

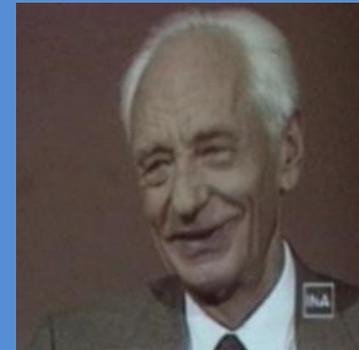
Génétique moléculaire du système HLA.

Pr Boudjema Abdallah

D'après Immunobiology 6^{ème} 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 connue 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

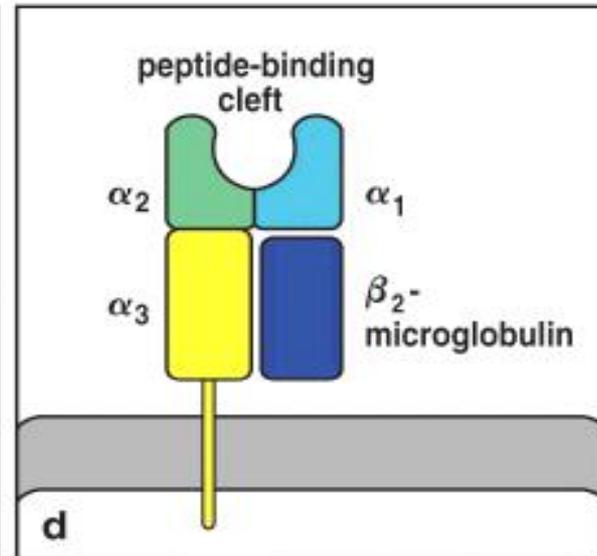
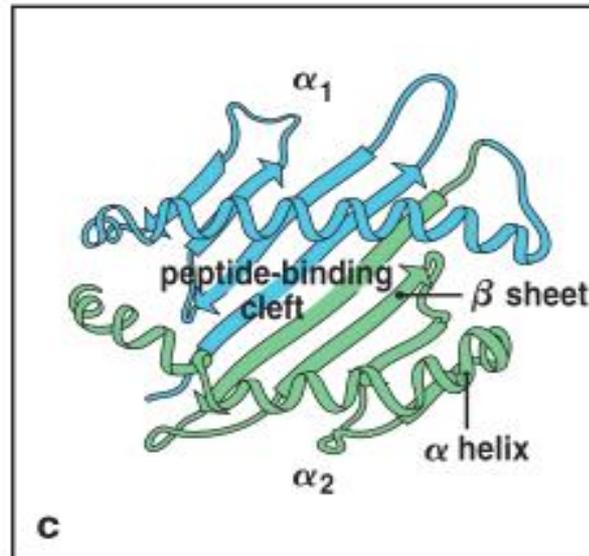


Figure 3-20 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

CMH II

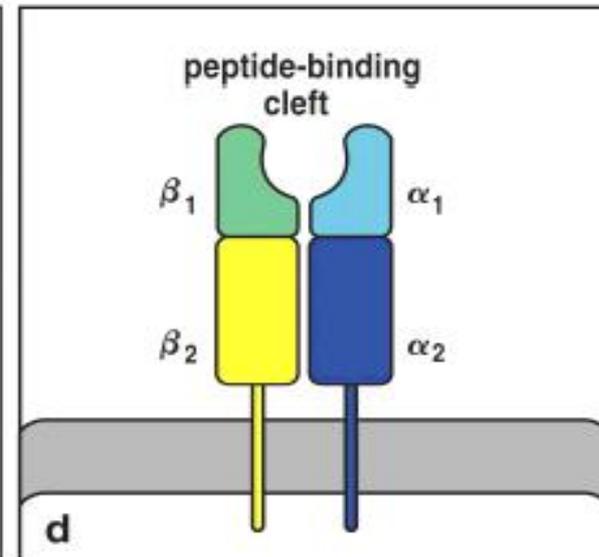
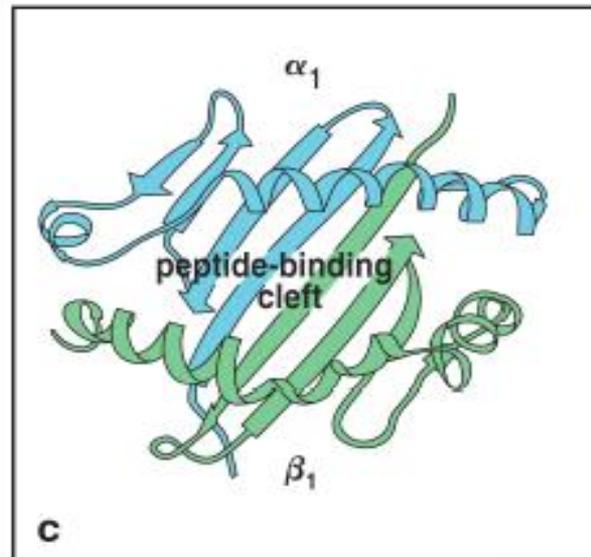
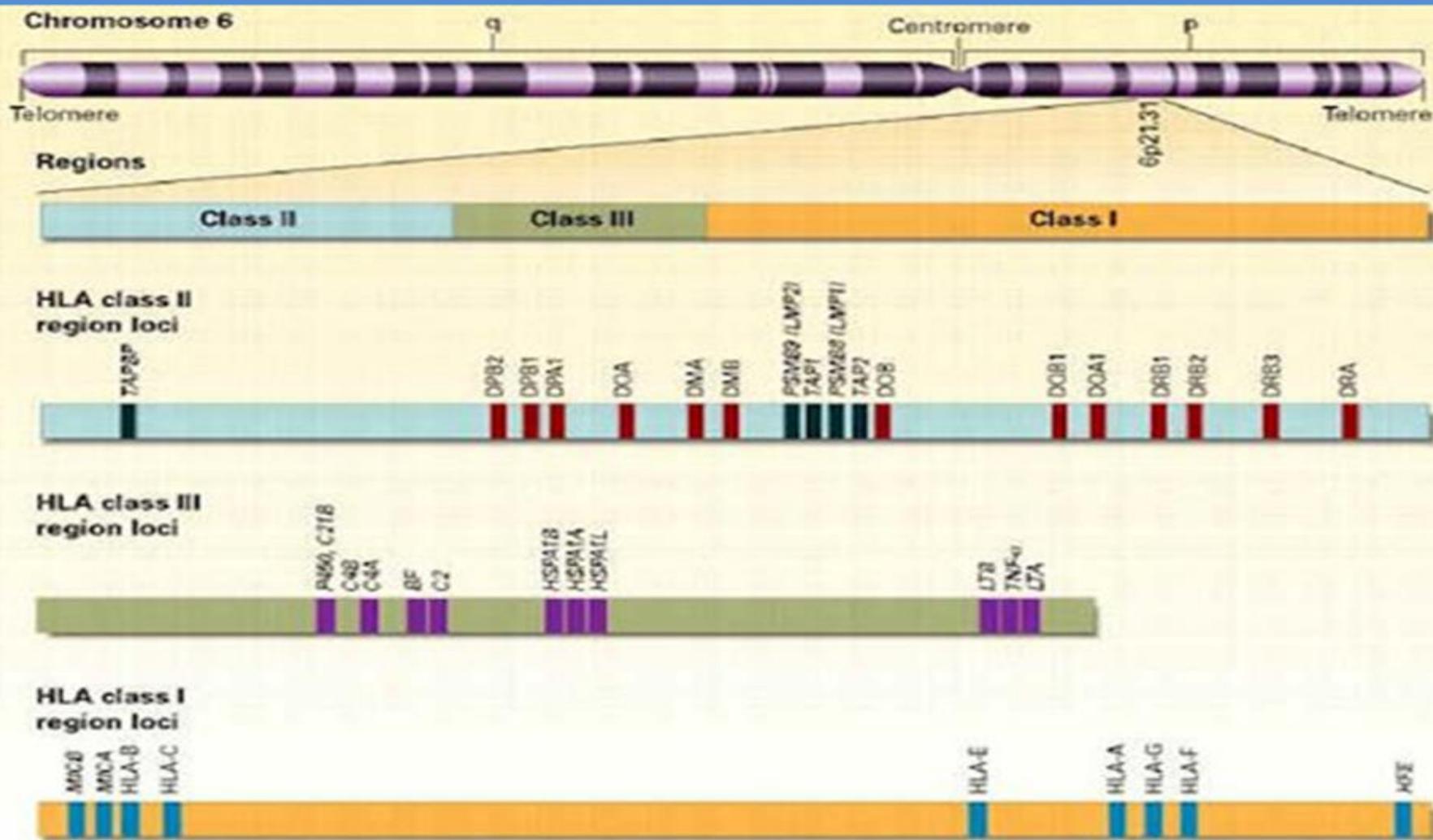


Figure 3-21 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

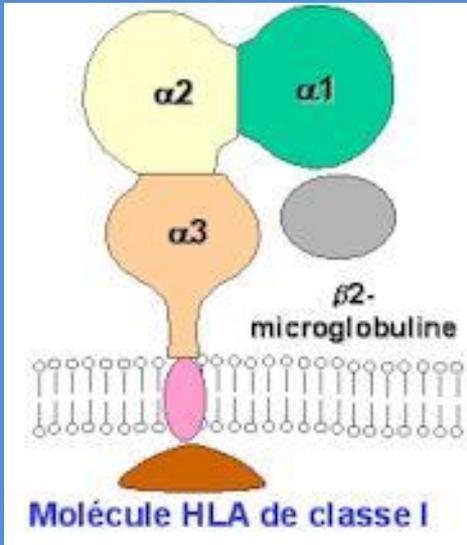
- **III- GENETIQUE**

- 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.

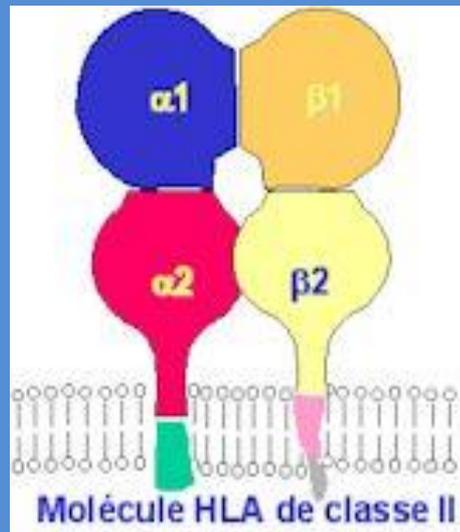
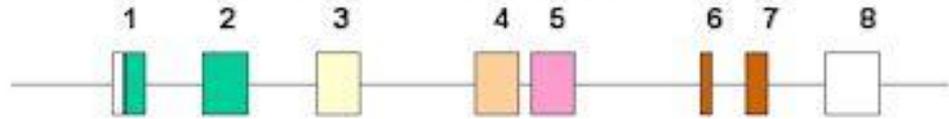




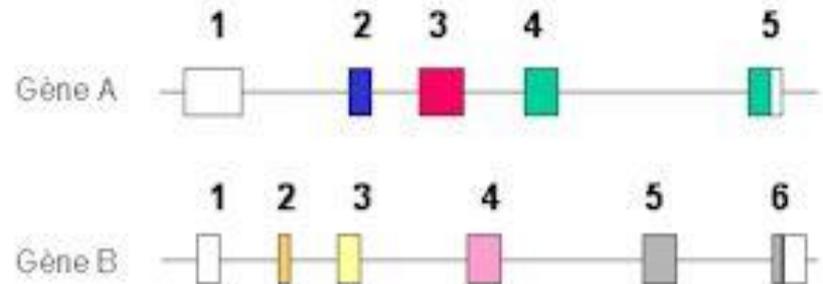
Représentation schématique de l'organisation du CMH
 (d'après Jan Klein and Akie Sato, N. Engl. J. Med. 2000)



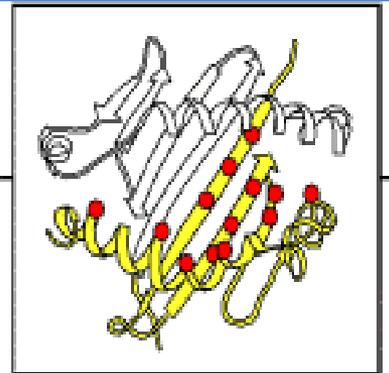
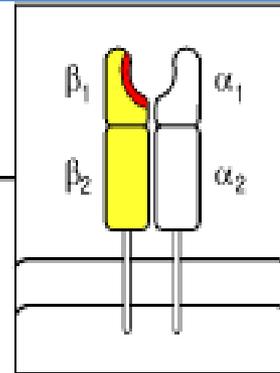
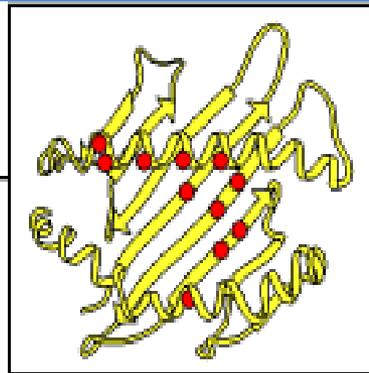
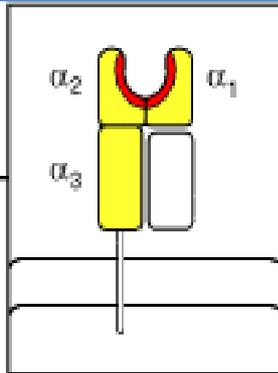
Gène HLA de classe I



Gène HLA de classe II



Polymorphism positions



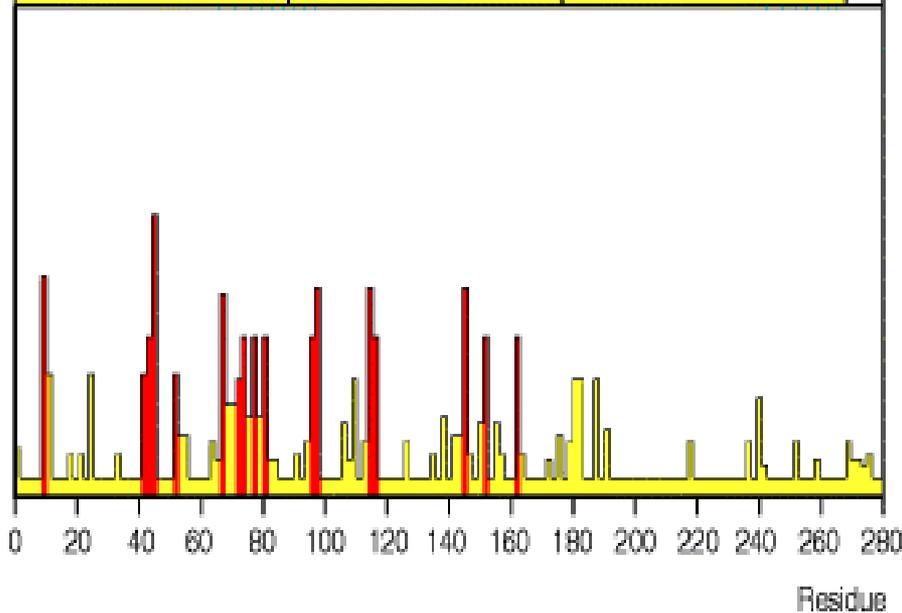
MHC class I variability

α_1

α_2

α_3

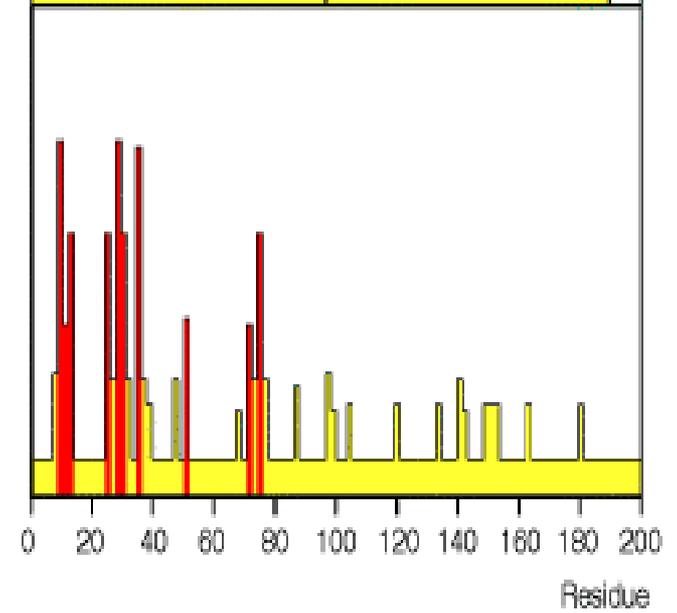
Variability



MHC class II variability

β_1

β_2



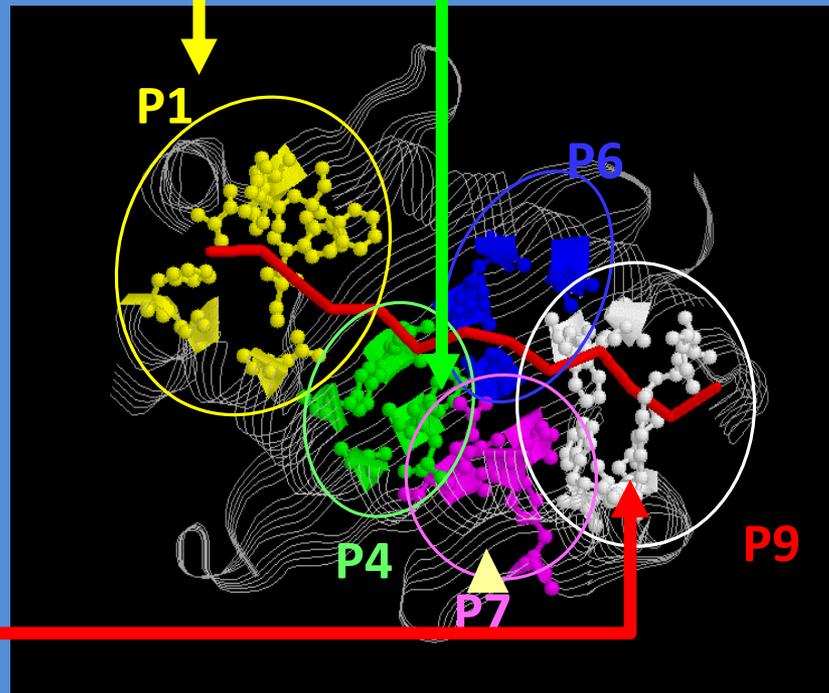
Polymorphisme du gène HLA-DRB1

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

```

π
.....57.....60.....70.....71.....74.....80.....86π
•DRE1*010101.....•GAT•G•C•GAG•TAC•TCG•AAC•AGC•CAG•AAG•GAC•CTC•CTC•G•G•CAG•TCG•CGG•GCC•GGG•GTC•GAC•ACC•TAC•TGC•AGA•CAC•AAC•TAC•GGC•GTT•GCTπ
•DRE1*030101.....-A-----G•CC-----A-----TCπ
•DRE1*030201.....-A-----C•CC-----A-----π
•DRE1*040101.....-A-----π
•DRE1*0402.....A-----G•C•CA-----TCπ
•DRE1*040301.....-----A-----TCπ
•DRE1*0404.....-----TCπ
•DRE1*040501.....AGC-----π
•DRE1*0406.....-----A-----TCπ
•DRE1*070101.....-TC-----C-----A-----G•C-----C•CA-----GTC-----π
•DRE1*090102.....-TC-----C-----T-----G-----A-----GTC-----π
•DRE1*150101.....-C-----A-----GC-----TC-----π
•DRE1*160101.....-C-----T-----G•C-----C-----TC-----π
π

```



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

Gene

Asterisk

Allele family
(equivalent of
the serological
antigen)

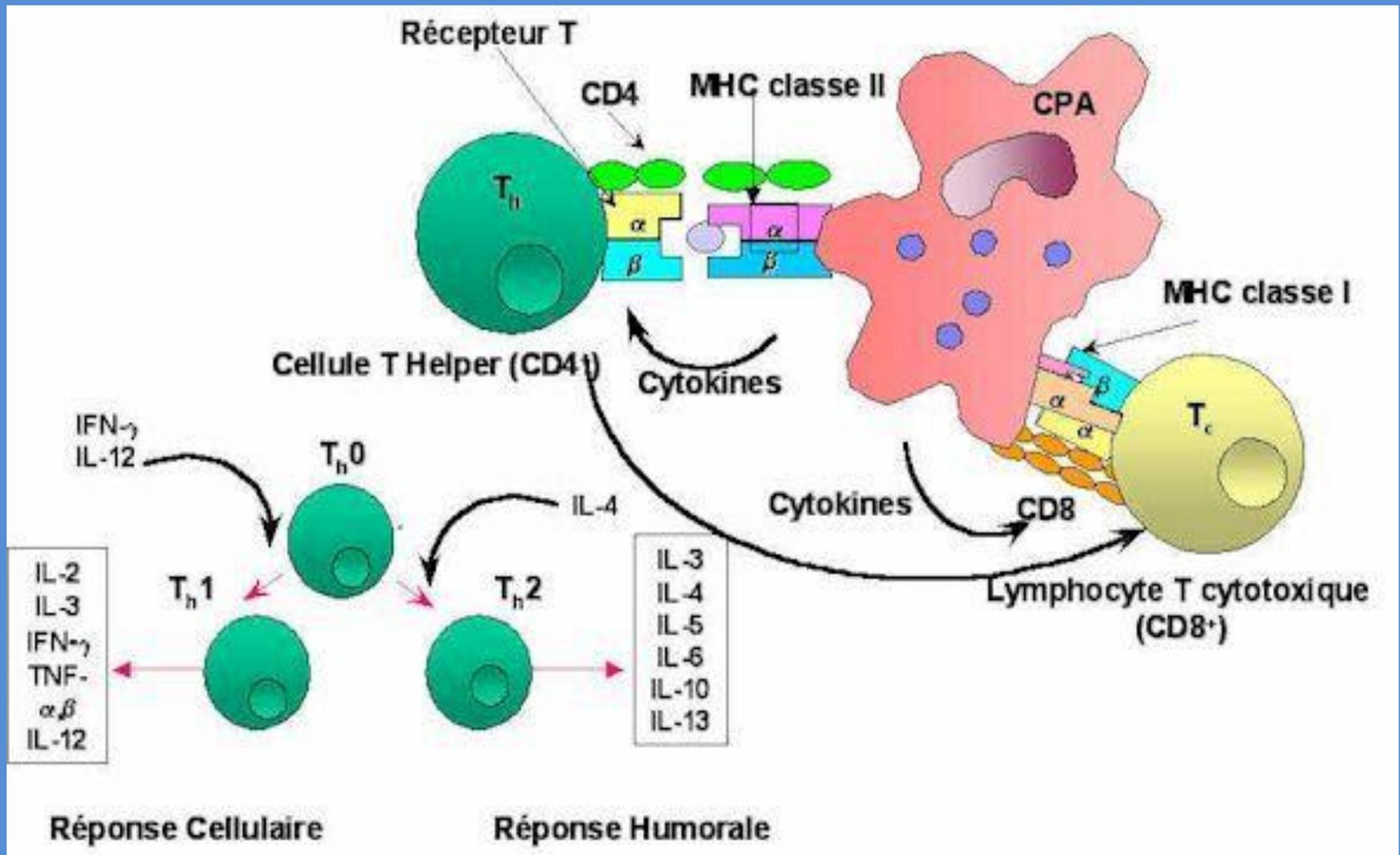
Allelic Subtype
(Amino acid
Difference)

Non-coding
(synonymous)
polymorphism

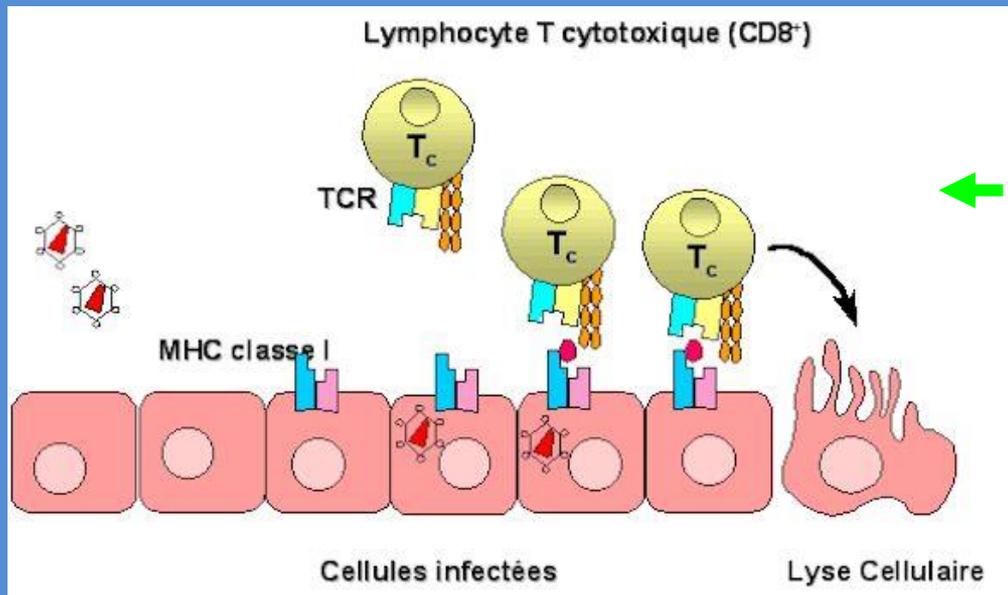
Intron,
3' or 5'
polymorphism

N = null
L = low

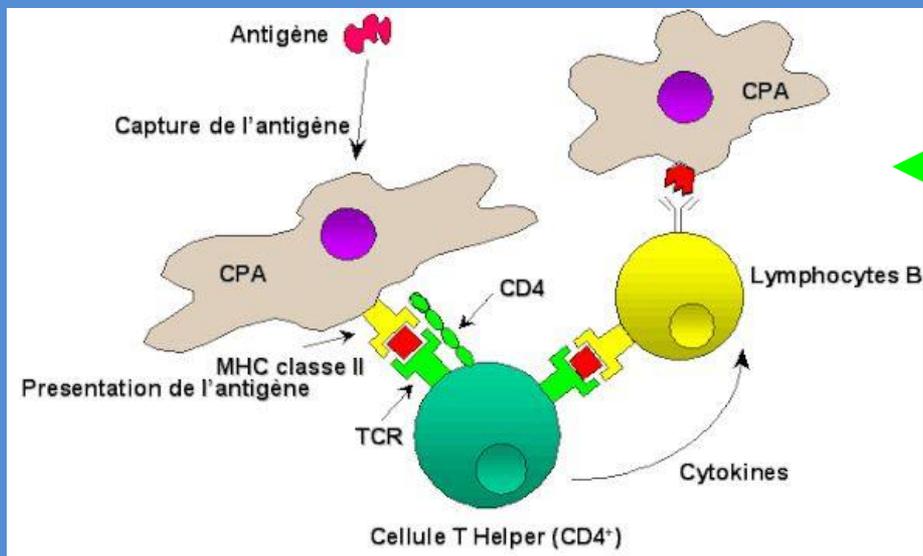
IV- ROLE PHYSIOLOGIQUE DES MOLECULES HLA



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⁺ (T_c).



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

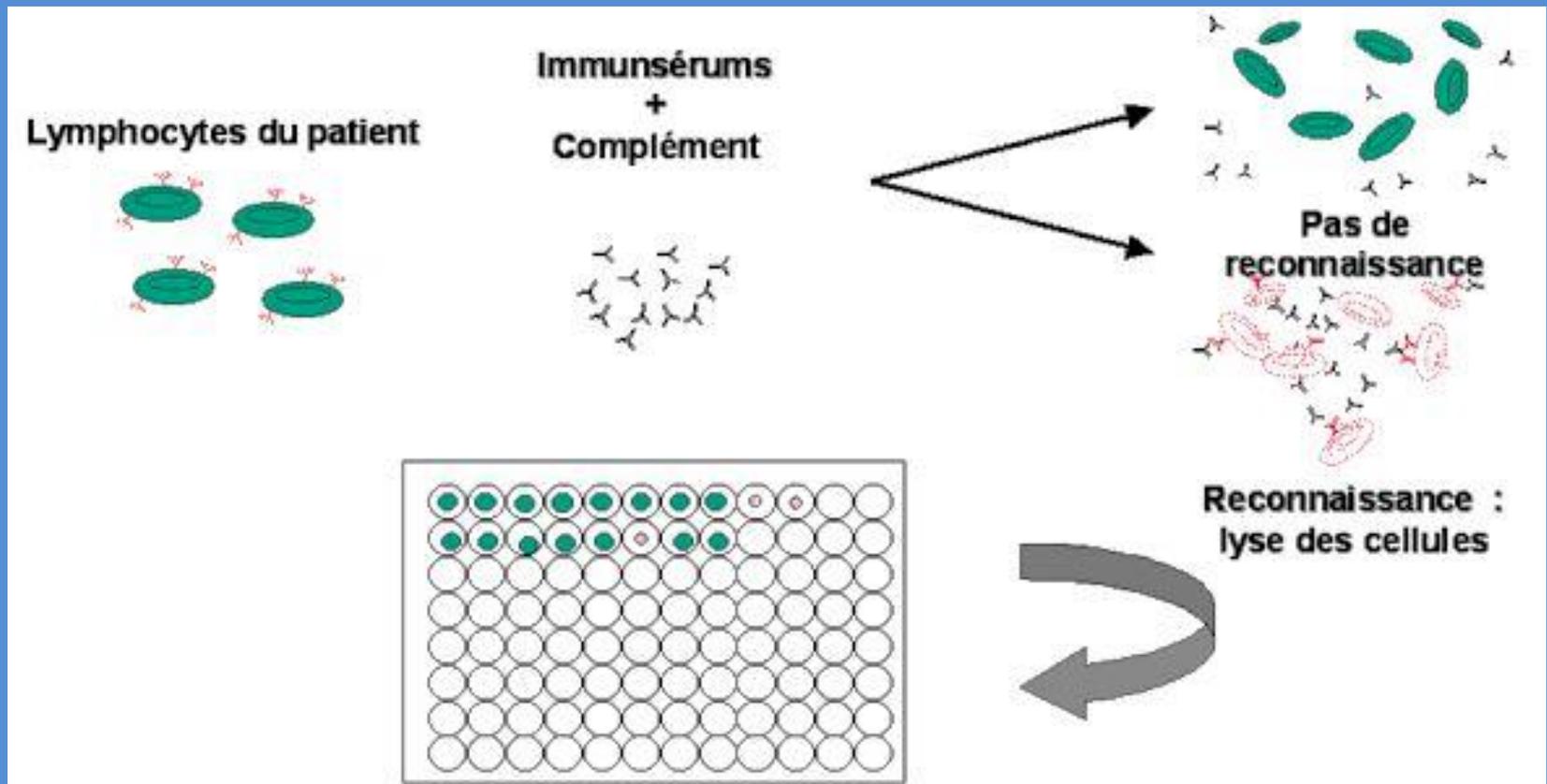


V- INDICATIONS DU TYPAGE HLA

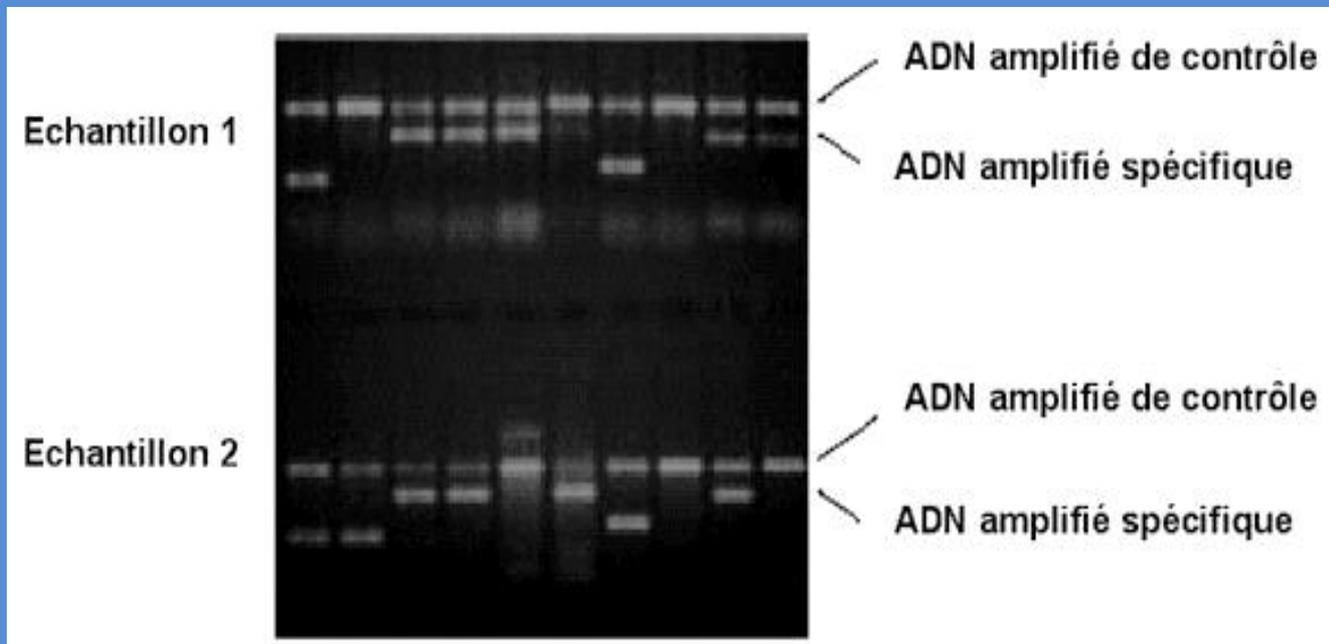
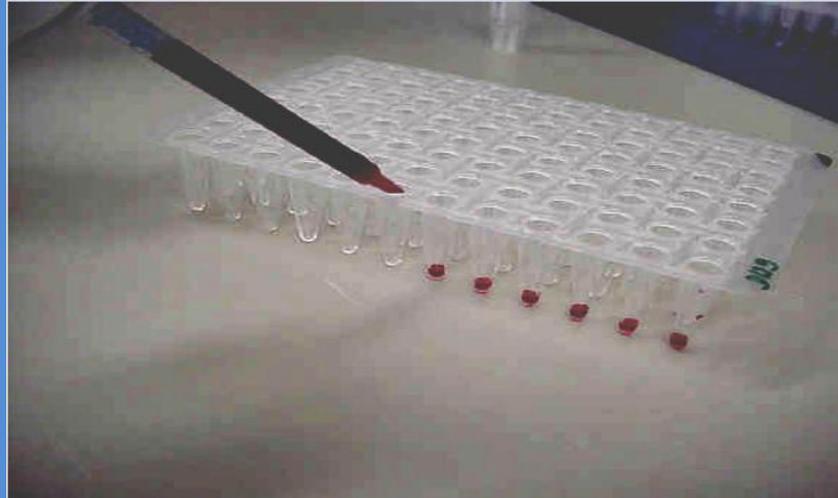
- Compréhension des mécanismes physiopathologiques.
- Associations ou liaisons HLA-maladies.
- Histocompatibilité lors des transplantations
- Détermination de filiation paternelle.
- Etude anthropologique.

VI- METHODES DE TYPAGE HLA

- Microlymphotoxicité (typage sérologique).

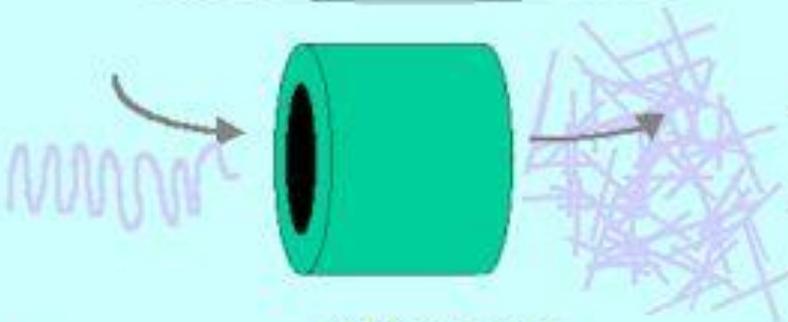


- PCR-SSP (typage par Biologie Moléculaire).



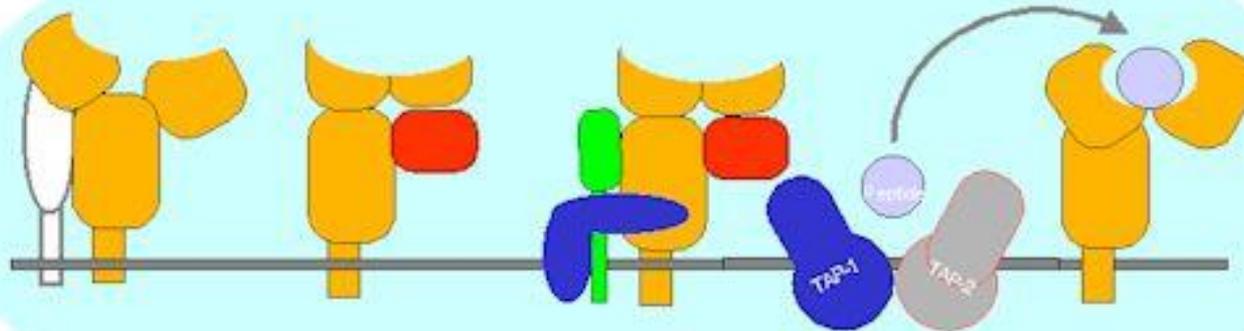
Réticulum endoplasmique

Molécules CMH classe I synthétisées



Dégradation de l'Ag en peptide au sein du cytoplasme et passage des peptides dans RE

Cytoplasme



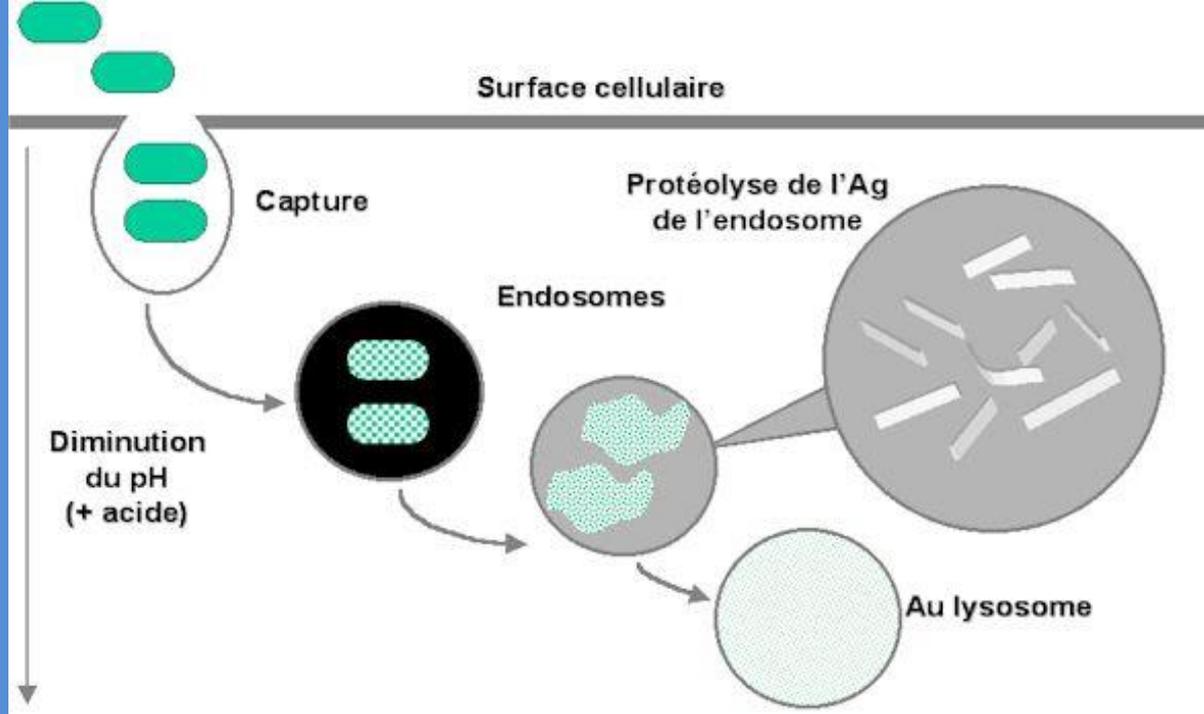
Réticulum endoplasmique

La calnexine se fixe à la chaîne classe I? naissante jusqu'à fixation de la β 2-microglobuline

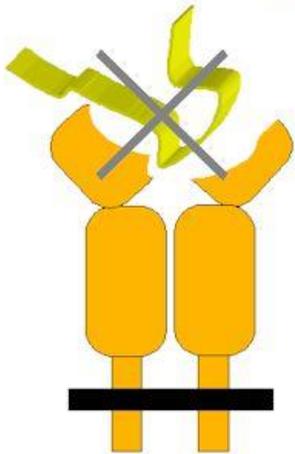
La β 2-M se fixe au CMH classe I et stabilise la molécule HLA I

La tapasine, la calréticuline, les TAP 1 et 2 forment un complexe avec la molécule CMH classe I

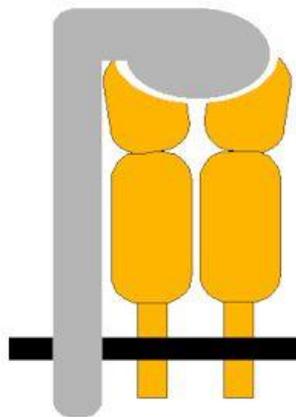
Les peptides cytosoliques sont chargés sur la molécule CMH classe I



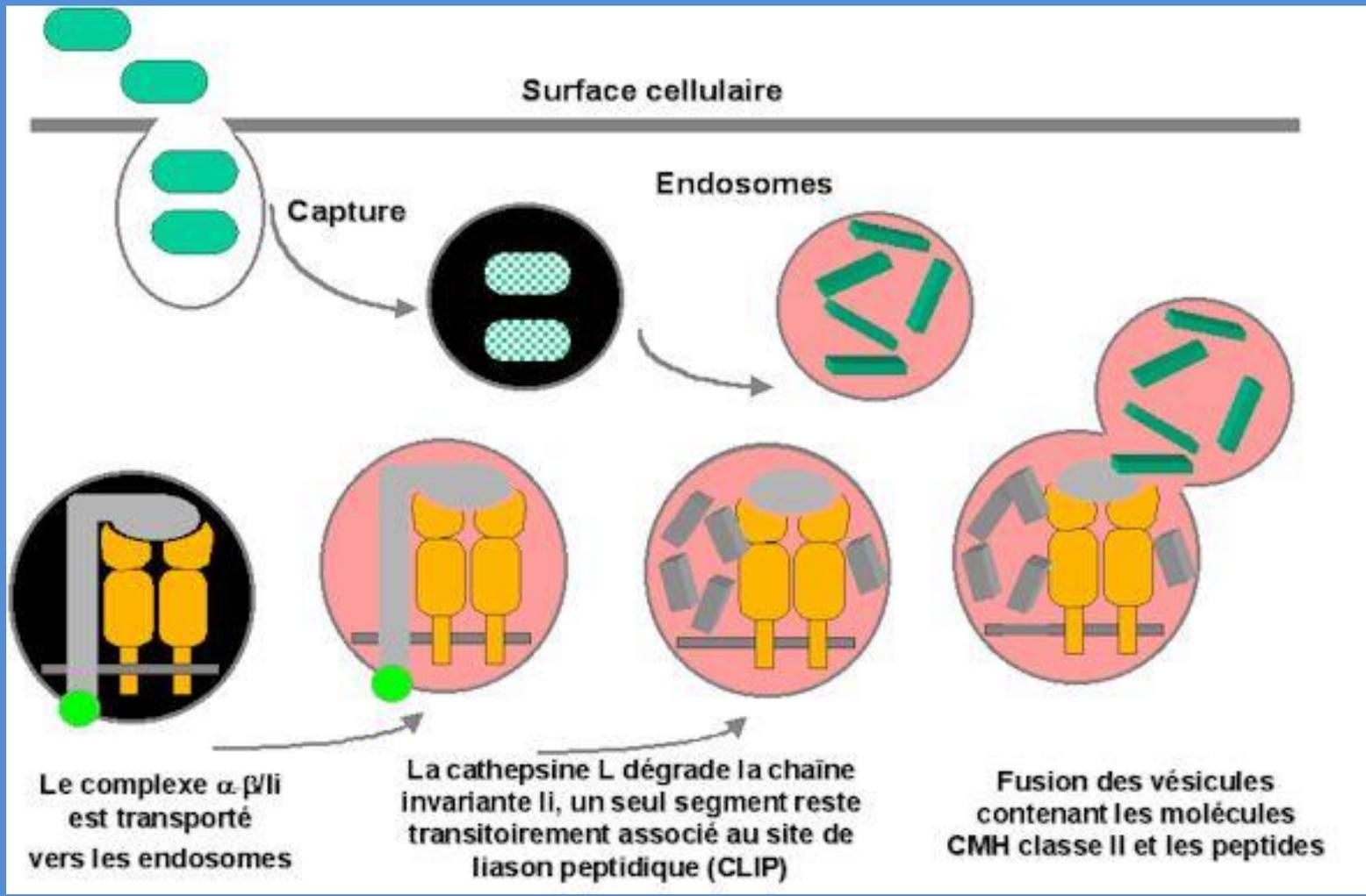
Réticulum Endoplasmique



Les molécules CMH classe II ne fixent pas directement des peptides après synthèse



Formation d'un complexe MHC classe II et chaîne invariante Ii. La chaîne Ii permet le bon repliement des molécules CMH et évite leur agrégation



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

Génétique moléculaire des récepteurs des LT.

Pr Boudjema Abdallah

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

•Les gènes des TCR

Organisation et réarrangement des gènes des TCR

- L'organisation des locus TCR est la même que celle des Ig.
TCR α (TCRA) et γ (TCRG) on trouve des gènes V, J et C,
TCR β (TCRB) et δ (TCRD) sont organisés en V, D, J et C.

Les gènes TCRA et D sont en 14q11.2, le locus TCRD est intégré dans locus TCRA (entre les gènes V et les segments J).

Le locus TCRG est en 7p15 et le locus TCRB en 7q35.

TCR : Récepteurs des LT

Deux types TCR, les TCR α/β et les TCR γ/δ . 90% des LT circulant portent des TCR α/β , 10% restant portent des TCR γ/δ .

- La reconnaissance Ag est assurée par le paratope des TCR,
 - la transduction du signal est assurée par le complexe CD3. Ce dernier est formé de 5 chaines différentes : $\gamma, \delta, 2\varepsilon, \zeta, \eta$.
les chaines ζ et η possèdent 3 motifs ITAM, les chaines γ, δ et ε en possèdent un seul.
- Le complexe TCR/CD3 est associé avec un CD4 ou CD8 qui interagissent respectivement avec HLA classe II et classe I.

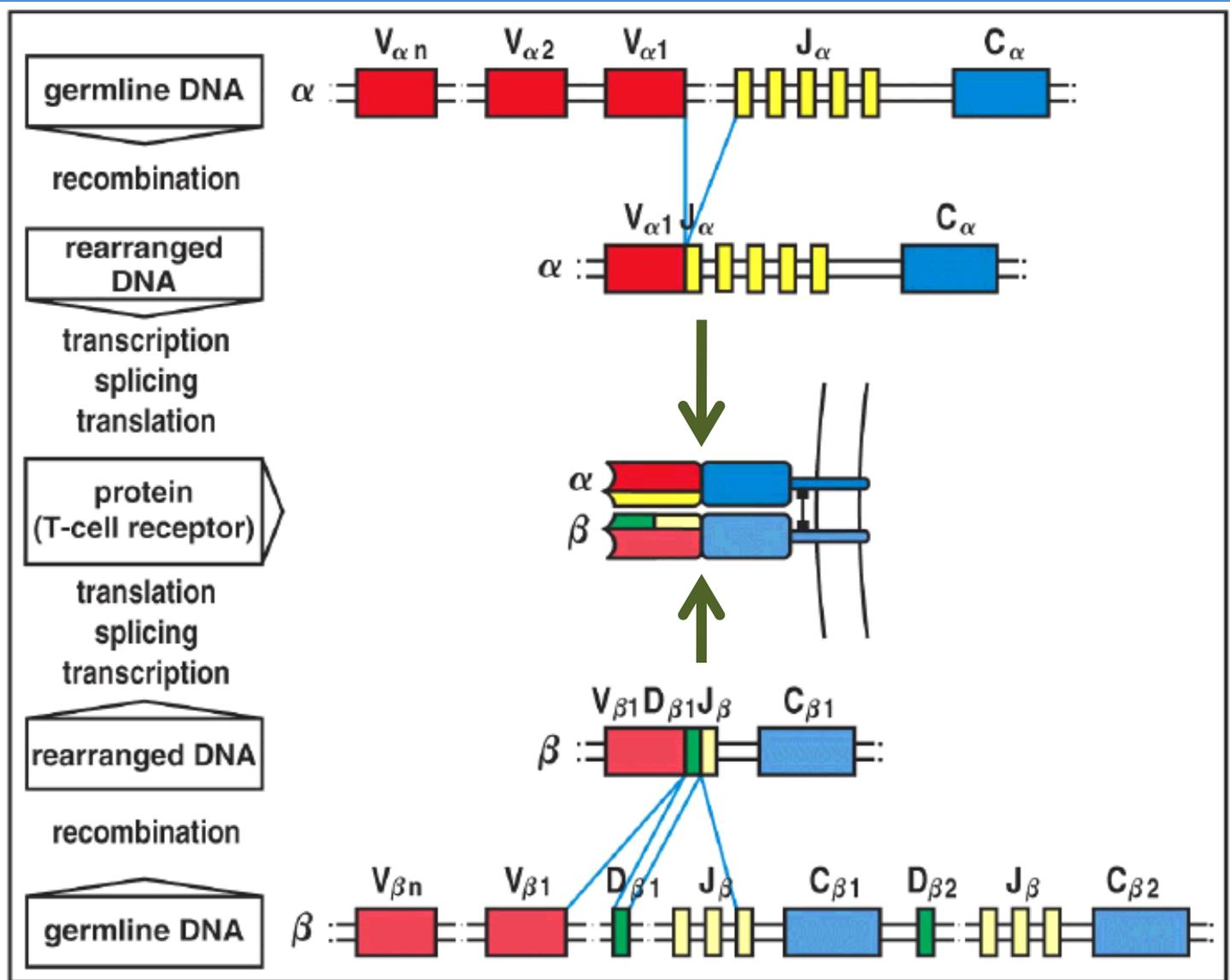


Figure 4-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

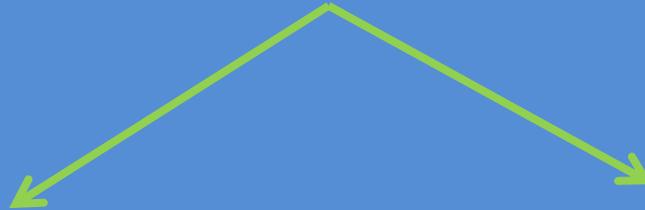
Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	β	α
Variable segments (V)	40	70	52	~70
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61

- La construction des TCR se fait par un ensemble de recombinaisons des différents segments pour chaque locus (avec exclusion allélique).
- Les mécanismes de recombinaisons sont les mêmes décrits dans le cas des Ig.
- LT α/β , les gènes TCRA et TCRB sont réarrangés (V α -J α -C α et V β -D β -J β -C β),
 - les réarrangements des TCRG sont éliminés sous forme d'ADN circulaire (épisode).
 - Cependant comme les gènes TCRG sont imbriqués dans les gènes TCRA, les gènes V des TCRG sont conservés pour les réarrangements des gènes TCRA.

Déficits immunitaires

D'après cours de déficits immunitaire
Pr Marie-Paule LEFRANC et Pr Gérard LEFRANC.
IMGT, France

Les déficits immunitaires



primitifs (congénitales)

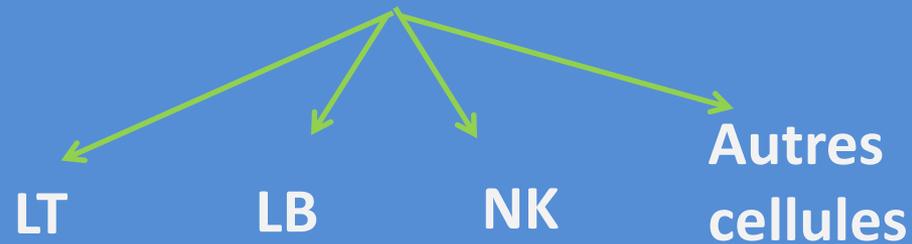
secondaires à des infections



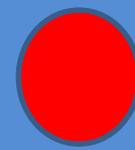
Système immunitaire déprimé favorisant des pathologies infectieuses, auto-immunes voire tumorales.

Les DI sont : multifactoriels ou monofactoriels

Le déficit peut concerner toutes les cellules immunitaires

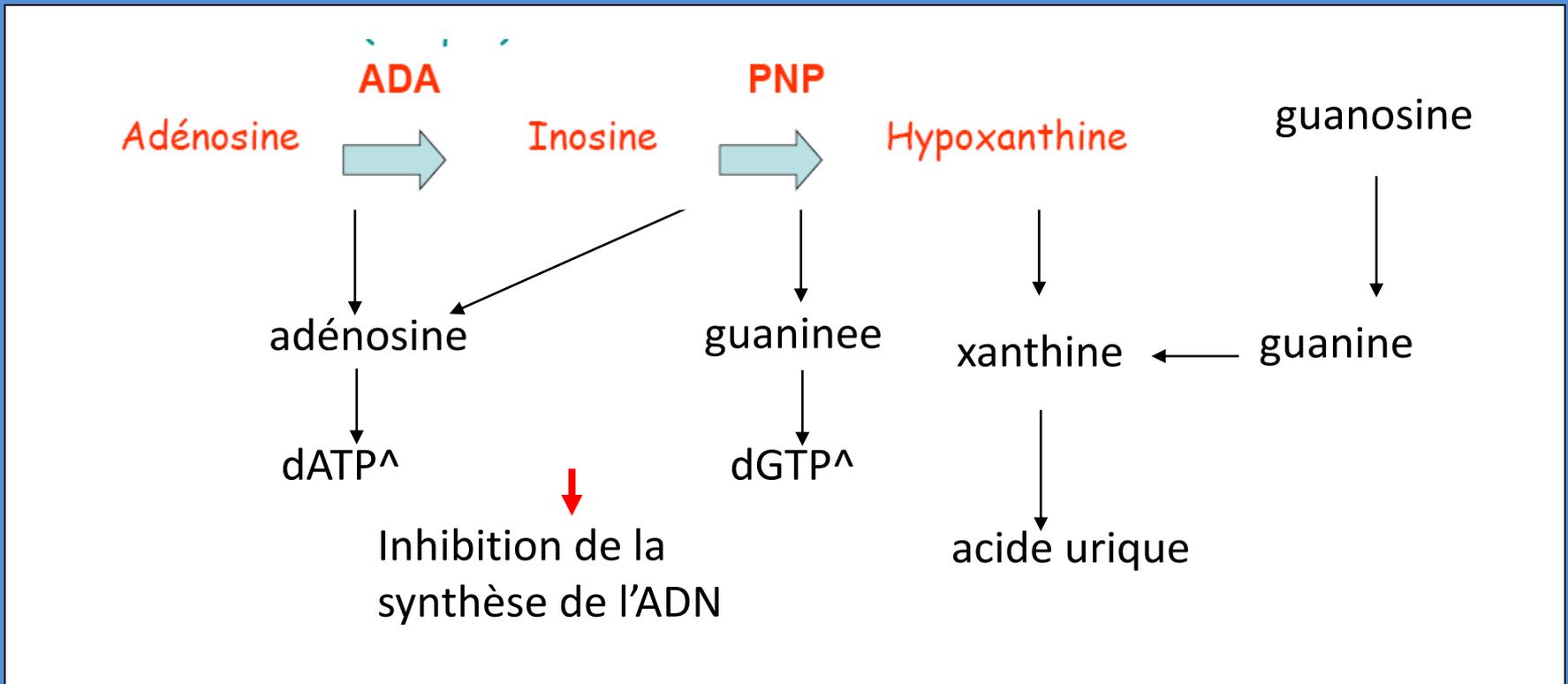


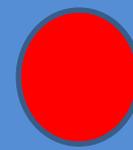
•Déficits en LT



Alymphocytose par absence de LT matures et souvent accompagner par un déficit en LB matures.

- Le déficit en adénosine désaminase (ADA) : dû à une mutation ou une délétion du gène de l'ADA (localisé sur le chromosome 20)

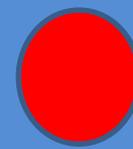




- Le déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP) provoque un déficit LT, du à une mutation dans le gène NP (localisé sur le chromosome 14).

Nom du gène	Nom complet	Localisation chromosomique	ID OMIM	Nom complet
ADA	adenosine deaminase	20q13.11	102700	severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency
NP	nucleoside phosphorylase	14q13.1	164050	nucleoside phosphorylase deficiency

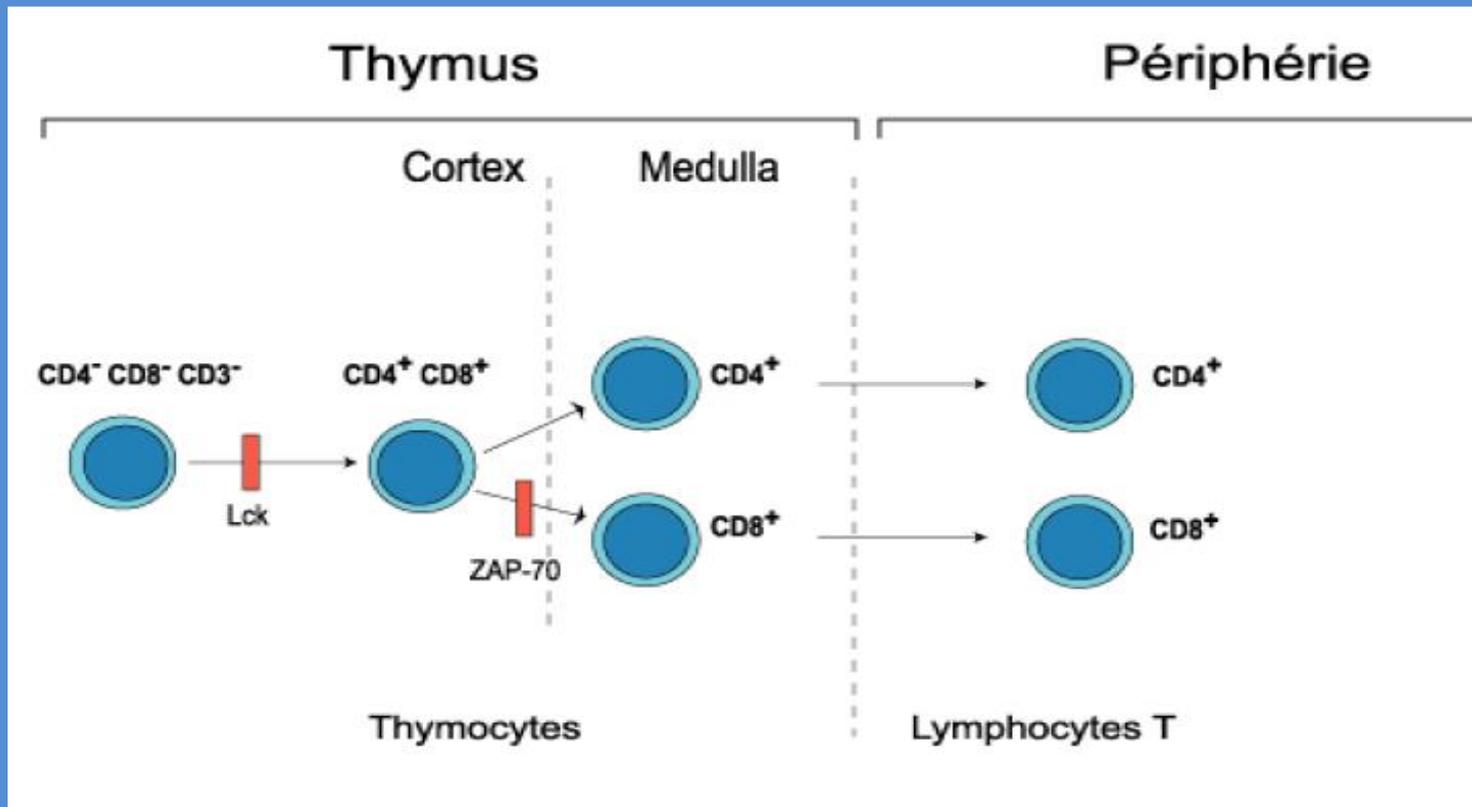
• Déficits en LT et NK



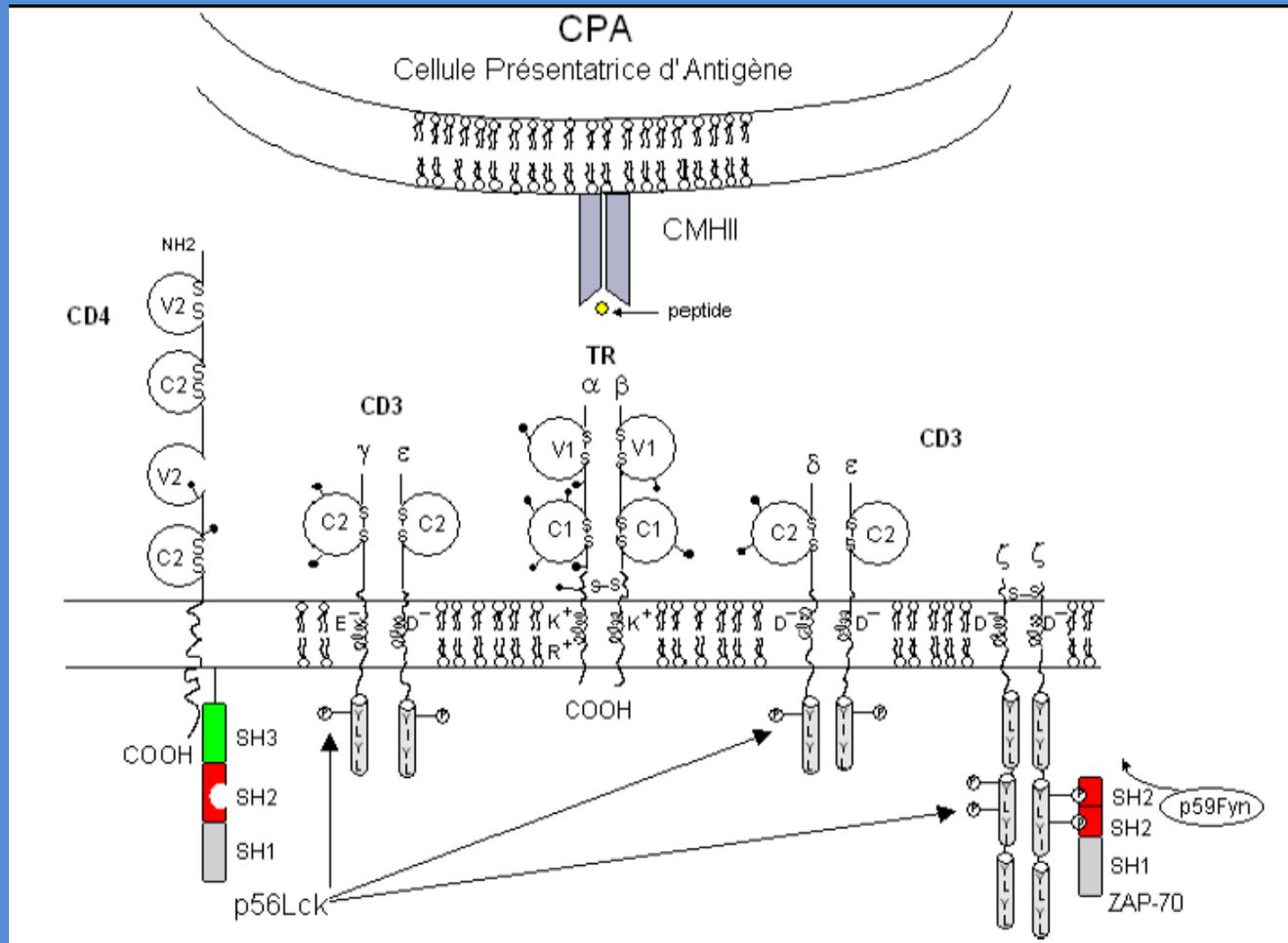
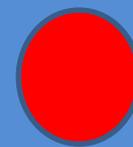
- Le déficit en ZAP70 :

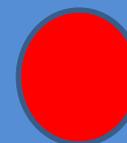
les LT, présentent une absence de LT CD8 et un défaut de signalisation des LT CD4,

les NK présentent un défaut de signalisation.



Défaut de signalisation





Gène					Maladie associée	
Nom du gène (1)	Nom complet (1)	Locali	OMIM	Autres noms	Abréviat ion	Nom complet
ZAP70	zeta-chain-associated protein kinase	2q12	176947	protein tyrosine kinase ZAP70	STD	selective T-cell defect, STD immunodeficiency due to ZAP70, SCID due to ZAP70 deficiency

• Déficit (absence) en récepteurs des cytokines :

- Défaut d'expression de la chaîne commune des récepteurs des cytokines γ_c (CD132),
- γ_c est le point d'ancrage de la protéine *janus kinase* ou Jak3 (protéine de signalisation cellulaire de la voie Jak3/STAT).
- Gène IL2RG localisé en Xq13, mutation non-sens.
- Maladie a une transmission récessive liée à l'X
- Absence de LT (par absence de RIL7) et de NK (par absence de RIL5), alors que les lymphocytes B sont en nombre élevé mais peu fonctionnels.
- DICS et comme le gène muté est sur l'X, on parle de XSCID.

•Déficit en Jak3

Défaut de signalisation de la voie Jak3/STAT, avec les mêmes déficits que ceux observés dans le cas du XDICS par absence de γ_c .

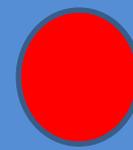
Ce DICS est transmis selon un mode récessif autosomique, le gène étant localisé en 19p13.1

Nom du gène (1)	Nom complet (1)	Gène Localisation chromosomique	ID OMIM	Autres noms	Abréviation	Nom complet
IL2RG	Interleukin 2 receptor, gamma	Xq13	308380	CD132 antigen CD132	XSCID	X linked Severe Combined Immunodeficiency, SCIDX1, X-linked SCID
JAK3	Janus kinase 3	19p13.1	600173		T-B+SCID	autosomal recessive T cell negative, B cell positive SCID
IL7R	Interleukin 7 receptor	5p13	146661		T- B+NK+SCID	autosomal recessive T cell negative, B cell/NK cell positive SCID

•Déficits en LT isolé

Déficits en LT uniquement sont à l'origine de syndrome d'immunodépression.
le déficit en CD25, codant pour la chaîne α des RIL2 (délétion de 4pb),
Absence de récepteurs fonctionnels, et une déplétion périphérique en LT.

• Déficits primitifs en LB



Absence de certaines classes des Ig voire toutes les classes des Ig.

• Agammaglobulinémie liée à l’X (XLA)

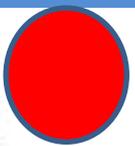
- Absence totale d’Ig , thérapie de substitution par injection d’Ig.
- Les cellules B sont bloquées en pré-B par absence protéine tyrosine kinase Btk,
- Le gène XLA est en Xq21.3.

Nom du gène (1)	Gène		ID OMIM	Autres noms	Abréviation	Nom complet
	Nom complet (1)	Localisation chromosomique				
BTK	Bruton agammaglobulinemi a tyrosine kinase	Xq21.3-q22	<u>30030</u> <u>0</u>	ATK, PBK, XLA	XLA	Bruton agammaglobulinemia X-linked

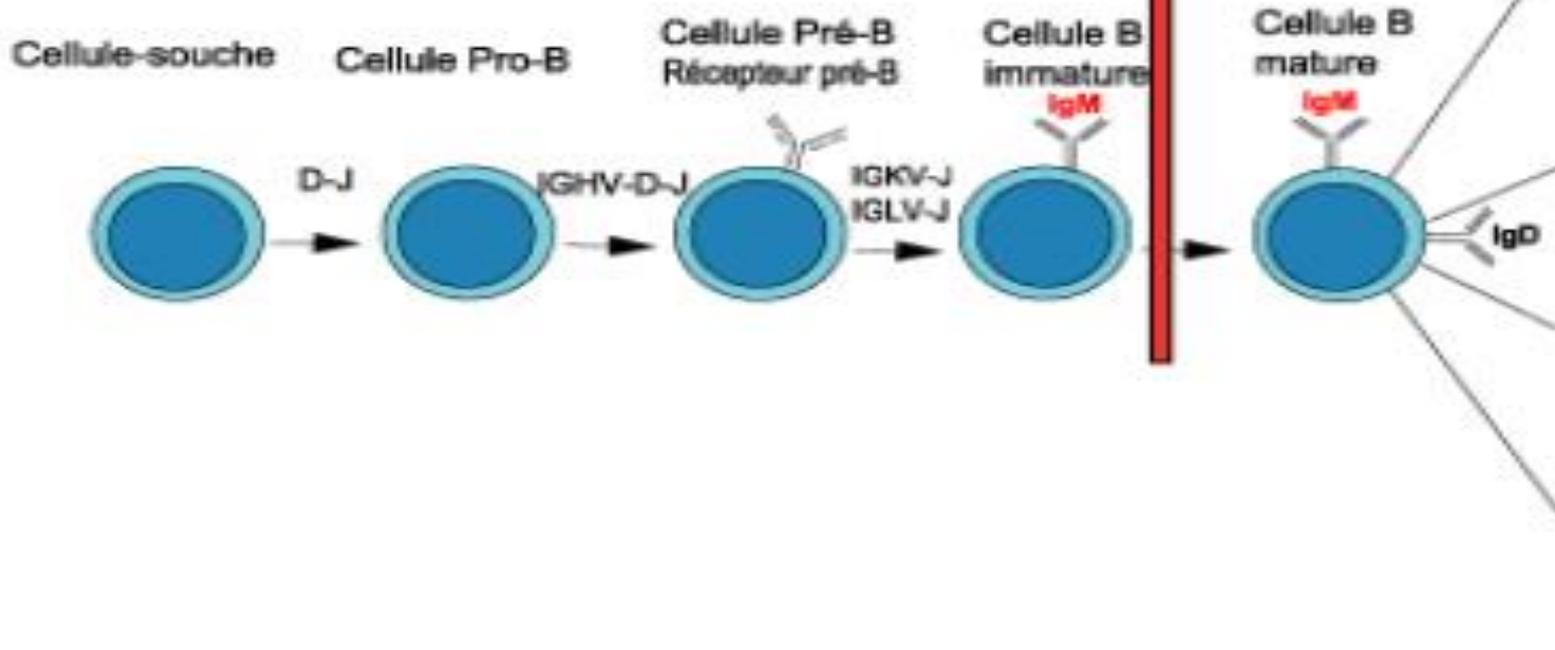
Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

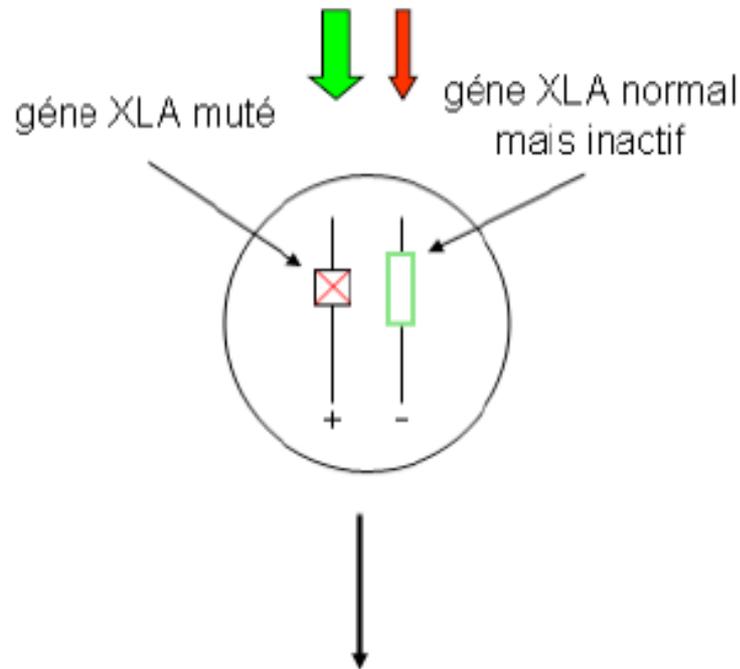
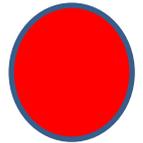
Circulation



XLA (humain)
Xid (souris)



Chez les femmes hétérozygotes (porteuses de la mutation du gène BTK), un chromosome X est **inactivé** (↓) et l'autre chromosome X est **activé** (↓), au hasard, dans les cellules pendant l'embryogenèse.

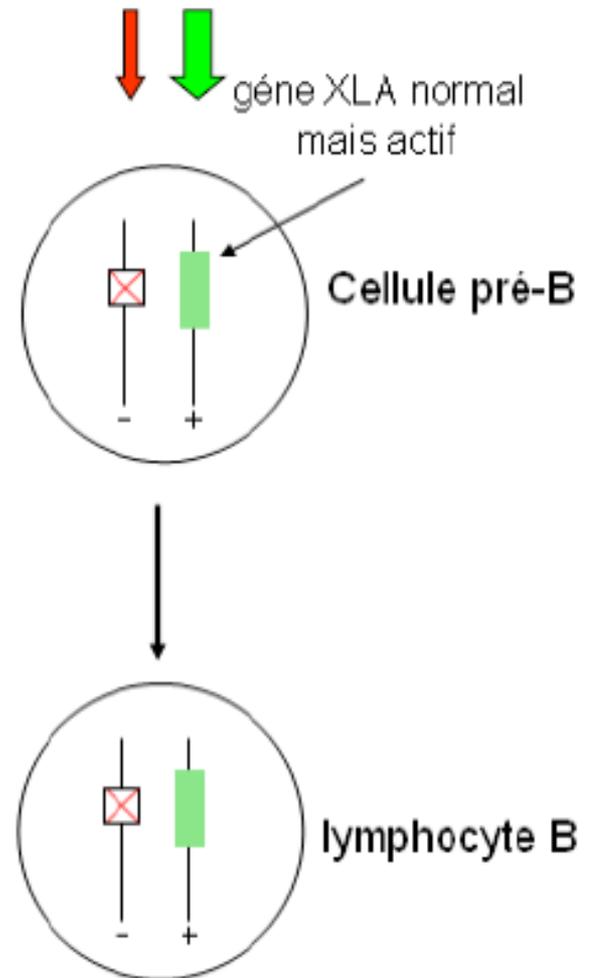


Pas de lymphocyte B

Legendes:

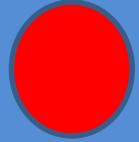
+ chromosome X activé

- chromosome X inactivé



- Hyperimmunoglobulinémies M (HIGM) par absence de Switch

Absence ou anomalie fonctionnelle du CD40L (liée à l'X)



- Anomalie structurale et fonctionnelle de CD40L
- un défaut de coopération entre les LT et LB :
- il en résulte l'absence de commutation de classes
- Absence de mutations somatiques

- Maladie récessive liée à l'X, mutations du gène CD40L ou TNFSF5 localisé en Xq26

Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

Phase dépendante des antigènes étrangers

Ganglions lymphatiques

Circulation

