

Le système HLA

Le système HLA est formé d'une série de gènes étroitement liés qui codent pour des molécules impliquées dans le rejet de greffe. C'est pourquoi il est appelé complexe majeur d'histocompatibilité. Le rejet de greffe n'est pas le rôle naturel de ces gènes. Le rôle biologique actuellement proposé est la présentation de l'antigène au cours de la reconnaissance spécifique par des lymphocytes T. Le premier antigène HLA (*human leukocyte antigen*) a été décrit par Jean Dausset en 1958.

Le segment chromosomique portant les loci HLA sur le bras court du chromosome 6 ne représente que 1/1000^e du génome humain total.

Ces loci sont partagés en deux classes appelées classe I et classe II. La classe I inclut les gènes HLA-A, B et C tandis que la classe II représente une région complexe avec au moins 14 gènes. Par abus de langage les gènes codant pour les composants du complément C2, C4A, C4B et pro-activateur de C3 ou BF sont souvent appelés classe III. D'autres gènes d'enzymes comme la 21-hydroxylase sont aussi localisés dans cette région et peuvent être appelés classe IV. Les gènes de classe III et IV n'ont pas de rôle dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T.

Tous ces gènes de classe I et classe II sont caractérisés par trois propriétés majeures : le polymorphisme, la co-dominance et leur étroite liaison.

Le polymorphisme est dû à l'existence d'un grand nombre d'allèles pour chacun de ces gènes. La diversité conduit à un nombre important de combinaisons, appelées haplotypes, sur chaque chromosome. Il existe donc, pour les deux chromosomes 6 de chaque individu, plus de 10¹⁰ combinaisons génotypiques possibles. Ce

grand degré de diversité explique pourquoi il est très difficile de trouver deux personnes non apparentées identiques.

La co-dominance signifie que chaque allèle sur chaque chromosome est exprimé et que son produit peut être détecté en utilisant une technique adéquate. Si la personne est hétérozygote à ce locus, les produits des deux allèles de ce locus sont présents à la surface cellulaire.

d'être HLA différent de 25 % et d'être HLA semi-identique de 50 %. Une recombinaison entre deux haplotypes peut survenir donnant un nouvel haplotype. Le taux de recombinaisons entre HLA-A et B est de 1 %, entre HLA-B et C pratiquement nul, et entre B et D de 1 %.

La complexité de structure du système HLA a été étudiée à travers trois grands types de techniques : d'abord à partir de la défi-

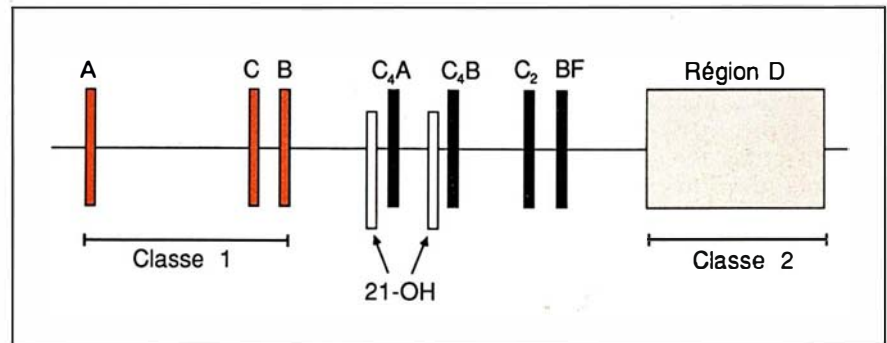


Figure 1. Les gènes de classe I sont représentés par des rectangles rouges ; la région contenant les gènes de classe II est représentée en rose. En noir figurent les gènes codant pour des éléments du complément (classe III) et, en blanc, le gène et le pseudogène de la 21-hydroxylase (classe IV).

La liaison étroite sur le petit bras du chromosome 6 signifie que tous ces gènes sont transmis ensemble, en bloc, de parent à enfant. Pour chaque parent, il existe deux séries de gènes qui peuvent être transmis en bloc (haplotype). Au total, quatre haplotypes sont présents : deux chez le père (a, b) et deux chez la mère (c, d). Chaque enfant reçoit un haplotype venant du père et un venant de la mère. Il existe donc quatre types d'enfants : a-c, a-d, b-c et b-d. Aussi, la probabilité pour deux enfants d'une même fratrie d'être HLA identique est de 25 %,

notion des antigènes sur la molécule (sérologie), puis de la description de la molécule elle-même (biochimie du produit) et maintenant par la connaissance des gènes eux-mêmes et de leur expression génétique moléculaire. Simultanément, la fonction a été analysée grâce à des études in vitro de cultures cellulaires qui permettent d'étudier les réponses, d'une part proliférative (réaction lymphocytaire mixte) et d'autre part cytotoxique (cytolyse à médiation cellulaire des lymphocytes). Ces expériences cellulaires mettent en présence des lymphocytes de personnes diffé-

rentes (réaction allogénique) ou des lymphocytes d'un même individu, les uns répondant contre les autres présentant un antigène (un virus par exemple).

Les molécules de classe I sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme alors que les molécules de classe II ne le sont que sur certains types cellulaires. Le prochain lexique sera consacré à la classe II. Le principal rôle biologique des molécules de classe I et de classe II est la présentation de l'antigène pour la reconnaissance par les lymphocytes T. Les molécules de classe I présentent l'antigène aux lymphocytes CD8 qui sont de façon prédominante cytotoxiques, tandis que les molécules de classe II présentent l'antigène aux lymphocytes CD4, principalement impliqués dans la régulation immunitaire.

Sous quelle forme l'antigène est-il présenté, quelle relation existe-t-il entre le polymorphisme des molécules HLA et leur aptitude à « présenter » l'antigène, quelle est la molécule reconnue par le lymphocyte T ? Autant de questions actuelles qui seront débattues dans de futurs numéros de *médecine/sciences*.

Laurent Degos

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ L'hypercholestérolémie familiale des canadiens français est le plus souvent due à une délétion de la partie 5' du gène du récepteur des LDL (*low density lipoprotein*). Cette délétion de plus de 10 kilopaires de bases enlève le promoteur, les régions adjacentes 5' et les premiers exons. Le gène délété n'est pas transcrit du tout. La fréquence de cette anomalie moléculaire dans cette population s'explique par l'effet fondateur dans une population qui dérive presque entièrement de 8 000 émigrants ancestraux.

[Hobbs HH, et al. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 734-7.]

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Des lésions similaires à celles de la cholangite sclérosante primitive ont été observées au cours du SIDA [1-3]. Elles se caractérisent par une dilatation de la voie biliaire principale et des irrégularités des voies biliaires intra-hépatiques à la cholangiographie rétrograde. Elles se traduisent par une élévation marquée des phosphatases alcalines. Elles pourraient être dues à une infection opportuniste, une infection par le cytomegalovirus ou à un désordre immunitaire.

[1. Margulis SJ, et al. *Ann Intern Med* 1986 ; 105 : 207-10.]

[2. Viteri AL, Green JF. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 2014-8.]

[3. Girard PM, et al. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ; 11 : 167A.]

■■■■ Les chromosomes paternels et maternels, même les autosomes, ne sont pas équivalents. Chacun d'eux porte la mémoire paternelle ou maternelle (*m/s n° 6, vol. 1, p. 336 et n° 2, vol. 2, p. 103*). Mais on ignorait tout du mécanisme de cette « impression génomique » (*genome imprinting*). Une méthode nouvelle, utilisée chez la souris simultanément dans trois laboratoires, permet de lever un coin du voile. Elle consiste à marquer le génome d'un des parents par un transgène, puis à mesurer le degré de méthylation du transgène chez les descendants. Dans plusieurs lignées, ce degré de méthylation était différent selon que le transgène était hérité du père ou de la mère. Le résultat était d'autant plus probant que le sens de la différence s'inversait selon le sexe du parent donneur, et ce sur plusieurs générations. Dans un exemple, une souris mâle F₁ transmet à ses descendants F₂ un transgène hypométhylé, alors que les descendants F₃, mâles ou femelles, des femelles F₂ auront un

transgène hyperméthylé. Une méthylation différentielle de gènes paternels et maternels joue donc probablement un rôle dans leur expression respective. Il reste à préciser les modalités de ce phénomène, et à établir s'il est primitif ou secondaire.

[Reik W, et al. *Nature* 1987 ; 328 : 248-51]

[Sapienza C, et al. *Nature* 1987 ; 328 : 251-4]

[Swain JL, et al. *Clin Res* 1987 ; 35 : 419A et *Cell* 1987 ; 50 : 719-27]

■■■■ Un gène de susceptibilité au cancer colique est localisé sur le bras long du chromosome 5. Diverses équipes, britanniques et israéliennes, viennent de démontrer une liaison génétique entre la transmission de la polyposé colique familiale, une maladie dominante évoluant le plus souvent vers le cancer du côlon, et une sonde polymorphe d'ADN reconnaissant des séquences situées en 5q21-q22 [1]. De plus, dans 20 % des cancers sporadiques du côlon, il existe une perte d'allèles situés sur l'un des chromosomes 5, intéressant la région sus-citée, plus une proportion variable du chromosome [2]. Les résultats récemment publiés pour différents types de tumeurs indiquent que, parmi les événements multiples conduisant à la cancérisation, l'inactivation (par délétion ou mutation) de gènes à effet antiprolifératif joue un rôle essentiel. Les travaux rapportés ici suggèrent qu'un tel « anti-oncogène », localisé sur le bras long du chromosome 5, aurait un rôle important dans le contrôle de la prolifération des cellules de la muqueuse colique.

[1. Solomon E, et al. *Nature* 1987 ; 328 : 616-9]

[2. Tong BD, et al. *Nature* 1987 ; 328 : 619-24]