

## Système HLA, molécules de classe II

La région chromosomique HLA-D inclut les gènes de la classe II du complexe majeur d'histocompatibilité humain. Ces gènes codent pour des molécules qui présentent l'antigène aux lymphocytes T-CD4+(ou T4+). Ces lymphocytes CD4+ ont pour principale fonction d'activer la réaction immunitaire; ils sont aussi appelés *helper*. Il existe aussi des lymphocytes CD4+ qui sont tueurs (cytotoxiques), mais ils ne tuent alors que des cellules exprimant les produits des gènes de classe II. Ainsi existe-t-il une reconnaissance spécifique des lymphocytes CD4 pour les molécules de la classe II.

**Quelles sont les cellules qui expriment des molécules de la classe II?** Principalement les lymphocytes B, les monocytes et leurs apparentés (macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans de la peau). Les lym-

phocytes T au repos n'ont pas ces produits à leur surface mais au cours de l'activation, lorsqu'ils prolifèrent et deviennent « blastiques », ils expriment des molécules de classe II.

**Quelles sont ces molécules?** Elles sont toutes formées de deux chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  (33 000 et 29 000 de poids moléculaire, respectivement), toutes les deux codées par des gènes de la région HLA-D. On trouve, à la surface des cellules, trois types de produits: HLA-DR, DQ et DP. Certaines cellules n'en expriment qu'une partie; la plupart des monocytes, par exemple, possèdent HLA-DR mais pas HLA-DQ à leur surface. Les produits HLA-DR peuvent être multiples: un, deux ou même parfois trois types de chaîne  $\beta$  peuvent être associés, suivant le groupe HLA-DR, à une même chaîne  $\alpha$ . Ces chaînes sont appelées  $\beta_I$ ,  $\beta_{III}$  et  $\beta_{IV}$ . Le

gène de la chaîne  $\beta_I$  code pour ce qui est généralement appelé HLA-DR.

La chaîne  $\beta$  étant polymorphe (ce qui signifie qu'il existe de nombreux allèles possibles à ce locus), de nombreux sous-types HLA-DR (DR1, DR2, etc.) peuvent être désormais distingués. Les gènes des chaînes  $\beta_{III}$  et  $\beta_{IV}$  codent pour les sous-unités  $\beta$  des molécules DR52 et DR53; ils ne sont pas alléliques mais correspondent à des loci différents du locus de la chaîne  $\beta_I$ .

Les molécules HLA-DQ et HLA-DP ont deux chaînes,  $\alpha$  et  $\beta$ , toutes deux polymorphes.

**Les gènes.** Depuis l'ère de la génétique moléculaire, les gènes sont dénombrés, localisés, clonés, séquencés! Le nombre de gènes  $\alpha$  et  $\beta$  est grand (6  $\alpha$  et 9  $\beta$ ) (figure 1). Des pseudogènes ( $\beta_1$  de DR), des gènes non exprimés (DX), des gènes exprimés chez certains ( $\beta_{IV}$

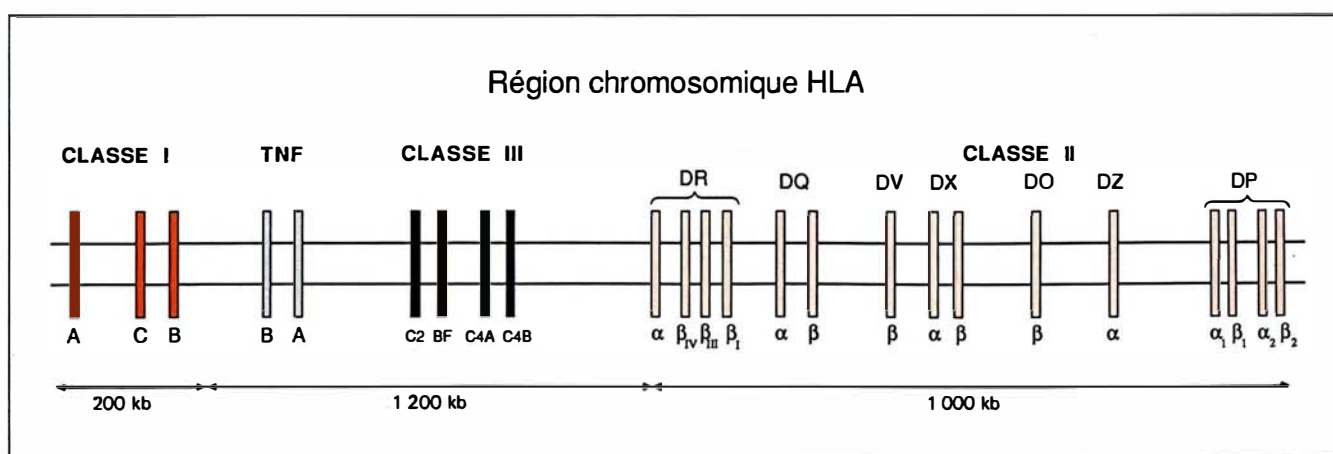


Figure 1. Région chromosomique HLA. TNF = tumor necrosis factor, gènes A et B; C2, BF, C4A, C4B = gènes codant pour des composants du système du complément; kb = kilobases.

chez les personnes DR53 et  $\beta_{III}$  chez les personnes DR52) et non chez les autres, sont le reflet d'une grande diversité de situations génétiques.

**Fonction des molécules HLA.** C'est en fait grâce à leur fonction que ces molécules ont été reconnues. La culture mixte lymphocytaire a ainsi permis de détecter la région HLA-D. La réaction de culture mixte lymphocytaire consiste à évaluer la prolifération cellulaire dans des cultures contenant un mélange de lymphocytes venant de deux personnes différentes. Si on empêche (par irradiation) la prolifération d'une des populations lymphocytaires, sans la tuer, celle-ci joue le rôle de population « stimulante », l'autre population étant alors appelée « répondante ».

La réaction après culture mixte lymphocytaire est généralement négative entre deux membres d'une même fratrie, identiques pour les gènes HLA-A,B,C. Cependant, dans 1% des cas, cette réaction est positive, suggérant que la réaction est gouvernée non pas par HLA-A,B,C mais par des gènes extérieurs au segment HLA-A,B, gènes qui ont donc été appelés HLA-D. Des recombinaisons entre HLA-A et B ont démontré que cette région HLA-D se trouve du côté de HLA-B, dans la partie centromérique. Des travaux ultérieurs ont démontré que des molécules HLA de classe I dissemblables ne stimulent pas, chez l'homme, la prolifération lymphocytaire mixte si les cellules sont identiques pour les molécules de classe II. Le typage HLA-D est ainsi aisément effectué en utilisant des cellules homozygotes (*homozygous typing cells* ou HTC). Quand ces cellules homozygotes de typage sont utilisées comme stimulantes (réactif), elles n'induisent aucune réaction des cellules répondantes (cellules qui doivent être typées) si les stimulateurs et les répondeurs portent les mêmes déterminants HLA-D.

*m/s* n° 2 vol. 4, février 88

Une non-réponse est alors une réponse de typage. Ces cellules homozygotes ont été appelées Dw1, Dw2, Dw3, etc., et ont été obtenues principalement à partir de familles consanguines.

Une non-réponse en culture mixte lymphocytaire survient lorsque toutes les structures impliquées dans cette stimulation (c'est-à-dire les molécules de classe II) sont similaires entre le stimulateur et le répondeur. La moindre différence induit une réaction positive.

**Le rôle naturel des molécules HLA de classe II** n'est pas de réagir contre des cellules étrangères, comme dans la réaction de culture mixte lymphocytaire, mais contre toute intrusion étrangère dans ses propres cellules. Les molécules de classe II présentent, après digestion du corps étranger dans le macrophage, des peptides au lymphocyte T\*. Des clones de lymphocyte T prolifèrent en présence de cellules autologues couplées à un antigène. Ces clones cellulaires ont la double spécificité de l'antigène et des molécules de classe II présentant l'antigène. Ce seul type de reconnaissance du complexe peptide-molécule de classe II par le récepteur du lymphocyte T ne suffit pas. D'autres sites de reconnaissance et d'adhésion sont nécessaires, comportant, entre autres, l'interaction spécifique des molécules CD4 et HLA de classe II.

Les molécules de classe II sont donc très précieuses pour déclencher la réponse immune. Une mauvaise (ou non) présentation de l'antigène provoque une absence de réponse immunitaire. C'est pourquoi ces gènes de classe II ont aussi été appelés *immune response genes* ou gènes Ir.

Laurent Degos

\* Le peptide est enchassé dans la molécule de classe II. Cette présentation est due à une cavité qui varie dans sa forme suivant le phénotype (DR1, DR2... DQ1, DQ2... DP1, DP2...). L'antigène ainsi présenté est reconnu par le récepteur du lymphocyte T-CD4+.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **HNF-1** (*hepatocyte nuclear factor 1*), un différenciateur hépatocytaire. *m/s* a présenté dans une série de trois mini-synthèses (*m/s* n° 7, vol. 3, p. 428; n° 8, vol. 3, p. 487; n° 9, vol. 3, p. 549), l'état actuel des connaissances sur le contrôle de l'expression des gènes par des protéines se liant à l'ADN. L'individualité du comportement de chaque gène semble être contrôlée par la combinaison variable de différentes protéines dont la plupart sont ubiquitaires. Certaines de ces protéines sont cependant spécifiques de tissu et pourraient jouer un rôle de « différenciateurs », c'est-à-dire d'agents intervenant dans l'expression concertée des gènes caractéristiques d'un type donné de différenciation. Le premier des « différenciateurs » à être identifié pourrait bien être une protéine, appelée HNF-1 par G. Courtois *et al.* [1], se fixant sur différents promoteurs de gènes hépatiques étudiés à ce jour. Dans le cas des gènes codant pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  du fibrinogène, l'albumine, et l' $\alpha_1$  antitrypsine [2, 3, 4], la démonstration a été apportée que des mutations de ces séquences de fixation perturbaient gravement l'expression de ces gènes. La fixation d'HNF-1 a été, plus récemment, démontrée au niveau du gène codant pour une enzyme hépatique : la pyruvate kinase L (M. Raymondjean *et al.*, communication personnelle), et des séquences identiques au site de fixation de ce facteur ont été observées en amont d'autres gènes hépatiques tels ceux codant pour l'antithrombine III, l'aldolase B et l'ornithine transcarbamylase.

- [1. Courtois G, *et al. Science* 1987; 238: 688-92]
- [2. Shen RF, *et al. Nucleic Acids Res* 1987; 15: 8399-415]
- [3. Shen RF, *et al. Cell* 1985; 41: 531-40]
- [4. Cereghini S, *et al. Cell* 1987;