

UE 5 Immunologie
Pr Moins-Teisserenc
Mardi 23.10.2012
8h30 - 10h30
Ronéotypeuse : Anaëlle Eliezer
Ronéolectrice: Léa Cynamon

Cours n°3 : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Sommaire

- I. Bases génétiques du rejet de greffe : « histocompatibilité »
- II. Les bases génétiques du CMH
 - A. La génétique du CMH
 - B. HLA : caractéristiques
 - C. Polymorphisme des molécules du CMH
 - D. HLA : Nomenclature
- III. Structure
 - A. Molécules HLA de classe I et de classe II
 - B. La présentation antigénique
 - C. Poche de présentation du peptide
 - D. Géométrie de la cavité présentatrice
 - E. Reconnaissance Classe I et Classe II par les lymphocytes T
 - F. Reconnaissance antigénique
- IV. Fonctions du CMH
 - A. Réponse immunitaire adaptative : reconnaître et éliminer le non-Soi
 1. Motifs peptidiques – Motifs d’ancrage
 2. Interactions cellules cibles – Lymphocytes T CD8+
 3. Comment l’antigène est-il capté par la cellule dendritique au niveau du site d’infection ? Quelles sont les étapes aboutissant à la présentation par les molécules HLA de l’antigène sous forme de peptide au lymphocyte T ? C’est ce qu’on appelle **l’apprêtement antigénique**.
 4. Caractéristiques de la présentation antigénique
 - B. La sélection thymique
 - C. Phénomène de l’alloréactivité
 - D. Immuno-surveillance exercée par les cellules Natural Killer (NK)
 - E. Situations allogéniques : greffes d’organes et greffes de moelle
 1. Immunologie des greffes
 2. Greffes et réponse allogénique
 3. Greffe de moelle
 4. HLA et maladies
- V. Conclusion : Le CMH ou système HLA chez l’Homme

Le CMH est un système impliqué dans les **réponses immunitaires adaptatives** (appelé aussi système HLA chez l'Homme pour Human Leukocyte Antigen, H-2 chez la souris)

I. Bases génétiques du rejet de greffe : histocompatibilité

Qu'est ce qui constitue la base du système HLA ? Ce sont des observations liées à la greffe. On s'aperçoit en 1932 que les greffes entre souris consanguines (de la même lignée) sont acceptées et non celles entre souris non consanguines. La greffe de peau entre 2 lignées de souris est acceptée ou rejetée en fonction du fond génétique de chaque souche. Le CMH est donc un **système immuno-génétique** (important dans la réponse immune qui est régit par un fond génétique).

II. Les bases génétiques du CMH

A. La génétique du CMH

Chez l'homme, le système du CMH est posé sur le chromosome 6, au niveau du bras court. Il est séparé en 3 classes de gènes : des molécules de classe II, de classe III et de classe I (*ordre de découverte*).

On ne détaillera pas la classe III. Il faut cependant savoir qu'on continue à l'appeler HLA alors qu'aucune molécule HLA n'est codée par des gènes présents sur cette région. Néanmoins, on s'aperçoit que parmi les gènes présents sur cette région HLA de classe III, il y a de nombreux gènes très importants dans les réponses immunitaires (notamment des gènes qui codent pour des fractions du complément C4A C4B C2, des gènes qui codent pour le TNF α ... Ces gènes codent donc pour des protéines qui vont avoir un rôle important dans la réponse innée en particulier).

HLA de classe I : 3 gènes : HLA-A, HLA-B, HLA-C. Chacun de ces gènes code pour une protéine α .

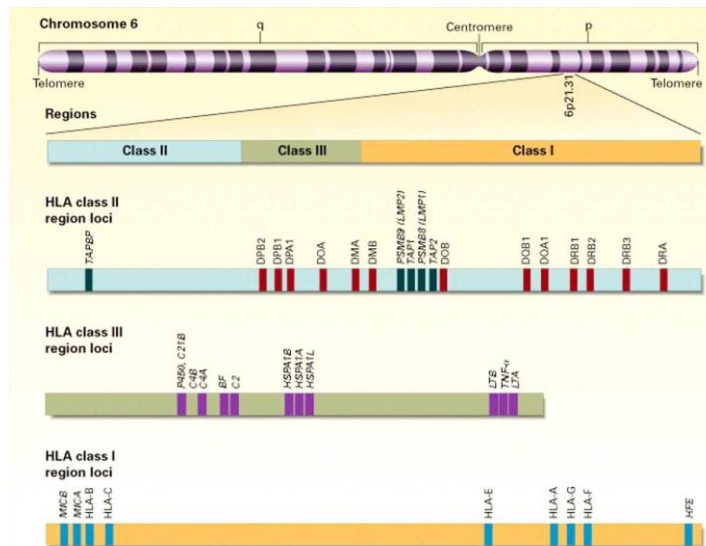
HLA de classe II : plus complexe avec plusieurs sous régions. Cette région de classe II donne naissance à 3 types de protéines HLA de classe II :

- HLA-DR : la chaîne α est codée par le gène DRA. Contrairement aux molécules HLA de classe I, la chaîne β est aussi codée par la région HLA de classe II. DRB1, DRB2 et DRB3 codent pour la chaîne β mais DRB1 est le plus important car il est toujours présent chez tous les individus. En fonction des gènes (ce n'est pas du polymorphisme), on peut avoir un 2^e gène : DRB2 ou DRB3, qui va coder pour une 2^e chaîne β et donne la possibilité aux individus qui portent ce gène supplémentaire d'avoir une molécule supplémentaire HLA-DR qui va diversifier le nombre de molécules différentes qui va exister à la surface des cellules.

- HLA-DQ : DQA1 et DQB1 codent pour les gènes α et β de la molécule HLA-DQ

- HLA-DP : DPA1 et DPB1 codent pour la molécule HLA-DP

On retrouve également toutes sortes de gènes qui codent pour des protéines qui ne sont pas des protéines HLA mais qui jouent un rôle dans la fonction des molécules HLA.



B. Les caractéristiques du système HLA

Variabilité : degré de différence entre 2 gènes ou molécules (cette variabilité est le support du polymorphisme qui va permettre de déterminer si on a 2 allèles dans notre système, mais ne le définit pas)

Polymorphisme : un grand nombre de formes alléliques à chaque locus.

- se définit au niveau d'une population

- On dit qu'un locus est polymorphe si on le retrouve chez 1% de la pop

Transmission en Haplotypes : liaison étroite entre les différents gènes HLA (une chromatide héritée de chaque parent contient l'ensemble des gènes, si il n'y a pas beaucoup de crossing over les allèles portés par le père et par la mère sont transmis en bloc à l'enfant, mais en réalité il y a des crossing over et souvent des doubles crossing over...)

Codominance : les 2 allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés (chaque allèle exprimé est en général exprimé de la même façon : pas de gène dominant ou récessif)

- augmentation du nombre de molécules du CMH différentes susceptibles de présenter des peptides aux lymphocytes T.

La signification du polymorphisme est que l'on a un grand nombre de formes alléliques pour chaque locus.

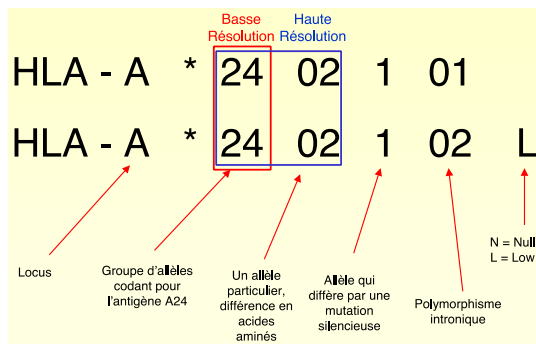
La polygénie c'est la présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires.

Si l'on additionne polygénie et polymorphisme cela produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale (beaucoup de molécules HLA à la surface des cellules).

C. Polymorphisme des molécules du CMH

L'état des lieux en janvier 2011 permet de donner une idée de ce polymorphisme grâce à une courbe du nombre d'allèles HLA découverts au cours du temps. Si on prend tous les locus HLA : il y a 6074 allèles différents. Le système le plus polymorphe est la région HLA de classe I.

D. HLA : Nomenclature



Résultat du typage HLA (demandé généralement dans le cadre des maladies auto-immunes ou des greffes).

- HLA

- Locus

- Si on a uniquement 2 chiffres après la lettre : un typage de basse résolution a été fait. C'est une technique de sérologie à l'aide d'anticorps (comme pour l'expérience des greffes de souris, on s'aperçoit que l'agglutination ou non des globules blancs au contact du sérum était régie par un système immuno-génétique : le système HLA). Les sujets ayant des anticorps anti-HLA sont les polytransfusés (car quand on transfuse on transfuse des GR mais aussi des GB qui expriment les molécules HLA) et les femmes enceintes qui ont plus d'un enfant (l'enfant portant la moitié des molécules HLA du père).

- Si on voit 2 chiffres après : biologie moléculaire faite qui permet de voir que 2 molécules HLA diffèrent de quelques acides aminés (on va beaucoup plus finement).

- Polymorphisme silencieux (substitutions de nucléotide au niveau du 3^e nucléotide d'un codon généralement).

- Polymorphisme intronique (*ne code pas pour une protéine mais il peut y avoir une séquence régulatrice à l'intérieur qui code pour un molécule HLA*).

- Null ou Low : la personne a un typage HLA normal mais à la surface de ses cellules cette molécule n'est pas exprimée (toute sorte d'étape peut interférer). Cela peut avoir une implication : si une personne est porteuse d'un allèle mais ne l'exprime pas c'est comme si elle ne l'avait pas et cela peut poser un problème en greffe.

III. Structure

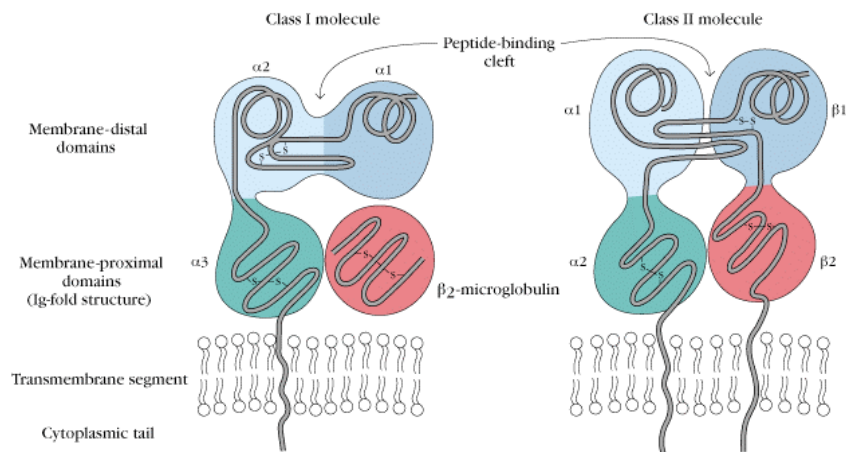
A. Molécules HLA de classe I et de classe II

Elles sont organisées en domaines globulaires de **100 acides aminés**. Elles appartiennent à la **superfamille des immunoglobulines**.

Molécule HLA de classe I : chaîne α organisée en 3 domaines ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$) avec des ponts disulfures pour maintenir son organisation, une partie transmembranaire et une partie intracytoplasmique. La chaîne β (la $\beta 2$ microglobulin) est codée par le chromosome 15 et non 6 et se fixe de manière non covalente à cette molécule.

Molécule HLA de classe II : les 2 chaînes sont codées par le même gène au niveau de la région HLA de classe II (un pour la chaîne α et un pour la chaîne β).

Une petite poche sert à présenter des fragments d'antigènes aux lymphocytes et joue donc un rôle majeur.



B. La présentation antigénique

Ces molécules diffèrent dans la manière de présenter les antigènes :

Molécules HLA de classe I :

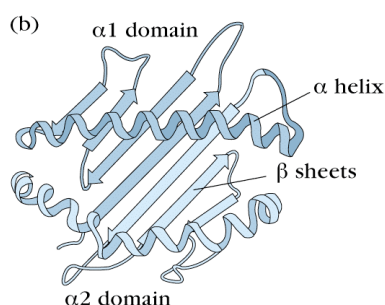
- **Ubiquitaires** : exprimées par toutes les cellules nucléées de l'organisme (donc pas au niveau des GR, moins bien exprimées au niveau des cellules de la spermatogénèse et du cerveau, ni au niveau de la cornée (→ pas de typage HLA nécessaire pour les greffes de cornée)).
- Présentent des peptides propres à la cellule (pas forcément du Soi mais fabriqué par la cellule comme les virus par exemple qui nécessitent la machinerie cellulaire pour proliférer) appelés « **antigènes endogènes** ».

Molécules HLA de classe II :

- Expression constitutive, beaucoup plus restreinte, par une famille de cellules appelées « **Cellules Présentatrices de l'Antigène** ». Parmi elles : cellules dendritiques, Lymphocytes B et macrophages (surtout pas les T !!! Uniquement si les lymphocytes T sont activés → pour voir si un lymphocyte T est activé on regarde si il exprime les molécules HLA de classe II. Sinon, il est au repos.)
- Présentent majoritairement des **antigènes d'origine extracellulaire** : bactéries, parasites, cellules infectées.

Toutes ces molécules sont exprimées à la surface d'une cellule **uniquement si elles ont fixé un peptide** (pas stables sinon). Ainsi le système immunitaire surveille continuellement ce qui est exprimé à la surface de la cellule (du Soi : il ne se passe rien, si étranger : réaction immunitaire)

C. Poche de présentation du peptide



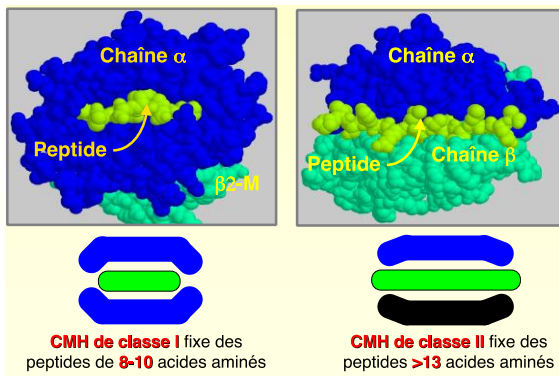
Vue du dessus d'une molécule HLA de classe I : le domaine $\alpha 1$ s'agence en hélice α avec des feuillets β et le domaine $\alpha 2$ s'agence en hélice α et en feuillet β . Les feuillets β aménagent un plancher et les hélices maintiennent le peptide antigénique.

Chaque molécule du CMH ne peut présenter qu'**un seul** peptide **à la fois**.

Chaque molécule du CMH peut présenter de **nombreux**

peptides **différents**.

D. Géométrie de la cavité présentatrice



Molécule HLA de classe I : la cavité de présentation est plus réduite, restreinte, fermée. Les molécules de CMH de classe I fixent donc des petits peptides de **8 à 10** acides aminés.

Molécule HLA de classe II : la cavité de présentation est beaucoup plus lâche. Les molécules de CMH de classe II fixent donc des peptides plus longs de **plus de 13** acides aminés.

E. Reconnaissance Classe I et Classe II par les lymphocytes T : à quoi ça sert ?

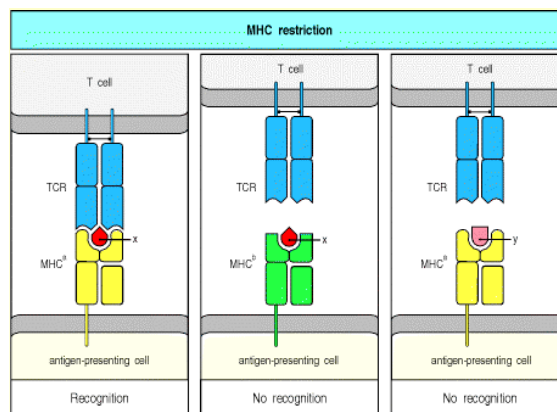
Ces molécules ont pour fonction de présenter des peptides antigéniques aux lymphocytes T qui expriment un récepteur T pour l'antigène : **le TCR**.

- Les molécules HLA de classe I présentent un peptide aux lymphocytes TCD8 cytotoxiques.

- Les molécules HLA de classe II présentent un peptide aux lymphocytes TCD4 auxiliaires (*moyen mnémo de la prof : I x 8 = II x 4*).

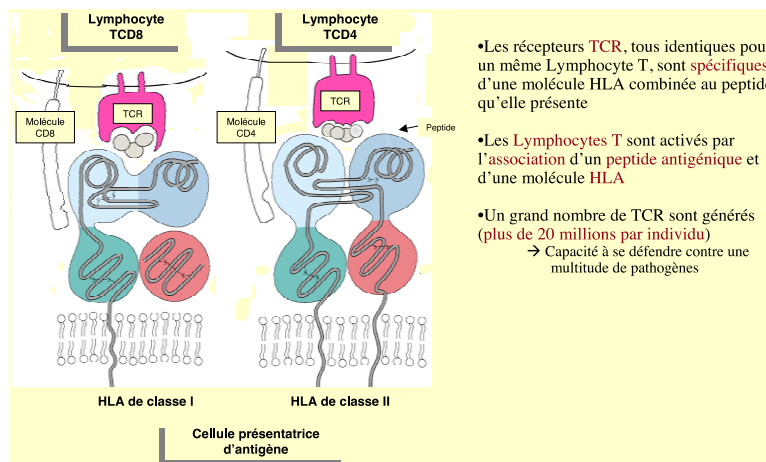
Les récepteurs **TCR** sont tous identiques pour un même lymphocyte T et sont **spécifiques** d'une molécule HLA combinée au peptide qu'elle présente.

Les lymphocytes T sont activés par **l'association** d'un peptide antigénique **et** d'une molécule HLA : c'est le phénomène de **restriction allogénique**. C'est ici que siège le plus grand polymorphisme des molécules HLA de classe I et de classe II. Le peptide à la fois est orienté vers la poche de présentation mais aussi vers le TCR. Il a donc des acides aminés en contact avec la molécule présentatrice mais aussi des résidus en contact avec le TCR. Ces résidus en contact avec les molécules HLA vont faire que ce n'est pas n'importe quel peptide qui va être présenté par n'importe quel HLA : il va y avoir une **spécificité de reconnaissance du TCR** par les résidus portés par ce peptide. Si le peptide est présenté par d'autres allèles HLA, ce TCR ne va rien reconnaître. Si la même molécule présente autre chose, le TCR ne le reconnaîtra pas.



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

Au cours de l'ontogénie des lymphocytes T, **plus de 20 millions** de lymphocytes T porteurs de TCR différents sont générés (capacité de défense contre une multitude de pathogènes)

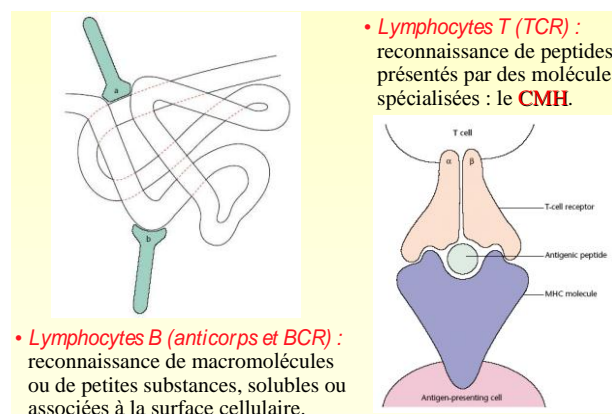


F. Reconnaissance antigénique

Les 2 types de récepteurs de l'immunité adaptative se ressemblent beaucoup. La grosse différence est le mécanisme de reconnaissance.

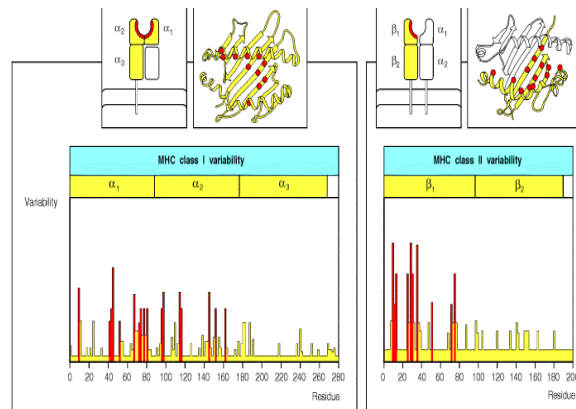
- Lymphocytes B (immunoglobulines et BCR) : Ils sont capables de reconnaître des protéines ou des fragments de protéines à l'état natif (l'anticorps spécifique se fixe directement sur la bactérie par exemple). Des anticorps peuvent reconnaître une structure linéaire (suite d'acides aminés sur la structure primaire) et d'autres sont dits conformationnels c'est-à-dire qu'ils ne reconnaissent la protéine que quand elle est repliée.

- Lymphocytes T (TCR) : a besoin d'un apprêtement : ces protéines antigéniques/bactéries/virus doivent être découpés en petits morceaux pour être présentés aux molécules HLA. Ils reconnaissent un peptide de 8 à 10 acides aminés pour la classe I et plus pour la classe II.



L'essentiel du polymorphisme est au niveau des poches de présentation de l'antigène. Si on aligne les séquences de tous les allèles HLA de classe I par exemple (position 1 à 300 ici) on voit que c'est au niveau des 2 premiers domaines qu'est présent ce degré de variabilité (*en rouge sur la diapo*) : ce n'est pas n'importe quel peptide qui va se fixer au niveau de la poche de présentation (*si un virus est présent on va tous se séparer de ce virus mais de manière différente d'où la difficulté*

de faire des vaccins uniquement dirigés vers des peptides donnés et d'où la difficulté de suivre les réponses immunitaires médiées par les lymphocytes T).



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

Les lymphocytes T (LT) sont activés par l'association d'un peptide antigénique et d'une molécule du CMH lorsqu'ils ont les récepteurs spécifiques.

Forte pression de sélection sur les pathogènes pour échapper à la réponse immune.

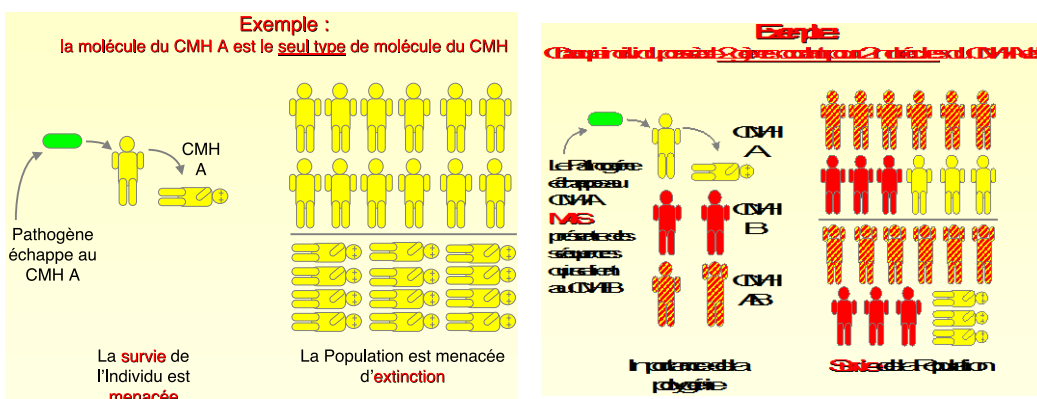
Le MCH a évolué pour contrer les capacités d'évasion des pathogènes :

- Plus d'une molécule du CMH chez chaque individu
- Différences entre les molécules du CMH entre les individus

Imaginons qu'on ait qu'un seul type de molécule présentatrice (ici A) dont la fonction est de présenter des peptides ou virus au LT. Des pathogènes peuvent y échapper (aucun des peptides présents sur le pathogène n'est capable de se fixer sur la molécule HLA A) donc la survie est menacée et la pop va mourir.

On peut augmenter le nombre de cellules présentatrices (donc on augmente la polygénie) : le pathogène échappe à A mais pas à B donc une partie de la pop va survivre etc...

→ d'où l'importance de la polygénie et du polymorphisme.



Les populations ont **besoin** d'exprimer plusieurs variants de chaque type de molécules du CMH

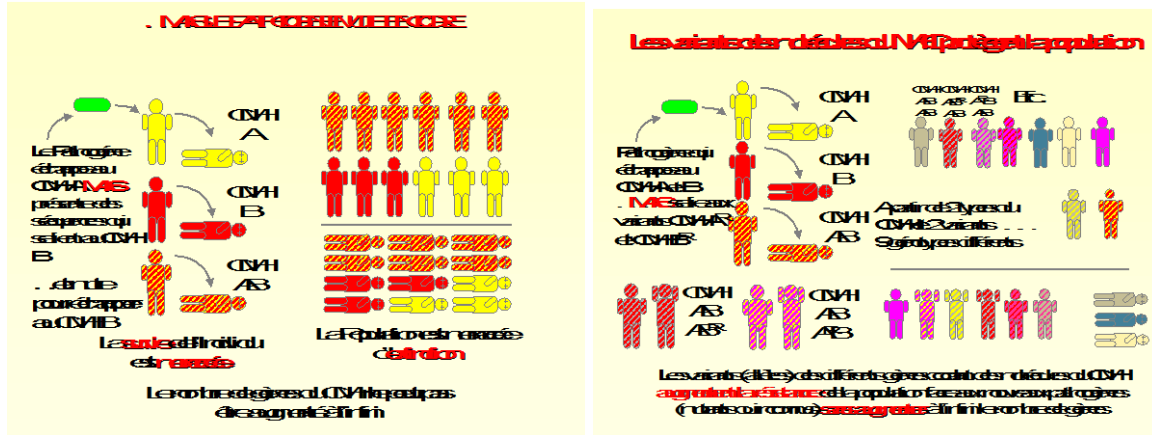
Le rythme de répllication des pathogènes est **plus rapide** que celui de la reproduction humaine.

Pour une période donnée, un pathogène peut muter ses gènes plus fréquemment que l'Homme et peut donc facilement échapper au 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 molécule du CMH
- Ces variants ne protègent pas nécessairement **tous** les individus mais protégeront la **population** de l'extinction.



IV. Fonctions du CMH (+++)

Il y en a 4 :

Réponse immunitaire adaptative : reconnaître et éliminer le non-Soi

- Réponse cellulaire cytotoxique CD8 : des cellules présentent des fragments de peptide qui interviennent avec le HLA de classe I aux lymphocytes T porteurs de la molécule CD8.

- Réponse cellulaire auxiliaire (helper) CD4 : reconnaissent des molécules du CMH de classe II qui présentent l'antigène.

Sélection Thymique

Immuno surveillance exercée par les cellules Natural Killer (Immunité innée. Ne concerne que les molécules HLA de classe I)

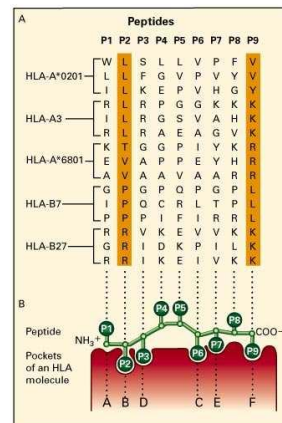
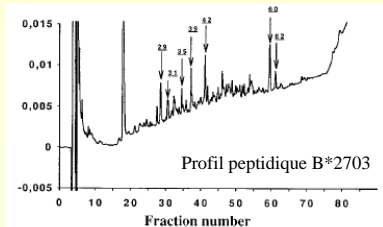
Situations allogéniques : greffes d'organes et greffes de moelle.

A. Réponse immunitaire adaptative

1. Motifs peptidiques – Motifs d'ancrage :

Pour illustrer le fait que chacun d'entre nous va se défendre différemment, on s'est intéressé à immunoprécipiter une molécule HLA-A-0201 et éluer des pool de peptides pouvant être présentés à la surface des cellules puis passage en chromatographie en phase liquide. Chaque pic du profil obtenu peut correspondre à un seul peptide donné ou un pool de peptides donné. Grâce à la spectrométrie de masse et les stratégies de séquençage protéique on détermine la séquence de tous ces peptides élués. On s'aperçoit que dans la majorité des cas la position P2 après le NH₃ terminal est tout le temps une leucine (cette position s'enchâsse au niveau des molécules HLA de classe I). En dernière position on a soit une valine soit une tyrosine. Tout le reste correspond à des peptides qui vont regarder vers le TCR.

- 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.



Immunologie inverse : on connaît la séquence d'une protéine (notamment en immunothérapie anti-cancéreuse, pour le mélanome par exemple il s'agit de la protéine melana) et grâce à un algorithme où l'on rentre la séquence protéique connue, l'ordinateur peut nous prédire quels seraient les peptides potentiels de manière à avoir un certain acide aminé en position P2 (ne veut pas dire que ces peptides seront effectivement présentés mais ça peut orienter et permettre de commencer à tester des stratégies d'action).

2. Interactions cellules cibles-lymphocyte T CD8+

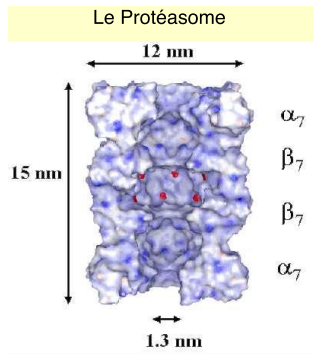
Dans les régions intervariables : forte interaction avec le peptide

Dans les régions variables : interaction avec des domaines de la molécule HLA

3. Comment l'antigène est-il capté par la cellule dendritique au niveau du site d'infection ? Quelles sont les étapes aboutissant à la présentation par les molécules HLA de l'antigène sous forme de peptide au lymphocyte T ? C'est ce qu'on appelle **l'apprêtement antigénique**.

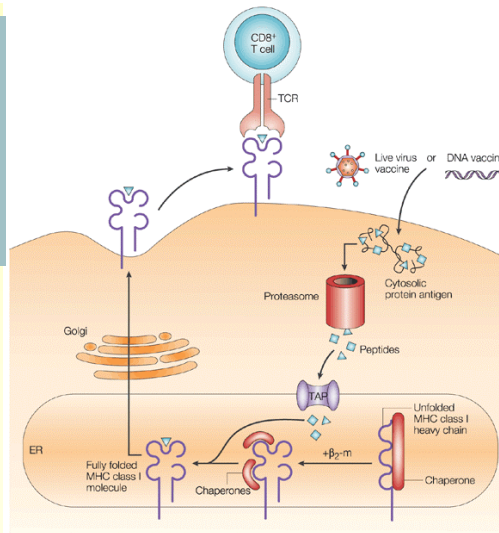
Voie de présentation par les molécules HLA de Classe I (peptide d'origine endogène).

Tout d'abord, la chaîne α d'une molécule HLA de classe I est complètement formée, aidée de plusieurs chaperonnes (calnexin, calcineurin...). La β 2-microglobulin va s'associer mais cette molécule HLA de classe I n'est toujours pas stable car elle n'a toujours pas son peptide. Comment va arriver ce peptide ? Une protéine au niveau du cytoplasme (qui a fini sa durée de vie ou en gros nombre ou a été taguée par de l'ubiquitine sur ses résidus lysine) transmet un signal à cette protéine pour être dirigée vers le protéasome. Le protéasome est un gros complexe multicatalytique enzymatique à l'intérieur duquel des sites catalytiques débobinent cette protéine et la découpent en petits peptides de 8 à 10 acides aminés. Ces peptides arrivent au niveau de la lumière du réticulum endoplasmique grâce à TAP1 et TAP2 (codés par LMP2 et LMP7) qui permettent son passage de manière énergie dépendante et aussi longueur dépendante (les peptides de plus de 12 aa ne peuvent pas passer). L'arrivée de ces peptides va stabiliser la molécule qui va se libérer des chaperonnes et partir à travers le trans et le cis Golgi vers la surface cellulaire.



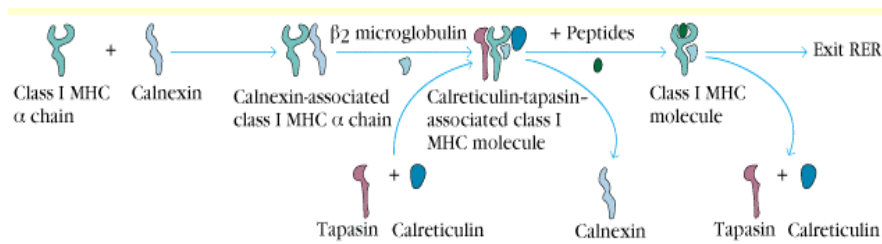
Le protéasome est un gros cylindre formé de 4 sous unités parmi lesquelles 2 de ces sous unités sont codées par le CMH (donc il y a non seulement des gènes qui codent pour ce complexe HLA mais aussi pour la biologie de ces molécules HLA).

Voie de présentation par les molécules HLA de classe I



Chargement en peptides des molécules HLA de classe I dans le RE :

Association de la calnexin (molécule chaperonne) et de la β_2 microglobuline à la chaîne α . La tapasin s'associe à la molécule HLA de classe I qui a sa β_2 microglobuline mais pas encore son peptide et va s'associer au système TAP : fait comme un pont.



Voie de présentation par les molécules HLA de classe II (peptide d'origine exogène).

Ces peptides/protéines/bactéries peuvent se fixer à un récepteur (1). Ce récepteur ainsi que ce qu'il a à sa surface va être endocyté (2) pour devenir un endosome précoce (3). Ces vésicules vont peu à peu s'acidifier en descendant et s'enrichir en enzymes (qui travaillent à pH acide pour découper les fragments issus des pathogènes).

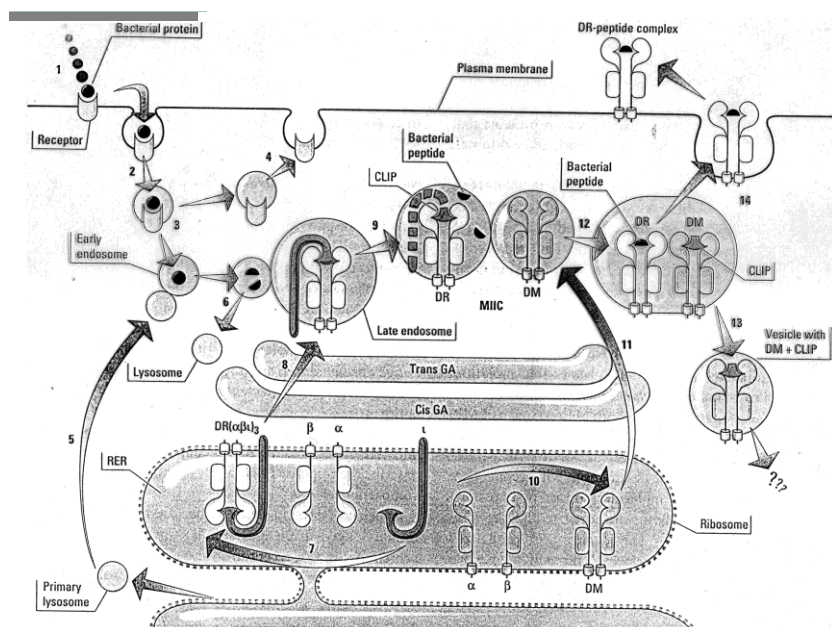
Au niveau du RE, les molécules HLA de classe II sont nouvellement formées (chaîne α et chaîne β). Dans ce RE la « chaîne invariante », une molécule chaperonne (li en forme de tuba sur le schéma), a pour fonction :

- de stabiliser la molécule nouvellement formée de classe II (7)

- d'empêcher la fixation prématurée des peptides passés via le complexe TAP pour aller vers les molécules de classe I,
- d'adresser l'ensemble de cette molécule à travers le Golgi pour arriver au niveau des late endosomes (8).

Tout ça va se fusionner avec le lysosome qui a découpé en peptides antigéniques les protéines (6) pour former un compartiment MIIC (9) c'est-à-dire un compartiment riche en molécules HLA de classe II. Dedans va continuer la dégradation de la chaîne invariante de manière séquentielle mais il reste toujours une sorte de « bouchon » qui empêche la fixation d'un peptide antigénique : le CLIP.

Comment ces peptides antigéniques se fixent au niveau des molécules HLA de classe II nouvellement formées ? Elle se servent de la molécule HLA-DM (très semblable à la molécule HLA de classe II, avec une chaîne α une chaîne β) qui va rejoindre ce compartiment (11) pour former un compartiment (12). Cette molécule DM se fixe à la molécule HLA de classe II classique qui ouvre ses sous unités et libère son CLIP. Pendant cette fraction de millièmes de seconde les peptides antigéniques essaient de s'y fixer (si ils n'y arrivent pas, ça sort et CLIP revient).



4. 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...).

B. Sélection Thymique

La grande fonction du système immunitaire est de nous débarrasser des pathogènes qui nous infectent par l'immunité innée et l'immunité adaptative (lymphocytes B, lymphocytes T...). Pour cela, on doit s'assurer que le lymphocyte T sera capable de reconnaître un antigène étranger et ne sera pas capable de reconnaître un antigène du Soi (sinon on génère des maladies auto-immunes). Cela se fait en 2 étapes.

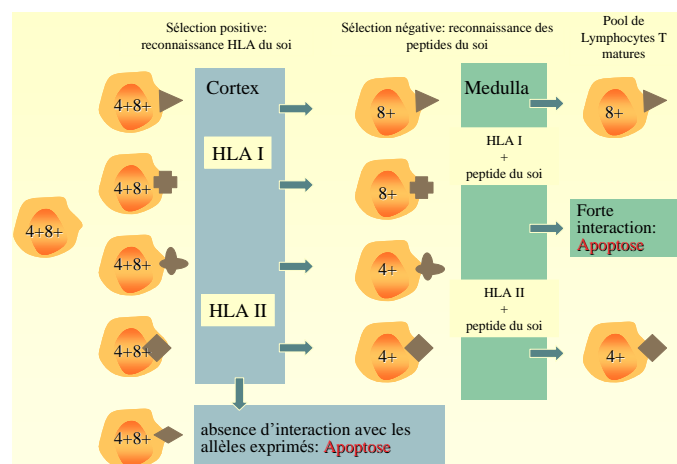
Les lymph. T sont générés par la moelle osseuse et arrivent au stade double positif 4+8+ au niveau du cortex du thymus (les cellules du cortex expriment les molécules HLA de classe I et de classe II du Soi). Ils n'ont pas le récepteur T pour l'antigène. On a donc un réarrangement des récepteurs T pour l'antigène de manière stochastique (au hasard). Les lymphocytes 4+8+ interagissent avec les cellules corticales :

- Si TCR n'interagit avec aucun résidu ni de classe I ni de classe II, il meurt par apoptose.
- Si parmi ces lymphocytes T certains interagissent mieux avec les molécules HLA de classe I : expression de la molécule CD4 dérégulée.
- Si un TCR reconnaît mieux un allèle HLA de classe II : molécule CD8 dérégulée et la molécule CD4 reste exprimée.

C'est la **sélection positive** au terme de laquelle on obtient des lymphocytes T capables de reconnaître de manière faible mais conséquente l'un ou l'autre des HLA de classe I ou de classe II du Soi.

Dans la médulla le peptide a une importance en terme d'affinité : si ils interagissent énormément avec une des cellules, il s'agit forcément des peptides du Soi. Il y a élimination par apoptose des cellules T qui reconnaissent les peptides du Soi. C'est la **sélection négative**.

Ce qui sort du thymus sont donc des lymphocytes T éduqués qui sont des simples lymphocytes 4+ ou 8+ qui reconnaissent les molécules HLA de classe I ou de classe II mais qui ne reconnaissent pas les peptides du Soi.



C. Immuno-surveillance par les cellules Natural Killer (NK)

Le 3^e rôle du HLA, et plus particulièrement des molécules HLA de classe I, c'est le rôle d'inhibition dans l'activité des NK. Les cellules NK sont des lymphocytes qui n'ont pas de TCR mais qui ont à leur surface des récepteurs inhibiteurs et des récepteurs activateurs. En général il y a une balance entre l'expression de ces

récepteurs. Les récepteurs inhibiteurs ont pour fonction de reconnaître la présence ou l'expression normale de molécules HLA de classe I de l'individu. Donc, si il y a une interaction et que la molécule de classe I est bien exprimée, c'est un récepteur inhibiteur qui va donner un signal d'inhibition de lyse à la cellule NK.

Leur rôle est donc de tuer les cellules qui vont perdre leur CMH de classe I. Dans certaines situations les virus, pour s'échapper au système immunitaire, diminuent l'expression de leurs molécules HLA de classe I (il existe diverses stratégies comme boucher le système TAP par exemple). Les NK détectent cette anomalie de l'expression des molécules HLA de classe I et les tuent. De même pour les tumeurs

Les cellules Natural Killer sont donc

- 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 sa cible.
- Forte activité cytotoxique et de production de cytokines (IFN γ) en absence de molécules du CMH sur sa cible.

D. Situations allogéniques : greffes d'organes et greffes de moelle

1. Immunologie des greffes

Autogreffe : le donneur et le receveur sont le même individu. Pour quoi on en fait ? :

- Les grands brûlés
- Les tumeurs ovariennes pour lesquelles on fait une chimiothérapie extrêmement forte (destruction du système hématopoïétique). Avant cette chimio on prend de la moelle de la patiente que l'on conserve et on restitue son système hématopoïétique après la chimiothérapie.
- Les maladies auto immunes (sclérodémie par exemple) : l'idée est de remettre à zéro l'ensemble : immunosuppression de la moelle puis on la réinjecte).

Greffe syngénique ou isogreffe : individus génétiquement identiques (jumeaux monozygotes). Ce n'est pas forcément l'idéal.

Allogreffe : individus génétiquement différents de la même espèce

Xéno greffe : individus d'espèces animales différentes

2. Greffes et réponse allogénique.

On définit la greffe comme étant la confrontation du **système immunitaire d'un individu** à des tissus ou cellules provenant d'un **autre individu de la même espèce**.

Problème des molécules du HLA qui nécessitent d'être compatibles. Ce degré de compatibilité est extrêmement important pour la greffe de moelle. Rappel : les lymph. T doivent reconnaître à la fois le peptide et des résidus de la molécule HLA du Soi. Comment peut-il reconnaître un corps étranger qui a un HLA différent ? Le lymphocyte T, de manière moins forte, peut avoir des réactions croisées avec d'autres cellules portant un autre HLA et présentant un autre peptide que celui qu'il était censé reconnaître à la sortie du thymus.

- Polymorphisme très important : difficulté à harmoniser les couples Donneur/receveur
- Fréquence et intensité de la réponse allogénique.

3. Greffe de moelle (GvH/GvL)

Le plus souvent pour ceux qui ont une hémopathie maligne (une leucémie).

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) et non le rejet.

- 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 les lymphocytes T spécifiques de la tumeur : → identifier des antigènes tumoraux (type tumoral, typage HLA)
- Injecter des cellules NK

4. HLA et maladies

Maladies associées à HLA : population

Au sein d'une population, on s'est aperçu que certains allèles HLA sont plus souvent fréquents dans certaines maladies auto immunes (parmi les gens qui ont une spondylarthrite ankylosante, 87% ont le HLA-B27).

Maladies liées à HLA : famille

Le HLA est un marqueur génétique. Si on détecte un déficit du complément chez un enfant par exemple, on fait un typage HLA : c'est un marqueur de liaison.

Le CMH est à la frontière entre l'inné et l'acquis.

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

V. 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.