Génétique moléculaire du système HLA

D'après Immunobiology 6ème edition
(Garland Science 2005)

- ***I- INTRODUCTION***

- Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), **HLA** chez l'Homme " Humain Leucocyte Antigen ".
- Découvert par J Dausset en 1958.

- La première spécificité connu est HLA-A2.
- Les antigènes HLA se trouvent sur toutes les cellules nucléées de l'organisme.
- Le système HLA a un rôle central dans les réactions immunitaires.

- II- Structures des molécules HLA

CMH I

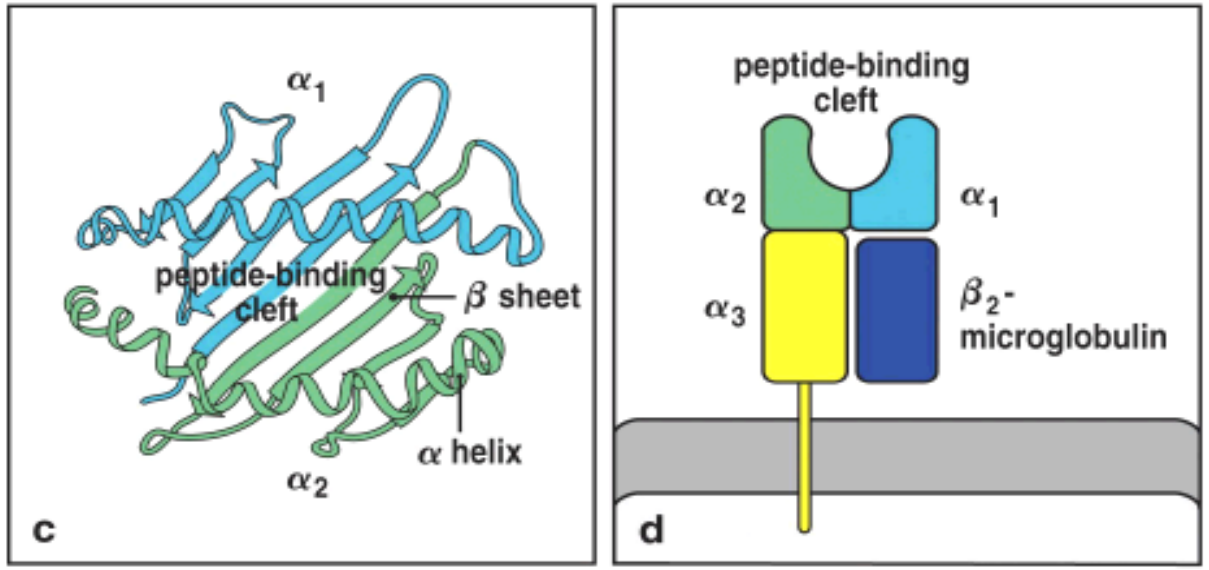


Figure 3-20 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

CMH II

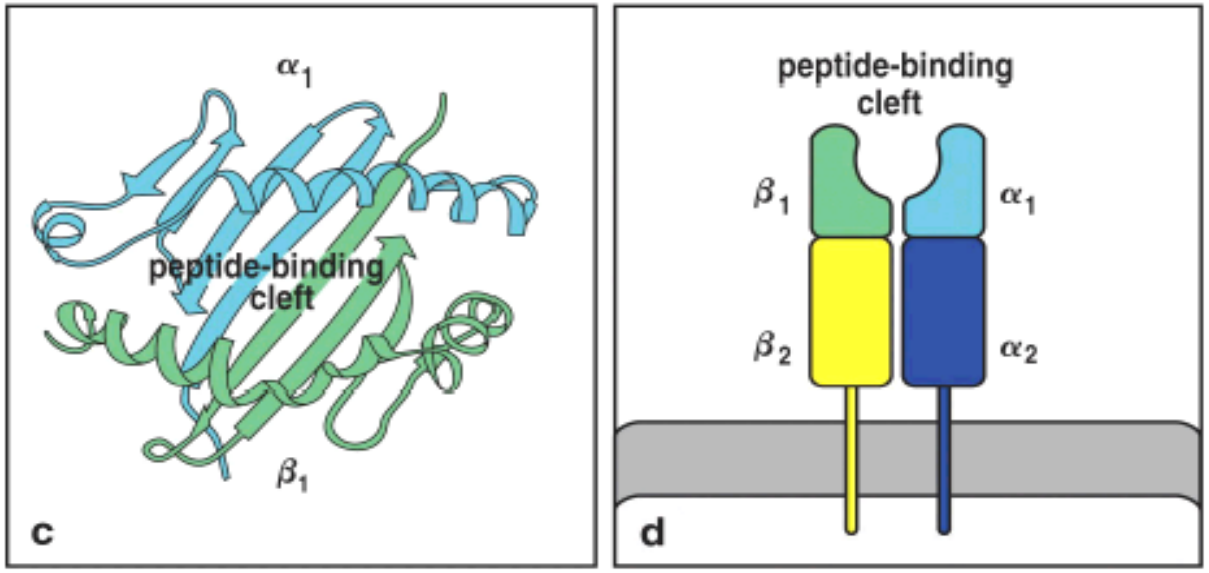
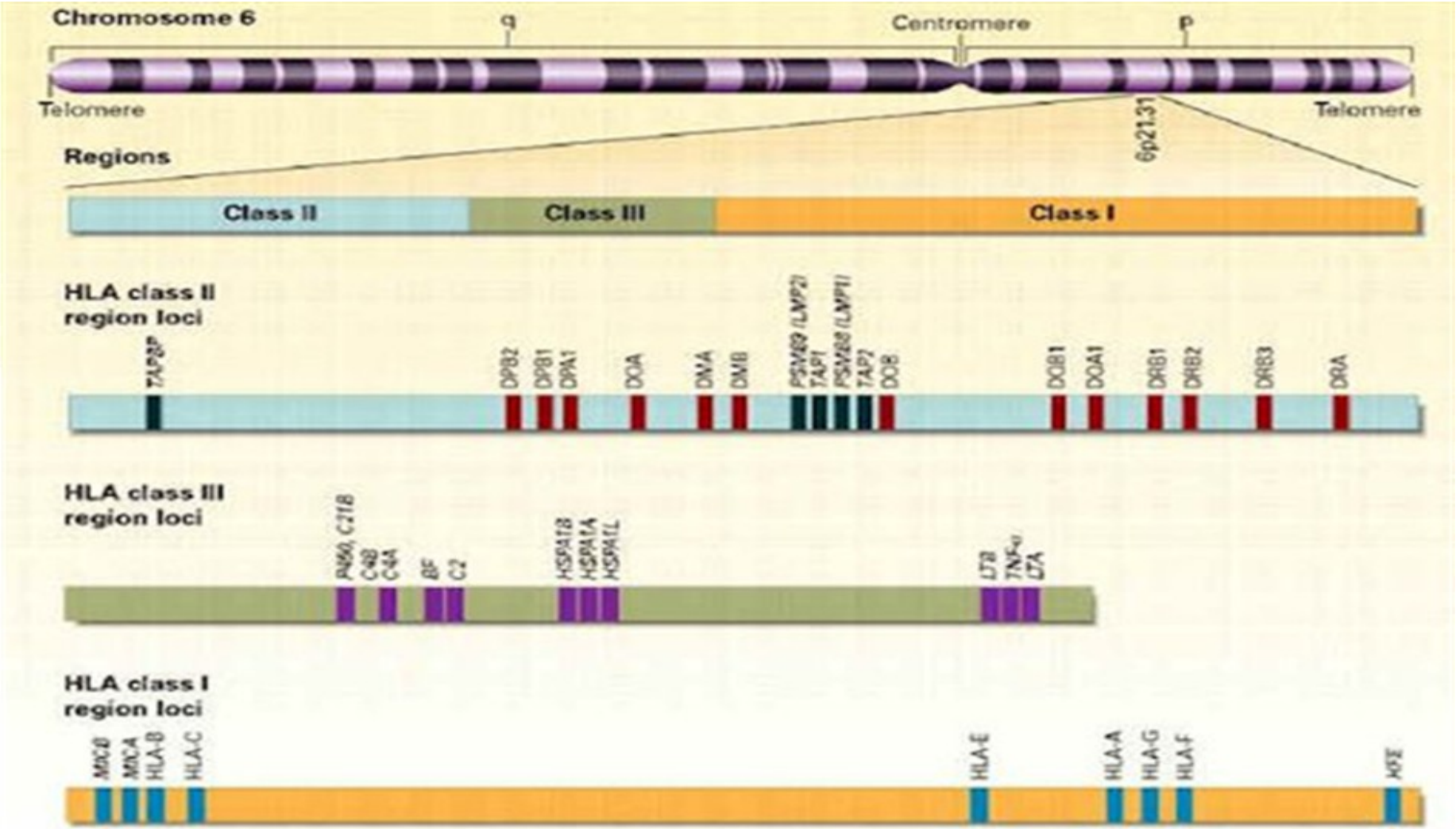


Figure 3-21 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

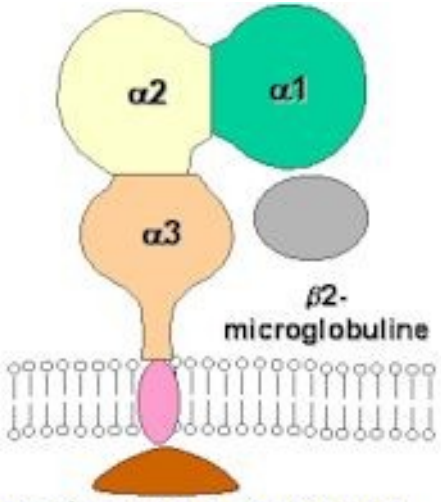
- ***III- GENETIQUE***

- Le système HLA est un complexe génique (86 gènes).
- Il est localisé sur le **chromosome 6** en 6 p 21.3.

- Il est subdivisé en trois classes : HLA Classe I, II et III.
- Il est très polymorphe
- Les gènes de ce système se transmettent en bloc.

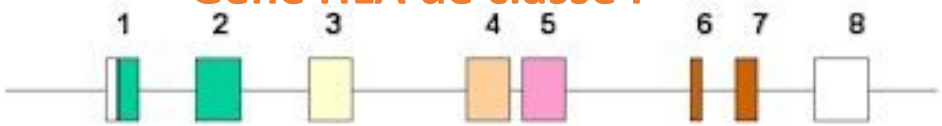


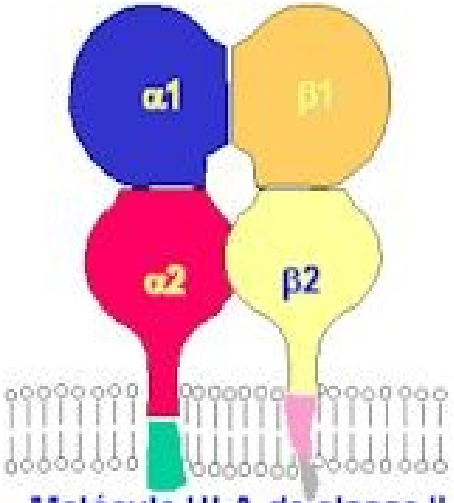
Représentation schématique de l'organisation du CMH
(d'après Jan Klein and Akie Sato, N. Engl. J. Med. 2000



Molécule HLA de classe I

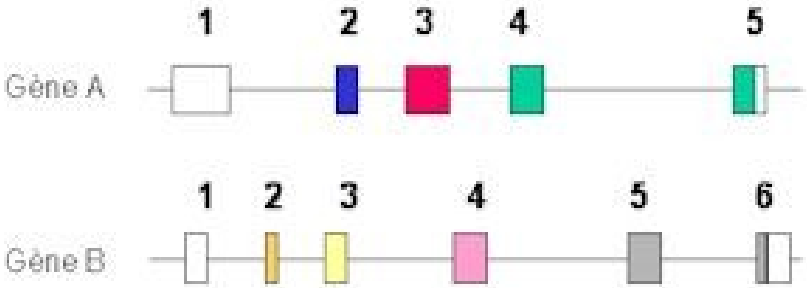
Gène HLA de classe I



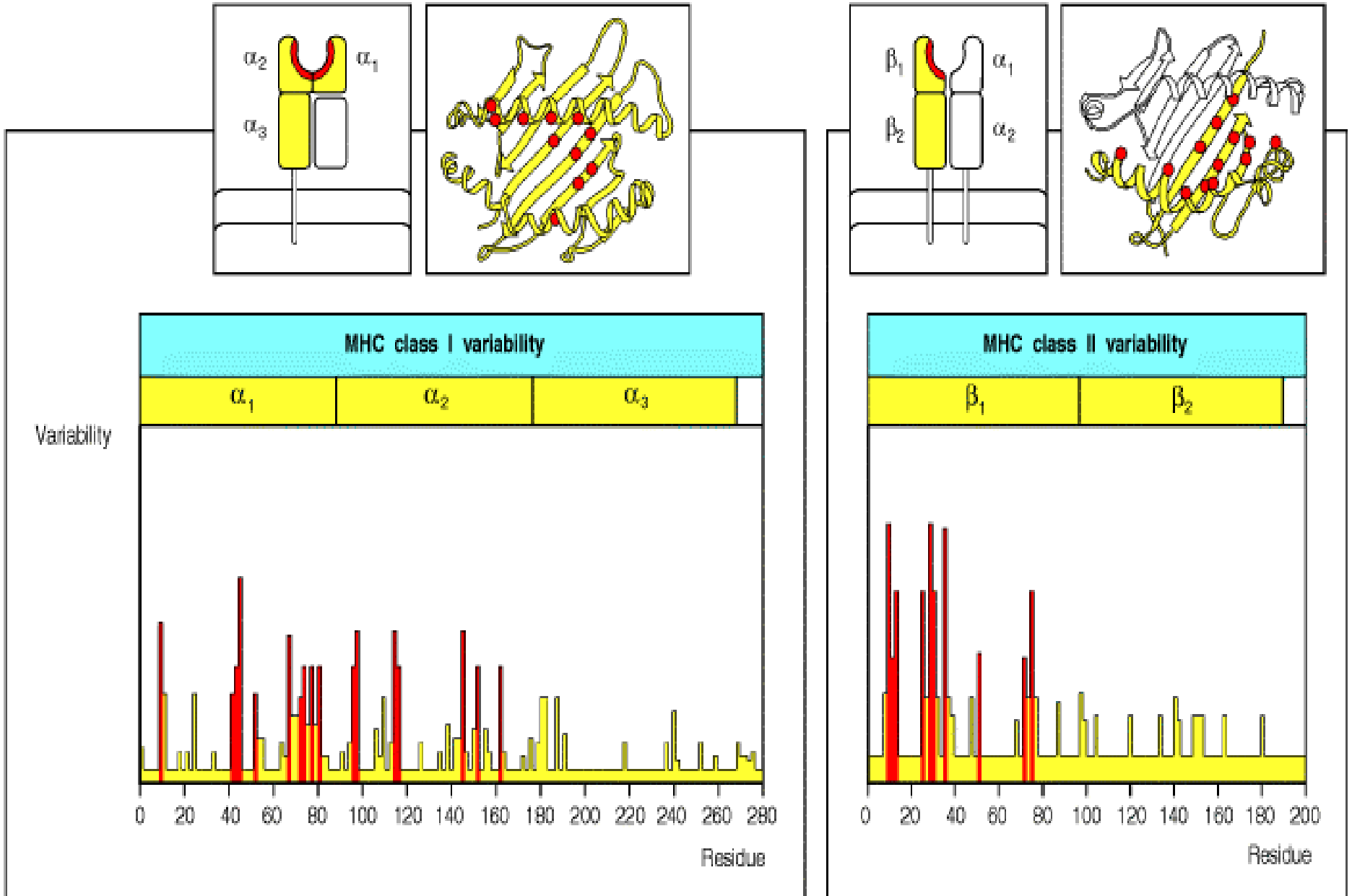


Molécule HLA de classe II

Gène HLA de classe II



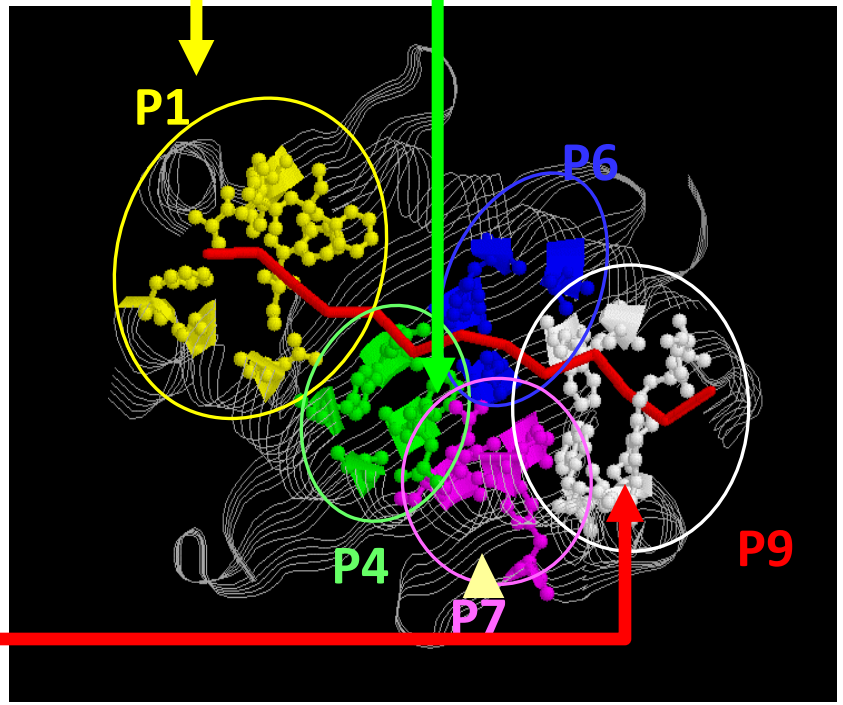
Polymorphism positions



Polymorphisme du gène HLA-DRB1

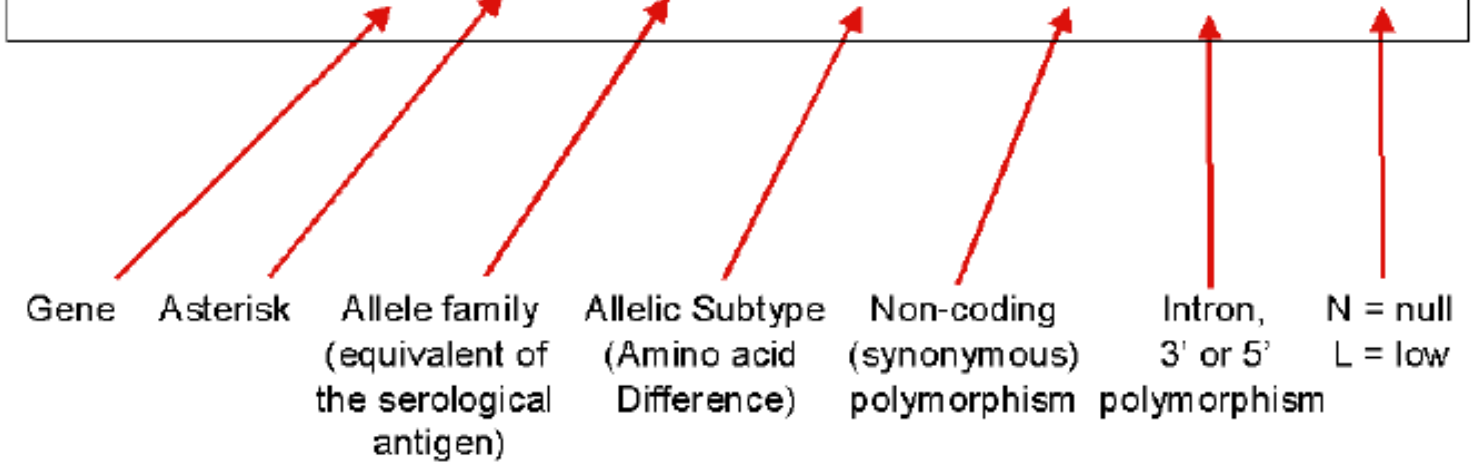
Antigène	Split	Nombre d'allèles	Allèles fréquents
DR1		8	DRB1*0101, 0103
DR15	DR2	13	DRB1*1501, 1502
DR16	DR2	8	DRB1*1601, 1602
DR3		23	DRB1*0301
DR17	DR3	7	DRB1*0301
DR18	DR3	3	DRB1*0302
DR4		44	DRB1*0401, 0404
DR11	DR5	43	DRB1*1101 >
DR12	DR5	8	DRB1*1201
DR13	DR6	52	DRB1*1301,1302
DR14	DR6	43	DRB1*1401,1402
DR7		6	DRB1*0701
DR8		24	DRB1*0801, 0802, 0803
DR9		2	DRB1*090102
DR10		1	DRB1*1001
DR19		1	DRB1*1001

```
¶
                  ··57··  ·····60·····                  ···70··71·····74·····                  80·                  ···86¶
·DRB1*010101·····GAT·GCC·GAG·TAC·TGG·AAC·AGC·CAG·AAG·GAC·CTC·CTG·GAG·CAG·AGG·CGG·GCC·GCG·GTG·GAC·ACC·TAC·TGC·AGA·CAC·AAC·TAC·GGG·GTT·GGT¶
·DRB1*030101·····---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A-·---·G-·CG-·---·---·A-·---·---·---·---·---·---·---·-TG¶
·DRB1*030201·····---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A-·---·G-·CG-·---·---·A-·---·---·---·---·---·---·---·---¶
·DRB1*040101·····---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A-·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---¶
·DRB1*0402·------·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A--·---·---·G-C·GA-·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·-TG¶
·DRB1*040301·····---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A-·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·-TG¶
·DRB1*0404·------·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·-TG¶
·DRB1*040501·····AGC·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---¶
·DRB1*0406·------·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A-·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·-TG¶
·DRB1*070101·····-TC·---·---·-C-·---·---·---·---·---·---·A--·---·---·G-C·---·---·G-·CA-·---·---·---·GTG·---·---·---·---·---·---·---·---¶
·DRB1*090102·····-TC·---·---·-C-·---·---·---·---·---·---·T--·---·---·-G-·---·---·---·A-·---·---·---·GTG·---·---·---·---·---·---·---·---¶
·DRB1*150101·····--C·---·---·---·---·---·---·---·---·---·A--·---·---·---·GC-·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·-TG¶
·DRB1*160101·····--C·---·---·---·---·---·---·---·---·---·T--·---·---·G-C·---·--C·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---·---¶
¶
```

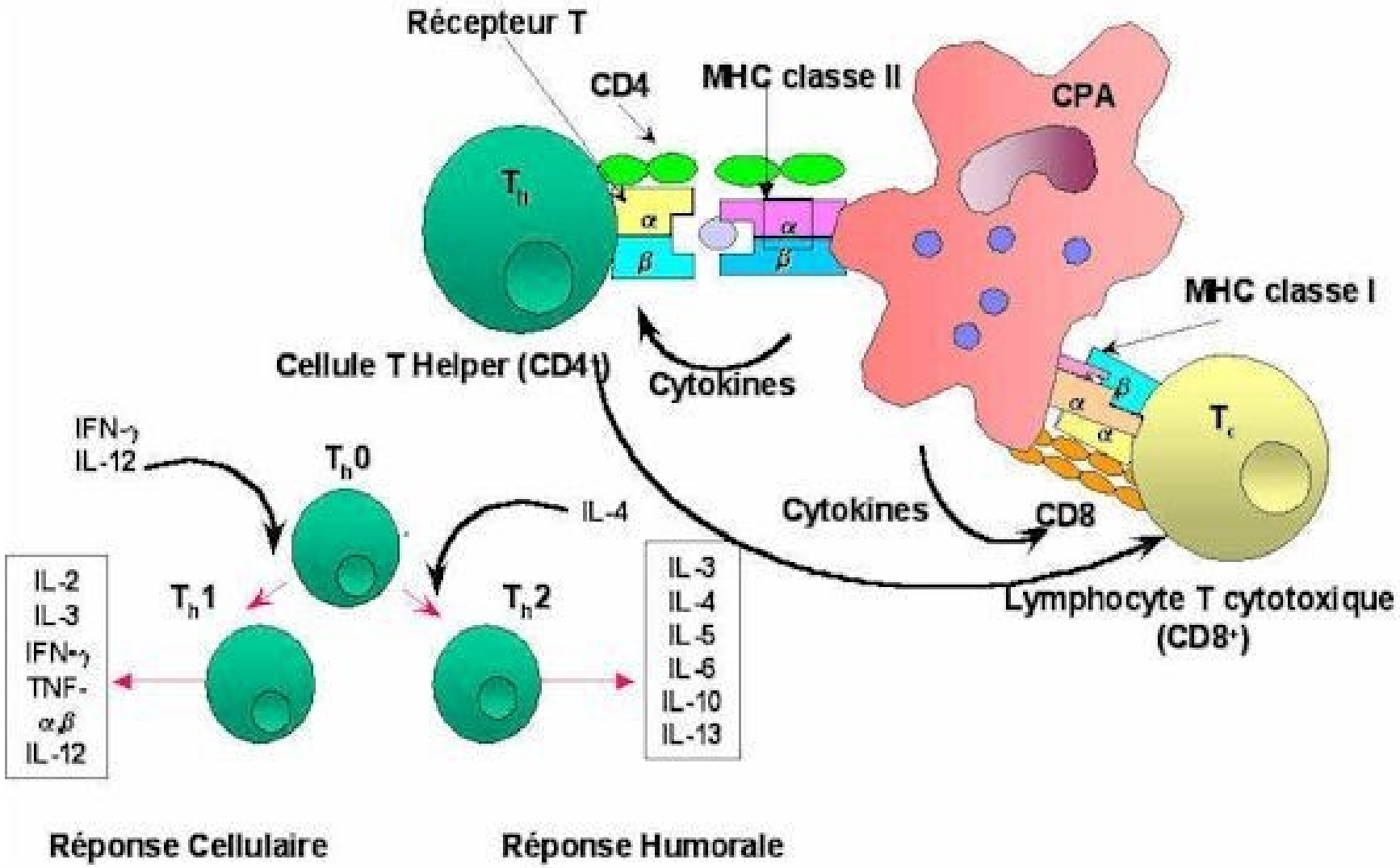


HLA Molecular Nomenclature Requirements

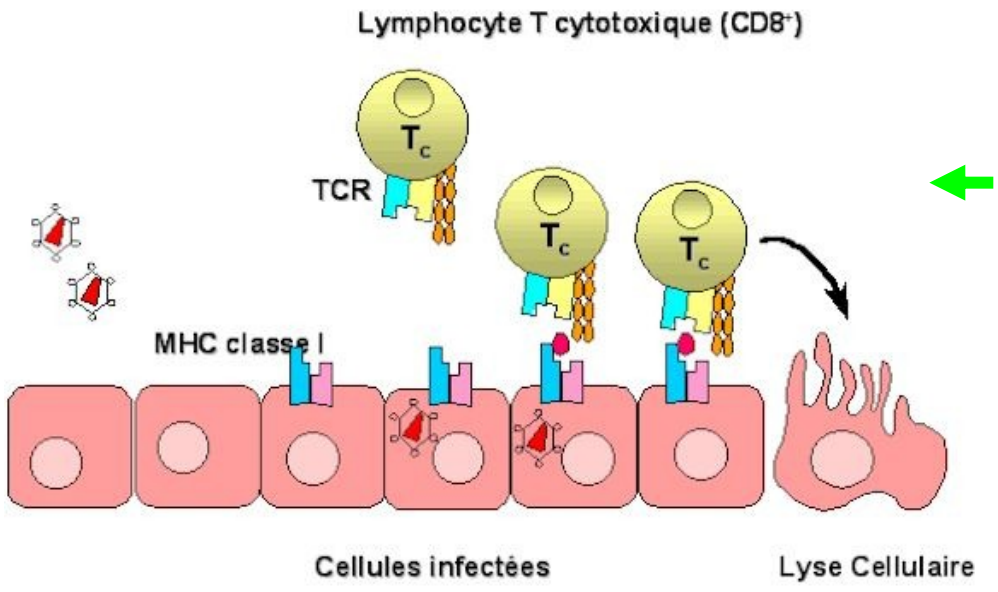
HLA - A * 24	*Low level*
HLA - A * 24 02	*High Level*
HLA - A * 24 02 01 01	
HLA - A * 24 02 01 02 L	



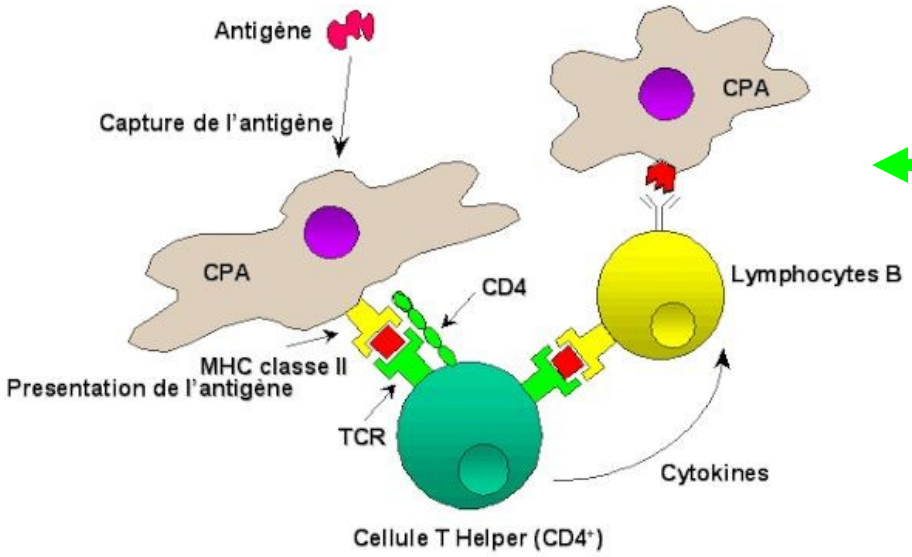
IV- ROLE PHYSIOLOGIQUE DES MOLECULES HLA



Initiation de la réaction immunitaire spécifique et rôle des molécules HLA.



Rôle physiologique des molécules HLA de classe I : cytotoxicité médiée par les lymphocytes CD8+ (Tc).



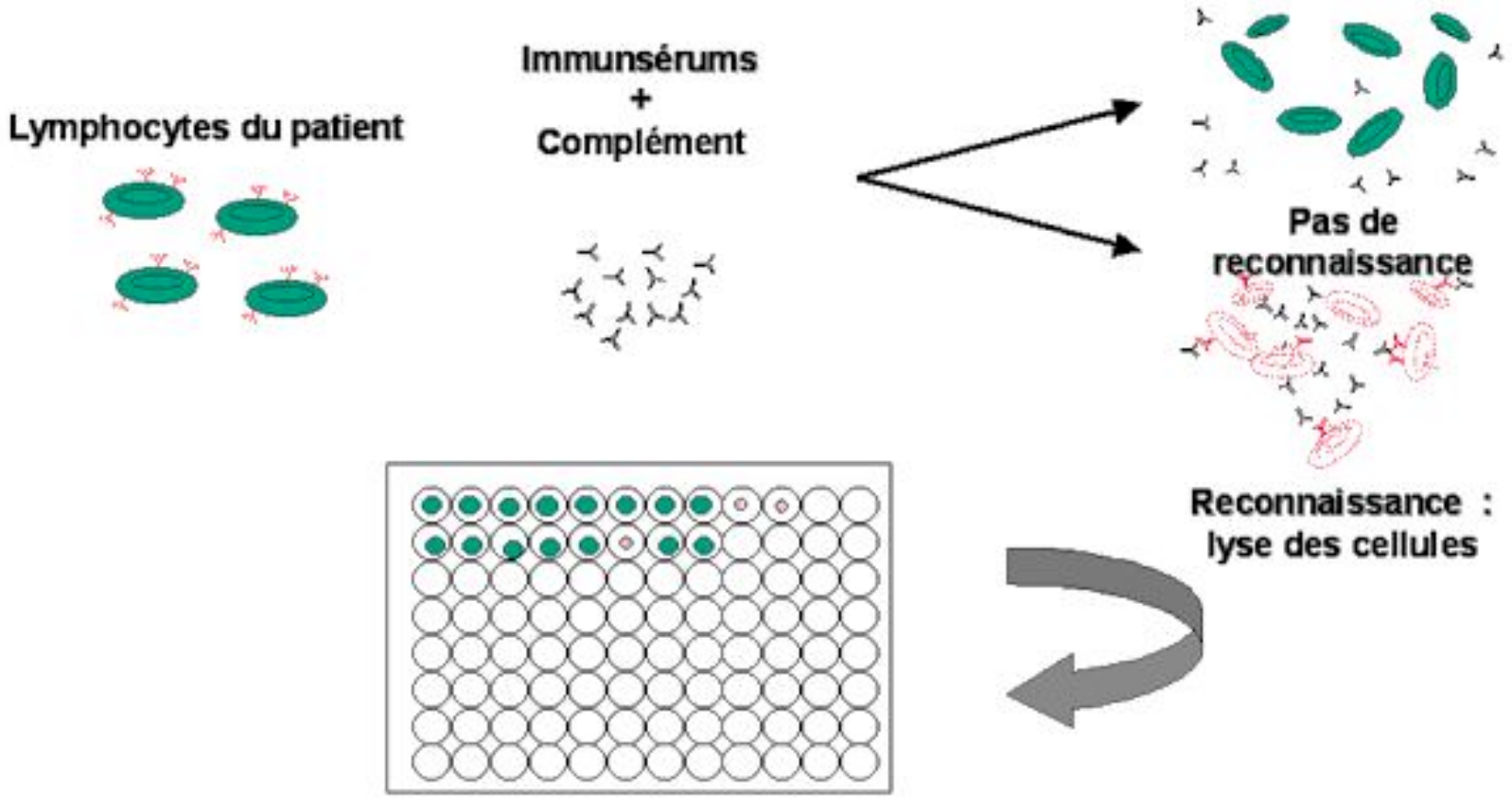
Rôle physiologique des molécules HLA de classe II : coopération entre lymphocytes CD4 et lymphocytes B.

V- INDICATIONS DU TYPAGE HLA

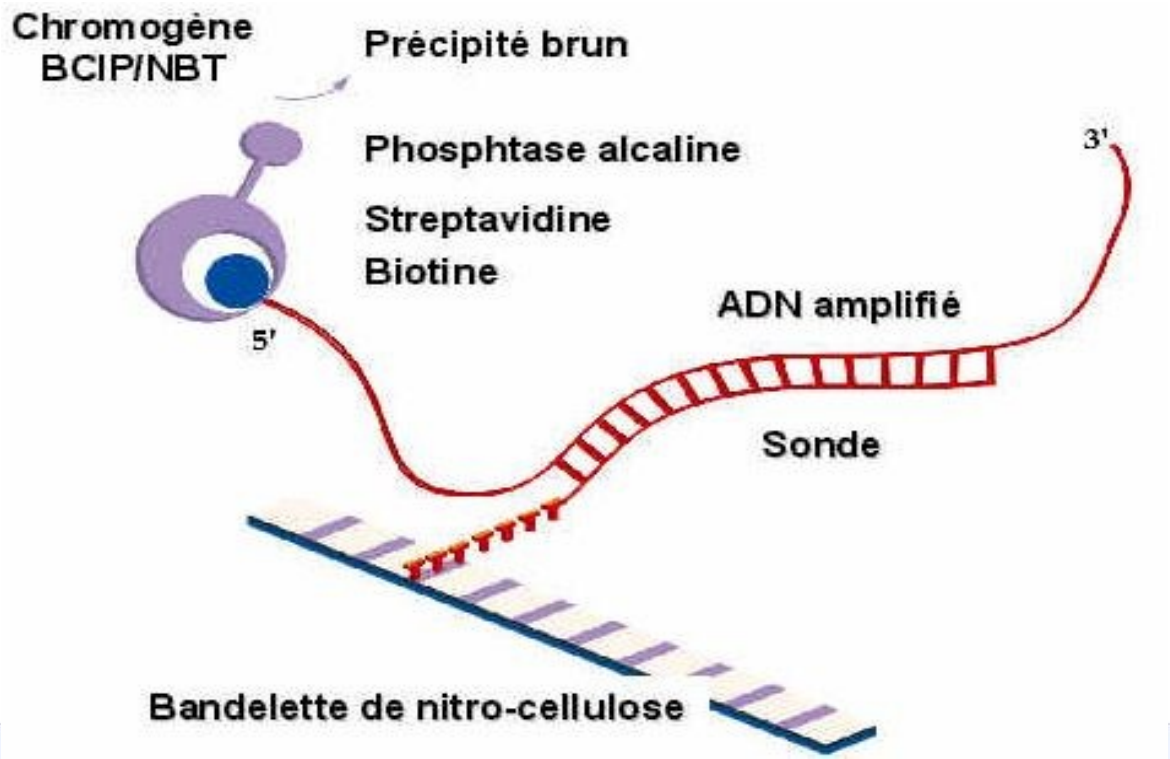
- Compréhension des mécanismes physiopathologiques.
- Associations ou liaisons HLA-maladies.
- Histocompatibilité lors des transplantations
- Détermination de filiation paternelle.
- Etude anthropologique.

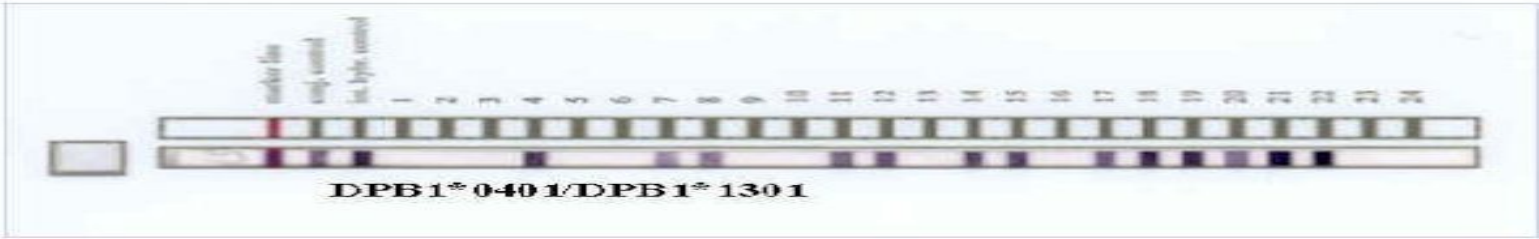
VI- METHODES DE TYPAGE HLA

- Microlymphotoxicité (typage sérologique).

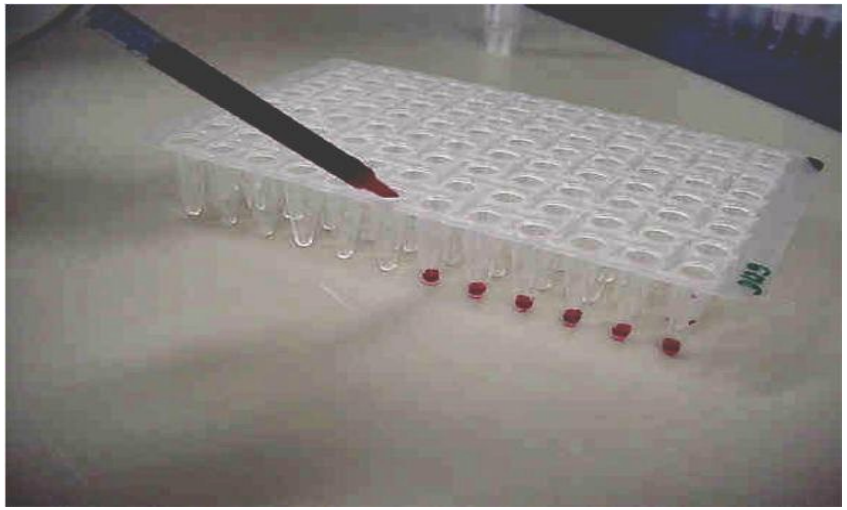


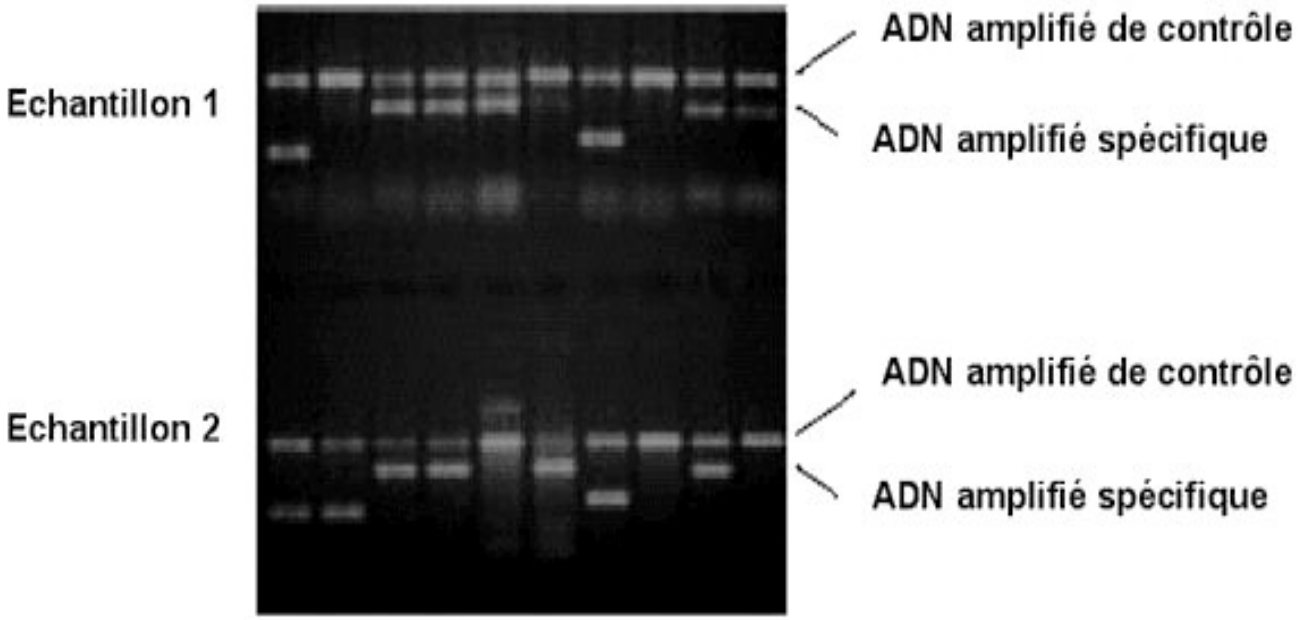
- PCR-SSO (typage par Biologie Moléculaire).





- PCR-SSP (typage par Biologie Moléculaire).





Nomenclature	Indicates
HLA	the HLA region and prefix for an HLA gene
HLA-DRB1	a particular HLA locus i.e. DRB1
HLA-DRB1*13	a group of alleles which encode the DR13 antigen
HLA-DRB1*1301	a specific HLA allele
HLA-DRB1*1301N	a null allele
HLA-DRB1*130102	an allele which differs by a synonymous mutation
HLA-DRB1*13010102	an allele which contains a mutation outside the coding region
HLA-DRB1*13010102N	a null allele which contains a mutation outside the coding region
HLA-DRB1*13X	high resolution not done
HLA-DRB1*13 ?	high resolution done but not discriminant

View web site http://www.anthonynolan.org.uk/HIG/lists/class1list.html for Class I
http://www.anthonynolan.org.uk/HIG/lists/class2list.html for Class II

levels of resolution:

Level of Resolution	Allele
Low	**A*02**
Medium	**A*0201/0205/0209/0240**
High	**A*0201**