

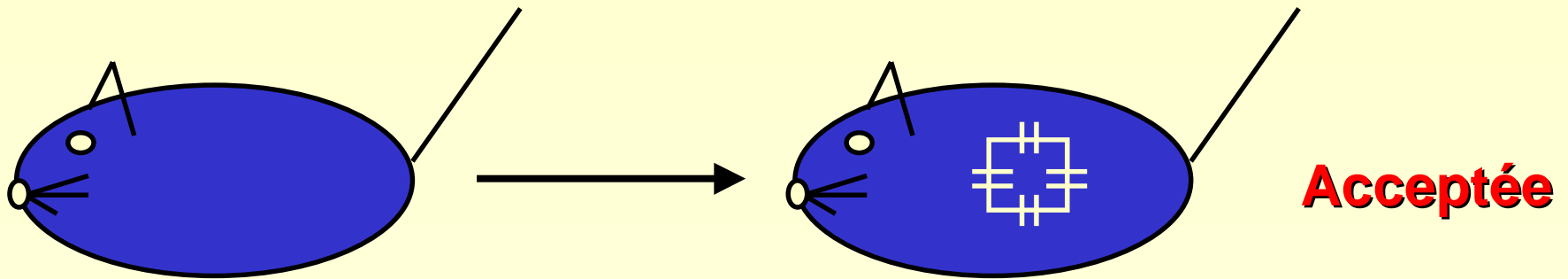
Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Hélène Moins-Teisserenc
Laboratoire d'Immunologie et
d'Histocompatibilité, INSERM 940
Hôpital Saint-Louis
helene.moins@univ-paris-diderot.fr

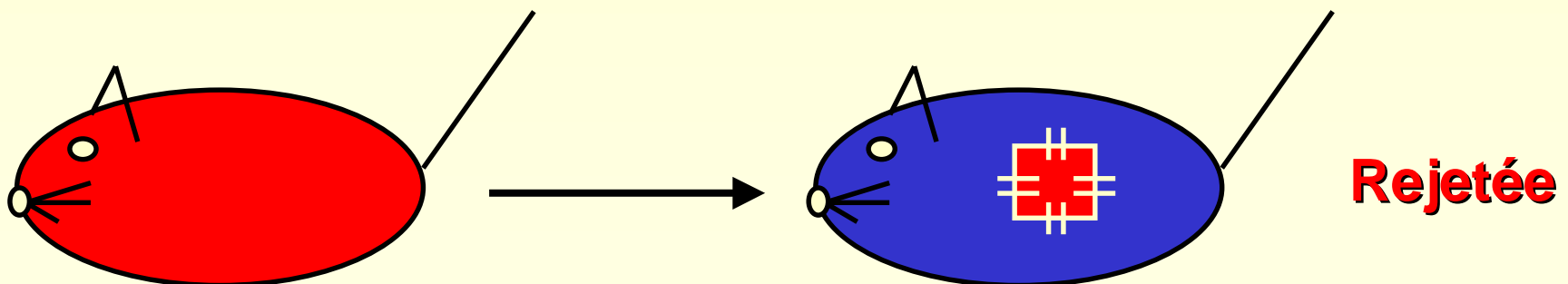
Bases Génétiques du Rejet de greffe

« Histocompatibilité »

La greffe de peau entre deux lignées de souris est acceptée ou rejetée en fonction du **fond génétique** de chaque souche

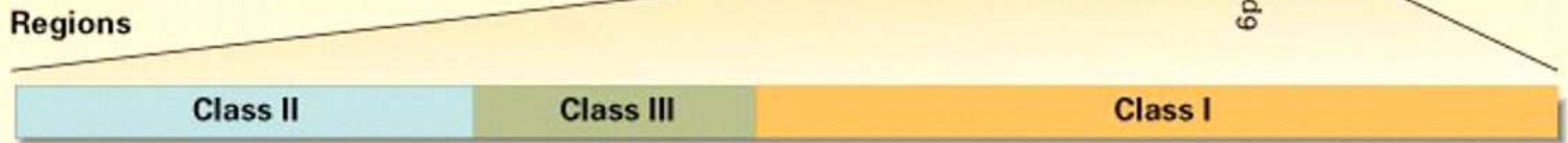


Le Donneur et le Receveur sont de fonds génétiques identiques

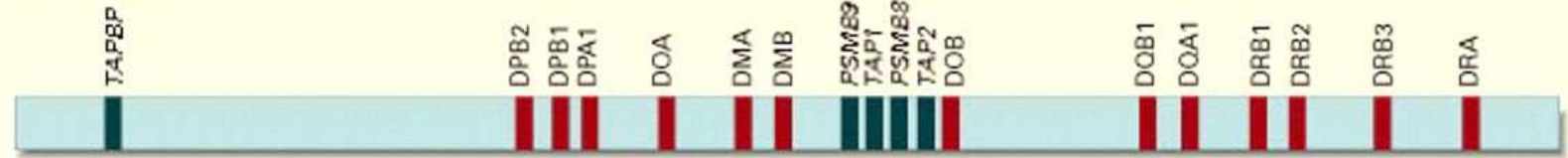


Le Donneur et le Receveur sont de fonds génétiques différents

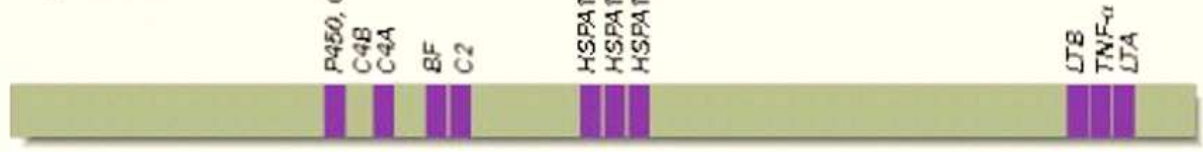
Génétique



HLA class II region loci



HLA class III region loci

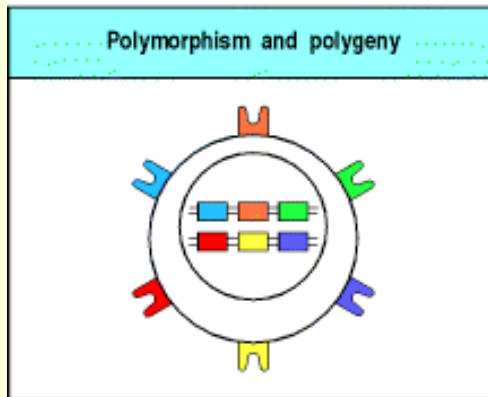
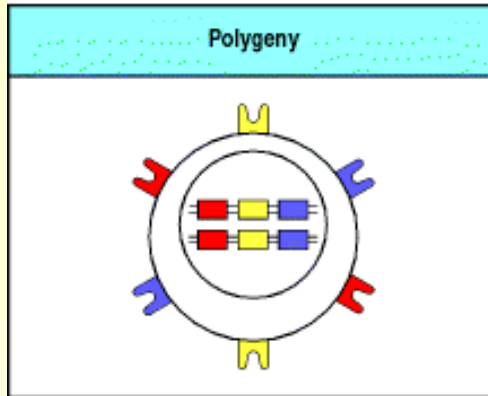
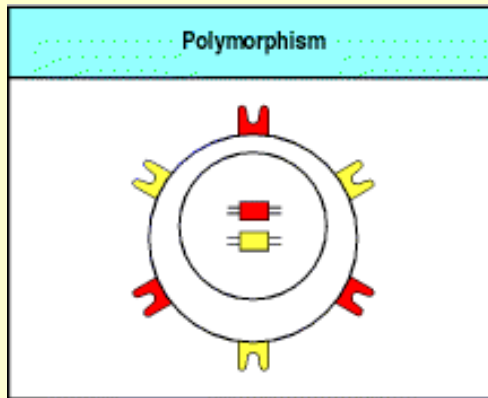


HLA class I region loci

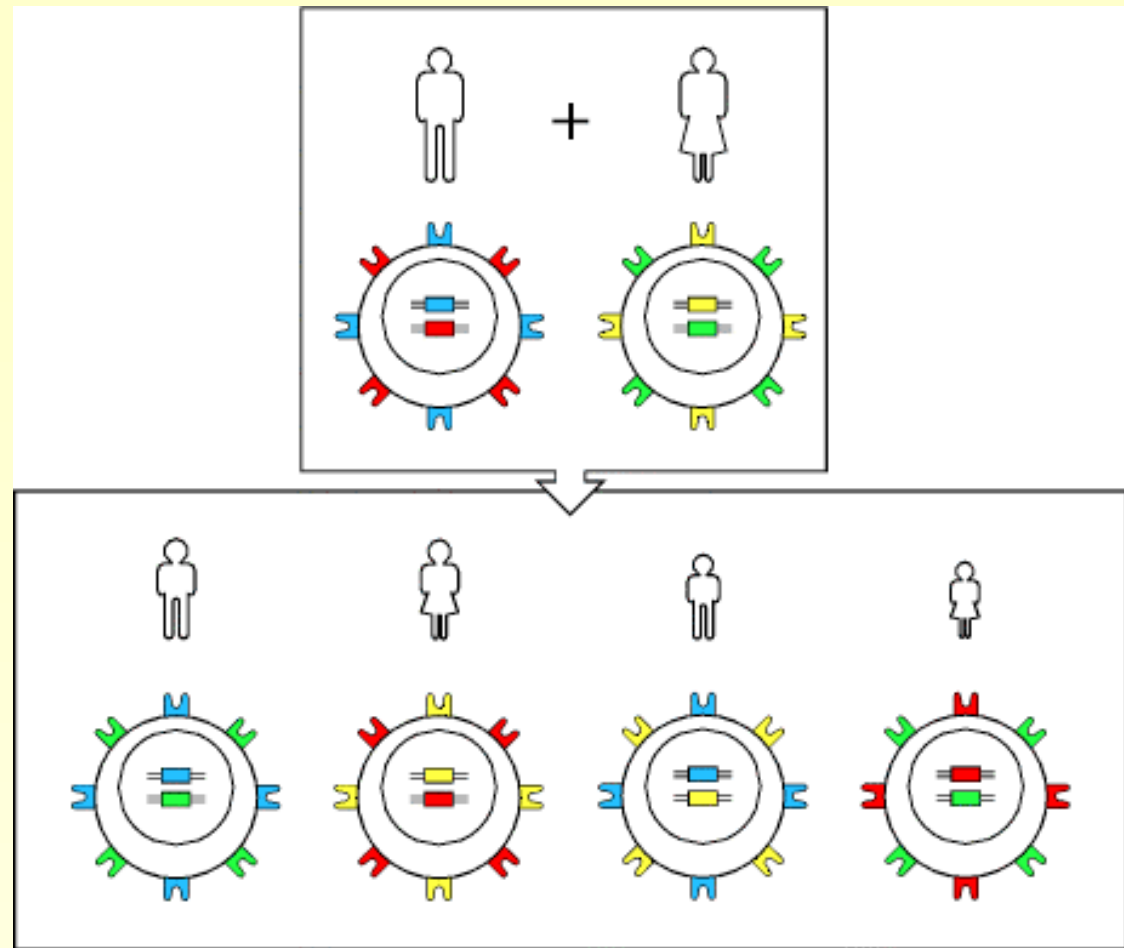


HLA : caractéristiques

- **Variabilité** : Degré de différence entre deux gènes ou molécules => 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.

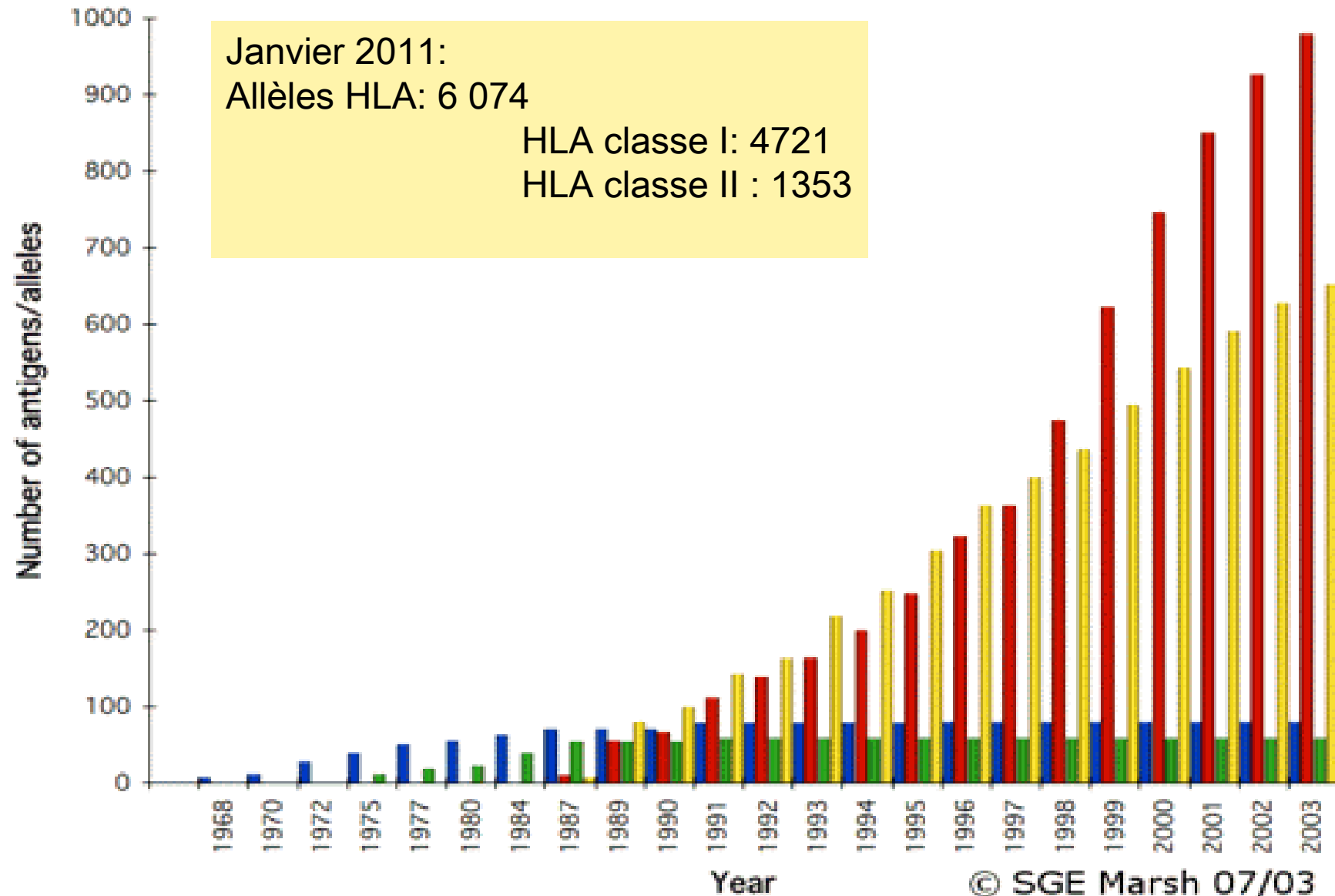


- **Polymorphisme** : un grand nombre de formes alléliques pour chaque locus
- **Polygénie** : présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires.
- **Polymorphisme et Polygénie** produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale



Codominance et transmission par haplotype

Polymorphisme des molécules du CMH



POLYGENIE

Plusieurs gènes MHC de classe I et classe II codent pour différents types de molécules du CMH avec chacun leur répertoire peptidique propre.

POLYMORPHISME

Variabilité ⇔ polymorphisme

Variation >1% à un seul locus génétique

Allèle se définit dans une population donnée

Le CMH correspond à région la plus polymorphe du génome

HLA : nomenclature

		Basse Résolution	Haute Résolution			
HLA - A	*	24	02	1	01	
HLA - A	*	24	02	1	02	L

Locus

Groupe d'allèles
codant pour
l'antigène A24

Un allèle
particulier,
différence en
acides
aminés

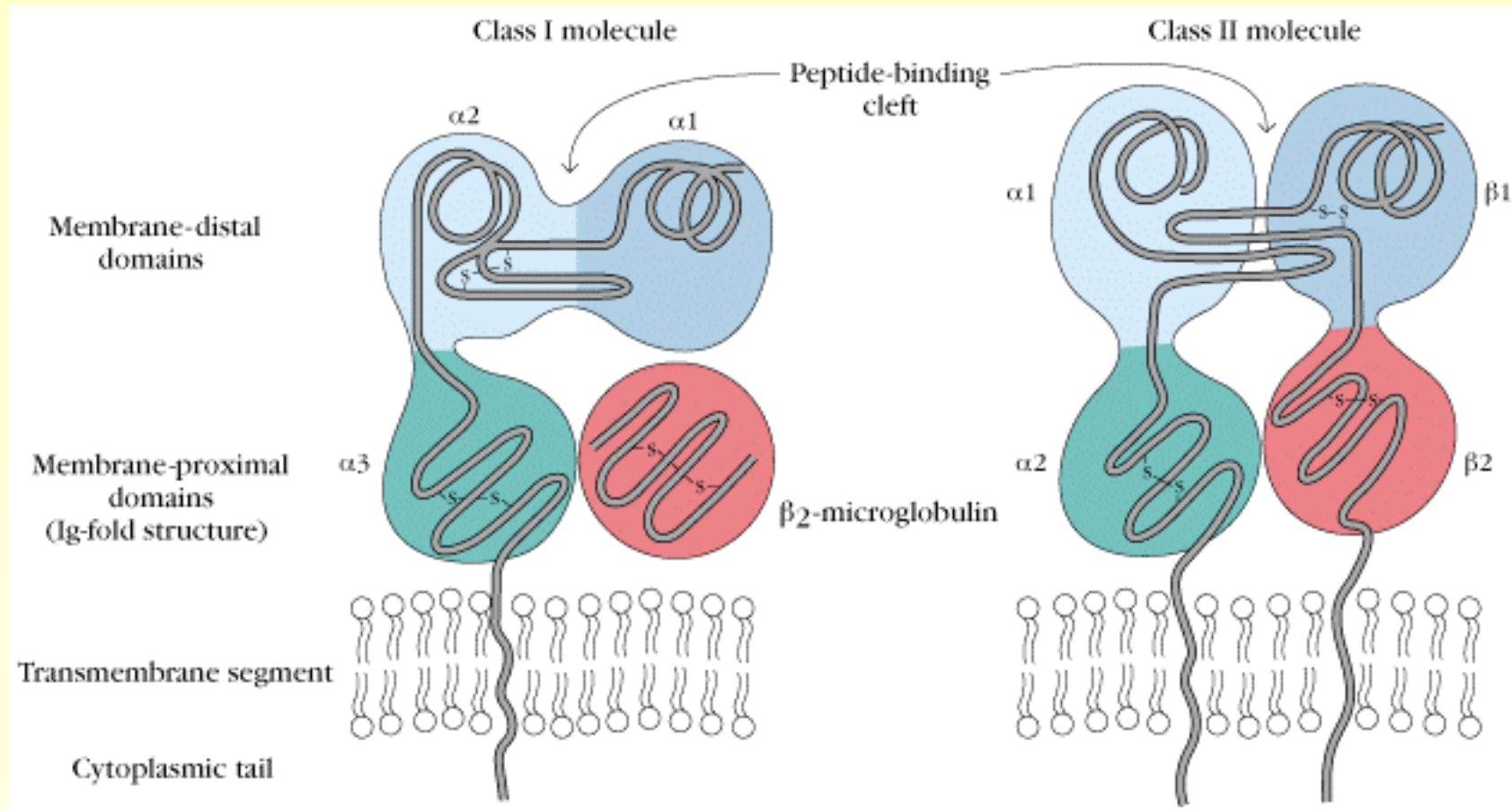
Allèle qui
diffère par une
mutation
silencieuse

Polymorphisme
intronique

N = Null
L = Low

Structure

Molécules HLA de classe I et de classe II



Présentation Antigénique

- **Molécules HLA de Classe I**

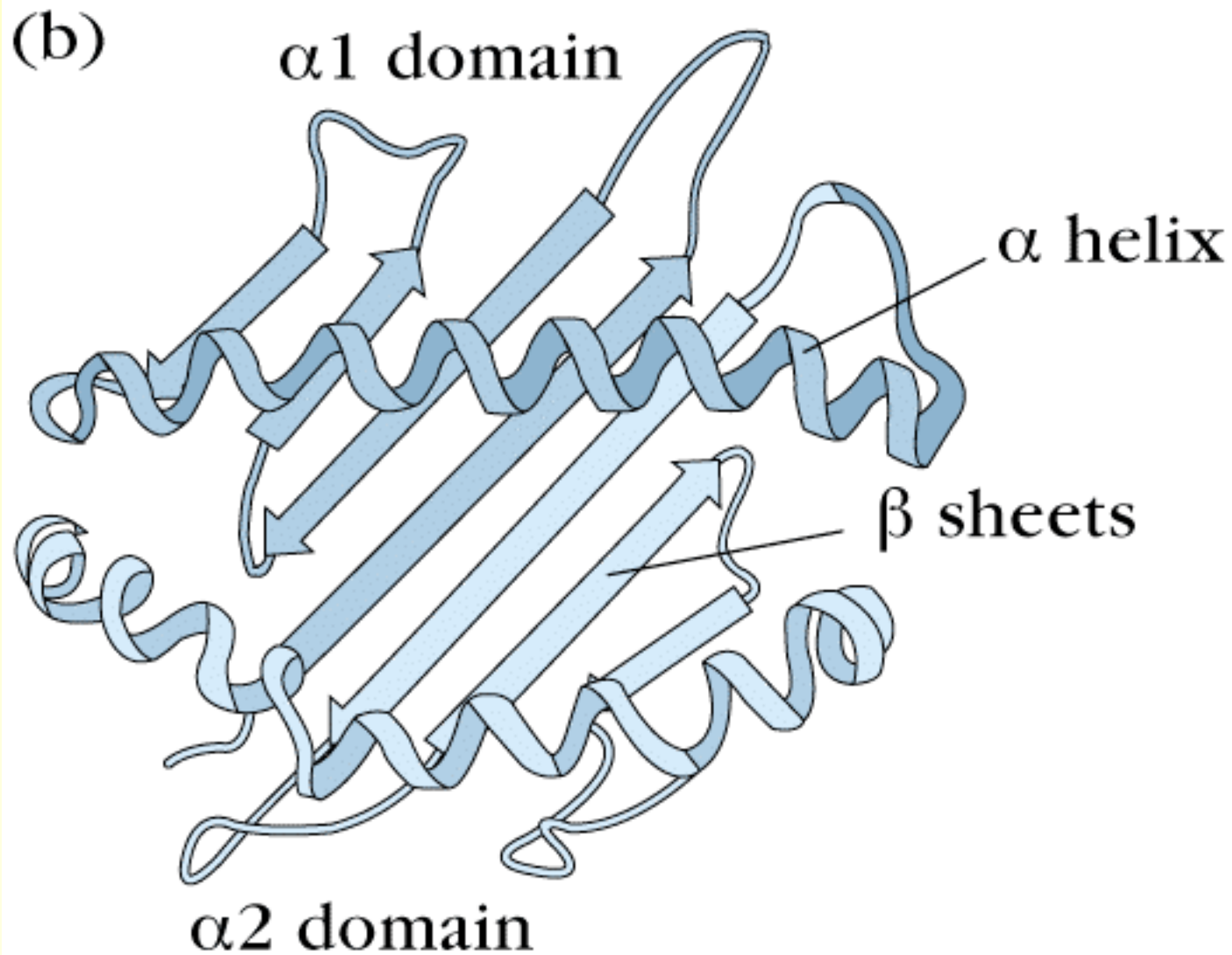
- Ubiquitaires
- Présentent des peptides propres à la cellule (ou viraux), appelés antigènes endogènes

- **Molécules HLA de 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)

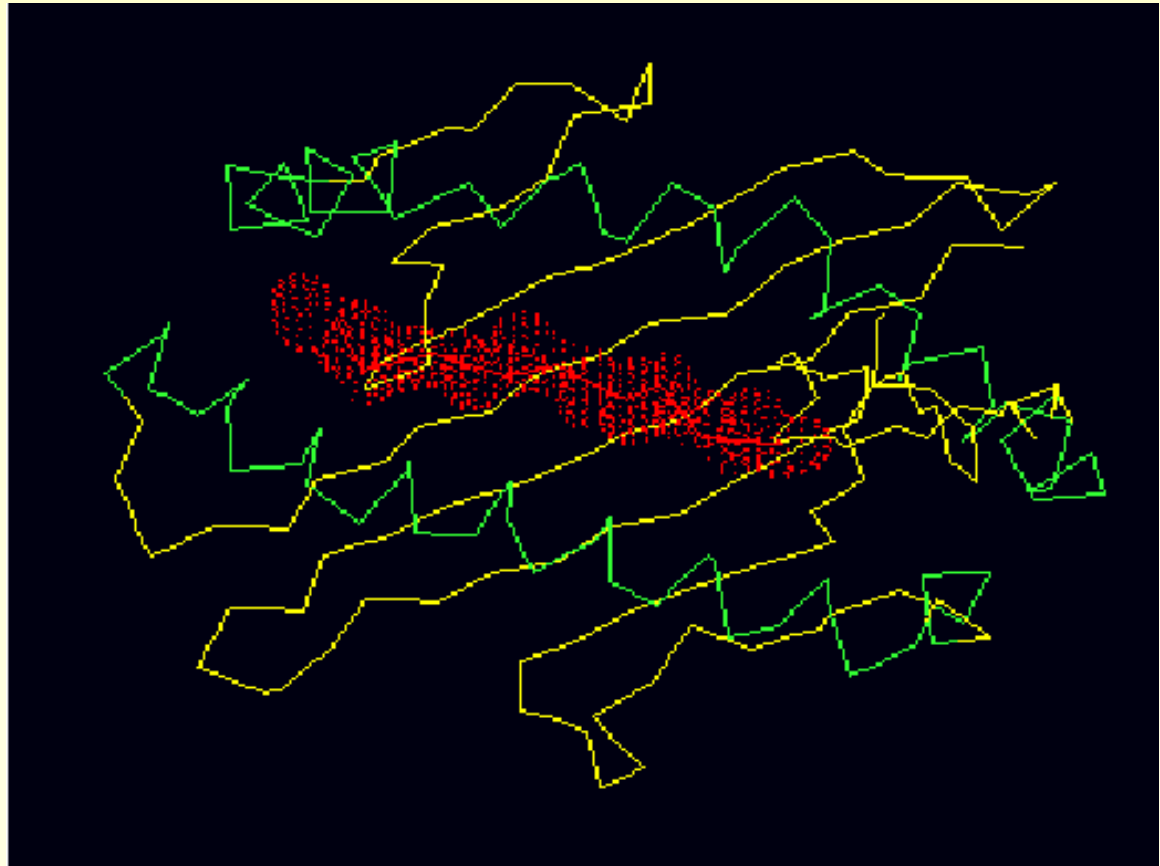
Nécessité de la fixation d'un peptide pour une expression stable des molécules HLA à la surface des cellules

Poche de présentation du peptide

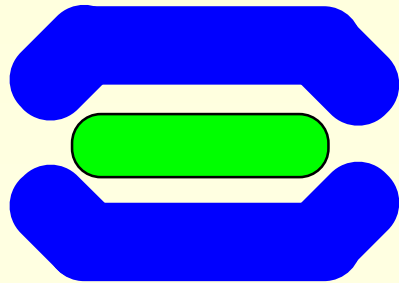
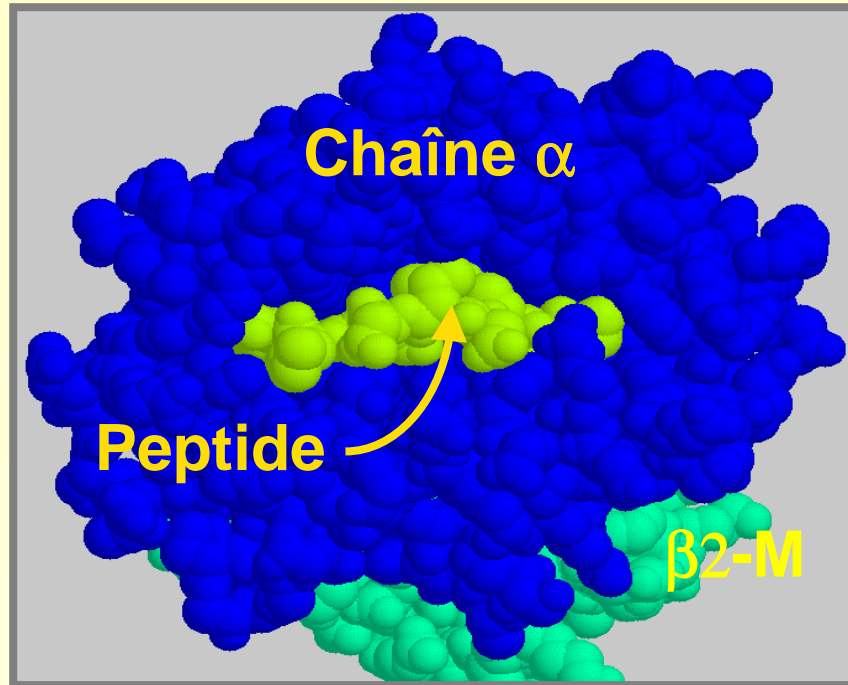


Molécule HLA de classe I et son peptide (*vue de dessus*)

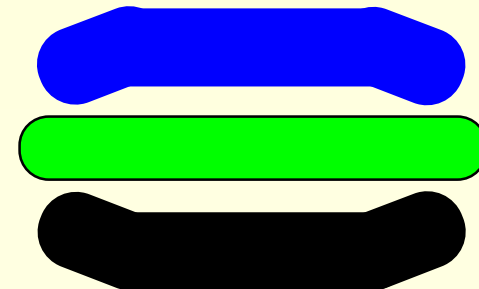
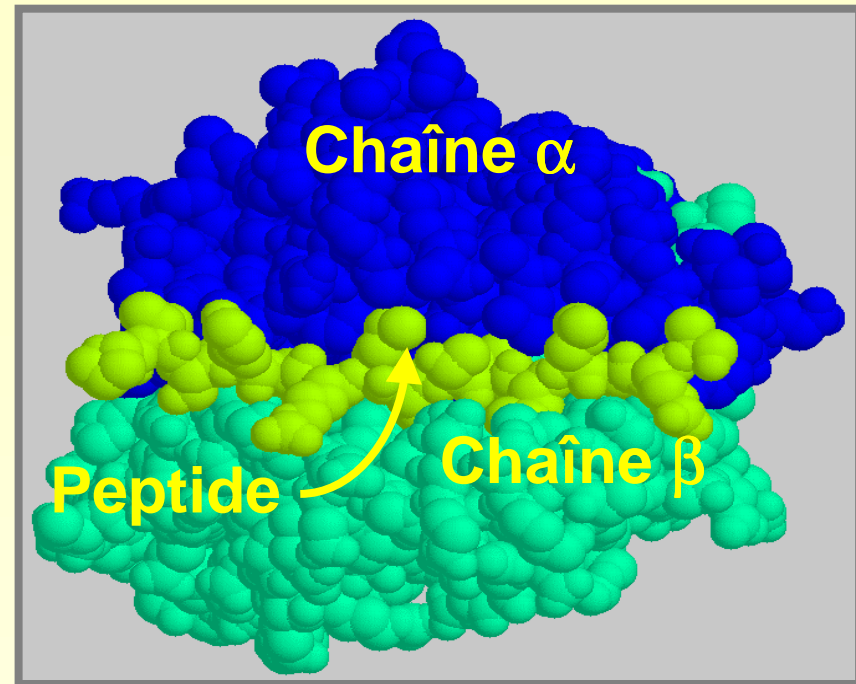
- Chaque molécule du CMH ne peut présenter qu'**un seul** peptide **à la fois**
- Chaque molécule du CMH peut présenter de **nombreux** peptides **différents**



Géométrie de la cavité présentatrice

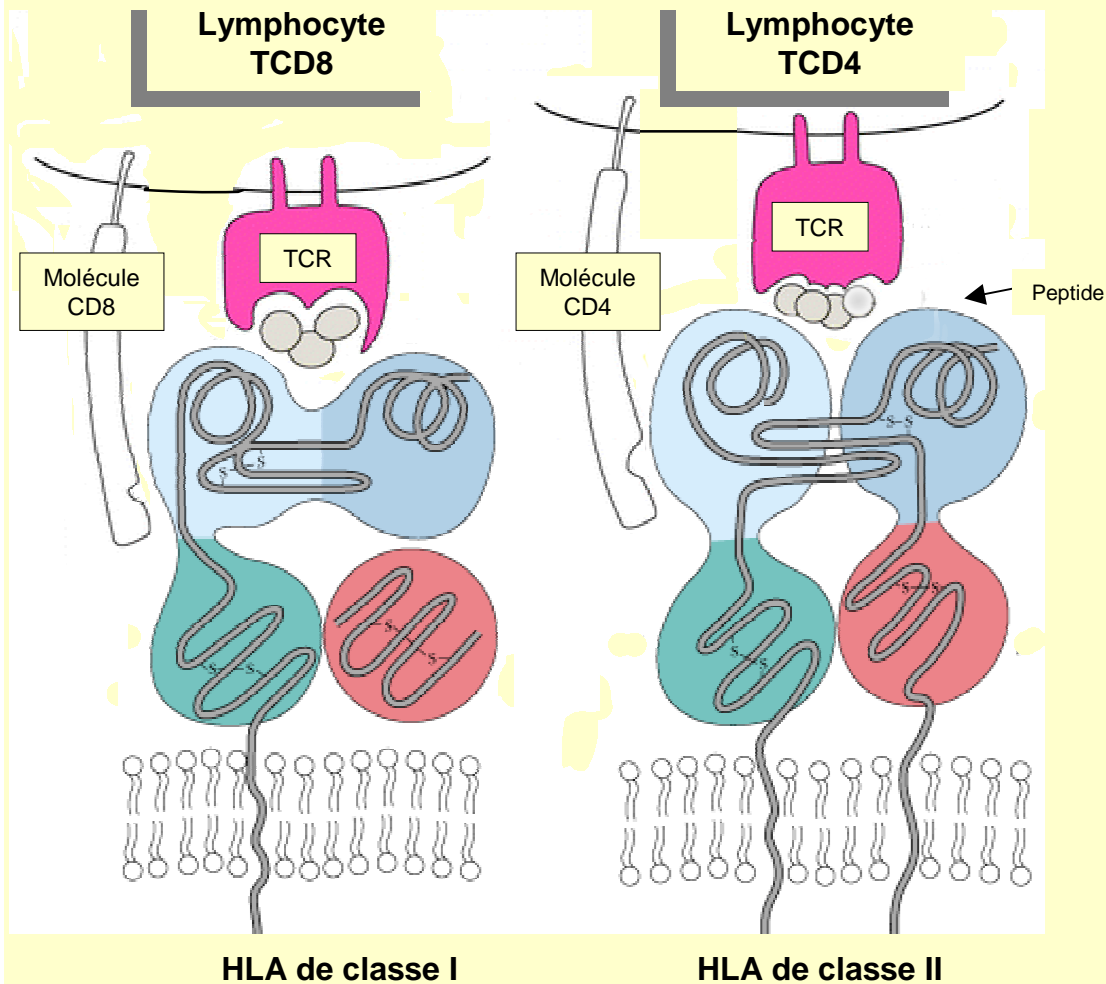


CMH de classe I fixe des peptides de **8-10** acides aminés



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

Reconnaissance Classe I et Classe II par les Lymphocytes T

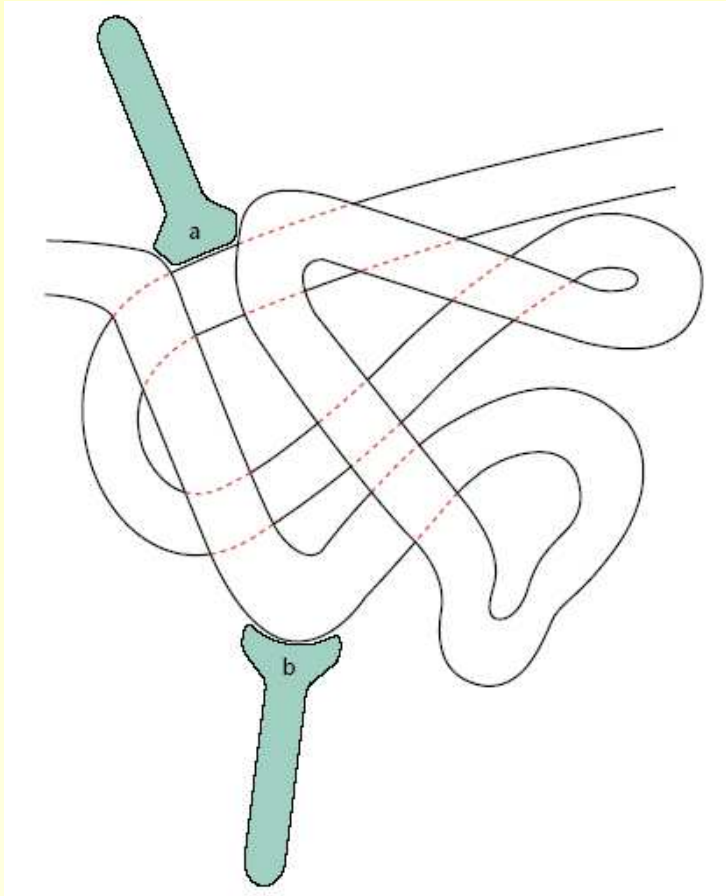


- Les récepteurs **TCR**, tous identiques pour un même Lymphocyte T, sont **spécifiques** d'une molécule HLA combinée au peptide qu'elle présente

- Les **Lymphocytes T** sont activés par l'**association** d'un **peptide antigénique** et d'une molécule **HLA**

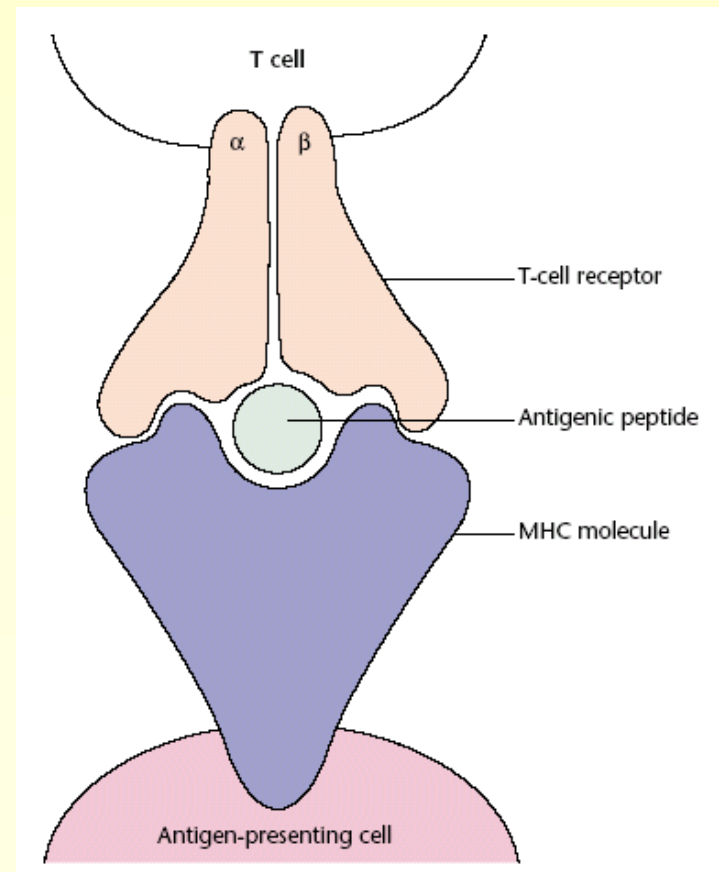
- Un grand nombre de TCR sont générés (**plus de 20 millions par individu**)
 - Capacité à se défendre contre une multitude de pathogènes

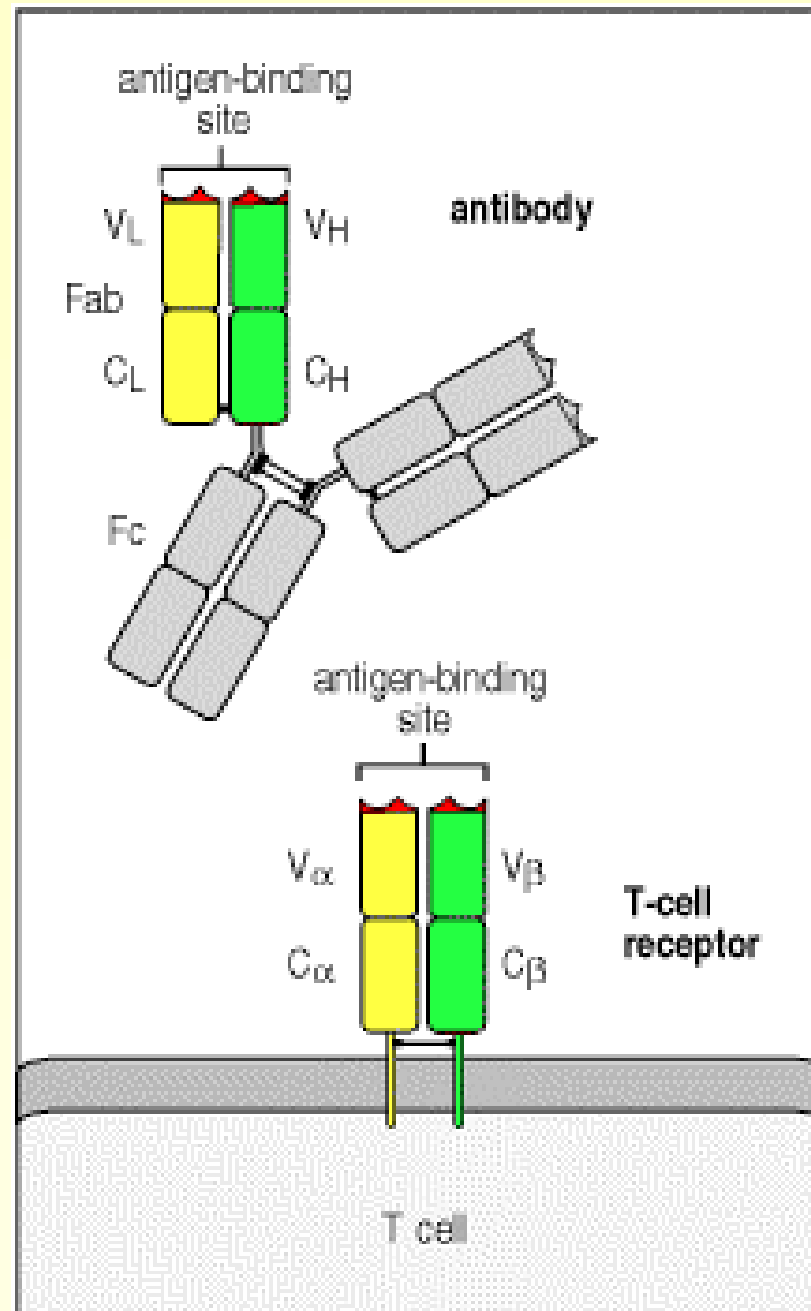
Reconnaissance antigénique

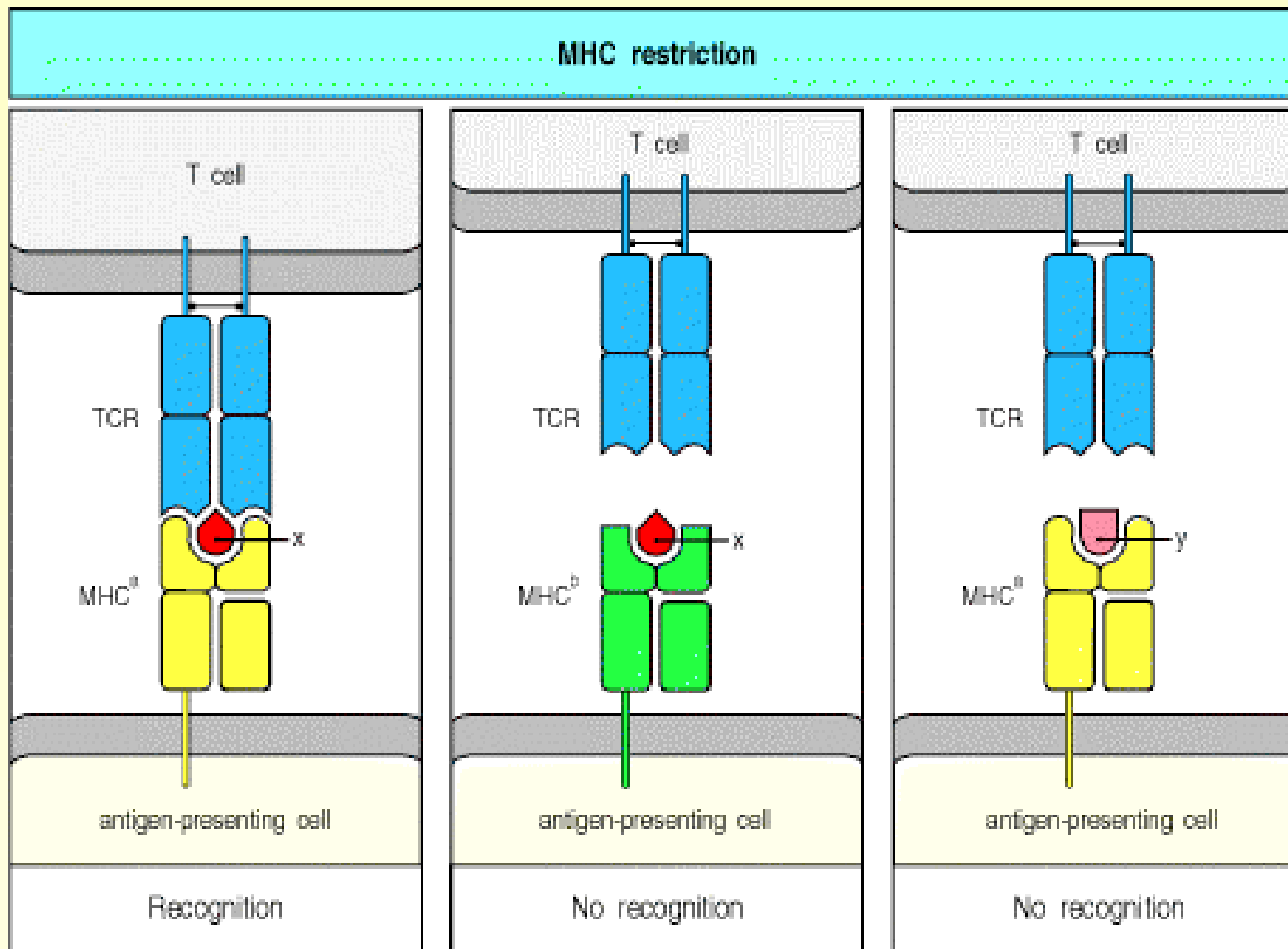


- *Lymphocytes B (anticorps et BCR)* : reconnaissance de macromolécules ou de petites substances, solubles ou associées à la surface cellulaire.

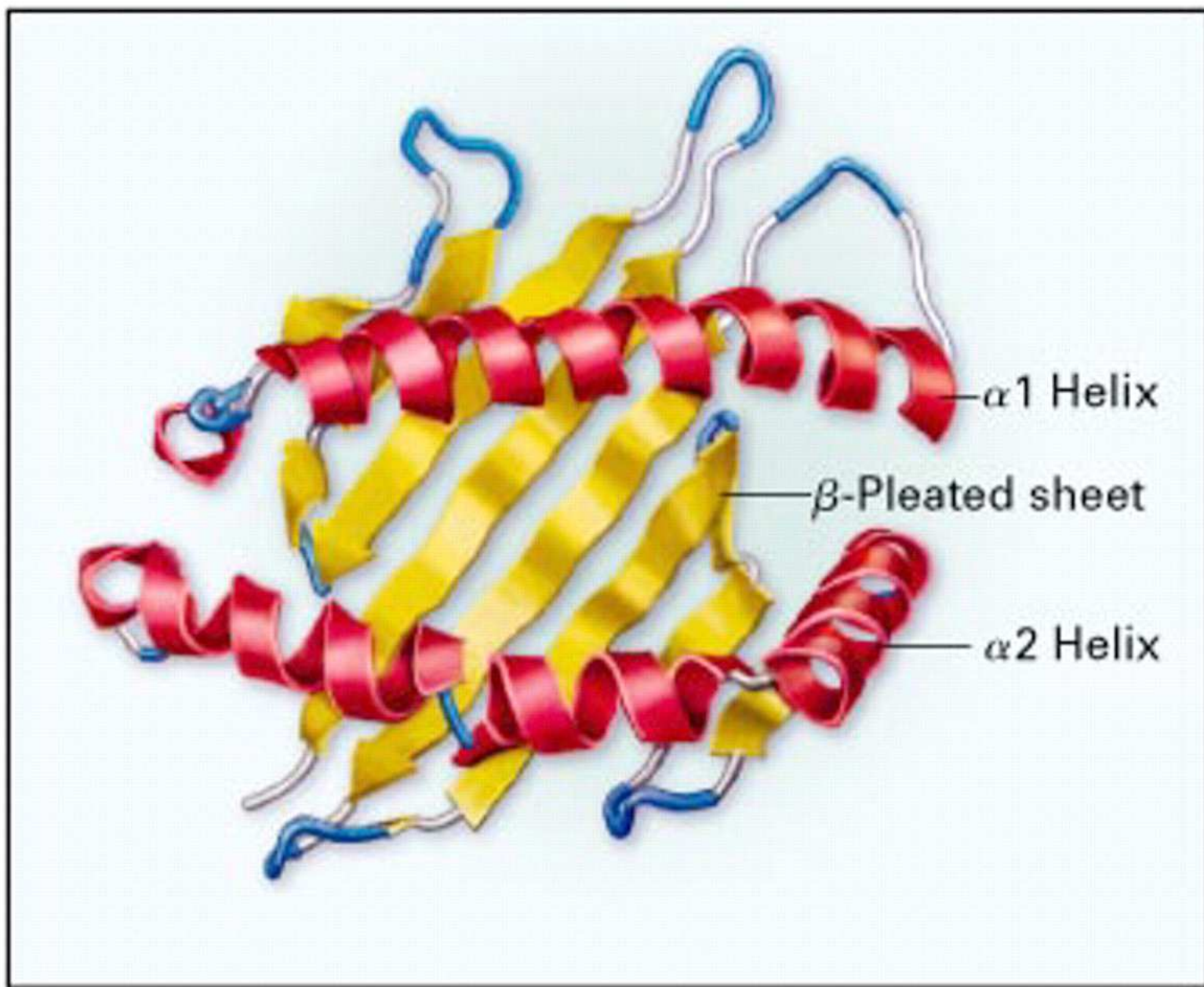
- *Lymphocytes T (TCR)* : reconnaissance de peptides présentés par des molécules spécialisées : le **CMH**.

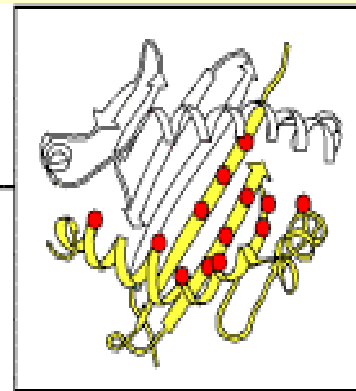
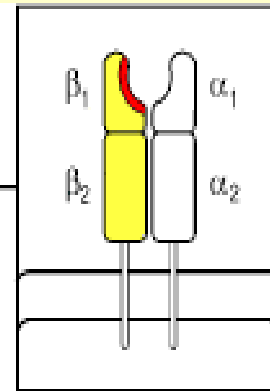
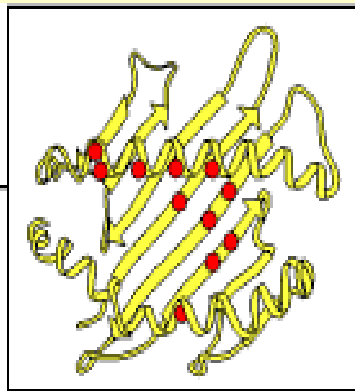
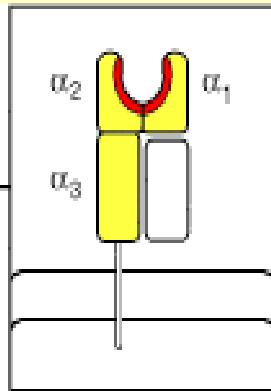






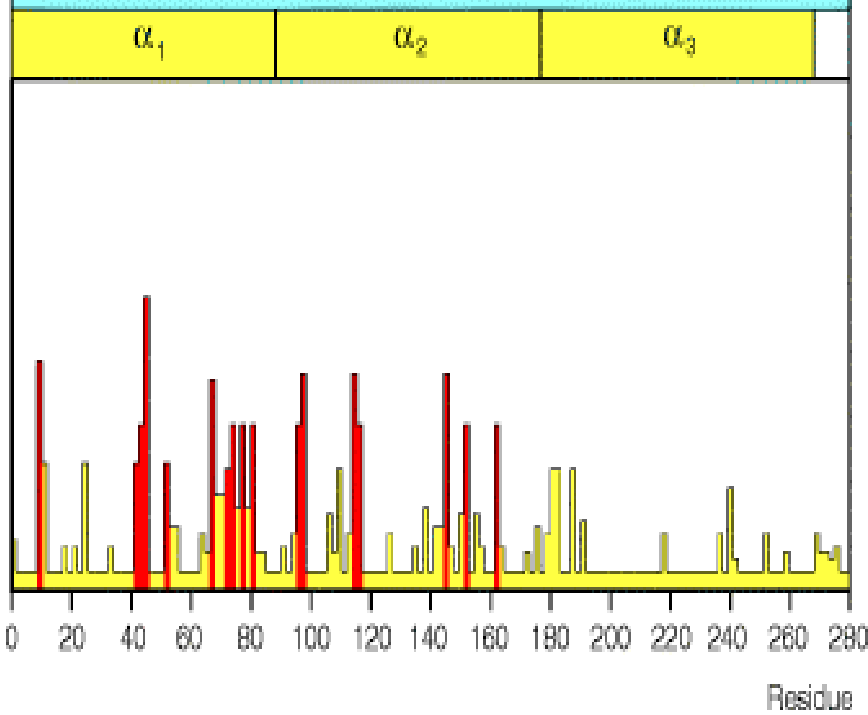
Phénomène de restriction allogénique
(Zinkernagel et Doherty prix Nobel 1996)



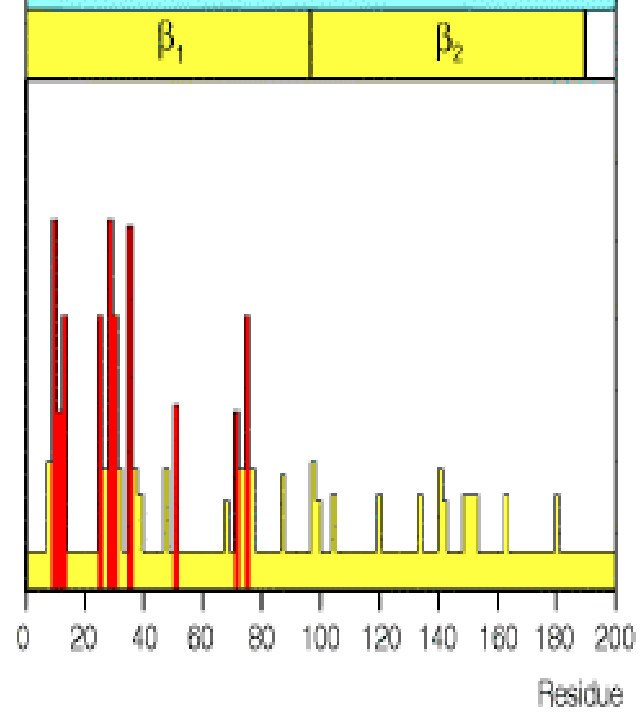


Variability

MHC class I variability



MHC class II variability

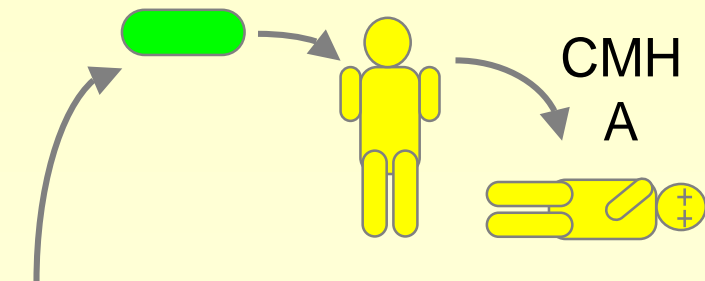


Les molécules du MHC sont une cible des pathogènes pour échapper à la réponse immune

- Les Ly. T sont activés par l'association d'un peptide antigénique et d'une molécule du CMH.
- Forte pression de sélection sur les pathogènes pour échapper à la Réponse Immune.
- Le MHC a évolué pour contrer les capacités d'évasion des pathogènes :
 - Plus d'une molécule du CMH chez chaque individu
 - Différences entre les molécules du CMH entre les individus

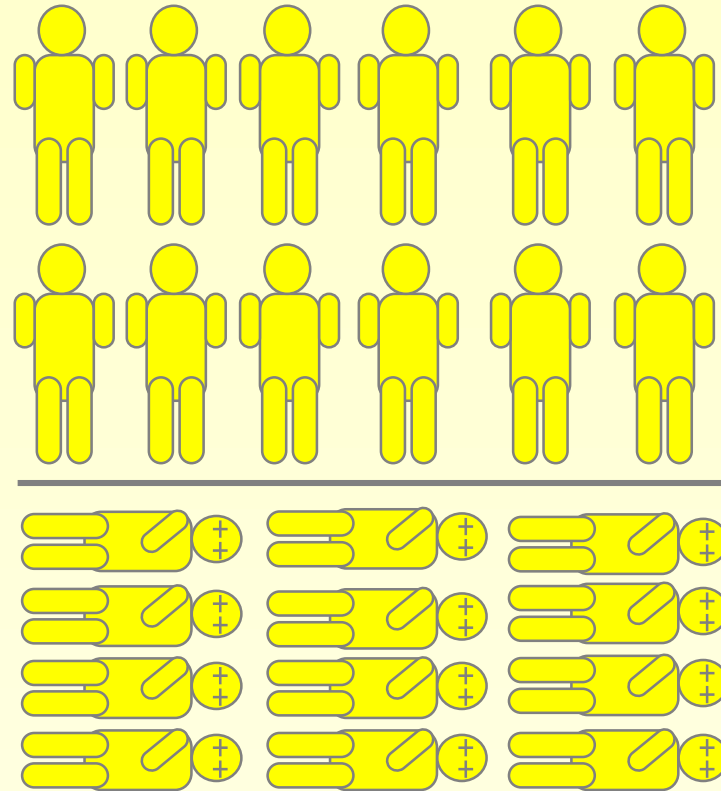
Exemple :

la molécule du CMH A est le seul type de molécule du CMH



Pathogène
échappe au
CMH A

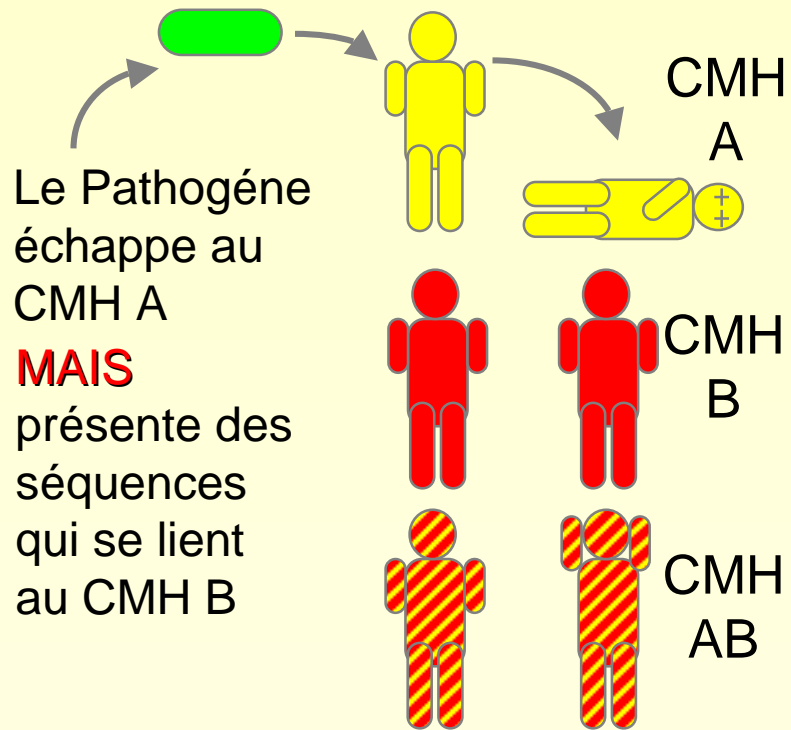
La **survie** de
l'Individu est
menacée



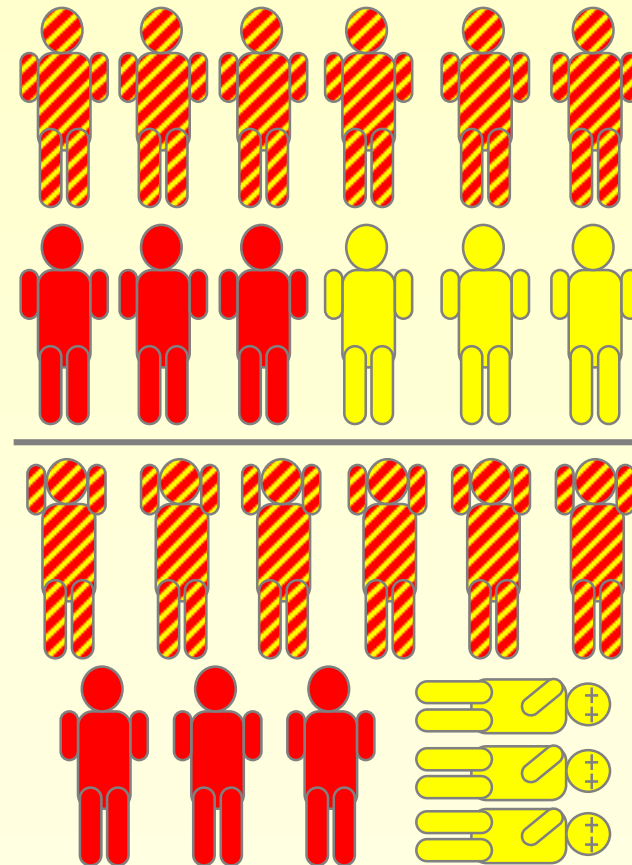
La Population est menacée
d'**extinction**

Exemple :

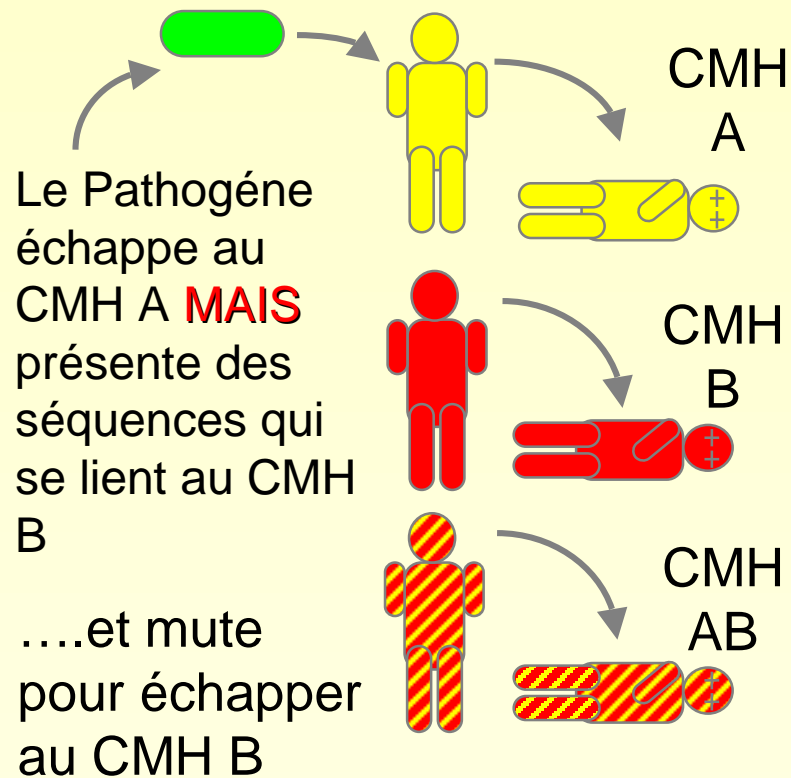
Chaque individu possède 2 gènes codant pour 2 molécules du CMH A et B



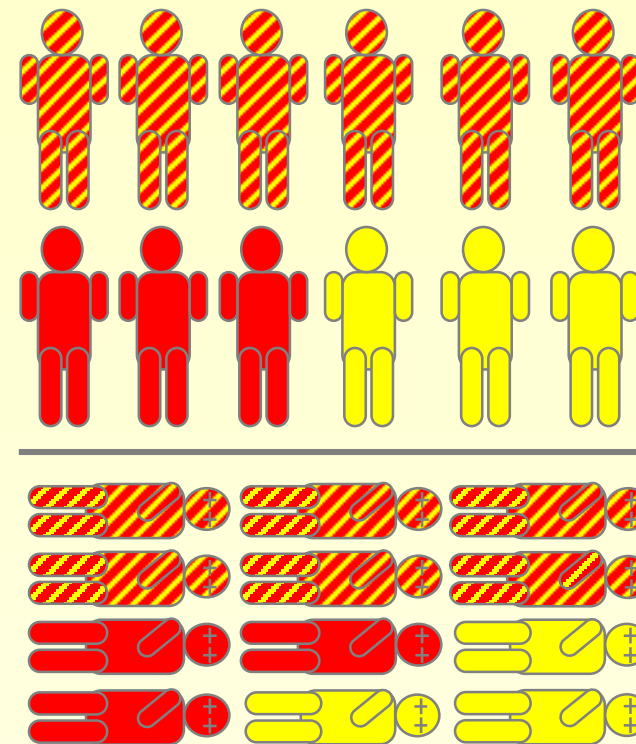
Importance de la polygénie



...MAIS LE PATHOGENE MUTE ENCORE



La **survie** de l'Individu est **menacée**



Le nombre de gènes du CMH ne peut pas être augmenté à l'infini

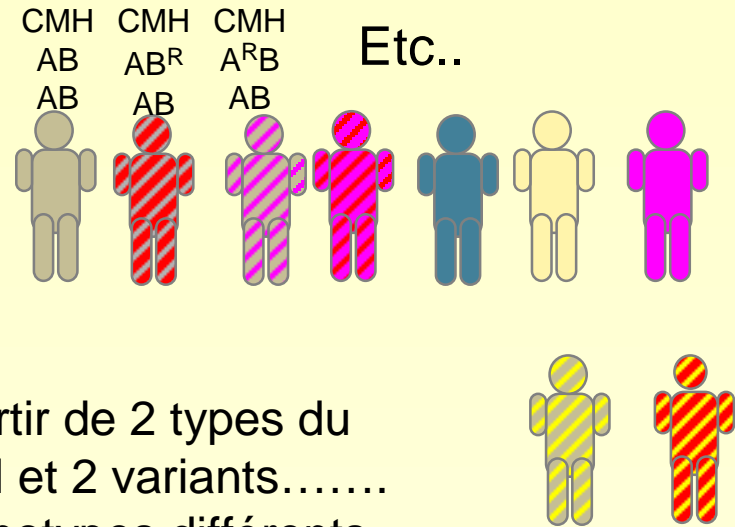
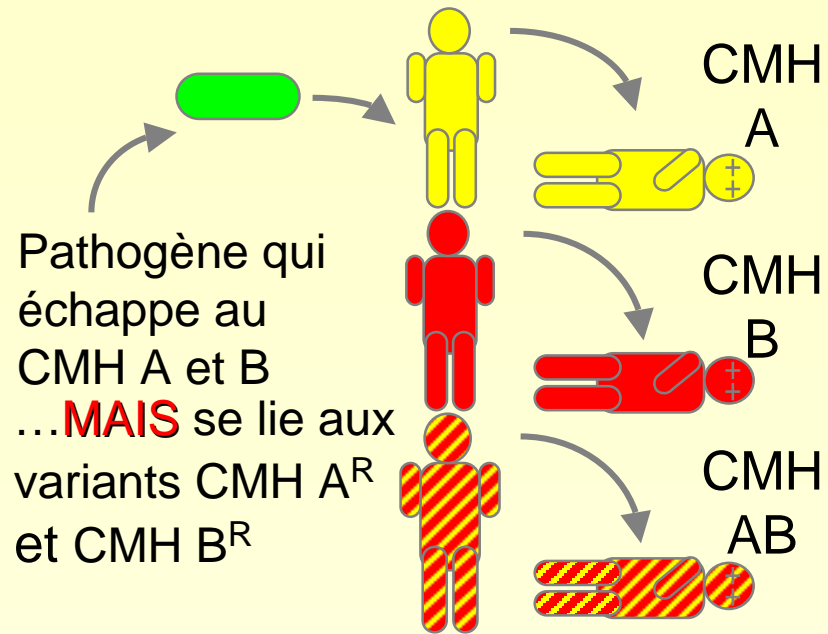
Les populations ont **BESOIN** d'exprimer plusieurs variants de chaque type de molécule du CMH

- Le rythme de réplication des pathogènes est **plus rapide** que celui de la reproduction humaine.
- Pour une période donnée, un pathogène peut muter ses gènes plus fréquemment que l'Homme et peut donc facilement échapper système immunitaire
- Le nombre de gènes codant des molécules du CMH est **limité**.

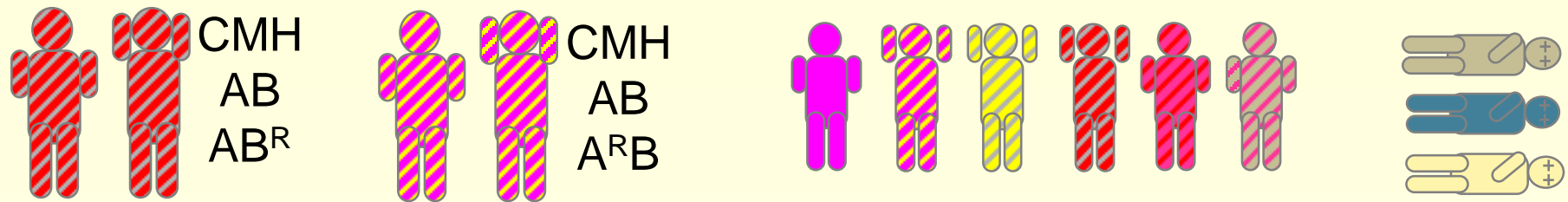
Pour contrer la flexibilité des pathogènes :

- Le CMH a développé des variants de chaque type de molécules du CMH.
- Ces variants ne protègent pas nécessairement **tous** les individus mais protégeront la **population** de **l'extinction**.

Les variants des molécules du MHC protègent la population



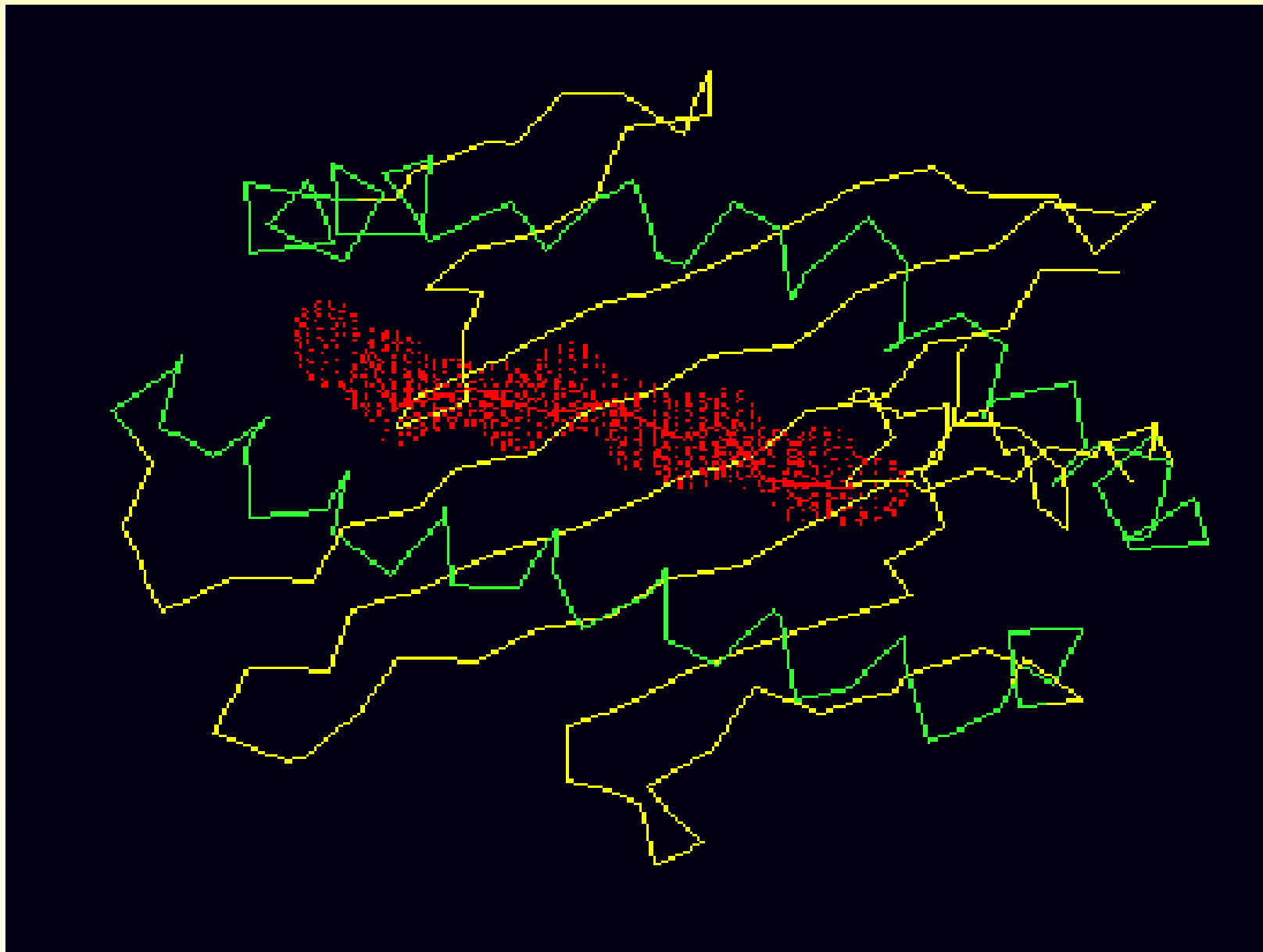
A partir de 2 types du CMH et 2 variants.....
 9 génotypes différents



Les variants (allèles) des différents gènes codant des molécules du CMH **augmentent la résistance** de la population face aux nouveaux pathogènes (mutants ou inconnus) **sans augmenter** à l'infini le nombre de gènes

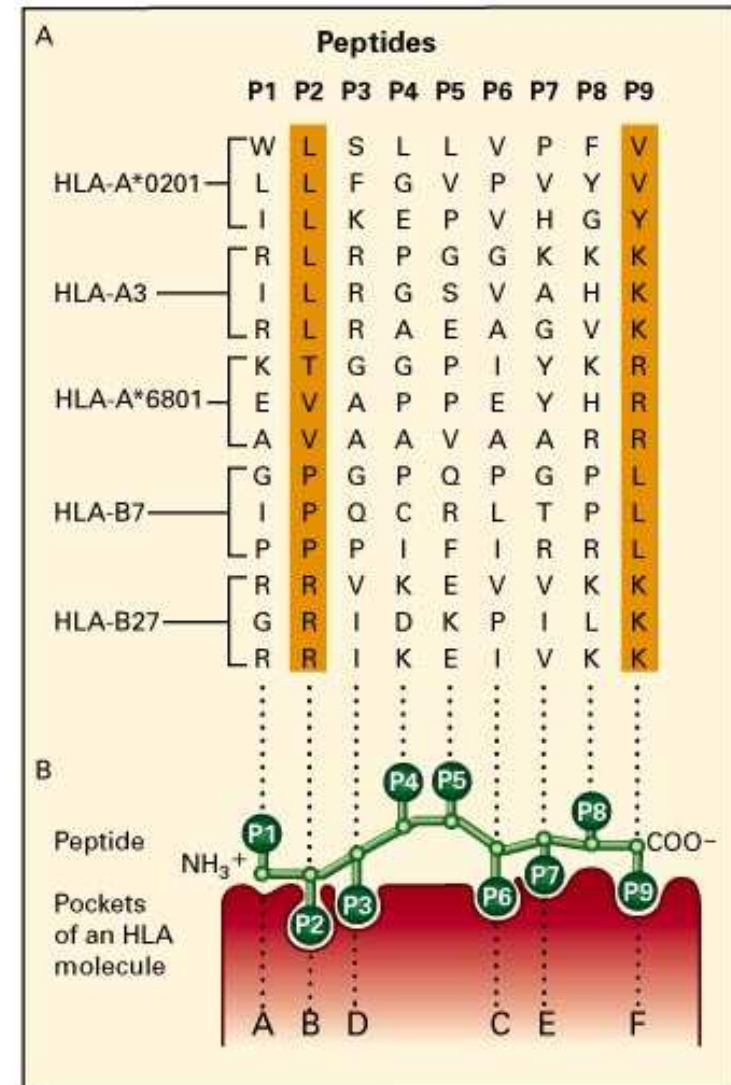
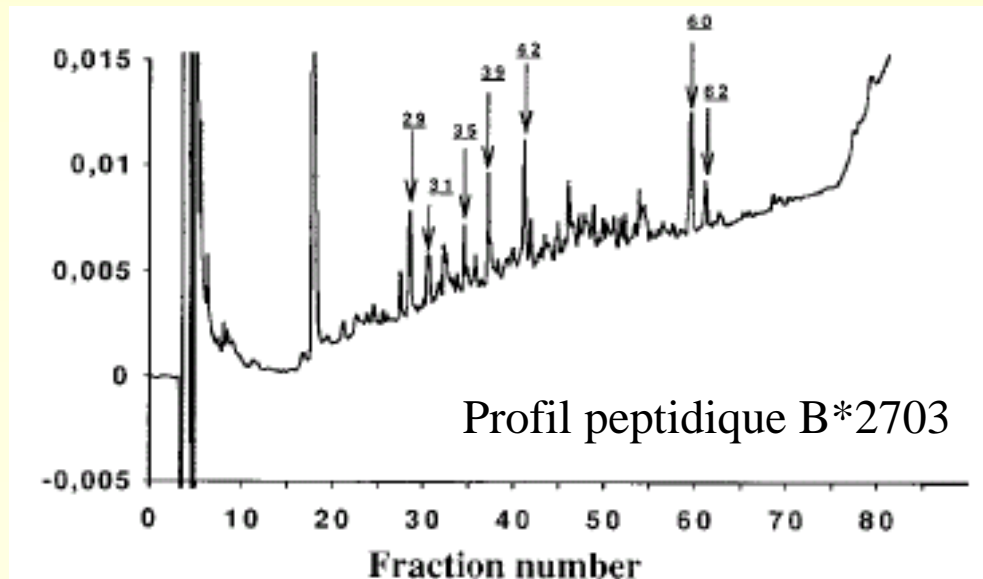
Fonctions du CMH

- **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
- *Sélection Thymique*
- *Immuno-Surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)*
- *Situations allogéniques :*
 - *greffes d'organes*
 - *greffes de moelle*

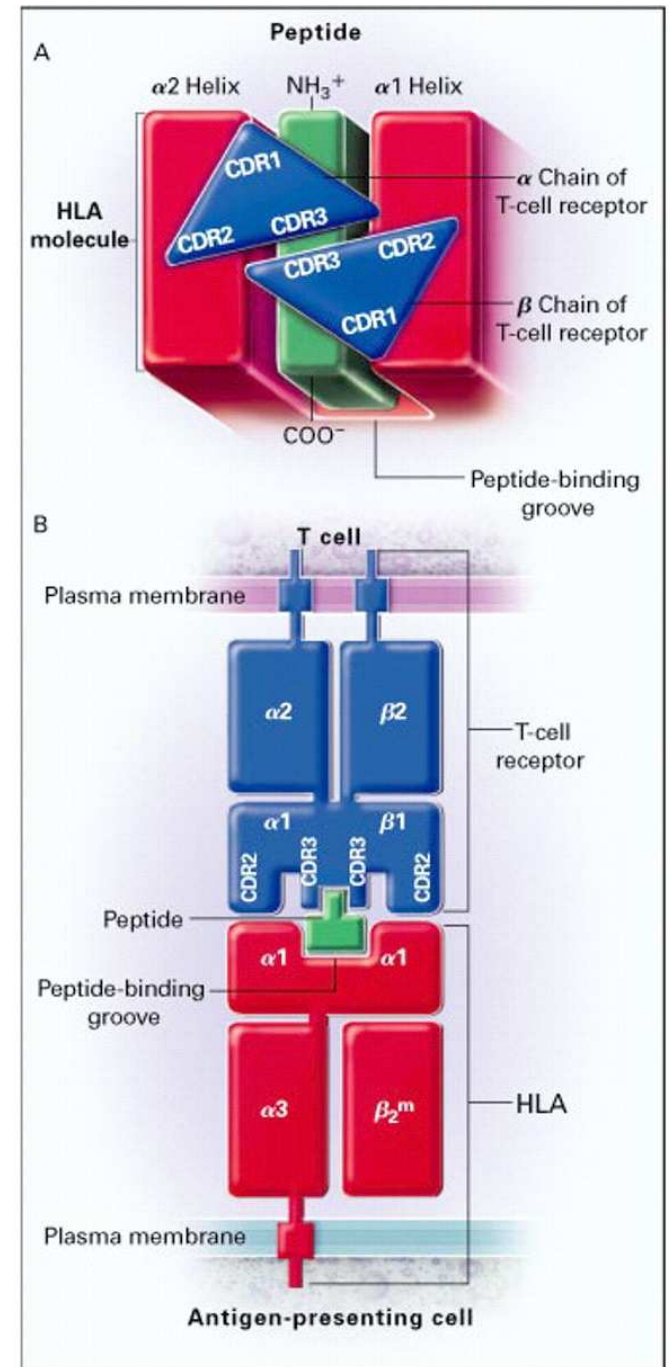


Motifs peptidiques - Motifs d'ancrage

- Définition des peptides antigéniques :
 - Purification de molécules du CMH de classe I par chromatographie d'affinité.
 - Éluion acide des peptides du complexe CMH purifié (HPLC).
 - Séquençage peptidique par spectrométrie de masse / dégradation d'Edman.



Interaction cellules cible-lymphocyte T CD8+

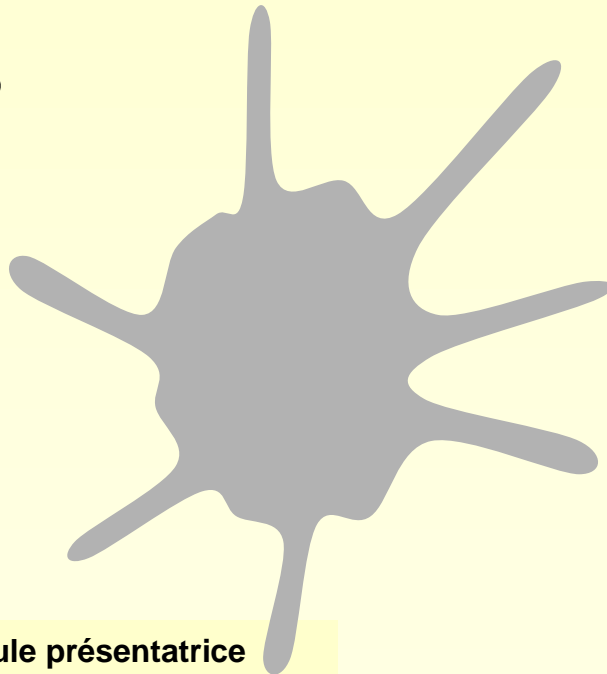
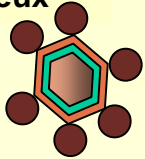


Comment l'antigène est-il capté par la cellule dendritique au niveau du site d'infection?

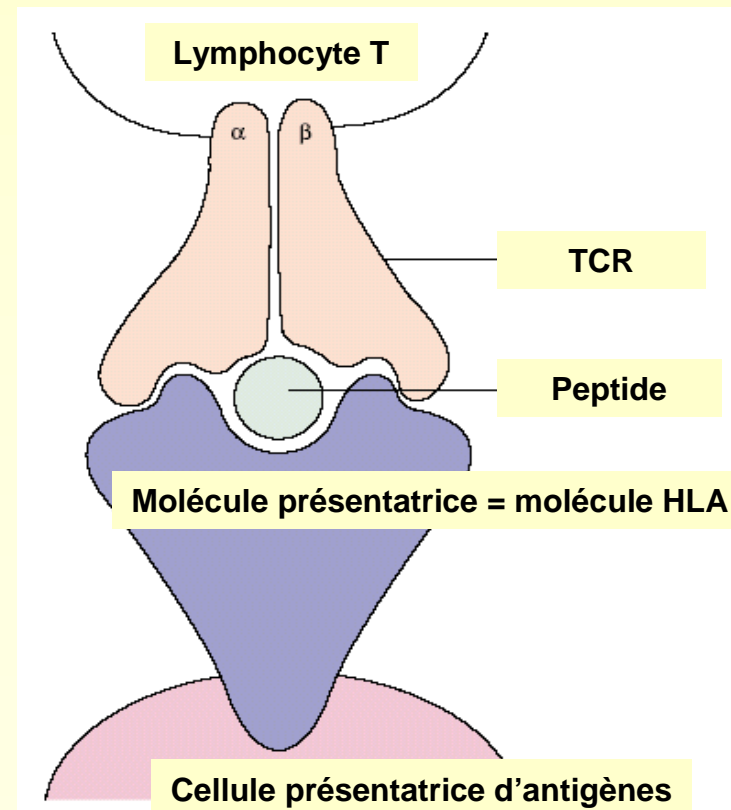
Quels sont les étapes aboutissant à la présentation par les molécules HLA de l'antigène sous forme de peptide au Lymphocyte T ?

Apprêtement antigénique

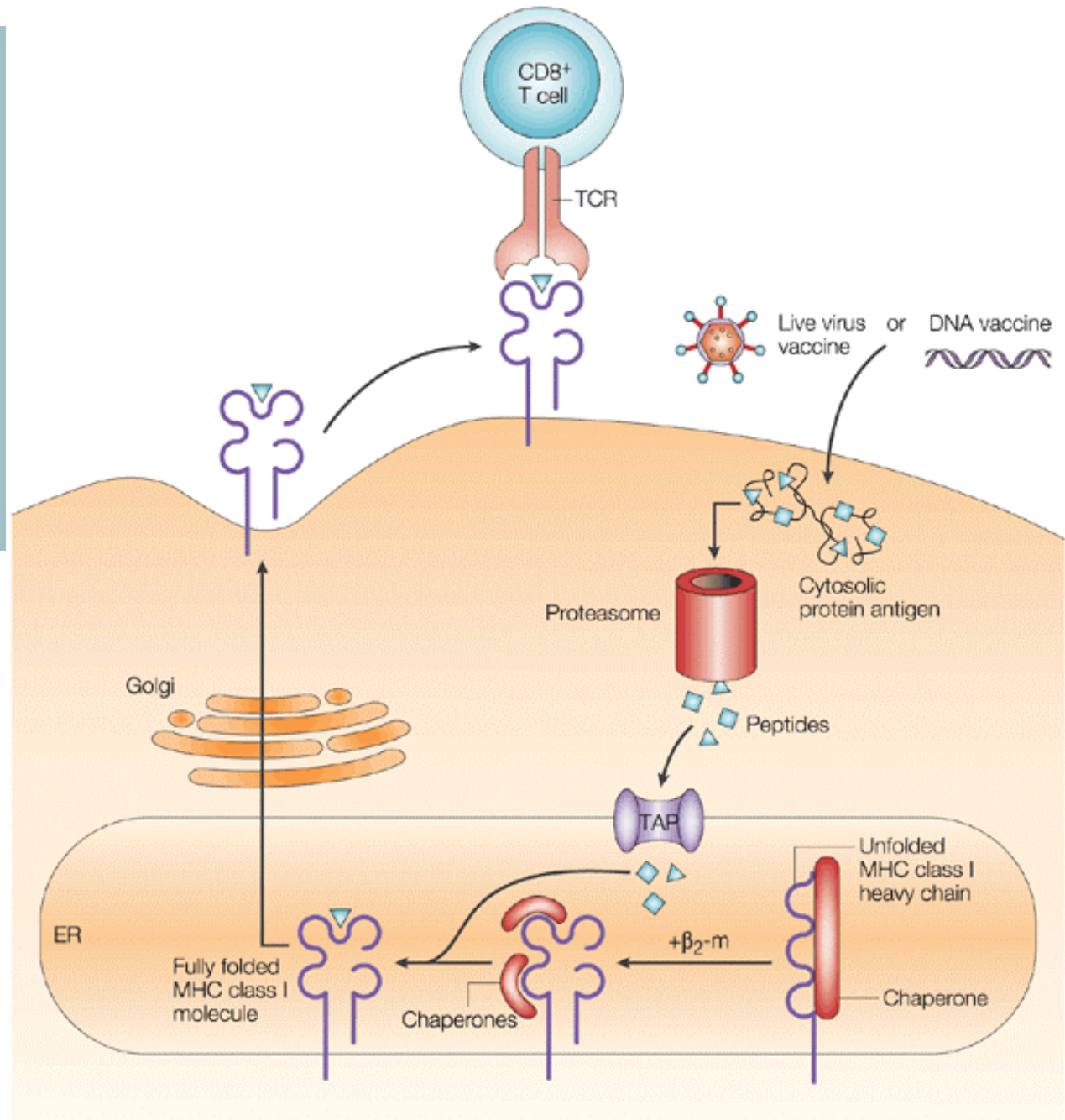
Agent infectieux



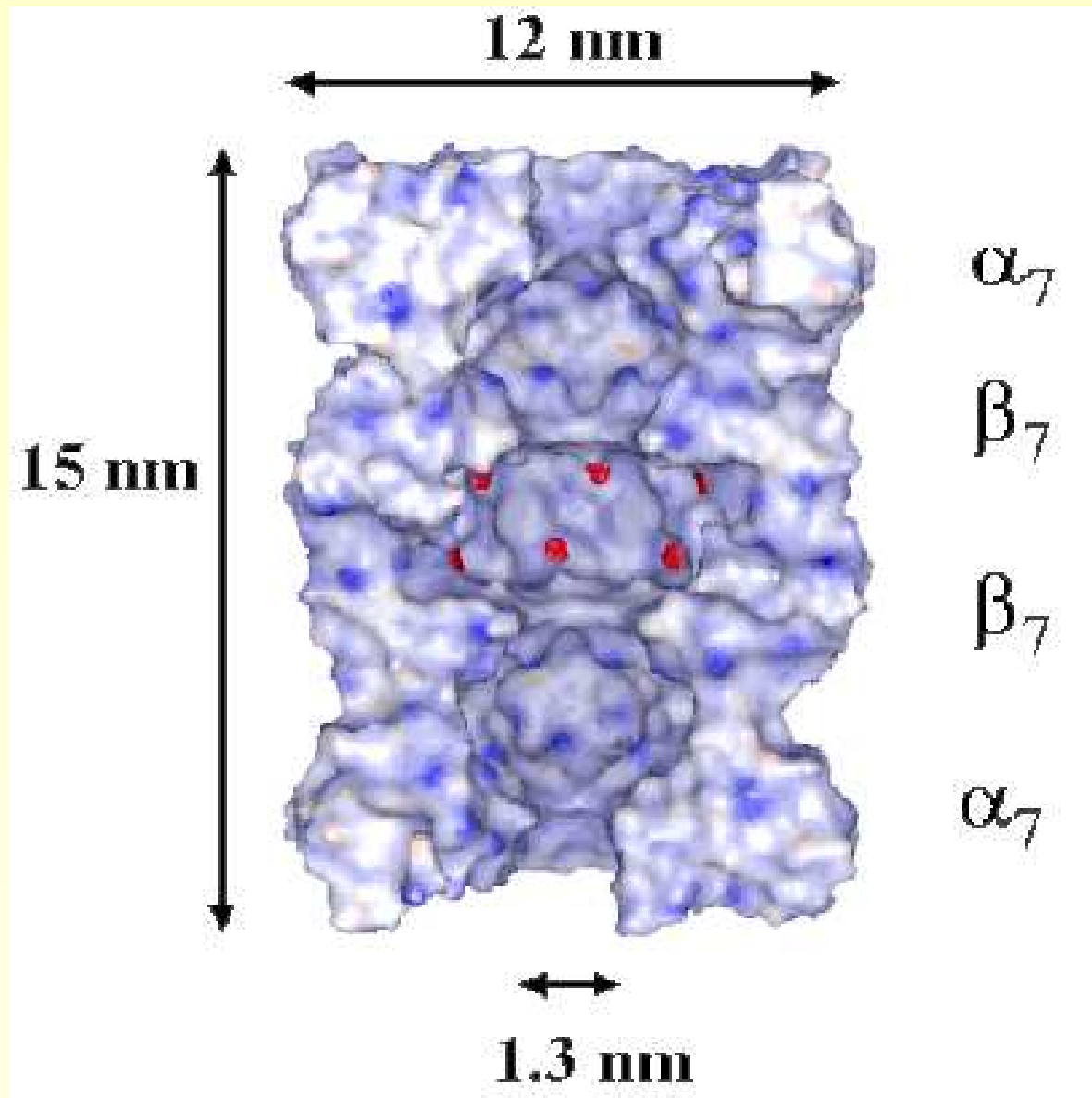
Cellule présentatrice d'antigène: Cellule Dendritique par exemple

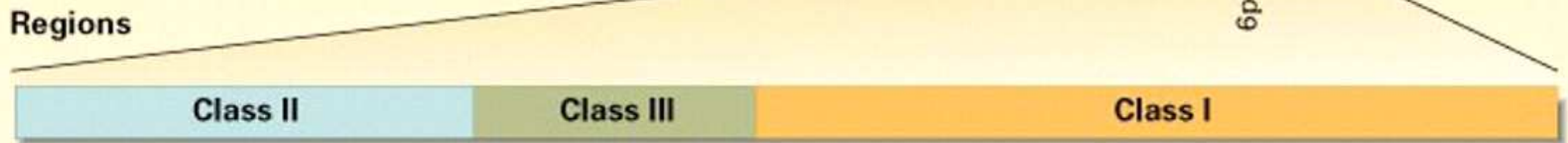


Voie de présentation par les molécules HLA de classe I

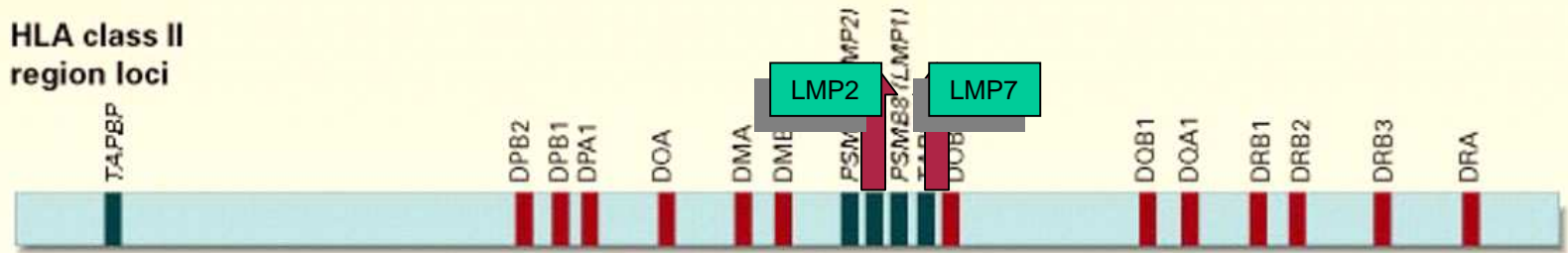


Le Protéasome





HLA class II region loci



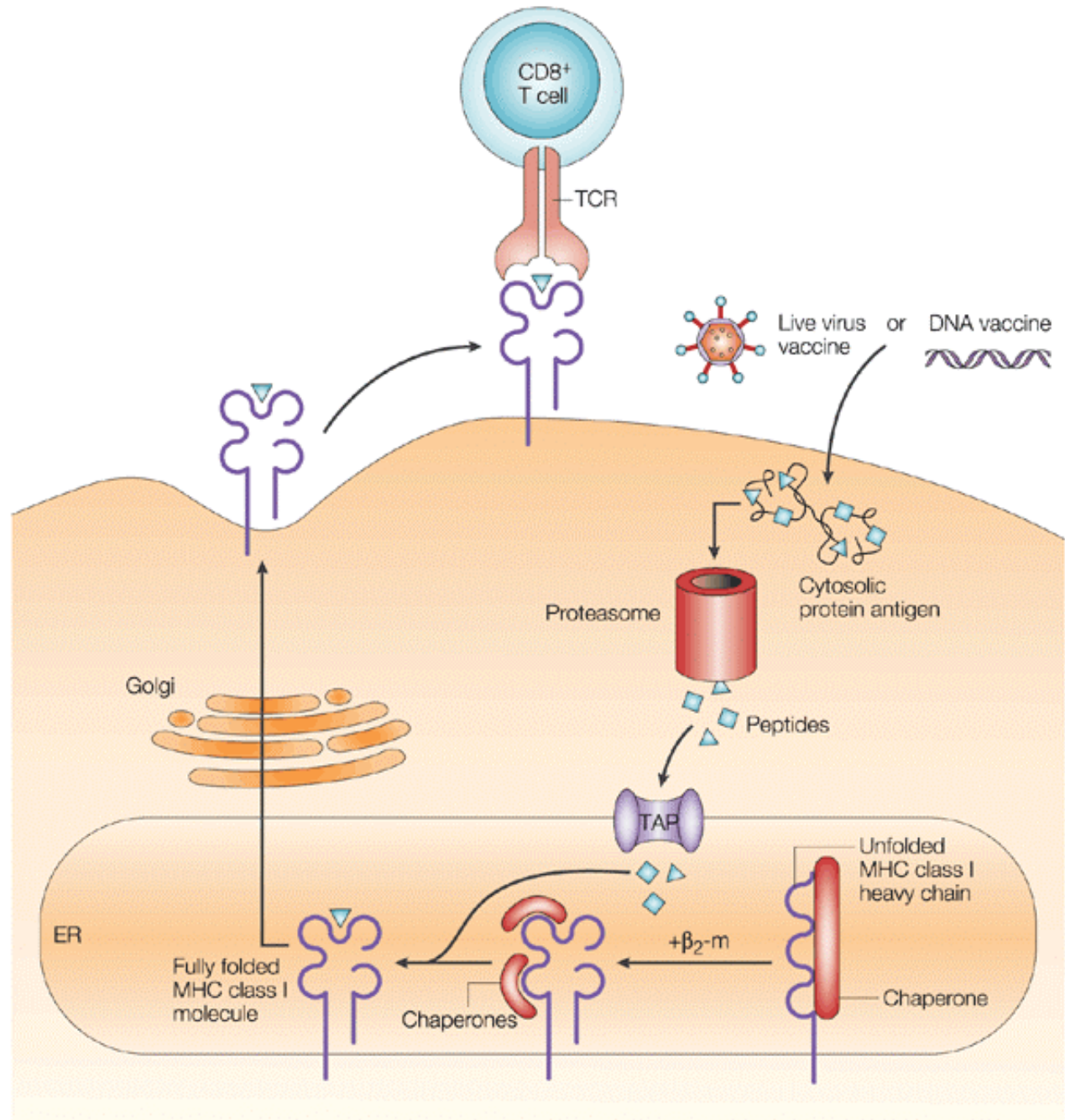
HLA class III region loci

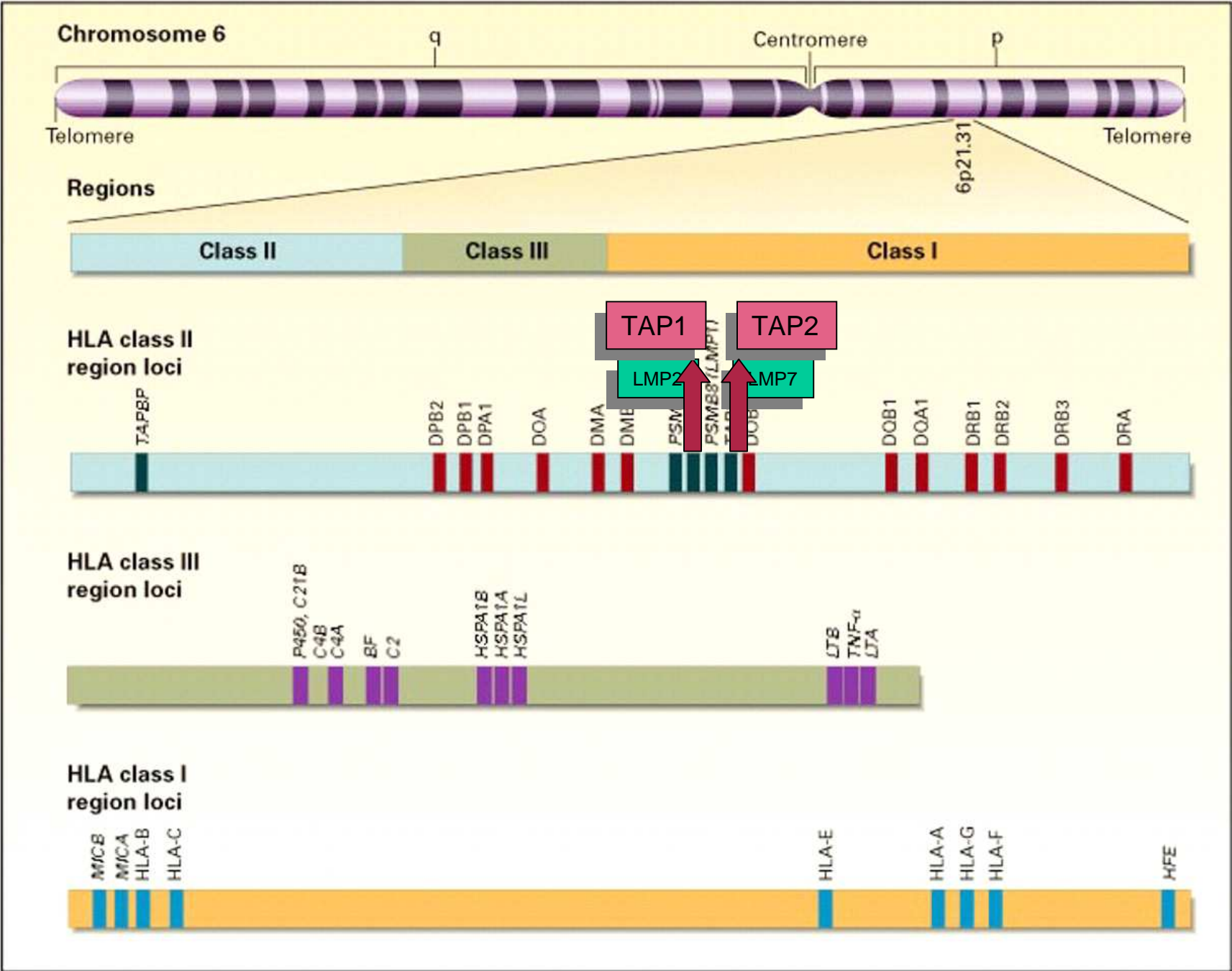


HLA class I region loci

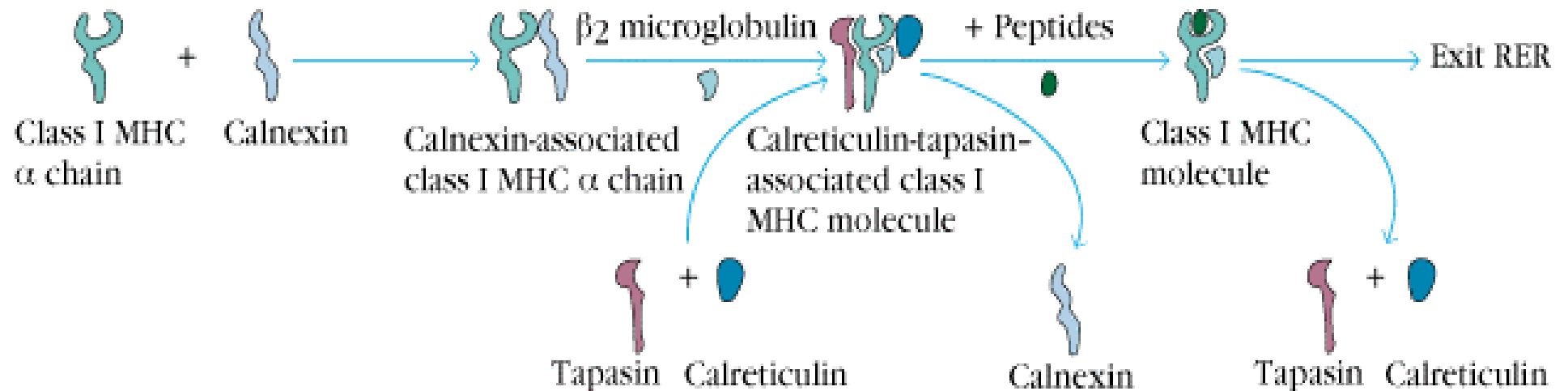


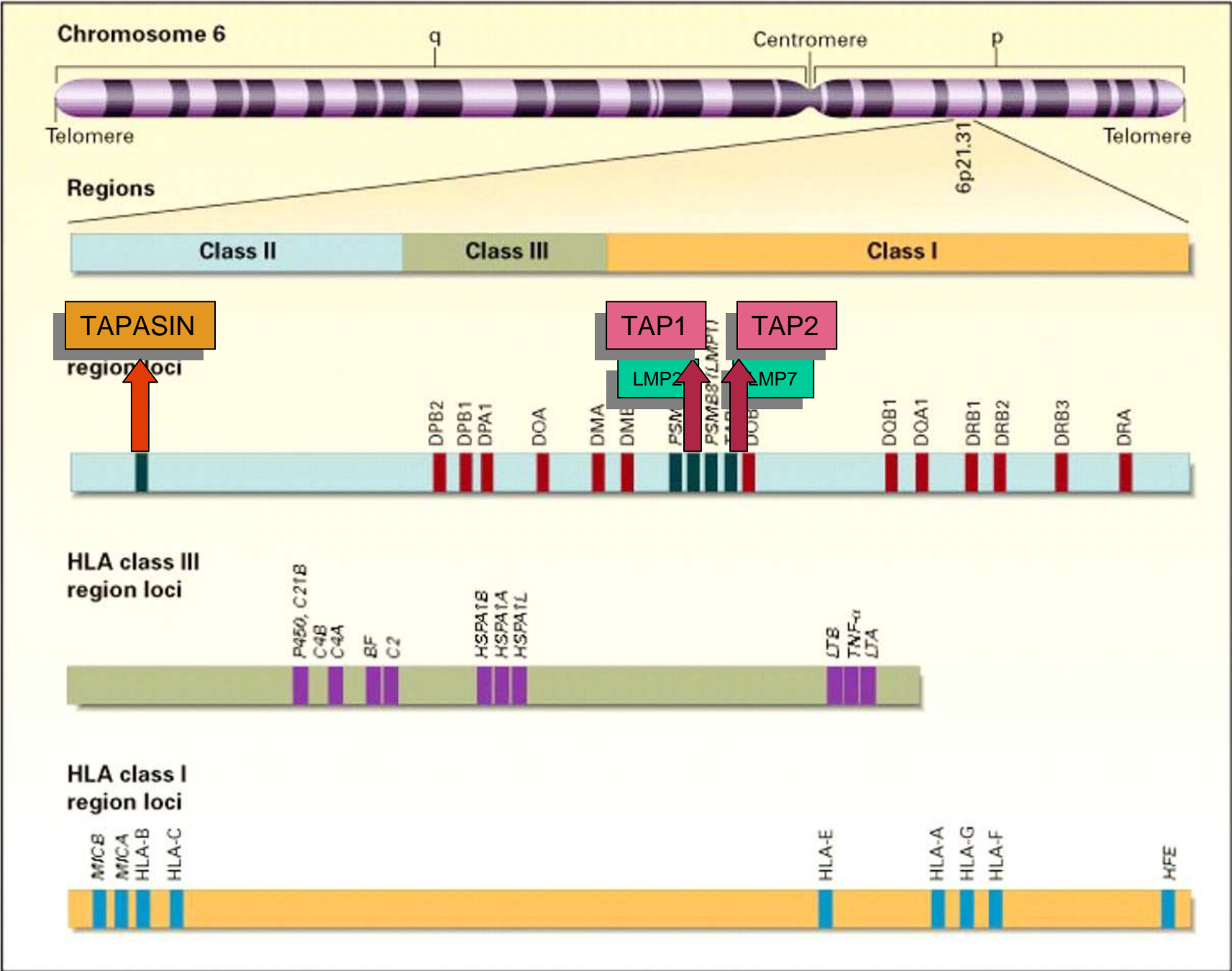
Voie de présentation par les molécules HLA de classe I



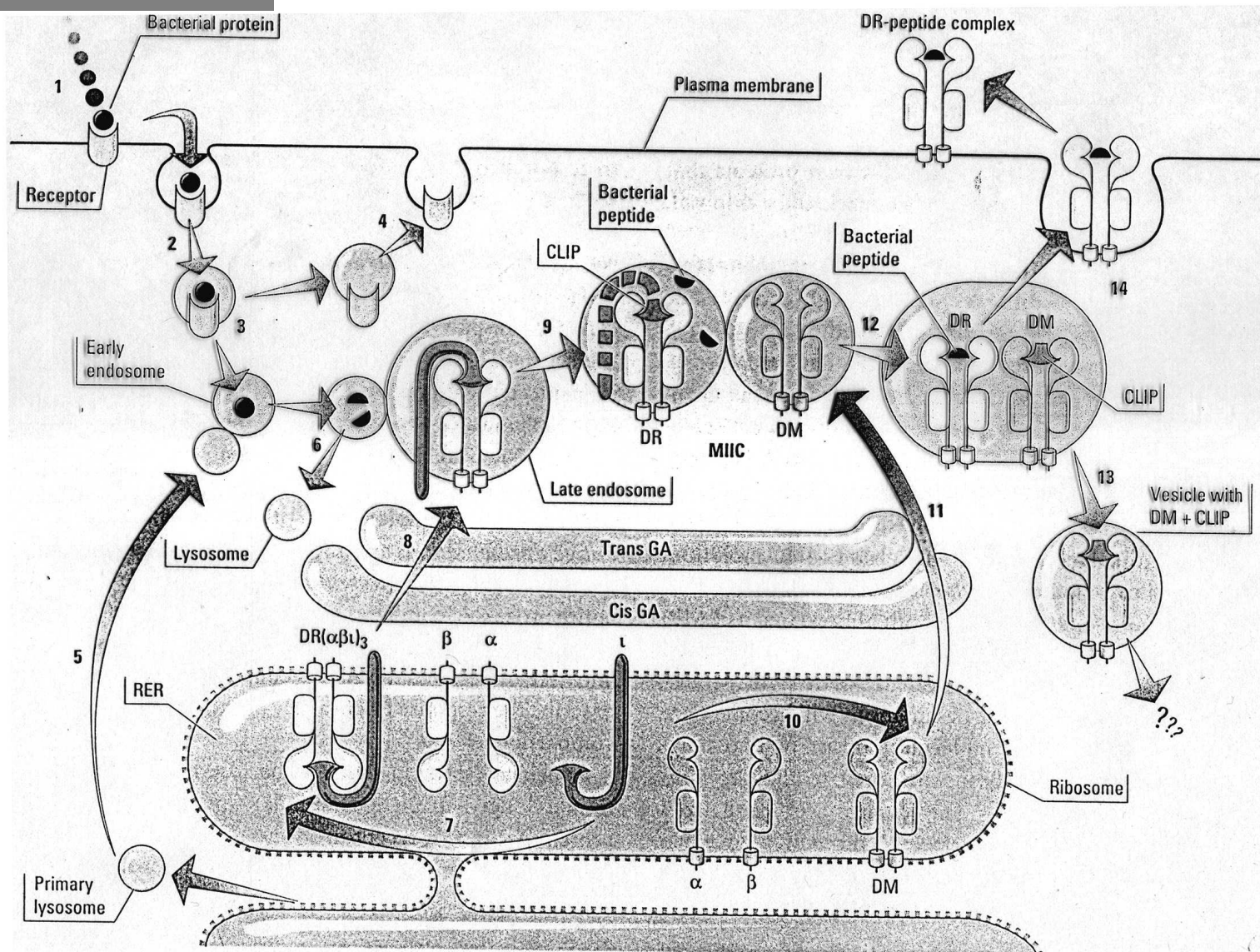


Chargement en peptides des molécules HLA de classe I dans le reticulum endoplasmique





Voie de présentation par les molécules HLA de classe II



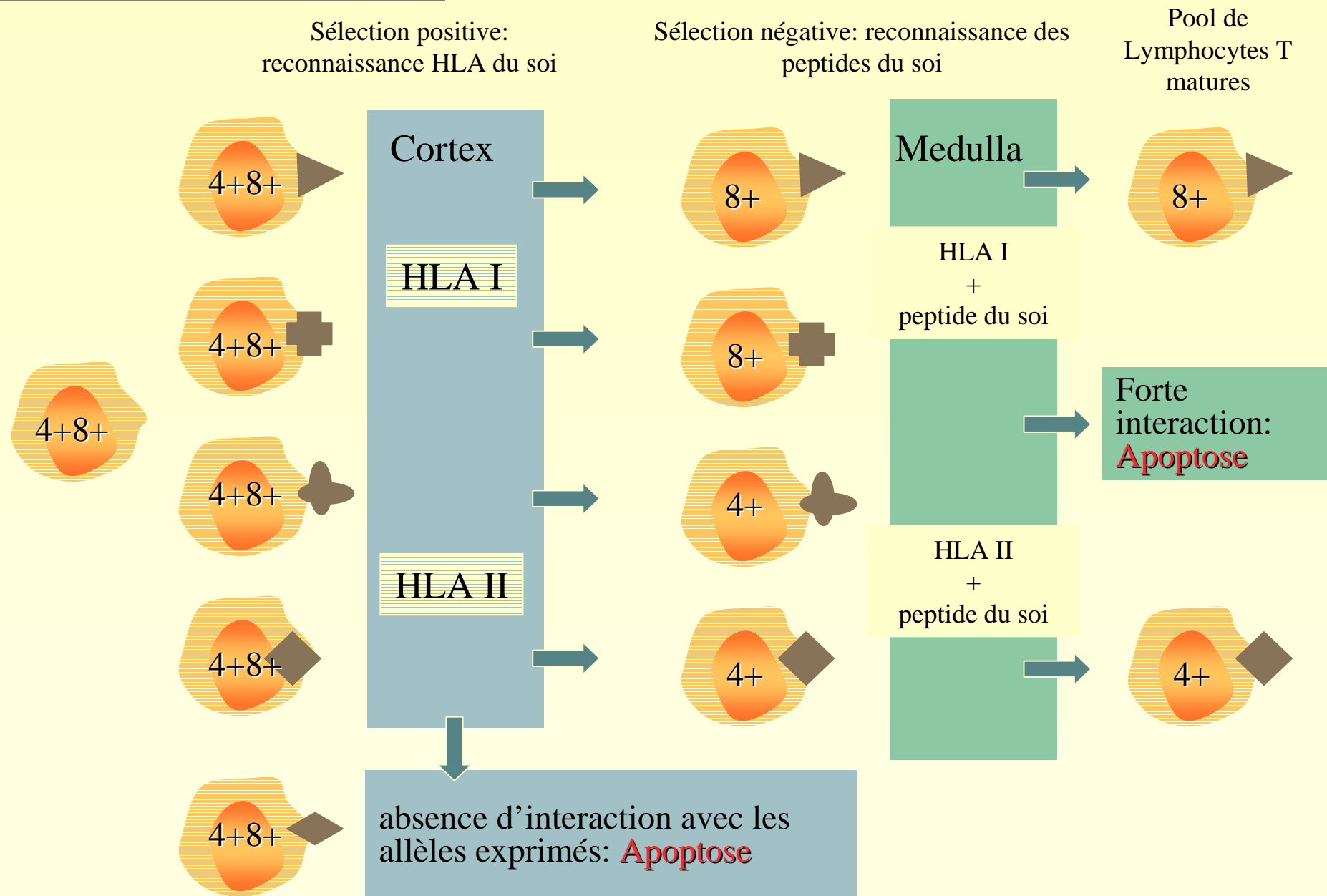
Caractéristiques de la présentation antigénique

- **Chaque molécule du CMH ne présente qu'un peptide à la fois**
 - Un lymphocyte T ne répond qu'à un seul complexe CMH/peptide.
- **Chargement intracellulaire des peptides**
 - Les peptides sont issus de différents compartiments cellulaires.
- **Faible affinité et large spécificité**
 - Plusieurs peptides peuvent être présentés par une molécule du CMH.
- **Dissociation lente du complexe CMH/peptide**
 - Présentation antigénique suffisamment longue pour activer les lymphocytes T.
- **Peptide nécessaire pour une expression stable**
 - Pas (ou peu) de molécules du CMH « vides » à la surface cellulaire.
- **Les molécules du CMH ne présentent que des peptides**
 - Les lymphocytes T ne répondent qu'à des antigènes protéiques (et non lipidiques, nucléiques ou des sucres...).

Fonctions du CMH

- *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
- **Sélection Thymique**
- *Immuno-Surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)*
- *Situations allogéniques :*
 - greffes d'organes
 - greffes de moelle

Sélection Thymique



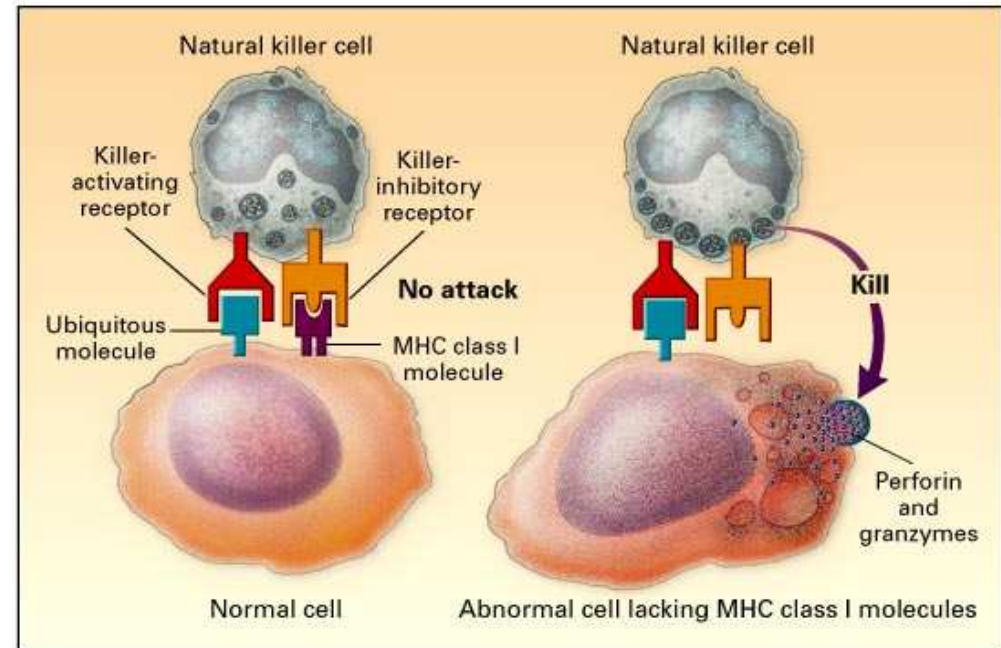
Fonctions du CMH

- *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
- *Sélection Thymique*
- **Immuno-Surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)**
- *Situations allogéniques :*
 - greffes d'organes
 - greffes de moelle

Immuno-surveillance par les NK

- **Défaut d'expression des molécules du CMH :**

- Infections virales.
- Processus tumoral.



- **Les cellules Natural Killer (NK) :**

- Lymphocytes répondant aux pathogènes intracellulaires en tuant les cellules infectées.
- Capables de tuer les cellules tumorales.
- Activité cytotoxique non restreinte par le CMH, bloquée par l'expression des molécules du CMH sur la cible.
- Forte activité cytotoxique et de production de cytokines ($\text{IFN}\gamma$) en absence de molécules du CMH sur la cible.

Fonctions du CMH

- *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
- *Sélection Thymique*
- *Immuno-Surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)*
- **Situations allogéniques :**
 - **greffes d'organes**
 - **greffes de moelle**

Immunologie des greffes

- **Autogreffe** : donneur et receveur même individu
- **Greffe syngénique** ou isogreffe: individus génétiquement identiques (jumeaux monozygotes)
- **Allogreffe** : individus génétiquement différents de la même espèce
- **Xénogreffe** : individus d'espèces animales différentes

Greffes et réponse allogénique

- Confrontation du **systeme immunitaire d'un individu** à des tissus ou cellules provenant d'un **autre individu de la même espèce**.
- **Problème : molécules du CMH**
 - Polymorphisme très important : difficulté à harmoniser les couples Donneur/Receveur.
 - Fréquence et intensité de la réponse allogénique.

Greffe de moelle

GvH / GvL

- **La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques**
 - Remplacer le système immunitaire du Receveur par celui du Donneur.
 - Obtenir un effet anti-tumoral des lymphocytes (T ou NK) du Donneur (effet GvL pour Graft versus Leukemia).
 - => Rétablir une immunité complète : anti-pathogènes et anti-tumoral
- **Problème : la réaction du Greffon contre l'Hôte (GvH)**
 - Les cellules T du Donneur deviennent réactives contre les cellules du Receveur.
- **Solutions :**
 - Supprimer les lymphocytes T du Greffon :
 - => **baisse** de la fréquence des GvH mais **augmentation** des rechutes
 - Injecter des lymphocytes T spécifiques de la tumeur :
 - => **identifier des antigènes tumoraux** (type tumoral, typage HLA)
 - Injecter des cellules NK

HLA et Maladies

- Maladies associées à HLA: population
- Maladies liées à HLA: famille
 - HLA= marqueur génétique

HLA et Maladies

TABLE 1. ASSOCIATION BETWEEN THE PRESENCE OF VARIOUS HLA MARKERS AND SELECTED AUTOIMMUNE DISEASES.

DISEASE	ASSOCIATED HLA MARKER*	RELATIVE RISK OF DISEASE†
Ankylosing spondylitis	B27	87.4
Reactive arthropathy, including Reiter's syndrome	B27	37.0
Rheumatoid arthritis	DR4	4.2
Behçet's syndrome	B51	3.8
Systemic lupus erythematosus	DR3	5.8
Insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus	DR3	3.3
	DQB1*0201	2.4
	DR4	6.4
	DQB1*0302	9.5
	DR2	0.19
	DRB*1501‡	
	DRB*0101‡	
Idiopathic Addison's disease	DQB1*0602	0.15
	DR3	6.3
Graves' disease	DR3	3.7
Hashimoto's disease	DR11	3.2
Postpartum thyroiditis	DR4	5.3
Celiac disease	DR3	10.8
	DQB1*0201‡	
	DQA1*0501‡	
	DR7, 11	6.0-10.0
	DR7, DQB1*0201‡ DR11, DQA1*0501‡	
Dermatitis herpetiformis	DR3	15.9
Sicca syndrome	DR3	9.7
Myasthenia gravis	DR3	2.5
	B8	3.4
Idiopathic membranous glomerulonephritis	DR3	12.0
Goodpasture's syndrome	DR2	15.9
Multiple sclerosis	DR2	4.1
	DRB1*1501‡	
	DRB5*0101‡	
	DQB1*0602‡	
Pemphigus vulgaris (among Ashkenazi Jews)	DR4	14.4
Psoriasis vulgaris	Cw6	13.3
Birdshot retinochoroidopathy	A29	109.0

- Maladies auto-immunes : Réponse immunitaire dirigée contre des antigènes du Soi.
- Développement de pathologies auto-immunes :
 - gènes de **susceptibilité** qui peuvent conduire à des dysfonctionnements de la **tolérance au Soi**
 - **facteurs environnementaux**, comme les infections, qui peuvent activer les lymphocytes T autoréactifs.
- Gènes du CMH : prédisposant pour certaines pathologies auto-immunes

Conclusion

Le CMH ou système HLA chez l'Homme

- **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



- 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
- Sélection Thymique
- Immuno-Surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)
- Situations allogéniques :
 - greffes d'organes
 - greffes de moelle
- Association à des maladies (auto-immunes par exemple)