

# Rôles Fonctionnels du CMH

## I- RAPPELS : DEFINITIONS

- **Gène** : région d'un chromosome contenant l'information nécessaire pour permettre la synthèse d'une protéine
- **Allèle** : se dit de deux caractères situés sur des chromosomes homologues ex: groupe sanguin A, B, O
- **Haplotype** : moitié du patrimoine génétique sur une région donnée et hérité de l'un des parents
- **Génotype** : définition d'un individu selon ses gènes A/A ou A/O
- **Phénotype** : définition d'un individu selon le produit de ses gènes A
- **Crossing-over ou enjambement** : durant la méiose on assiste à la réduction du nb de chromosomes qui seront répartis dans les cellules filles (gamètes) pendant cette étape il existe des échanges de matériels génétiques (recombinaisons) entre 2 chromosomes homologues
- **Autogreffe** : tissu d'un individu greffé sur lui-même (peau, moelle, veine...)
- **Allogreffe** : greffe entre individus d'une même espèce
- **Greffe syngénique** : greffe réalisée entre individus génétiquement identiques (souris de la même souche et jumeaux monozygotes)
- **Xénogreffe** : greffe réalisée entre individus d'espèce différente

## II- HISTORIQUE : comment a-t-on découvert ces molécules ?

⇒ Technique d'agglutination de J Dausset

Jean Dausset a eut l'idée de faire agglutiner les GB car il pensait qu'il était possible qu'il y ait un système de groupe sanguin de GB (par homologie avec le système ABO des GR).

Il a réussi à agglutiner des GB et à mettre en évidence que ce n'était pas toujours les même GB qui agglutinaient. Il est donc arrivé à la conclusion qu'il devait exister un **polymorphisme**.

Cette idée a été développée et de nb progrès ont été fait notamment grâce aux workshops (travail en commun de tous les labos avec échanges de sérum) → cela a rapidement permis d'établir une liste d'Ag # d'histocompatibilité.

*Rappel* : les gènes d'histocompatibilité sont **co-dominants**, c'est-à-dire qu'ils vont tous être exprimés, ce qui n'est pas le cas pour les groupes ABO par exemple.

⇒ 6 système de gènes : A, B, C, Dr, Dq, Dp

Pour les greffes de cellules souches, on n'accepte pas un individu haplo-identique, c'est à dire qui a un allèle commun sur les deux seulement. (risque rejet GvSHD).

Enfant		Mère	
<b>A2</b>	A3	<b>A2</b>	A9
B12	<b>B27</b>	<b>B27</b>	B50
C5	<b>C12</b>	<b>C12</b>	C14
<b>Dr02</b>	Dr07	<b>Dr02</b>	Dr03
...		...	

## III- STRUCTURE

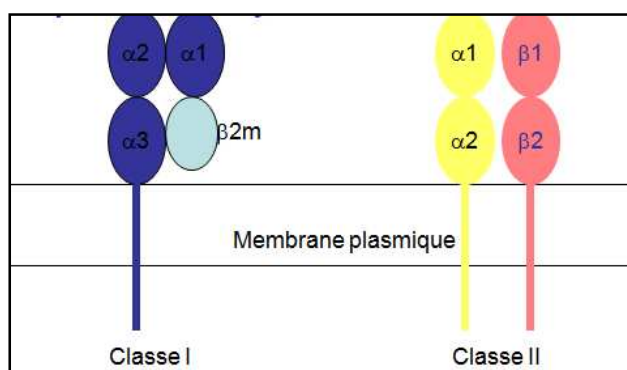
### 1- STRUCTURE ET ORGANISATION GENETIQUE

Les Ag HLA sont des **glycoprotéines hétérodimériques**.

Classe I : 1 chaîne lourde  $\alpha$  de 45 kD + 1 chaîne légère de 12 kD = la  $\beta_2m$

Classe II : 1 chaîne lourde  $\alpha$  34 kD + une chaîne légère  $\beta$  29 kD

NB : La  $\beta_2m$  est constante, elle ne participe donc pas au polymorphisme (pas de différence interindividuelle). C'est un simple soutien pour la formation de la « poche » de CMH1.



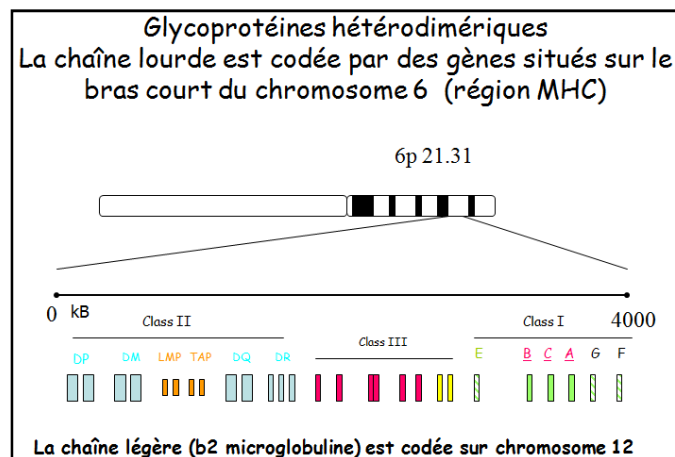
Classe I : 1 domaine intra-cyto  
Classe II : 2 domaines intra-cyto

Les gènes codant pour le CMH sont localisés :

- sur le **bras court du chromosome 6** chez l'homme (6p21.3) → chaîne lourde

La région couvre 4 millions de paires de bases = 0,1% du génome et contient 100 gènes

- sur le K12 => chaîne légère ( $\beta_2m$ )



## 2- DESEQUILIBRE DE LIAISON

A1, B8, DR3, DQ2 DPB1\*0101 sont des Ag des HLA. Quand on calcule la fréquence dans la population générale des Ag A1, B8 et DR3 on va avoir une fréquence supérieure à celle attendue qu'on aurait eu en se basant sur la fréquence de chaque Ag et sur la probabilité de les avoir les 3 ensembles. (= déséquilibre) Cela est extrêmement +++ car la séquence d'Ag A1, B8, DR3 est très fréquente chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

⇒ **certains allèles sont observés, en association avec d'autres, plus importante que leur fréquence**

## 3- STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE

Les molécules du CMH font partie de la **superfamille des Ig**. Ces molécules ont donc une organisation tridimensionnelle caractéristique comprenant des domaines Ig → 2 feuillets  $\beta$  antiparallèles → structure en tonneau. ATTENTION : Les molécules HLA ont une structure similaire aux Ig mais ne sont pas des anticorps.

⇒ Structure 3D = faite d'hélices  $\alpha$  et feuillets  $\beta$  et comprend une poche destinée à se lier à l'Ag.

## IV- REPARTITION DU CMH

Type cellulaire	Classe I	Classe II
Lymphocyte T	+++	inductible
Lymphocyte B	+++	++
Macrophage	+++	+
Cellules dendritiques	+++x10	+++x10
Granuleux	++	-
Endothelium	++	inductible
Hepatocytes	+	-
neurones	-	-

- HLA1 est sur tous les tissus sauf les neurones.

- HLA2 est présent sur LB, macrophages et cellules dendritiques.

- HLA2 est absent sur LT et endothélium mais inducible par les cytokines.

- Les CPA possèdent +++ de molécules HLA et peuvent multiplier l'expression X10 sous l'influence de cytokines.

## V- FONCTIONS

- Régulation de la réponse Immune (réponse +/- importante en f° de la présentation du peptide Ag)
- Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène complexé au CMH I ou II
- La demi-vie du complexe = 24 h → Turn-over important au niveau de la surface de la c
- Chaque allèle possède un ensemble unique de peptides qu'il peut lier
- Chez un individu normal la majorité des molécules du CMH porte des antigènes du soi (CMH vide est instable)

## VI- VOIES D'APPRETEMENT DES ANTIGENES

Les 2 classes de molécules du CMH sont spécialisées pour présenter des antigènes d'origine différente

**HLA-I** : présentent des Ag synthétisés par une **voie endogène** (Ag viraux).

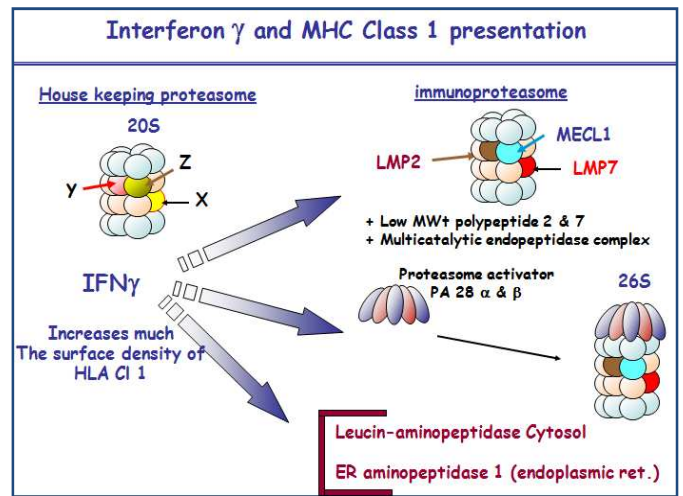
Les molécules du CMH I sont instables en l'absence de peptide. [peptides longs de 8 à 10 Aa]

**HLA-II** : présentent des Ag dérivés de **protéines exogènes** (bactéries, protéine capsid virale). [Peptides 9 à 12 aa]

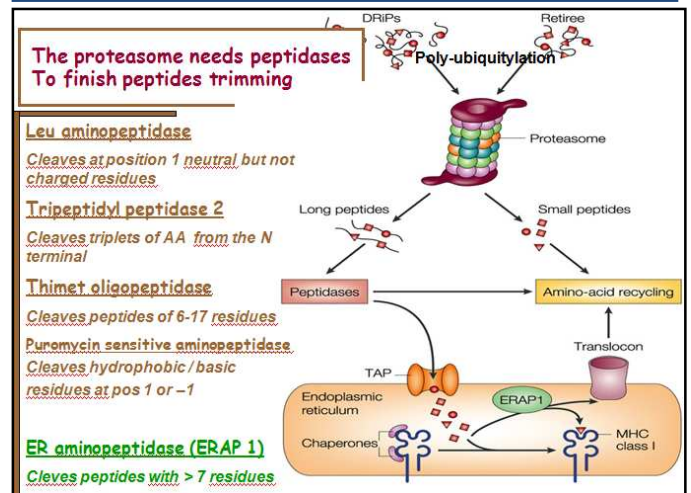
### 1- CLASSE 1

#### Etapes d'apprêtement :

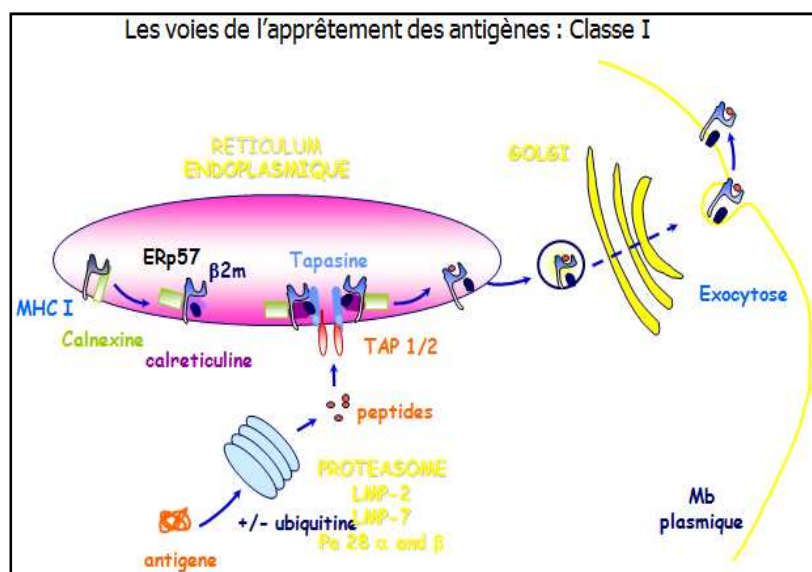
- P  
R  
O  
C  
E  
S  
S  
I  
N  
G
- Après ubiquitination, l'Ag passe dans le système protéasome, qui après stimulation par une cytokine s'active et devient **immunoprotéasome actif** (modification de certaines sous-unités du protéasomes → on obtient les su LPM2 et LMP7). L'Ag endogène est transformé en peptides plus petits. *C'est donc un premier niveau de régulation, si ce système ne fonctionne pas, on n'arrivera pas à augmenter la capacité des molécules HLA à présenter des peptides antigéniques.*



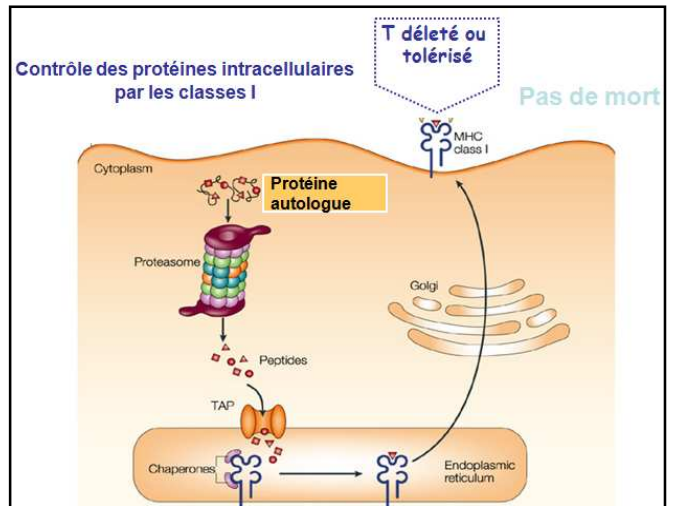
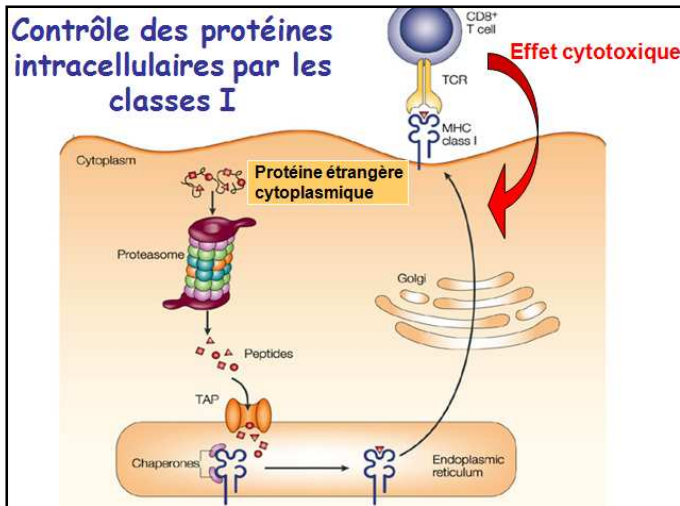
- Les peptides rejoignent le **RE**. Le système TAP 1/2 sélectionne les peptides (ni trop longs, ni trop courts) et les fait entrer dans le RE. = *autre niveau de régulation*  
(NB : Erp57 = enzyme capable d'ajuster au mieux la longueur du peptide)  
Parallèlement dans le **RE** : prod de la chaîne lourde du CMH1 (chaperonné pdt tte sa maturation par calnexine, calréticuline, tapasine → maintien structure pour permettre mise en place  $\beta_2m$  + fixation Ag)



- Migration HLA-peptideAg vers le **Golgi** → glycosylation.
- Exportation vers **surface mbrane plasmique** où elle restera pdt 24h pour présenter le peptide Ag aux LT (TCR) → effet cytotoxique ou pas de mort (si LT tolérisé ou délété)



Patho : Syndrome des lymphocytes dénudés : pas d'HLA → greffe c souches hématopoiétiques



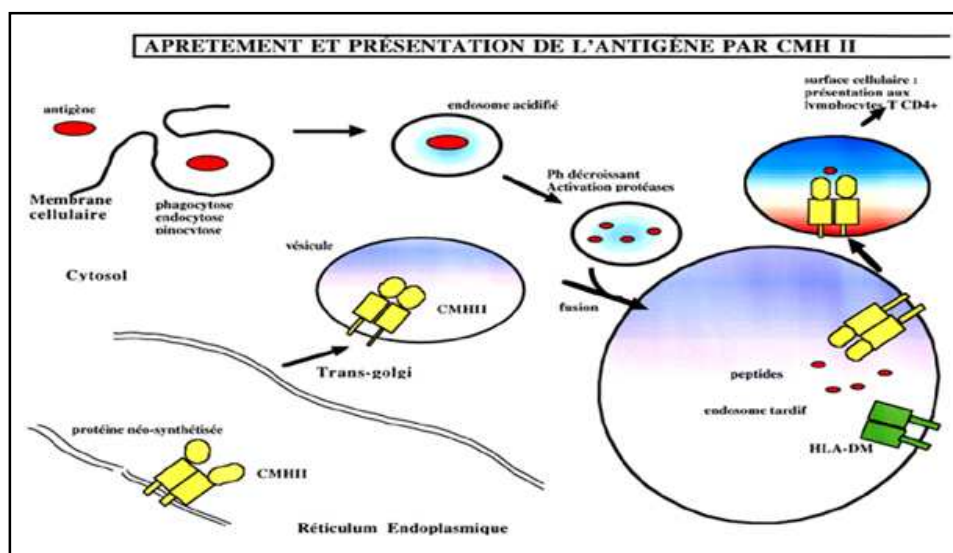
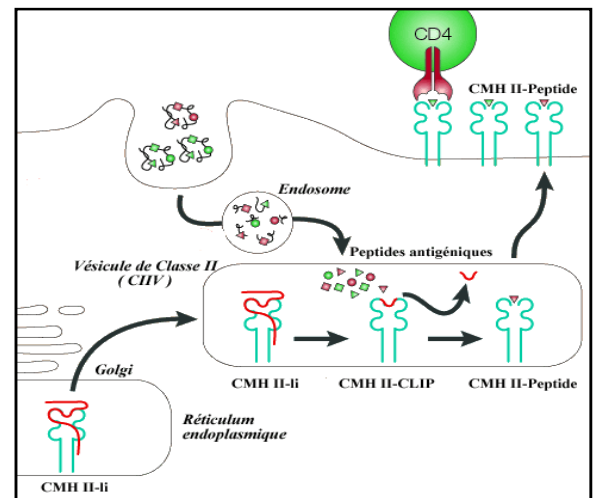
### Régulation de l'expression des molécules HLA-1 :

- ✓ **IFN $\gamma$**  : puissante surexpression des molécules HLA par
  - $\uparrow$  synthèse molécules HLA
  - $\uparrow$  transcription des molécules participant au transport et à l'apprêtement des antigènes
- ✓ **Virus** : développent de molécules virales comme NEF (VIH)  $\rightarrow$  détournent les HLA néoproduits vers lysosomes pour dégradation.
- ✓ **Tumeurs** :  $\downarrow$  expression HLA à la surface mbrane plasmique  
 $\downarrow$  prot et enzymes participant au processing
- ✓ In vitro : facteurs de différenciation (GMCSF, IL4)  $\Rightarrow$  différenciat° monocyte  $\rightarrow$  CPA immature (CMH)  
 Puis \_\_\_\_\_ (LPS, TNF $\alpha$ )  $\Rightarrow$  acquisition dendrites ( $\uparrow$  contact avec LT)

### 2- CLASSE 2

#### Etapes d'apprêtement :

- Dans le **RE** : synthèse HLA-2 (2 chaînes) + Chaîne I (invariante)  
 La chaîne I masque l'entrée de « poche » aux peptides Ag pdt maturation HLAII  $\Rightarrow$  HLAII-li
- Dans le **Golgi** : maturation
- Dans **vésicules de classe II** (pH spé +/- basique) :
  - Sous l'action d'enzymes : destruction d'une partie de la chaîne I (il ne reste qu'un peptide CLIP : HLAII-CLIP)
  - Sous l'effet du locus DM (HLA-DM) : élimination complète du peptide i
- Fixation de l'Ag récupéré par endo/pino/phagocytose
- Expression HLAII-Ag à la **surface de la c**



## VII- RECONNAISSANCE ALLOGENIQUE

### 1- VOIE DIRECTE CPA donneur ⇔ LT receveur → Rejet aigu+++

Elle induit une réponse immune intense.

- haute densité de déterminants : les LT alloréactifs reconnaissent principalement les déterminants étrangers de la structure du CMH allogénique.
- multiples complexes binaires : peptides fixés par CMH allogénique sont variés et de nbreux clones T différents sont recrutés.

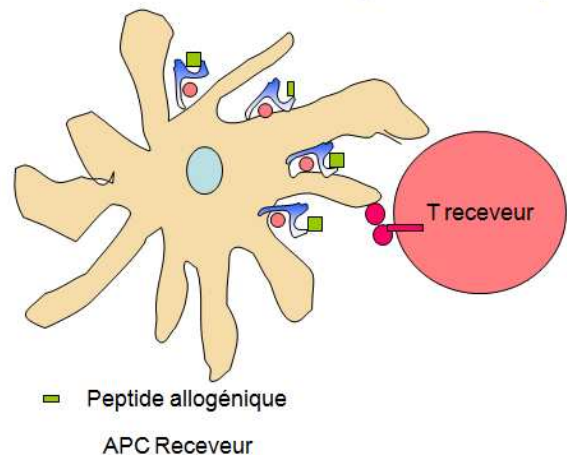
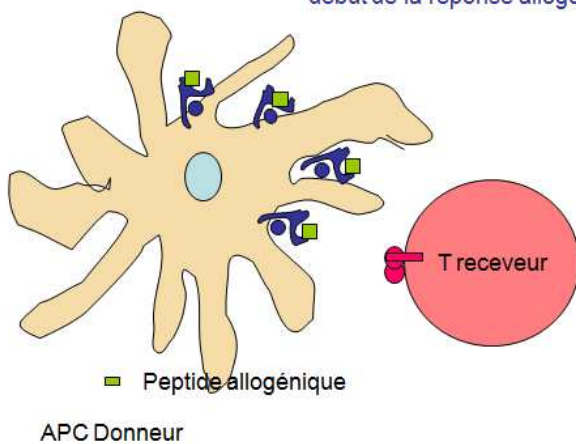
### 2- VOIE INDIRECTE CPA receveur ⇔ LT receveur → Rejet chronique+++

- disparition des CPA donneur ? (Les CPA du receveur présente l'Ag du donneur aux LT du receveur)

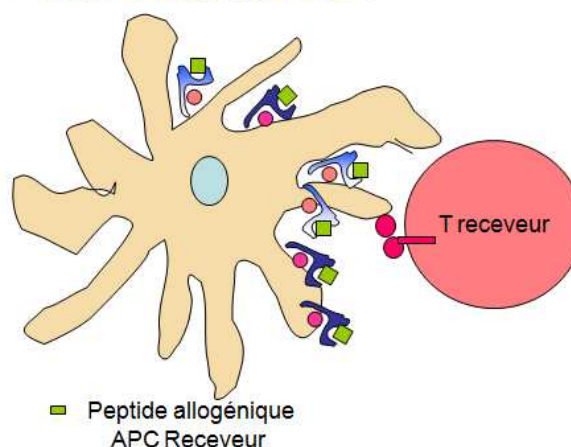
### 3- VOIE SEMI-DIRECTE CPA donneur ⇔ LT receveur + CPA receveur ⇔ LT receveur

- présentation simultanée du CMH donneur + peptide et CMH receveur + peptide

- Voie directe : Prédomine dans rejet aigu et début de la réponse allogénique
- Voie indirecte : Rejet chronique



- Voie semi directe :



Un seul aa peut être la cible d'une réponse allogénique auto immune → prendre des donneurs exactement du même allèle : A0203 et A0201 sont presque pareils mais sont considérés comme 2 Ag différents par notre système immunitaire.