

LES FACTEURS GÉNÉTIQUES : LES MOLÉCULES HLA ET LES MOLÉCULES APPARENTÉES

1^{ère} partie Les données fondamentales » 03

- 1. Comment étudier la génétique des maladies humaines ?** » 03
 - Arguments en faveur de l'origine génétique d'une maladie complexe » 03
 - Méthode d'identification des facteurs de susceptibilité génétique » 04
- 2. Qu'est-ce que le système HLA ?** » 06
- 3. Quelles sont les fonctions des molécules HLA ?** » 08
- 4. À quoi servent les molécules HLA apparentées ? (MICA, MICB)** » 08
 - MICA et MICB (Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A et B) » 08
 - CD1 (Thymocyte Antigène) » 08

2^e partie Comment étudier les molécules HLA ? » 10

- 1. Introduction** » 10
- 2. En pratique** » 10
 - Typages HLA par techniques sérologiques » 10
 - Typages HLA par techniques de biologie moléculaire » 11
 - HLA et recherche fondamentale » 11

3^e partie Importance du système HLA dans les maladies inflammatoires » 13

- 1. Exemple des maladies auto-immunes : HLA-DRB1 et polyarthrite rhumatoïde** » 13
- 2. Exemple des spondylarthropathies** » 14
 - Théorie du peptide arthritogénique » 14
 - Théorie du mimétisme moléculaire » 14
 - Théorie non spécifique d'antigène » 14
- 3. Exemple de la maladie de Behçet : implication des molécules HLA de classe I et MICA** » 15

4^e partie Quels traitements pour modifier les molécules HLA dans les maladies inflammatoires ? **» 16**

- 1. Quelles sont les nouvelles molécules qui pourraient être développées ? **» 16**

5^e partie Synthèse **» 16**

- 1. Les points forts **» 16**
- 2. Les grandes questions **» 16**

6^e partie Lexique **» 17**

7^e partie Pour en savoir plus **» 18**

LES FACTEURS GÉNÉTIQUES : LES MOLÉCULES HLA ET LES MOLÉCULES APPARENTÉES

Corinne Miceli, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Philippe Dieudé, CHU Bichat Claude Bernard, Paris

Le rôle capital du lymphocyte T dans le système immunitaire repose en particulier sur sa capacité à activer d'autres cellules telles que le macrophage et le lymphocyte B. Cette fonction passe par une phase d'activation du lymphocyte T médiée par la reconnaissance d'antigènes présentés par des cellules dites présentatrices d'antigènes. Cette présentation fait appel à des protéines spécifiques codées par des gènes du locus appelé complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Nous verrons dans ce chapitre la structure des protéines du CMH, leur fonction et l'association de certaines affections chroniques aux molécules HLA comme par exemple l'association HLA-B27 et spondylarthropathies, connue depuis plus de 30 ans, mais dont le rôle pathogénique reste encore obscur à ce jour...

1^{ère} partie Les données fondamentales

1. Comment étudier la génétique des maladies humaines ?

Grand nombre de maladies humaines sont des maladies dites complexes ou multifactorielles, résultant non pas de l'effet délétère d'une mutation fonctionnelle dont la fréquence est rare dans la population générale mais de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux. Pris séparément, chaque facteur n'a qu'une contribution modeste au risque génétique global pour une maladie complexe donnée. La difficulté réside dans l'identification des différents facteurs de susceptibilité et dans la détermination de la combinaison des allèles à risque pour laquelle le risque relatif de développer la pathologie sera le plus élevé. Une telle entreprise nécessite une collaboration étroite entre cliniciens, généticiens, biologistes moléculaires et biostatisticiens. En effet, une telle démarche impose le recueil d'un nombre considérable de données individuelles et familiales, l'utilisation de marqueurs génétiques soit hautement polymorphes, soit bi-alléliques pertinents (fonctionnels), un traitement informatique des données et enfin, une analyse par des méthodes statistiques adaptées à la problématique des maladies multifactorielles.

L'étude de la composante génétique d'une maladie multifactorielle comporte différentes étapes. La première impose de réunir les arguments suffisants pour supposer l'implication de facteurs génétiques dans la pathologie étudiée. L'observation de formes familiales de la maladie est un premier argument. Mais il peut s'agir de cas familiaux en rapport avec une exposition à des facteurs environnementaux communs à la cellule familiale.

Après avoir réuni des arguments solides en faveur de l'implication de facteurs génétiques à une affection donnée, expliquant le regroupement familial des cas, l'étape ultérieure devra localiser puis identifier les variants alléliques en cause.

■ Arguments en faveur de l'origine génétique d'une maladie complexe

■ Études familiales

Les études familiales ont pour but de suggérer l'existence d'une composante héréditaire pour une affection donnée par l'observation d'une agrégation familiale des cas. Il s'agit de démontrer qu'il existe une fréquence augmentée de la maladie chez les apparentés du premier degré de sujets atteints (parents,

fratrie ou enfants) par rapport à la population générale. On définit ainsi le risque relatif λ_r (r pour « relatif » : collatéral) ou risque de récurrence qui représente le rapport entre la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré d'un individu malade et la fréquence observée dans la population générale. Ce risque relatif peut être évalué pour différents types de parenté, le plus souvent au sein des fratries (λ_s , s pour « sibling »). Il est important de garder à l'esprit que cette agrégation familiale et donc le paramètre λ reflète à la fois le risque génétique et le risque environnemental apportés par les facteurs partagés au sein d'une famille.

■ *Études de jumeaux*

L'étude de jumeaux est la méthode la plus classique et la plus ancienne pour appréhender le poids de la composante génétique d'une maladie.

Ces études permettent d'évaluer le poids de la composante génétique d'une maladie multifactorielle. Elles sont basées sur l'étude comparative du taux de concordance pour la maladie entre jumeaux monozygotes (partageant les mêmes gènes) et jumeaux dizygotes (partageant des facteurs environnementaux de façon plus étroite qu'une fratrie non gémellaire). Le taux de concordance pour une maladie représente la fraction de paires avec deux jumeaux atteints sur le nombre total de paires étudiées. En d'autres termes, la concordance évalue la proportion de seconds jumeaux atteints quand le premier est malade. La différence de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes évalue la contribution génétique à la maladie. Ainsi, plus cette différence est grande, plus la part de la génétique dans la pathogénie de la maladie est grande. Un taux de concordance chez des jumeaux monozygotes différent de 100% (c'est toujours le cas pour les maladies multifactorielles) rend compte de l'implication de facteurs environnementaux.

■ Méthode d'identification des facteurs de susceptibilité génétique

■ *Les études de liaison génétique : localisation de régions d'intérêt*

Les études de liaison génétique ont pour but l'identification de régions chromosomiques ou locus d'intérêt pouvant contenir chacun un, voire plusieurs, gènes de susceptibilité à la maladie. Ces études exploitent les différents polymorphismes de séquence du génome qui ont été mis en évidence au cours des dix dernières années. Les marqueurs polymorphes les plus fréquemment utilisés à l'heure actuelle dans les études systématiques du génome sont les marqueurs microsatellites. Ces derniers correspondent à des répétitions en tandem de courtes séquences nucléotidiques réparties assez uniformément sur le génome et réalisant ainsi un balisage régulier.

Le principe des études de liaison par criblage du génome à l'aide des marqueurs microsatellites est basé sur la distance génétique séparant un locus de susceptibilité et l'un de ces marqueurs microsatellites. Si cette distance est faible, on observera alors une co-ségrégation (co-transmission) d'un des allèles du microsatellite testé dont la localisation est connue avec l'allèle à risque du gène de susceptibilité.

L'étude de liaison permet de localiser les régions du génome (locus) où l'on observe un excès de ressemblance entre germains (frères et/ou sœurs) atteints pour un ou plusieurs marqueur(s) génétique(s), cela avec un degré de vraisemblance statistique plus ou moins grand. Les criblages systématiques du génome - en anglais « genome scan » - consistent donc à comparer, pour un panel de marqueurs, la répartition des allèles chez les germains atteints (100 à 200 paires de germains en général) par rapport à la distribution attendue selon les lois de Mendel. Ainsi, dans une famille « multiplex », c'est-à-dire comportant au moins deux germains atteints, on s'attend à observer un excès de ressemblance (ou excès d'allèles partagés) dans la fratrie malade pour les allèles des marqueurs situés à proximité du gène de susceptibilité. Ce type d'analyse permet la détermination de locus d'intérêt pouvant contenir un ou plusieurs gènes de susceptibilité à la maladie, cela avec des degrés variables de significativité statistique.

Cette approche souffre cependant d'un manque de puissance et se trouve progressivement supplantée par les études d'association cas-témoins analysant plusieurs centaines de milliers de polymorphismes bi-alléliques.

■ *Études d'association et localisation des gènes de susceptibilité*

L'intérêt des études d'associations est qu'elles sont beaucoup plus puissantes que les études de liaison. Elles sont aussi beaucoup plus précises : un marqueur associé à une maladie est i) soit le facteur génétique *per se*, ii) soit *a priori* à quelques kilobases (Kb) du variant génétique en cause dans la susceptibilité à la maladie, alors que cette distance est de quelques milliers de Kb pour un marqueur microsatellite lié. Le corollaire et inconvénient, est que le nombre de marqueurs à étudier est beaucoup plus élevé, limitant l'application

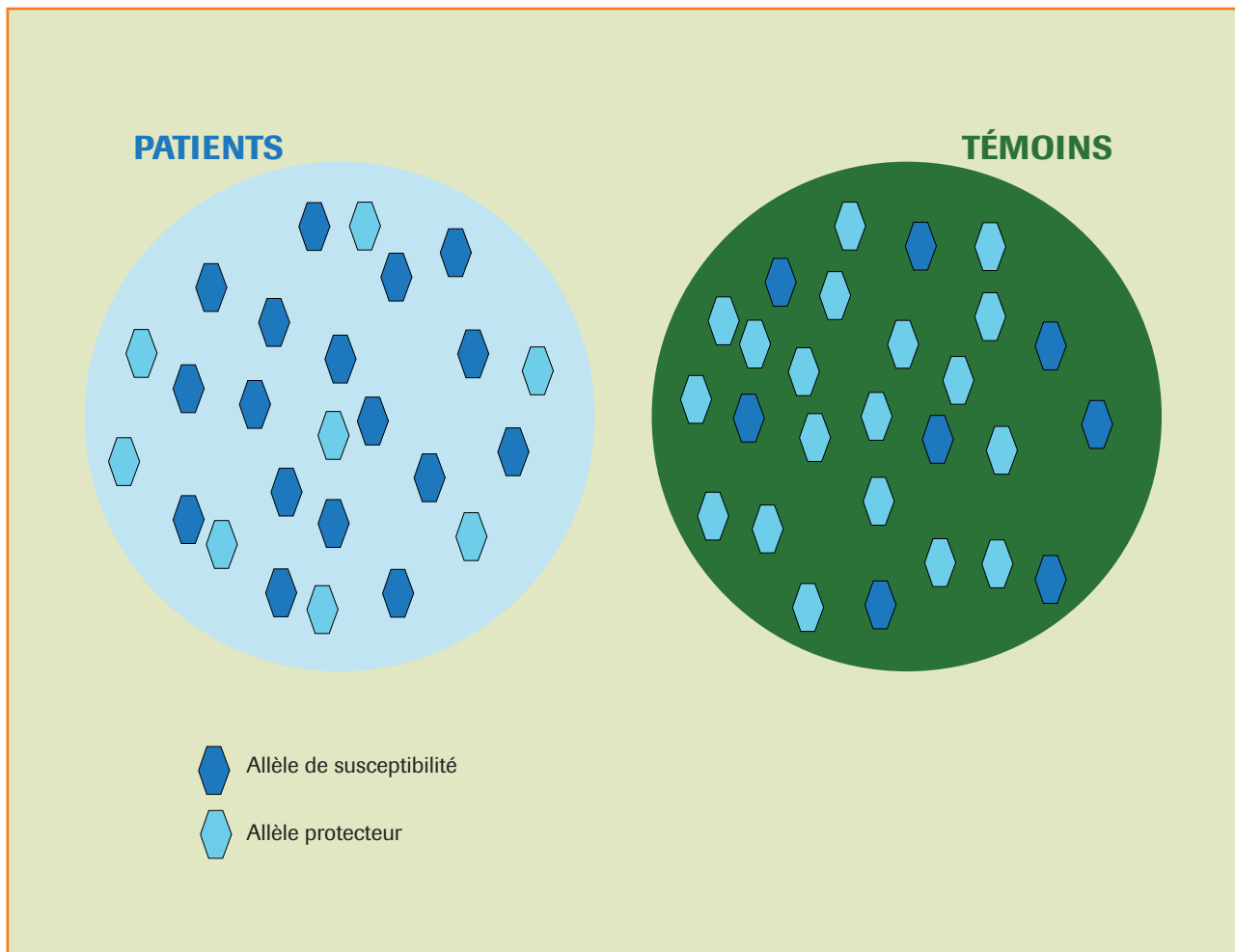
à l'étude de gènes candidats ou de locus d'intérêts. Les résultats d'études d'association doivent être interprétés avec prudence. Une réplification des résultats sur des cohortes indépendantes est indispensable. Une confirmation par une étude familiale est nécessaire car cette dernière apporte l'information de liaison. En outre, la mise en évidence d'une association ne permet pas de conclure à l'implication formelle du gène candidat testé. Ce sont les études fonctionnelles des variants associés qui peuvent démontrer le mécanisme physiopathogénique sous-jacent.

• *Approche gène candidat*

Les études d'associations peuvent être utilisées pour tester l'implication de gènes candidats à jouer un rôle dans la susceptibilité génétique à la maladie. Un gène peut être considéré comme candidat de part sa fonction, de part les possibles implications physiopathologiques d'un variant allélique (polymorphisme fonctionnel), mais aussi de part sa localisation au sein d'un locus d'intérêt préalablement identifié lors du criblage du génome (analyse de liaison). L'approche gène candidat utilise habituellement des polymorphismes bi-alléliques ou SNP (Single Nucleotide Polymorphism).

L'approche gène candidat peut se faire selon une étude cas-témoins : des sujets malades non apparentés sont comparés à des sujets sains non apparentés **FIGURE 1**. Les patients et les témoins sont appariés pour la population d'origine, en tenant compte de l'origine ethnique, de manière à ce que les deux groupes ne se distinguent idéalement que par la maladie. L'intérêt des études cas-témoins réside essentiellement dans leur facilité de mise en œuvre. Toutefois, l'étude d'association cas-témoins ne peut éviter le risque majeur de biais de stratification entre les patients et les témoins. L'appariement imparfait a pour conséquence une différence de la distribution des génotypes entre les 2 groupes comparés, conduisant éventuellement à un faux positif. Certains auteurs ont proposé l'utilisation préalable d'un panel de marqueurs génétiques connus jouant le rôle d'étalon pour dépister un éventuel biais de stratification entre les deux populations testées, mais cette technique reste controversée.

FIGURE 1 - Études cas-témoins avec différence de distribution d'un allèle entre cas et témoins



• Études d'association génome entier

Les variants les plus fréquents du génome sont les polymorphismes bi-alléliques ou SNP. Leur fréquence est supérieure à 1 sur 200 nucléotides. Ainsi, les SNP apparaissent particulièrement intéressants pour réaliser une cartographie des maladies multifactorielles. Comparativement, les études de liaison par criblage du génome avec des marqueurs microsatellites donnent généralement une résolution de localisation de l'ordre de 10 cM, soit environ 10 millions de paires de bases. Pour obtenir une localisation plus précise, il est proposé comme approche la cartographie fine en testant de manière systématique des milliers de SNP. On parle de cartographie fine par déséquilibre de liaison **ENCADRÉ 1**.

Le déséquilibre de liaison concerne aussi un SNP et un locus de maladie (facteur génétique de susceptibilité) créant, dans certains cas, une association du marqueur avec le phénotype de la maladie, qui peut être mesurée dans des cohortes cas-témoins. En étudiant un grand nombre de SNP, soit systématiquement sur l'ensemble du génome, soit dans toutes les régions pour lesquelles il semble exister une évidence de liaison, il est probable que sur la base des études d'association, de nombreux loci de maladies seront ainsi cartographiés avec précision.

ENCADRÉ 1

Le déséquilibre de liaison

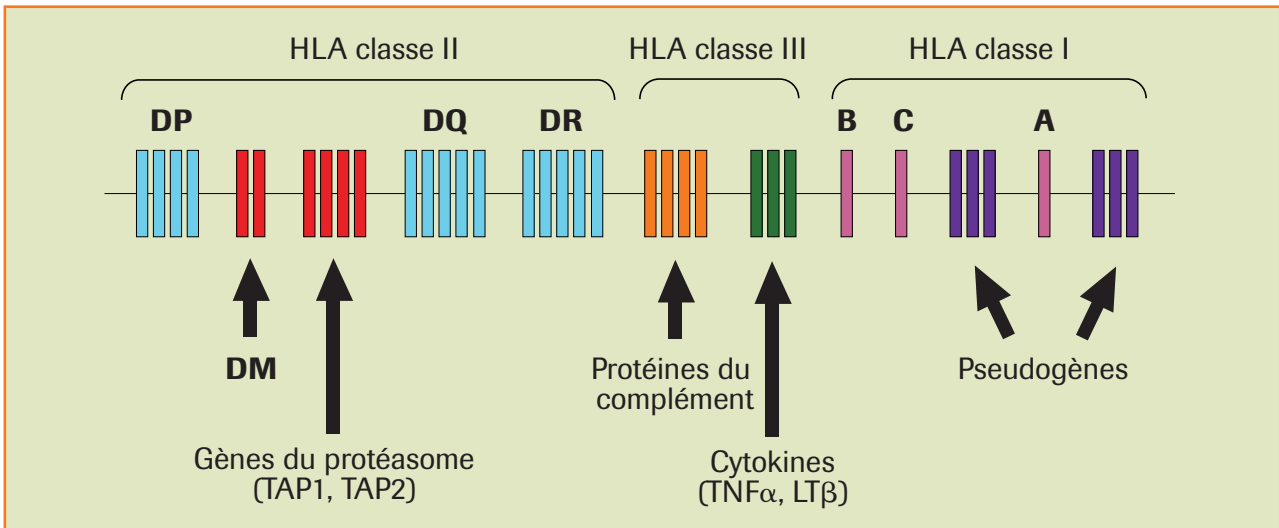
Le déséquilibre de liaison correspond à une association non aléatoire d'allèles liés génétiquement pour lequel certaines combinaisons de variants génétiques se produisent dans différents loci plus fréquemment que ne le laisse prévoir le hasard. En d'autres termes, les SNP tendent à être proches les uns des autres et à être hérités ensemble : on parle de *déséquilibre de liaison*. Par exemple, tous les individus ayant hérité de l'allèle A du SNP A/G (SNP N°1) à un endroit donné d'un chromosome ont hérité simultanément de l'allèle T du SNP C/T (SNP N°2) localisé à proximité du SNP N°1. Ce déséquilibre de liaison peut ainsi concerner un nombre plus ou moins important de SNP : on parle de blocs de déséquilibre de liaison. Ainsi certaines régions du génome peuvent être définies par l'exploration non pas de tous les SNP compris dans cette portion physique mais par quelques SNP n'étant pas en déséquilibre de liaison, appartenant donc à des blocs de déséquilibre de liaison distincts. Schématiquement le génome humain correspondrait à un agencement de plusieurs blocs de déséquilibre de liaison.

L'approche par cartographie fine par déséquilibre de liaison reste relativement récente, nécessitant des techniques de génotypage à haute cadence (plusieurs centaines voire milliers de SNP génotypés sur des échantillons constitués de plusieurs centaines d'individus). L'exemple récent le plus convainquant de succès de cette approche par cartographie fine par déséquilibre de liaison est selon toute vraisemblance l'identification de variants SNP du récepteur de l'IL23 (IL23R localisé en 1p31) associé à la maladie de Crohn par le criblage de plus de 300 000 SNP sur 567 patients et 571 témoins. Cette association a été confirmée par une deuxième équipe indépendante et va désormais constituer une nouvelle voie de recherche sur la physiopathogénie de la maladie en explorant les conséquences fonctionnelles des variants SNP associés à la maladie.

2. Qu'est-ce que le système HLA ?

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) correspond à un groupe d'antigènes initialement identifiés comme jouant un rôle primordial dans les processus de rejet de greffe et pour lesquels la compatibilité entre donneur et receveur permettait de prolonger la survie de la greffe. Chez l'homme, le CMH s'appelle le système HLA (Human Leucocyte Antigen). Les protéines du système HLA sont codées par des gènes regroupés sur le bras court du chromosome 6 (6p21.3) **FIGURE 2**.

FIGURE 2 - Organisation du système HLA (Chromosome 6)



Le système HLA a été initialement décrit par le Professeur Jean Dausset en 1958, découverte pour laquelle il a été récompensé par le prix Nobel de Médecine en 1980, « pour la découverte sur les structures génétiquement déterminées sur la surface d'une cellule et régulatrices des réactions immunologiques ».

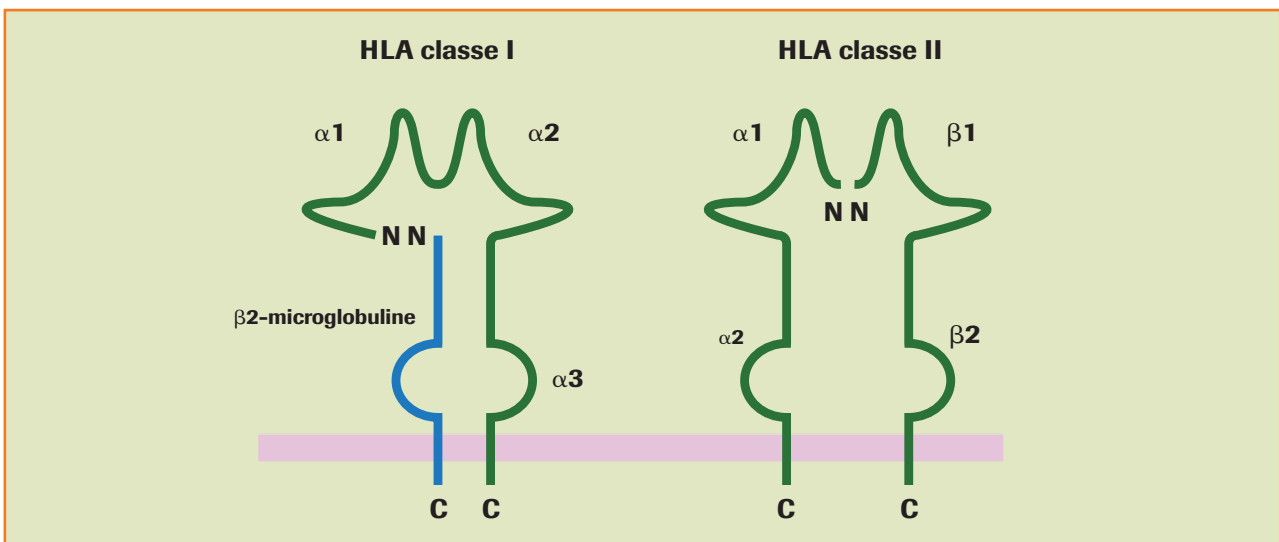
Le locus HLA de classe I code pour une vingtaine de gènes dont les plus importants sont les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C. Le locus HLA de classe II code pour les chaînes α et β des molécules DP, DQ et DR.

Les gènes du système HLA sont extrêmement polymorphes et exprimés de façon codominante chez tous les individus (expression pour chaque locus de l'allèle paternel et de l'allèle maternel). Chez l'homme, chaque allèle HLA est désigné par un numéro adjoint à la lettre correspondant au locus désigné : HLA-B27, HLA-DR3.

Toutes les molécules du CMH ont en commun d'être composées d'une poche extramembranaire fixant les peptides, d'une paire de domaine « Immunoglobuline-like », d'un domaine transmembranaire de fixation à la cellule puis d'une région intracytoplasmique. Les régions polymorphes des molécules HLA sont situées au niveau de la poche peptidique. Ce polymorphisme conduit à la diversité des antigènes présentés aux lymphocytes T. La poche de présentation du peptide est celle qui interagit avec le récepteur T des lymphocytes.

Les molécules HLA de classe I sont constituées de deux chaînes polypeptidiques liées de façon non covalente : la chaîne α du CMH et la β 2-microglobuline **FIGURE 3**. La β 2-microglobuline n'est pas codée par un gène du locus du CMH mais sur le chromosome 15. Un individu exprime six molécules différentes HLA α de classe I sur chacune de ses cellules, contenant les chaînes des deux allèles HLA-A, HLA-B, et HLA-C hérité de ses parents.

FIGURE 3 - Molécules HLA de classe I et de classe II



Les molécules HLA de classe II sont constituées de deux chaînes polypeptidiques liées de façon non covalentes codées toutes les deux par des gènes du locus CMH. De façon similaire au HLA de classe I, les domaines α 1 et β 1 sont hautement polymorphes et constituent la poche de reconnaissance peptidique **FIGURE 3**. Au minimum, 6 allèles du locus HLA de classe II sont hérités pour un individu donné de ses parents. Cependant, des combinaisons hétérologues peuvent se former (chaîne DQ α issue d'un chromosome avec la chaîne DQ β issue de l'autre chromosome) et conduisent à un nombre élevé de molécules HLA de classe II chez un individu donné (entre 10 et 20).

3. Quelles sont les fonctions des molécules HLA ?

Les molécules HLA de classe I sont exprimées sur toutes les cellules nucléées de l'organisme alors que les molécules HLA de classe II sont exprimées sur les cellules du système immunitaire (lymphocytes B, lymphocytes T activés, monocytes, macrophages, cellules dendritiques...). Les cytokines produites par la mise en fonction de l'immunité innée et adaptative favorisent l'expression cellulaire des molécules HLA de classe I et II. Par exemple, l'interféron γ (IFN γ) peut induire l'expression des molécules HLA de classe II par les cellules présentatrice d'antigène comme les macrophages. L'augmentation de l'expression des molécules HLA est dépendante du taux de transcription et régulée par des facteurs de transcription comme CIITA (Class II Transcription Activator) pour les HLA de classe II.

Les gènes du HLA de classe I codent pour des protéines présentant des peptides aux lymphocytes T CD8 alors que les gènes du HLA de classe II codent pour des protéines présentant des peptides aux lymphocytes T CD4.

Les molécules de classe I présentent des peptides endogènes, synthétisés par la cellule elle-même (protéine autologue ou virale par exemple). Les peptides sont issus de protéines dégradées par le protéasome. La fixation du peptide sur l'hétérodimère HLA de classe I constitué de la chaîne α et de la β 2-microglobuline permet la stabilisation de ce complexe macromoléculaire et son expression à la surface cellulaire. La plupart des peptides présentés aux lymphocytes CD8 par le HLA de classe I comportent 9 acides aminés (nonamères). La reconnaissance du peptide par un lymphocyte T CD8 spécifique conduit à l'activation de ce dernier et à la lyse de la cellule ayant présenté ce peptide (action CD8 cytotoxique).

Les molécules HLA de classe II présentes des peptides exogènes (protéines bactériennes) ou membranaires, introduits dans la cellule par le compartiment endosomal. Les endosomes sont des vésicules au pH acide contenant des enzymes protéolytiques. Les peptides présentés par les molécules HLA de classe II sont plus longs (autour de 15 acides aminés) et sont reconnus par les lymphocytes T CD4 spécifiques, conduisant à leur activation. Ces événements permettront la fonction « helper » des lymphocytes T CD4 conduisant à l'activation et à la prolifération des lymphocytes B.

4. À quoi servent les molécules HLA apparentées (MICA, MICB) ?

Ces molécules « HLA-I like » possèdent la structure minimale des molécules HLA de classe I, c'est-à-dire un plancher de feuillet β encadré par 2 hélices α mais n'ont pas de fonction de présentation peptidique.

■ MICA et MICB (Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A et B)

La protéine MICA, comme la protéine MICB, est formée de 3 domaines extracellulaires α 1, α 2, α 3, d'une région transmembranaire et d'une région cytoplasmique. Contrairement aux molécules de classe I classiques, la protéine MICA ou MICB n'est pas associée à la β 2-microglobuline à la surface cellulaire, mais présente une structure tridimensionnelle similaire à celle des molécules de classe I. Il n'existe qu'environ 30% d'homologie de séquence entre les molécules HLA de classe I classiques et les molécules MIC au niveau des domaines extracellulaires qui constituent le site de fixation peptidique sur les molécules de classe I, ce qui fait penser que les molécules MIC ne fixent pas de ligands peptidiques conventionnels. Ces molécules de localisation intracytoplasmique sont essentiellement exprimées par les cellules épithéliales intestinales et thymiques. À la différence des molécules HLA classiques, l'expression des molécules MIC n'est pas induite par l'interféron, mais par le stress cellulaire. Ce phénomène est lié à la présence dans la région promotrice des gènes MIC d'éléments régulés par le choc thermique. Cela suggère que les protéines MIC pourraient se comporter comme des antigènes de stress présents dans l'épithélium intestinal. Les gènes MICA et MICB sont excessivement polymorphes, indiquant une forte pression évolutive et un rôle probablement essentiel dans les défenses de l'organisme. D'autres molécules « HLA-I like », appelées ULBP-1 à 4 (UL16-Binding Protein), sont exprimées par les cellules épithéliales, leur expression est aussi accrue par le stress. Ces molécules sont reconnues par un récepteur, NKG2D ou KLRC4 (Killer Cell

Lectine-Like Receptor, Subfamily C, member 4) présent sur les lymphocytes NK (Natural Killer) mais aussi T γ/δ et la plupart des lymphocytes T CD8+. L'interaction MICA/MICB et NKGD provoque une réponse cytolytique des lymphocytes T γ/δ et NK dirigée contre les cellules exprimant les protéines MIC.

■ CD1 (Thymocyte Antigène)

La fonction de reconnaissance antigénique des lymphocytes T ne se limite pas aux seuls épitopes d'origine protéique. Les glycolipides constituent des épitopes susceptibles d'être reconnus par les lymphocytes, la structure présentatrice n'étant alors plus la molécule HLA mais CD1. Le locus CD1 comprend 5 gènes (A à E), dont 4 produits ont été identifiés, CD1a-CD1d. Les molécules CD1 sont structurellement homologues aux molécules HLA de classe I mais ne sont pas polymorphes. Les molécules CD1 ont la capacité à présenter aux lymphocytes T des molécules lipidiques ou glycolipidiques d'origine endogène ou exogène dans différents compartiments endosomaux grâce à une endocytose permanente de la surface vers ces compartiments internes. Lorsque les molécules CD1 sont en surface elles peuvent se lier à des lipides de petite taille soit d'origine microbienne soit provenant de lipides autologues largués par les cellules de l'environnement stressées ou lésées. Les lipides de grande taille (notamment provenant de mycobactéries) doivent subir un apprêt endosomal. Par ailleurs, les cellules présentatrices d'antigène, activées par des produits microbiens tel que le LPS, vont produire des glycolipides endogènes qui, via le compartiment endosomal vont se lier aux molécules CD1. La reconnaissance de l'épitope lipidique présenté par CD1 aux lymphocytes T spécifiques d'un antigène lipidique microbien va rapidement induire une réponse Th1 et cytotoxique. Ainsi, en prenant l'exemple d'une infection à mycobactérie par le BK, les cellules dendritiques vont présenter l'épitope lipidique aux lymphocytes T. La réponse cytotoxique va participer à l'éradication du germe en détruisant les cellules dendritiques qui abritent les mycobactéries tandis que la production d'IFN par les Th1 active les macrophages, leur permettant de détruire les mycobactéries qui se sont nichés dans un compartiment inaccessible aux molécules HLA. En marge de cette activation classique directe des lymphocytes T, les PAMP vont induire au niveau des cellules dendritiques présentatrices d'antigène des modifications du métabolisme lipidique, leur permettant de présenter des glycolipides autologues ayant aussi des propriétés activatrices lymphocytaire T.

2^e partie Comment étudier les molécules HLA ?



1. Introduction

Les typages HLA sont effectués dans certains cas relativement bien définis s'intégrant dans une démarche diagnostique (maladie de Behçet, rhumatisme inflammatoire du groupe des spondylarthropathies, narcolepsie, rétinohoroidopathie de Birdshot...), de recherche de critères de sévérité (épitope partagé au cours de la polyarthrite rhumatoïde) ou bien entendu dans le cadre d'une greffe de moelle ou d'organe. Les protéines correspondant aux antigènes tissulaires de classe I sont exprimées sur la presque totalité des cellules de l'organisme (à l'exception des globules rouges) alors que les antigènes tissulaires de classe II sont exprimés sur les cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques, certaines cellules épithéliales). Les gènes codant pour ces protéines sont extrêmement polymorphes, conduisant à un panel très large de protéines différentes. Ainsi deux individus choisis au hasard n'ont qu'une probabilité infime d'être « HLA identiques ».

Il existe plusieurs techniques de laboratoire permettant de déterminer le typage HLA d'un individu. Ces techniques peuvent être scindées en deux types d'approche :

- Les méthodes sérologiques recherchant à identifier les protéines exprimées à la surface des cellules à l'aide d'anticorps spécifiques. On parle alors de phénotypage HLA.
- Les méthodes de biologie moléculaire utilisant des couples d'amorces ou des sondes oligonucléotidiques spécifiques permettant l'identification des polymorphismes génétiques conduisant à la diversité protéique. On parle alors de génotypage HLA.

On considère actuellement que les polymorphismes des gènes HLA conduisent à l'expression de plus de 2500 allèles (variants d'un gène ou d'un groupe de gènes) différents (voir <http://www.anthonynolan.org.uk/HIG/>). Il n'est cependant pas nécessaire en pratique courante de connaître avec précision le sous-type d'un antigène tissulaire. À titre d'exemple, le seul HLA-B27 comporte à ce jour 47 allèles différents. Les techniques de typage utilisées en routine permettent de déterminer l'expression de l'antigène tissulaire HLA-B27 sans en préciser le sous-type.

2. En pratique

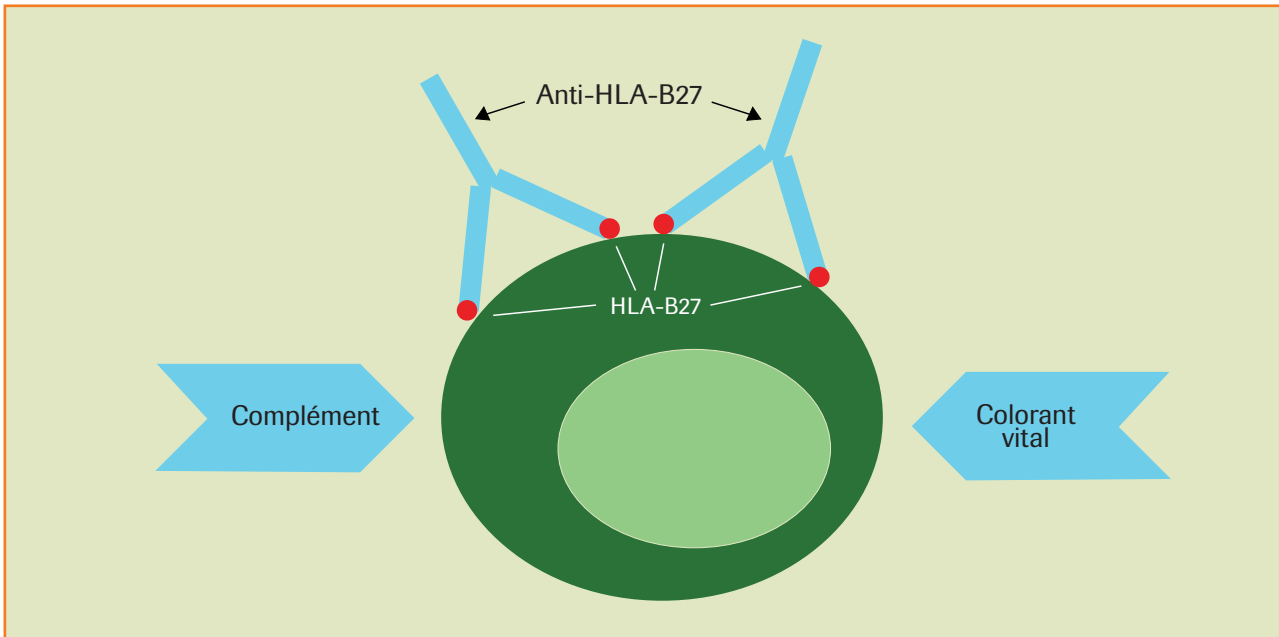
■ Typages HLA par techniques sérologiques

La technique de référence la plus couramment utilisée en routine pour effectuer un typage HLA-B27 est la microlymphotoxicité dépendante du complément. Ces réactions sont effectuées en plaques dites de Terasaki, nom du chercheur qui a décrit initialement cette technique en 1978 (Terasaki PI, 1978).

Cette technique est basée sur le principe d'altérations membranaires des lymphocytes portant un HLA donné en présence d'anticorps spécifiques fixant le complément **FIGURE 4**. Si les lymphocytes expriment l'antigène tissulaire reconnu par l'anticorps spécifique, l'altération membranaire ainsi obtenue par activation de la voie du complément conduit à la lyse des lymphocytes. Celle-ci est mise en évidence par l'introduction dans ces cellules d'un colorant vital (éosine ou bleu trypan) visible au microscope inversé en contraste de phase. La réaction de microlymphotoxicité est alors positive.

Lorsque les cellules n'expriment pas l'antigène tissulaire testé par l'anticorps spécifique, aucune altération membranaire en présence de complément n'est possible. Les lymphocytes ne sont pas lysés et le colorant ne pénètre pas dans la cellule. La réaction de microlymphotoxicité est alors négative.

FIGURE 4 - Typage sérologique des antigènes tissulaires



La recherche de l'antigène HLA-B27 seul par microlymphocytotoxicité correspond à un coût d'environ 33 euros alors que la détermination des antigènes de classe I d'un sujet, faisant appel à une série d'anticorps spécifiques, est cotée B400 avec un coût de 120 euros. Le phénotypage par cette technique des antigènes de classe II d'un sujet est coté B700 avec un coût de 200 euros environ.

■ Typages HLA par techniques de biologie moléculaire

Le typage HLA par biologie moléculaire repose sur deux techniques principales :

- La technique PCR-SSO (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide Probe Hybridation) est une méthode utilisant des couples d'amorces permettant l'amplification de la région d'intérêt puis d'une fixation du produit d'amplification sur une membrane de nitrocellulose ou de nylon. La spécificité du produit amplifié est ici défini par l'hybridation avec des sondes oligonucléotidiques parfaitement spécifiques de chaque allèle étudié.
Le typage HLA-DRB1 par PCR-SSO (2 allèles) a un coût d'environ 95 euros.
- La technique PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Primers) est basée sur une amplification par PCR utilisant des amorces spécifiques de chaque allèle du HLA. Les amorces utilisées doivent être parfaitement complémentaires de la séquence d'ADN cible pour que l'amplification soit effective, donnant le caractère allèle-spécifique à cette technique.
Le typage HLA-DRB1 par PCR-SSP (1 allèle) a un coût d'environ 115 euros.

■ HLA et recherche fondamentale

Les équipes de recherche fondamentale travaillant sur le système HLA s'intéressent par exemple à la formation anormale d'homodimères de chaînes lourdes de HLA-B27 comme agent inducteur de stress cellulaire au cours des spondylarthropathies (voir ci-après). Le rôle de l'épitope partagé au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR) fait appel à des hypothèses impliquant l'interaction avec des facteurs environnementaux, en l'occurrence le tabac. Ce facteur de risque connu au cours de la PR favoriserait les phénomènes de citrullination des peptides (conversion d'une arginine en citrulline par dé-amination), en particulier au niveau des poumons. Ces peptides citrullinés seraient alors présentés dans un contexte HLA adapté (l'épitope partagé) et conduiraient à l'initiation d'une réaction auto-immune dirigée contre ces peptides **ENCADRÉ 2**. Les années à venir nous permettront vraisemblablement de mieux cerner le rôle de ces différents antigènes tissulaires dans le déterminisme des affections concernées.

ENCADRÉ 2**Tabac et épitope partagé : une association explosive dans la polyarthrite rhumatoïde ?**

L'épitope partagé constitue un facteur de susceptibilité et de gravité de la polyarthrite rhumatoïde. Le tabagisme est associé également à un risque accru de développer une polyarthrite rhumatoïde comme l'a montré Padyukov en 2004 : le risque relatif était évalué à 2,8 pour les non fumeurs porteurs de l'épitope partagé, à 2,4 pour les porteurs de l'épitope partagé non fumeurs mais à 7,5 pour les fumeurs porteurs de l'épitope partagé. Ces éléments suggèrent un rôle multiplicatif de l'effet du tabac et de l'épitope partagé pour la prédisposition à la maladie. Klareskog *et coll.* ont ensuite démontré que l'effet de l'épitope partagé sur la prédisposition à la polyarthrite rhumatoïde ne concernait en aucun lieu les patients sans anti-CCP. Cet effet était en fait limité aux polyarthrites rhumatoïdes anti-CCP positives, cet effet étant décuplé chez les patients fumeurs (pour la combinaison anti-CCP+, tabac et épitope partagé double dose, c'est-à-dire sur les deux chromosomes : le risque relatif de développer une polyarthrite rhumatoïde était de 40). La même équipe a démontré que le fait de fumer favorisait la citrullination* des protéines des cellules broncho-alvéolaires. Une hypothèse séduisante pouvait alors être formulée : le tabac favoriserait la citrullination des protéines qui sur un terrain génétique prédisposant (ici l'épitope partagé) et permettrait la présentation par les lymphocytes T de peptides citrullinés. Ceux-ci activeraient des lymphocytes B dirigés contre les déterminants antigéniques de ces peptides citrullinés et la synthèse d'anticorps anti-CCP.

Il s'agit là d'une belle histoire physiopathogénique rendant l'association tabac et épitope partagé explosive pour le développement d'une polyarthrite rhumatoïde....

* la citrullination est une réaction chimique conduisant à la transformation d'une arginine en citrulline par élimination d'un groupement NH_4 par une enzyme appelée PADI4 (peptidylarginine deiminase 4).



Les différentes maladies auto-immunes (MAI) sont sur un plan phénotypique extrêmement hétérogènes, et il est habituel par convention de différencier les MAI « spécifiques d'organe » *versus* les MAI dites « systémiques ». Toutefois, cette dichotomie ne semble pas refléter une physiopathologie et/ou un fond génétique distinct. Ainsi le locus HLA constitue le principal exemple de participation à un fond génétique commun à un grand nombre de MAI. Des centaines d'études d'association et de liaison ont mis en évidence un rôle prépondérant du locus HLA dans la susceptibilité génétique d'un grand nombre de MAI. Pour la plupart des MAI, maladies multifactorielles, HLA est à ce jour le facteur génétique ayant le plus de poids dans la composante génétique avec un risque relatif variant de 8 à 20 selon les pathologies. Actuellement, le concept suivant est avancé : c'est l'intervention de certains allèles de HLA qui, en combinaison avec d'autres gènes non-HLA de susceptibilité à un fond auto-immun commun, conditionnerait une expression phénotypique spécifique. De même, HLA pourrait réguler le phénotype de l'auto-immunité humorale ; la relation auto-anticorps et HLA a bien été montrée pour la PR où certains allèles de l'épitope partagé (shared epitope) sont associés à la production d'anti-CCP. Ainsi HLA, régulant la production de certains auto-anticorps, pourrait conditionner le phénotype auto-immun.

1. Exemple des maladies auto-immunes : HLA-DRB1 et polyarthrite rhumatoïde

L'association génétique entre des gènes localisés dans la région HLA et la susceptibilité à la PR a été suspectée dès 1976. Quelques années plus tard, l'existence d'une association entre les gènes de la région HLA-DR codant pour les antigènes DR4 et DR1 est mise en évidence. Vers la fin des années 1980, alors que les techniques de biologie moléculaire ont permis de séquencer le locus HLA-DRB1, l'hypothèse de l'épitope partagé ou shared epitope (SE) est avancée comme explication à l'association constatée entre la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la susceptibilité à la PR. L'hypothèse de l'épitope partagé suppose une implication directe des molécules HLA-DR dans la physiopathologie de la PR, attribuant l'association HLA-DR et PR à certains allèles de susceptibilité, dont la particularité est de coder pour une séquence homologue d'acides aminés dans la 3^{ème} région hypervariable du premier domaine de la chaîne β HLA-DR. Cette séquence, qui concerne les acides aminés en position 70 à 74 (⁷⁰QRRAA⁷⁴ ou ⁷⁰KRRAA⁷⁴ ou ⁷⁰RRRAA⁷⁴), est codée par les allèles DR4 (DRB1*0401, 0404 et 0405), DR1 (DRB1*0101 et 0102) et DR10 (DRB1*1010) et est associée à la PR. Le rôle exact de l'épitope partagé n'a pas été clairement établi : les mécanismes biologiques expliquant l'association entre les allèles HLA-DRB1 codant pour le SE et la susceptibilité de la PR n'ont pas encore été élucidés. S'il existe bien des allèles qui codent pour des molécules DR4 et DR1 ayant en commun une homologie structurale de la poche peptidique, aucun antigène ou auto-antigène n'a à ce jour été identifié. Il existe pourtant plusieurs candidats notamment le collagène de type II dont certains fragments protéiques sont spécifiquement reconnus par les molécules DR1 et DR4. Or les lymphocytes T qui reconnaissent cet épitopes sont essentiels au développement de l'arthrite induite au collagène chez les souris exprimant HLA-DR4 et HLA-DR1.

Par ailleurs, il existe une hétérogénéité dans la susceptibilité génétique des allèles codant pour le SE au sein d'une même population. Chaque allèle du SE ne confère pas le même risque relatif de développer une PR. Il en est de même pour certains génotypes. Ainsi, le génotype hétérozygote HLA-DRB1*0401/0404 conférerait un risque relatif proche de 30. Il existe une hétérogénéité inter-populations dans la susceptibilité génétique des allèles codant pour le SE. L'association entre PR et allèles du SE n'est pas retrouvée dans certaines populations, notamment les Afro-américains et Hispano-américains. Si HLA-DRB1 représente le composant génétique principal de la PR, le locus HLA ne contribue que pour environ 30% au risque familial global. De plus, il faut noter que près de 40% de la population générale porte un des allèles HLA-DR de prédisposition à la PR, contre plus de 70% des malades. Les allèles de susceptibilité HLA-DRB1 ne sont donc ni indispensables, ni suffisants au développement de la PR chez un individu donné. Ainsi, la recherche des allèles du SE ne constitue en aucun cas un test génétique de dépistage de la PR à l'échelon individuel. L'ensemble de ces constatations suggère l'implication d'autres facteurs génétiques non-HLA dans la prédisposition de la PR.

2. L'exemple des spondylarthropathies

L'association de la spondylarthrite ankylosante (SPA) avec l'antigène tissulaire HLA-B27 a été rapportée initialement par L. Schlosstein (Université de Californie) et D.A. Brewerton (Westminster Hospital) en 1973. Ces deux auteurs retrouvaient une fréquence respective de 88% et 96% chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante (*versus* 8% et 4% respectivement chez les témoins).

Cette association de l'antigène tissulaire HLA-B27 avec la spondylarthrite ankylosante constitue toujours actuellement l'une des plus fortes associations entre un gène du complexe majeur d'histocompatibilité et une maladie humaine.

En France, dans une étude menée en Bretagne, la prévalence de la SPA a été estimée à 0,47% (0,22-0,72). Cette prévalence était de 0,53% (0,16-0,9) chez les femmes et 0,41% (0,05-0,77) chez les hommes.

Cependant, la prévalence de la SPA est très variable en fonction des populations étudiées, cette observation étant en partie dépendante de la prévalence de l'antigène tissulaire HLA-B27 au sein des populations. Celle-ci est extrêmement variable par exemple entre les Aborigènes d'Australie, les Bantous d'Afrique équatoriale et les Sans (Bushmen) d'Afrique du Sud où cet antigène tissulaire est pratiquement absent par rapport aux Indiens Haida qui vivent dans les îles de Queen Charlotte au Canada où la prévalence de HLA-B27 atteint 50% avec une prévalence de la SPA de 6%.

Si l'association entre HLA-B27 et SPA est identifiée depuis longtemps, son rôle précis dans la pathogénie de la maladie reste méconnu. Sa présence n'est ni nécessaire (il existe des SPA HLA-B27 négative) ni suffisante (la majorité des porteurs du HLA-B27 dans la population générale ne développeront jamais de SPA) à l'émergence d'une SPA. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle du HLA-B27 dans le déterminisme de la SPA :

■ Théorie du peptide arthritogénique

Selon cette théorie, les molécules de classe I issues des variants alléliques HLA-B27 associés à la SPA lieraient spécifiquement des peptides à tropisme articulaire, et reconnus par des lymphocytes T autoréactifs. Des peptides exogènes bactériens, ayant une homologie en séquence avec ces peptides arthritogéniques, pourraient avoir initialement activé ces clones autoréactifs.

■ Théorie du mimétisme moléculaire

Selon cette théorie, des anticorps dirigés contre des motifs peptidiques bactériens pourraient avoir une réaction croisée avec l'antigène tissulaire HLA-B27. L'observation ayant servi de trame à l'élaboration de cette hypothèse était la forte association des arthrites réactionnelles à l'antigène tissulaire HLA-B27 d'une part et la comparaison avec d'autres pathologies comme le rhumatisme articulaire où des anticorps reconnaissent de façon croisée des composants bactériens et des composants des organes cibles, du cœur en particulier. De la même façon, les bactéries en cause dans le déclenchement des arthrites pourraient ainsi réagir de façon croisée avec l'antigène tissulaire HLA-B27.

■ Théorie non spécifique d'antigène

Les particularités structurales de la molécule HLA-B27 et en particulier sa lenteur de repliement et d'assemblage avec la β 2-microglobuline (le « misfolding ») serait liée à la présence de certains acides aminés de la poche de fixation de l'antigène et en particulier de la cystéine en position 67. La conséquence de ce « misfolding » serait la formation anormale d'homodimères de chaînes lourdes exprimés à la surface des cellules ainsi capables de présenter des auto-antigènes à des lymphocytes T CD4 comme le feraient des molécules HLA de classe II, conduisant ainsi à une réponse T autoréactive. Ces homodimères de B27 seraient également inducteurs d'un stress cellulaire au niveau du réticulum endoplasmique **ENCADRÉ 3**.

Chacune de ces théories ont été cependant controversées, y compris les plus récentes concernant le « misfolding ». Le rôle de HLA-B27 dans la pathogénie des SPA reste donc à ce jour encore largement méconnu.

ENCADRÉ 3**Le « misfolding » de HLA-B27 : quel rôle dans la pathogénie des spondylarthropathies ?**

L'un des arguments forts pour impliquer l'antigène tissulaire HLA-B27 dans la pathogénie des spondylarthropathies, outre sa très forte association aux différentes formes cliniques de la maladie par rapport aux sujets sains, est le modèle animal du rat Lewis transgénique pour le B27 et la β 2-microglobuline humaine. Ces animaux, décrits par J. Taugro il y a plus de 15 ans, développent une maladie très proche de la forme humaine avec des arthrites, une urétrite, une conjonctivite, une inflammation digestive et des lésions cutanées évoquant le psoriasis humain. De façon intéressante, ces rats transgéniques ne développent pas la maladie si les rats sont élevés en conditions d'asepsie stricte, ce qui souligne, comme pour les formes réactionnelles chez l'homme, l'importance de l'environnement bactérien pour développer la maladie. Suite à cette description initiale, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à l'hypothèse dite du « misfolding » du B27, c'est-à-dire une anomalie conformationnelle de la protéine B27. Selon cette hypothèse, la protéine B27 a la capacité intrinsèque de former des dimères de chaînes lourdes (de façon similaire à une molécule HLA de classe II) et ainsi conduire à un stress intracellulaire inducteur de phénomènes inflammatoires. Quinze années plus tard, J. Taugro a émis l'hypothèse qu'en apportant la β 2-microglobuline humaine en excès chez les rats transgéniques B27, le « misfolding » pourrait être limité par stabilisation des chaînes lourdes libres de la protéine B27. De fait, l'apport en excès de chaînes de β 2-microglobuline a permis de réduire de 50% les dimères de chaînes lourdes à la surface des cellules. Mais, contre toute attente, la maladie des rats était plus sévère au plan articulaire alors que l'atteinte digestive avait disparu... Cette observation suggérerait que le « misfolding » pourrait favoriser la forme digestive de la maladie mais pas la forme articulaire... Résultat d'autant plus surprenant que chez l'homme, l'atteinte digestive est la moins associée au HLA-B27 !!! Il est dit que la protéine B27 gardera son mystère longtemps !!!

3. Exemple de la maladie de Behçet : implication des molécules HLA de classe I et MICA

La maladie de Behçet (MB) est une maladie systémique inflammatoire chronique caractérisée par 4 symptômes majeurs : aphtose bipolaire orale et génitale, lésions oculaires et lésions cutanées. Les anomalies biologiques observées au cours de la MB sont une hyperactivité des neutrophiles, ainsi qu'une augmentation des lymphocytes T γ/δ . Habituellement, la MB survient de manière sporadique. Toutefois, il existe des formes familiales, dont la fréquence varie entre 2% et 18% selon les populations. Il a été montré que la MB est significativement associée avec l'antigène HLA-B51. Les cas familiaux de MB, semblent plus graves que les formes sporadiques, et plus fortement associés à l'antigène B51. L'association de la MB avec l'antigène HLA-B51 (une sous-division de l'antigène HLA-B5) a été initialement décrite dans la population japonaise : 57% des patients expriment l'antigène HLA-B51 qui n'est présent que dans 16% de la population contrôle saine. Depuis, cette association a été confirmée dans d'autres populations d'origine ethnique différente. La fréquence de l'antigène B51 varie de 40 à 80% chez les malades, et est 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les témoins. Le risque relatif (défini par l'Odds ratio) de l'allèle B51 varie entre 3 et 15. L'antigène HLA-B52 n'est pas associé à la MB. Or, la différence de séquence entre HLA-B*5101 et HLA-B52 porte uniquement sur 2 acides aminés en position 63 et 67, localisés dans le site de fixation peptidique au niveau d'une poche qui accueille le résidu ancré majeur du peptide. Ces positions sont donc fortement impliquées dans la spécificité et l'affinité de la liaison peptidique, et pourraient jouer un rôle essentiel dans la présentation d'un antigène pathogène (protéines virales ou bactériennes). L'allèle HLA-B51 représente donc un marqueur génétique constant de la MB. Récemment, un polymorphisme du gène MICA a été observé et associé à la MB dans la population japonaise. Cette association semble supérieure à celle observée avec HLA-B51. Toutefois, les conséquences fonctionnelles de ce polymorphisme ne sont pas connues. Cette association entre MB et le gène MICA prend un intérêt tout particulier à la lumière de données qui montrent que les lymphocytes T possédant un récepteur γ/δ ont une action cytotoxique spécifiquement dirigée contre les cellules exprimant à leur surface les molécules MICA. Or, une des anomalies immunologiques de la MB est l'augmentation du pourcentage des lymphocytes T γ/δ . Ainsi les molécules HLA de classe I et MICA semblent jouer un rôle important dans la physiopathologie de la MB, maladie inflammatoire chronique.

4^e partie **Quels traitements pour modifier les molécules HLA dans les maladies inflammatoires ?**



1. Quelles sont les nouvelles molécules qui pourraient être développées ?

Les voies thérapeutiques actuelles ne s'orientent pas vers une modification des molécules HLA elles-mêmes mais vers une immunisation active contre des antigènes tumoraux. L'immunisation des patients avec l'antigène MAGE-1 chez les patients HLA-A1 porteurs d'un mélanome en est un exemple. Ces approches ont pour objectif de stimuler le système immunitaire contre des antigènes pathogènes.

5^e partie **Synthèse**



1. Les points forts

- Les progrès technologiques en biologie moléculaire vont permettre de progresser de façon exponentielle dans l'identification de facteurs de susceptibilité génétique aux maladies complexes multifactorielles.
- Les approches génome entier par analyses cas témoins de 300 000 SNP ont permis l'identification d'un facteur génétique (polymorphisme du récepteur à l'interleukine 23) commun aux psoriasis, à la maladie de Crohn et aux spondylarthropathies.
- Les molécules MICA et MICB apparentées au système HLA de classe I jouent également un rôle important dans le système immunitaire en favorisant une réponse cytotoxique des lymphocytes T γ/δ et NK dirigée contre les cellules exprimant ces molécules. La molécule MICA pourrait être impliquée dans le déterminisme génétique de la maladie de Behçet.
- Le rôle pathogène de HLA-B27 pourrait s'expliquer par une particularité structurale de ses chaînes lourdes qui ont la capacité de s'associer en homodimères inducteurs de stress cellulaire.

2. Les grandes questions

- L'identification d'un nombre croissant de facteurs génétiques de susceptibilité aux maladies complexes devrait permettre le développement de nouvelles voies thérapeutiques.
- Les facteurs environnementaux jouent vraisemblablement un rôle important dans le déterminisme des maladies complexes. Leurs identifications constitueront un challenge des années à venir.
- Les recherches actuelles devraient permettre de progresser dans la compréhension du rôle des antigènes tissulaires dans le déterminisme des affections auxquelles ils sont fortement associés.
- L'immunisation contre des peptides tumoraux pourrait constituer de nouvelles approches thérapeutiques en cancérologie dans les années à venir.



Allèle : variant de séquence d'un gène.

Épissage : mécanisme d'excision des introns et de raccordement des exons lors de la maturation des ARN.

Exon : séquence d'ADN, codante ou non, correspondant aux régions transcrites en ARN et persistant après maturation de l'ARNm après épissage.

Gène : séquence en acide nucléiques contenant l'information spécifiant la synthèse d'un acide ribonucléique (ARN) par transcription ou d'une séquence polypeptidique donnée après transcription puis traduction.

Génomique : technologie visant à étudier les gènes d'un être vivant.

Haplotype de susceptibilité : combinatoire de plusieurs variants de séquence d'un gène présent sur un chromosome et impliqué dans le déterminisme génétique d'une maladie complexe.

Intron : séquences d'ADN présentes sur l'ARN transcrit primitivement puis éliminées par épissage au cours de la maturation de l'ARN.

Modification post-traductionnelle : modifications chimiques survenant après la synthèse complète d'une protéine.

Promoteur : région de l'ADN localisée en amont des gènes comportant les sites de fixation des ARN polymérases et les sites de fixation des facteurs protéiques régulant la transcription.

Protéomique : technologie visant à étudier les protéines d'un être vivant.

Puce à ADN : ensemble de molécules d'ADN fixées sur un support en plastique, verre ou silicone.

TAP (transporter associated with antigen processing) : les gènes correspondants codent pour deux protéines (TAP1 et TAP2) permettant l'apprêtement des peptides avant présentation par le CMH. Ces gènes sont localisés au sein du locus du CMH.

Traduction : synthèse d'une chaîne polypeptidique à partir d'une matrice d'ARN mature.

Transcription : synthèse d'ARN à partir d'une matrice d'ADN par une ARN polymérase.



- Abbas AK, Litchman AH. Cellular and molecular immunology. Elsevier Saunders Fifth edition.
- Rahman P. Genetics of ankylosing spondylitis: an update. Curr Rheumatol Rep 2007;9:383-9.
- Deighton C, Criswell LA. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2006;8(5):394-400.
- Palmowski M, Salio M, Dunbar RP, Cerundolo V. The use of HLA class I tetramers to design a vaccination strategy for melanoma patients. Immunol Rev 2002;188:155-63.
- Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. Curr Opin Immunol 2006;18:650-5.
- Informations complètes sur les allèles HLA et molécules apparentées :
http://www.anthonynolan.org.uk/HIG/nomen/nomen_index.html
Site internet régulièrement mis à jour.