COURS 4

Immunogénétique M1

Support de cours

Pr Boudjema A
Faculté SNV USTO-MB

Année 2018-19

EXEMPLE D’ÉTUDE D’ASSOCIATION

Etude immunogénétique du diabète de type 1 (DT1)

- Destruction des cellules β des îlots de Langerhans (phase pré-diabète).

- Traitement de substitution d'insuline exogène.

-L'incidence à Oran est de 4.4 ± 1.9/100 000 (Bessaoud K, 1990).

- La transmission du DT1 est non-mendélienne

- Hérédité polygénique.

- La susceptibilité apportée par 2 régions majeures : Insulin Dependent diabetes Mellitus, **IDDM1** et **IDDM2**.

Inherited Susceptibility Loci

LOCUS	CHROMOSOME	CANDIDATE GENES or MICROSATELLITES
IDDM1	6p21	HLA-DQ\DR
IDDM2	11p15	*INS* VNTR
IDDM3	15q26	D15s107
IDDM4	11q13	*MDU1, ZFM1, RT6, FADD/MORT1, LRP5*
IDDM5	6q24-27	*ESR, MnSOD*
IDDM6	18q12-q21	D18s487, D18s64, JK (Kidd locus)
IDDM7	2q31	D2s152, *IL-1, NEUROD, GALNT3*
IDDM8	6q25-27	D6s264, D6s446, D6s281
IDDM9	3q21-25	D3s1303
IDDM10	10p11-q11	D10s193, D10s208, D10s588
IDDM11	14q24.3-q31	D14s67
IDDM12	2q33	*CTLA-4, CD28*
IDDM13	2q34	D2s137, D2s164, *IGFBP2, IGFBP5*
IDDM14	?	NCBI # 3413
IDDM15	6q21	D6s283, D6s434, D6s1580
IDDM16	?	NCBI # 3415
IDDM17	10q25	D10s1750-D10s1773
OTHERS		

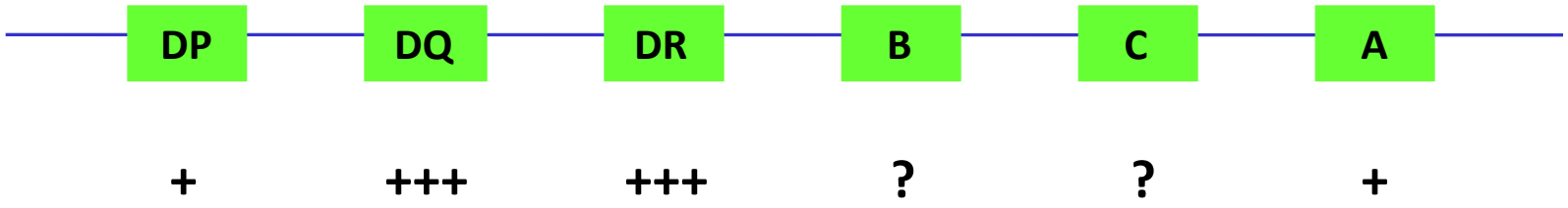
IDDM1

Overall incidence = 1/300

HLA type	Risk
DR3	↑
DR4	↑
DR3/DR4	↑↑↑
DR2	↓

Incidence for DR3/DR4 (DQB1*0302) = 1/15

WHICH HLA LOCI ARE INVOLVED?



Diabetes Risk by HLA

DQ and DR Haplotypes

RISK	DRB1		DQA1	DQB1
HIGH	0401,0405,0402	(DR4)	0301	0302
	0301	(DR3)	0501	0201
	0801		0401	0402
MODERATE	0401		0301	0301
	0401		0301	0303
	0403		0301	0302
	0101		0101	0501
	1601		0102	0502
LOW	1101		0501	0301
PROTECTIVE	1501	(DR2)	0102	0602
	0701		0201	0303
	1401		0101	0503

-Études ont révélé que la susceptibilité est due :

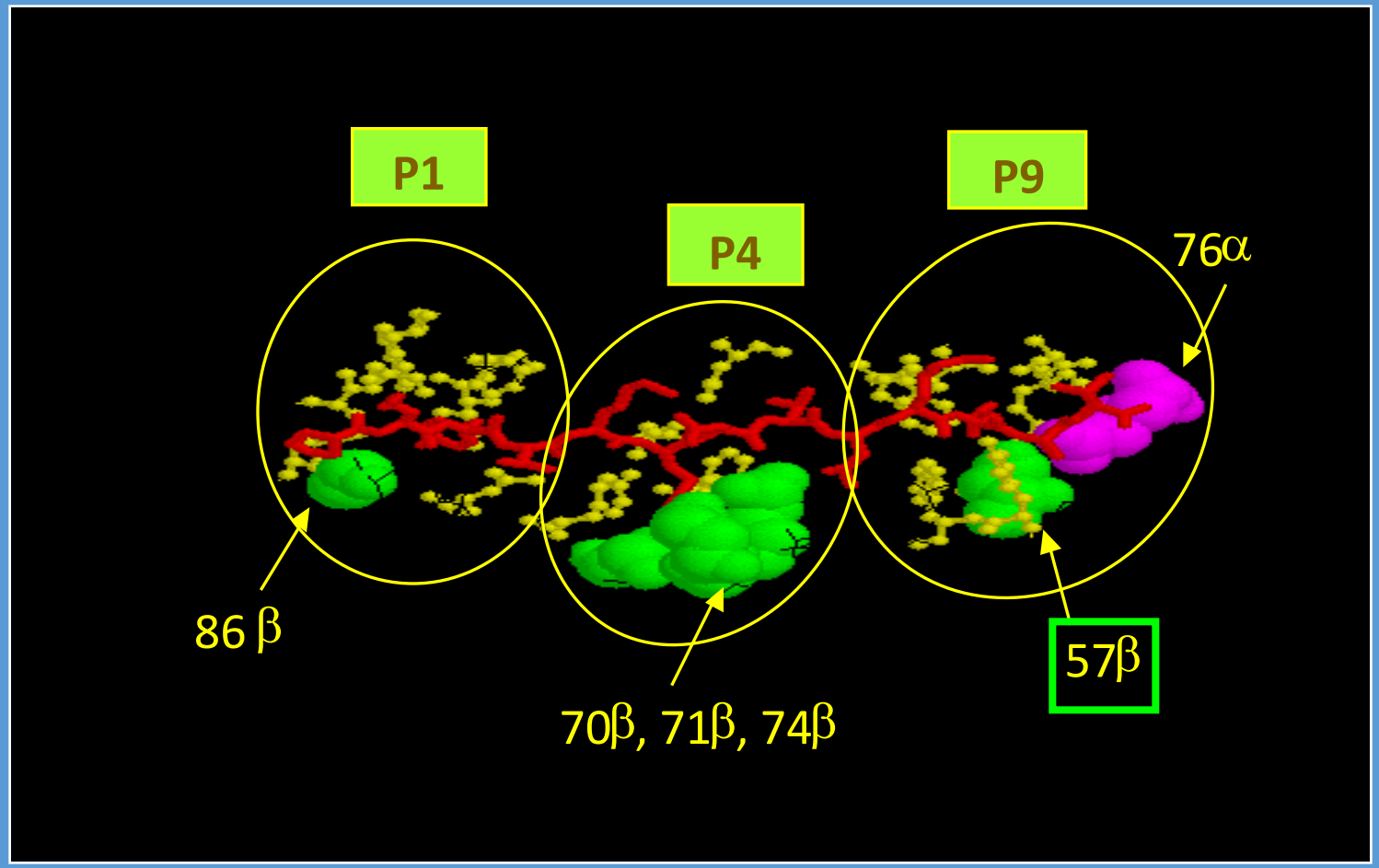
•DRB1*03-DQA1*0501-DQB1*0201 et DR4-DQA1*0301-DQB1*0302.

-Le séquençage des allèles de susceptibilité a montré :

l'Asp57^{-} sur la chaîne DQb (ala, val ou ser) et Arg52+ sur la chaîne DQa (Todd, 87 ; Khalil, 90).

Haplotypes DQA1 – DQB1 associés au DID (Work shop HLA, 1996).

Haplotype DR-DQ.	DQA1.	DQB1.	Résidu en 57 DQβ	Implication dans le DID.
DR3 – DQ2	0501	0201	Ala	**Susceptible**
DR4 - DQ8	0301	0302	Ala	**Susceptible**
DR16 – DQ5	0102	0502	Ser	Neutre
DR4 – DQ4	0401	0401	Asp	Neutre
DR8 – DQ4	0401	0402	Asp	Neutre
DR5 – DQ7	0501	0301	Asp	Neutre
DR4 – DQ7	0301	0301	Asp	Neutre
DR15 – DQ6	0102	0602	Asp	**Protecteur**
DR13 – DQB6	0103	0603	Asp	**Protecteur**



- Les hétérodimères de susceptibilité portent au niveau des poches (P1) et (P4) composées d'acides aminés chargés électriquement,
- Sur la poche (P9) des acides aminés de petite taille et neutres avec absence d'Asp en position 57.