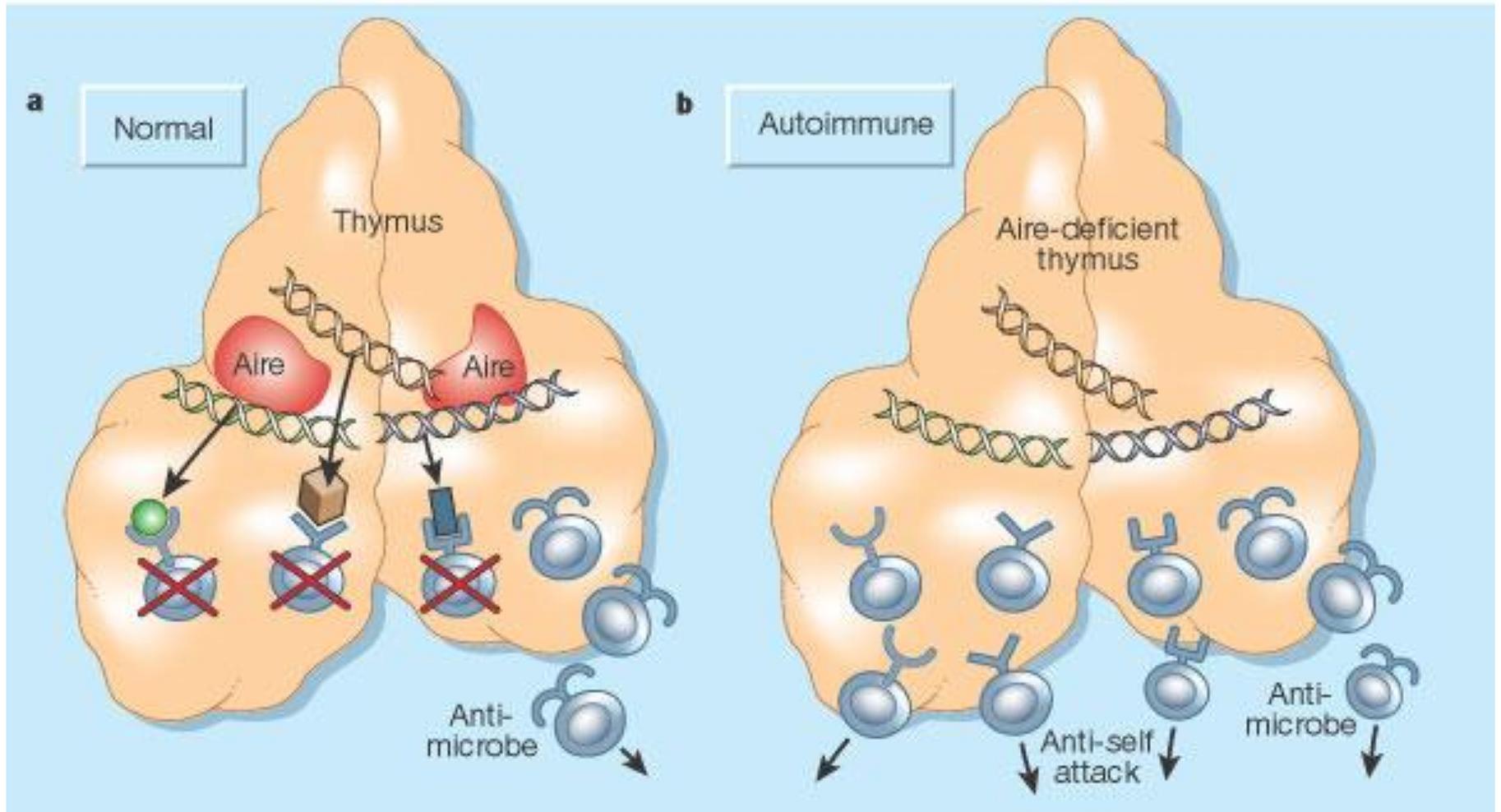
Sélection Thymique

La **reconnaissance du Soi** conditionne **l'éducation** des thymocytes à plusieurs niveaux :

- Sélection négative : pour éliminer les cellules T autoréactives.
- Sélection positive : pour garder les cellules T capables de reconnaître le CMH du Soi.
- Détermination du phénotype CD4⁺ ou CD8⁺.



APECED



Déficit en AIRE : APECED

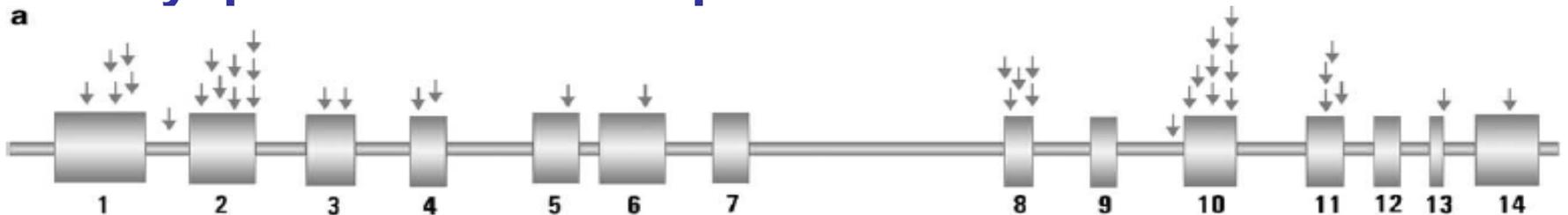
Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy

Autosomique récessive:

- Candidose cutanéomuqueuse (5 ans)
- Hypoparathyroïdie (<10 ans)
- Maladie d'Addison (<15 ans)

Autres manifestations autoimmunes

- Hypothyroïdie, hypogonadisme, DID, hépatite, maladie de Biermer, vitiligo, alopecie, CBP, dysplasie ectodermique.



Mutation gène codant pour la protéine AIRE (régulateur de l'autoimmunité, rôle majeur dans l'induction de la tolérance centrale).

HLA et maladies

Distinction entre **association** et **liaison**

- *Association* : Dans une population de sujets non apparentés association entre un marqueur HLA (allèle) et une pathologie
- *Liaison* : Le gène de la maladie est dans la région HLA. Suppose des études familiales.

Liaison : maladie génétique liée à HLA.

- Le gène de la maladie est dans la région HLA.
- Maladie monogéniques (hémochromatose, déficit en 21 OH) ou multigéniques.

HLA et maladies

Association : augmentation de fréquence d'un allèle HLA chez les malades par rapport à une population témoin.

Mesure du risque relatif (RR) :

$$RR = \frac{f_m \times (1 - f_t)}{f_t \times (1 - f_m)}$$

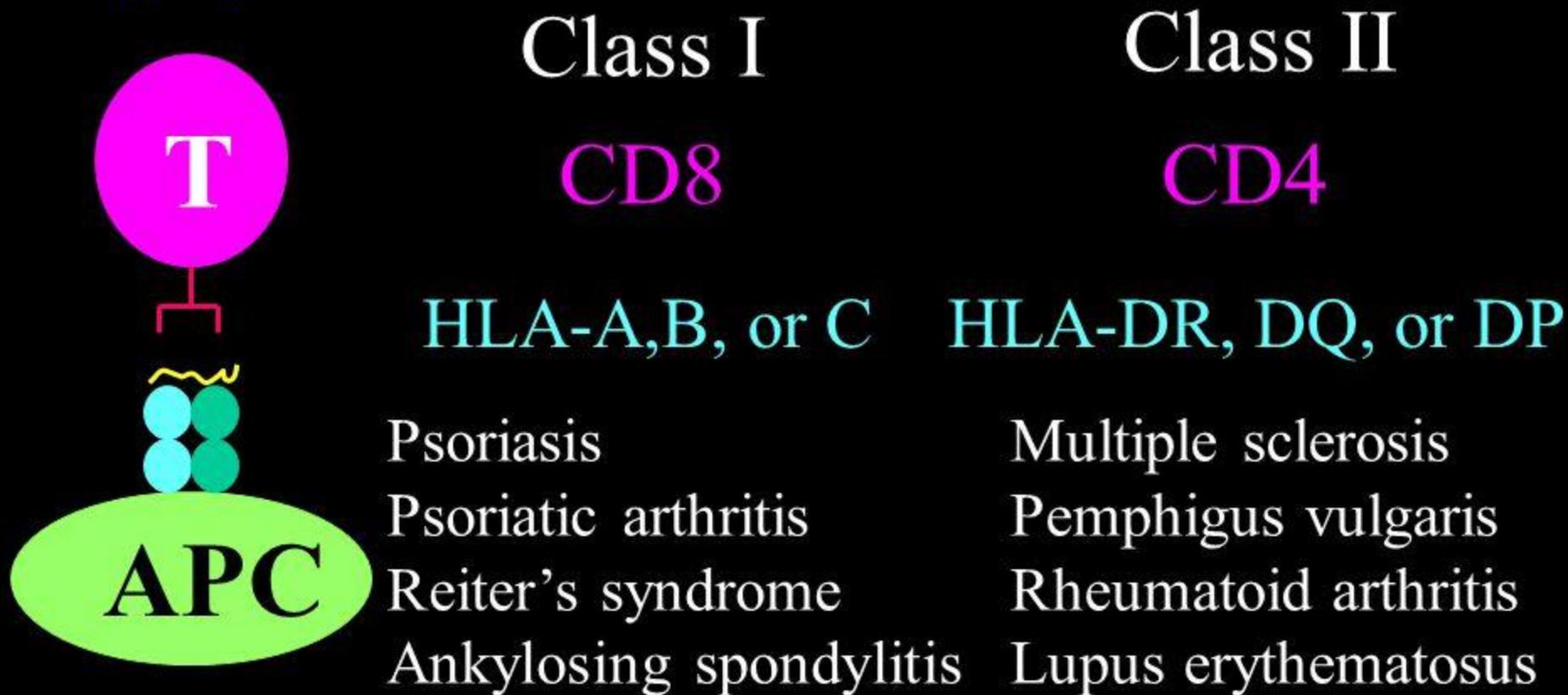
f_m = fréquence de l'allèle chez les malades

f_t = fréquence de l'allèle dans la population témoin

Si $RR \geq 1$ = susceptibilité

Si RR compris entre 0 et 1 = protection

Autoimmune diseases: classification according to the class of the susceptibility MHC allotype and lineage of autoantigen specific T-cells mediating injury



BIRDSHOT CHORIORETINOPATHY/ BSR

Bilateral, women, middle age, guarded prognosis
Remissions- exacerbations

HLA-A29 (HIGHEST RR of any disease~200x)

A29.2/ S-antigen/ CD8+/ Choroid + ret. vessels

