



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Année 2008-2009

Professeur Philippe Kourilsky

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Le soi et l'autre :

Compatibilité et incompatibilité immunologiques

Amphithéâtre Maurice Halbwachs



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

2ème partie :

LE CMH : RECONNAISSANCES MOLECULAIRES ET CELLULAIRES

I. Les acteurs moléculaires (Analyse moléculaire des interactions impliquant le CMH).

II. Les acteurs cellulaires de la reconnaissance du CMH.

A. Les différents types de cellules T conventionnelles.

B. Les cellules NK.

**3ème partie : IDENTITE IMMUNOLOGIQUE, ALLOREACTIVITE
ET REJET DES GREFFES.**



Quelques rappels avant de poursuivre :

- **Trajectoire suivie pendant le cours :**

- **Molécules → Cellules → Populations de cellules → Organismes
→ Populations d'organismes.**

- **Fil rouge :**

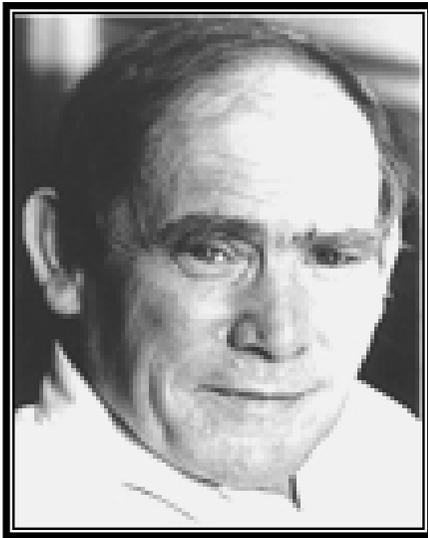
- **Les molécules du CMH (polymorphisme → identité)
et les phénomènes dans lesquels elles sont impliquées.**
- **Du plus compliqué au plus simple ?**



- **A ce stade, a été revu l'état des connaissances :**
 - **Sur les gènes (CMH et récepteurs).**
 - **Sur les fonctions des gènes.**
 - **Sur la structure des molécules isolées.**
 - **Sur les codes d'interaction.**

- **Capacités de prédiction (structures, interactions, CMH-peptides, CMH-TcR...) encore très limitées.**

- **La biologie moléculaire à un tournant.**
 - **Evolution du pouvoir explicatif de la biologie structurale ?**
 - **Les capacités techniques en avance sur les concepts ?**



**Sydney Brenner,
Prix Nobel 2002**

“We now have unprecedented ability to collect data but there is now a crisis developing in biology, in that completely unstructured information does not enhance understanding. We need frameworks and models to put all of this knowledge and data into — That is the problem in biology. Driving toward these models is really the big challenge of 21st century.”



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

- **CMH = Système de signalisation : niveau d'expression ; présentation de peptides, lipides (génériques et spécifiques).**
 - **Présentation d'éléments du soi, du non-soi, du soi altéré et de l'absence du soi.**
 - **Signaux dirigés vers deux réseaux sentinelles.**
 - **les cellules $T\alpha\beta$ (immunité adaptative).**
 - **les cellules NK (immunité innée).**
- * Statut « Hybride » des $T\gamma\delta$; NKT ; etc.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

■ **Réseau des cellules T :**

- **Diversifié à l'extrême.**
- **Activation des cellules T spécifiques par les APC.**
- **Cellules T effectrices : retour vers les cibles.**

■ **Réseau des cellules NK :**

- **Moyennement diversifié.**
- **Cellules activées en permanence.**
- **Inhibition par les molécules du CMH.**

2ème partie :

LE CMH : RECONNAISSANCES MOLECULAIRES ET CELLULAIRES

I. Les acteurs moléculaires (Analyse moléculaire des interactions impliquant le CMH).

II. Les acteurs cellulaires de la reconnaissance du CMH.

A. Les différents types de cellules T conventionnelles.

B. L'apprentissage du soi par les cellules T.

C. Les cellules NK.

3ème partie : IDENTITE IMMUNOLOGIQUE, ALLOREACTIVITE
ET REJET DES GREFFES.



II. Les acteurs cellulaires de la reconnaissance du CMH

A. Les différents types de cellules T conventionnelles.

1. T CD8⁺ et CD4⁺ : fonctions effectrices principales :

- **T CD8 + (CMH – I) CTL = cellules tueuses cytolytiques**
- **T CD4 + (CMH – II) Activatrices des cellules B**

➤ Autres rôles : exemples.

Van de Berg PJ, et al. cytotoxic human CD4(+) T cells. Curr Opin Immunol. 2008 Jun;20(3):339-43.

Chessman D, et al. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. Immunity. 2008 Jun;28(6):822-32



2. Th1 ; Th2 ; Th 17

Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. Nat Rev Immunol. 2008 May;8(5):337-48

- **Initialement : sous-ensembles Th 1 et Th 2 des T CD4⁺ exprimant certaines interleukines.**

- **Des lignées cellulaires telles que :**
 - **T naïves se différencient dans l'une ou dans l'autre.**
 - **Chaque lignée possède une signature transcriptionnelle stable et transmissible.**

- **Plus récemment Th 17 et probablement Treg.**

3. Les cellules T régulatrices

Vignali DA, et al. How regulatory T cells work. Nat Rev Immunol. 2008 Jul;8(7):523-32.

a) Redécouvertes en 1995

- Statut de lignée cellulaire probable, mais pas encore certain, mécanisme(s) d'action encore mystérieux.
- Le facteur de transcription FOXP3 est un marqueur précis de Treg chez la souris, moins chez l'homme.

**Autres marqueurs : historiquement CD25⁺ (IL- 2 R alpha) ; CD 127⁻
*mais aussi :***

- ★ CD39 = Ecto-nucléoside-triphosphate-diphosphohydrolase 1
- ★ CD73 = Ecto – 5' – nucléotidase.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

b) Rôle des T reg

- **Médiatrices majeures de la tolérance périphérique.**
- **Prévention des maladies auto-immunes.**
- **Contrôle des maladies inflammatoires chroniques + asthme, allergie..**

Contreparties :

- **Limitation de l'immunité anti-tumorale.**
- **Interférence avec l'immunité stérilisante contre certains pathogènes.**

Belkaid Y. Regulatory T cells and infection: a dangerous necessity. Nat Rev Immunol. 2007 Nov;7(11):875-88



c) Mécanismes d'action

- **Suppression par le biais de cytokines inhibitrices.**
 - **IL-10 soluble**
 - **TGF β accroché à la membrane et / ou soluble.**
 - **IL-35 (nouveau membre de la famille IL-12)**

- **Limitation de l'immunité anti-tumorale.**
 - **Expression de granzymes et perforines**
 - **Les T reg peuvent tuer des cellules B, NK et CTL (tumeurs)**



- **Suppression par interférence avec les cellules dendritiques (peu documenté).**
 - **Induction de la synthèse d'IDO (indoleamine – 2,3 déoxygenase) par les DC.**
 - **IDO induit la production de catabolites du tryptophane proapoptotiques.**

- **Suppression par perturbation métabolique.**

Borsellino G, et al. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3+ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. Blood. 2007 Aug 15;110(4):1225-32.

Deaglio S, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. J Exp Med. 2007 Jun 11;204(6):1257-65.

- Expression conjointe de CD39 et CD73 → production d'adénosine péri cellulaire.
 - Activation du récepteur 2A et suppression des T effectrices.
 - Génération de Treg induites (inhibition de l'IL-6).
 - Modulation de la maturation des DC.

- Transfert de cAMP dans les T effectrices par canaux de jonction.

Bynoe MS, Viret C. Foxp3+CD4+ T cell-mediated immunosuppression involves extracellular nucleotide catabolism. Trends Immunol. 2008 Mar;29(3):99-102.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

d) De nombreuses inconnues :

- **Action de contact ou de proximité ?
(induction par contact, fonction de proximité ?)**
- **Action dirigée vers les APC ou les cellules effectrices ?**
- **Combien de mécanismes, redondants ou non ?**
- **Combien de sous-ensembles vs. entité homogène ?**
- **Spécificité antigénique ?**



B. Les cellules NK

- 1. Récepteurs inhibiteurs KIR (Ly 49) → CMH Ia**
- 2. Récepteurs inhibiteurs CD94 / NKGA → HLA-E**
- 3. Récepteurs activateurs → Autres**

■ **Détection :**

- **de l'absence du CMH (compensée si signaux +)**
- **d'autres anomalies en présence de CMH (?)**



■ **Reconnaissance des KIR variable selon les allèles du CMH.**

Acides aminés de l'hélice α 1

- **KIR2DL1** **→** **HLA-C avec Lys 80.**
- **KIR3DL2,3** **→** **HLA-C avec Asn 80.**
- **KIR3DL1** **→** **HLA- Bw4.**
- **KIR3DL2** **→** **HLA-A3/11.**



Joncker NT, Raulet DH. Regulation of NK cell responsiveness to achieve self-tolerance and maximal responses to diseased target cells. Immunol Rev. 2008 Aug;224:85-97.

- **Expression aléatoire (bigarrée) des récepteurs.**
 - **Dispositif transcriptionnel particulier**
 - **Chaque récepteur est exprimé par un sous-ensemble de cellules NK.**
 - **La population NK est la somme de sous-populations qui expriment des jeux de récepteurs différents.**
-
- ➔ **Potentiel de réactivité variable vs. CMH.**
 - ➔ **Capacité de détecter des cellules qui ont perdu l'expression d'1 CMH.**

En conclusion

■ Problème des cellules autoréactives :

- Cellules T : production aléatoire de récepteurs + polymorphisme du CMH.
- Cellules NK : expression aléatoire de récepteurs + polymorphisme du CMH.

➔ Etablissement de la tolérance au soi :

- Phénomène cellulaire individuel.
- Propriété d'une population.



LE SOI ET L'AUTRE

Compatibilité et Incompatibilité immunologiques

INTRODUCTION

1ère partie : Le CMH Gènes et molécules.

2ème partie : Reconnaissances moléculaires et cellulaires.

3ème partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes.

4ème partie : La mère et son fœtus.

5ème partie : Préférences reproductives.

6ème partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

CONCLUSIONS



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

3^{ème} partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes

I. Apprentissage du soi

II. Identité et différences immunologiques

III. Allo-reconnaissance

IV. Le rejet des greffes

INTRODUCTION

- Le HLA façonne le soi immunologique. Il fournit une « carte » d'identité immunologique. Mais une carte d'identité ne décrit pas la totalité de l'identité.
- Le polymorphisme est tel qu'on peut conclure que les systèmes immunitaires de tous les individus doivent être, en général, différents.
- Que se passe-t-il lorsqu'on confronte 2 systèmes immunitaires différents ?
 - in vitro : réactions alloréactives.
 - in vivo : rejet de greffes (historiquement, le phénomène premier, plus complexe qu'imaginé au départ).

➔ Lien avec la transplantation

I. Apprentissage du soi.

A. Apprentissage du soi par les cellules T

- Dans le thymus (émergence de l'organe, liée à celle du système de recombinaison VDJ avec des séquences non germinales ?)

Boehm T. Thymus development and function. Curr Opin Immunol. 2008 Apr;20(2):178-84.

Boehm T, Bleul CC. The evolutionary history of lymphoid organs. Nat Immunol. 2007 Feb;8(2):131-5

- Le thymus attire les progéniteurs des cellules T (2 sélections : positive et négative).

1. La sélection positive des TCD8+ et la découverte des thymoprotéasomes.

Takahama Y, et al. Modest cortex and promiscuous medulla for thymic repertoire formation. Trends Immunol. 2008 Jun;29(6):251-5.

- **cf. aussi le rôle de la cathepsine L pour les TCD4+ (cf. I – II et III).**

2. La sélection négative et la découverte du gène AIRE.

- **AIRE = Autoimmune Regulator (découvert via maladies autoimmunes, notamment ACEPED) : élargit l'expression thymique de nombreux gènes exprimés dans la périphérie. Rôle important dans la sélection négative.**

Sohn SJ, et al. Apoptosis during negative selection of autoreactive thymocytes. Curr Opin Immunol. 2007 Oct;19(5):510-5.

Peterson P, et al. Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance. Nat Rev Immunol. 2008 Dec;8(12):948-57.

Mathis D, Benoist C. A decade of AIRE. Nat Rev Immunol. 2007 Aug;7(8):645-50.

- **AIRE^{-/-} : déficit de transcription de gènes exprimés à la périphérie (pas tous).**
 - **Répression d'autres gènes (dont chemokines, présentation d'antigènes, etc.)**
 - **Intervention dans le développement des cellules épithéliales thymiques de la medulla.**
- **Co-activateur dans un complexe de transcription.**
- **Action stochastique sur l'expression des gènes.**

3. Sélection positive : faible ou haute affinité ?

- **Si fondée sur des peptides du soi différents présentés par le CMH dans le cortex thymique, l'affinité peut être élevée.**

Sinon modèle conventionnel : faible affinité pour la sélection positive, haute affinité pour la sélection négative.

4. Sélection des Treg.

- **Treg « naturelles » sélectionnées dans le thymus (≠ Treg « adaptatives » qui se développent dans la périphérie à partir de TCD4+ naïves).**



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

5. A la périphérie

- **Tolérance centrale (thymus) et tolérance périphérique.**
- **« Entretien » de la sélection positive par des interactions faibles avec le CMH.**
- **Treg « induites » à la périphérie.**

Krammer PH, et al. Life and death in peripheral T cells. Nat Rev Immunol. 2007 Jul;7(7):532-42.

Belkaid Y, Oldenhove G. Tuning microenvironments: induction of regulatory T cells by dendritic cells. Immunity. 2008 Sep;29(3):362-71.

Sakaguchi S, et al. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 2008 May 30;133(5):775-87.

B. Apprentissage du soi par les cellules NK

- **Expression stochastique des récepteurs KIR.**

➔ **Mais... Quid du sous-ensemble de NK
qui n'exprimerait aucun récepteur inhibiteur adéquat ?**

- **De telles cellules existent (souris sans CMH – I).**
- **Acquisition de la tolérance ?**



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

- **Hypothèse 1 : Défaut de développement si pas de CMH congru ?**
- **Hypothèse 2 : Anergie par excès d'activation en l'absence de CMH congru ?**
- **Il existe un continuum dans l'activation de la réponse NK.**
- **Les réponses sont graduées en fonction de la quantité d'interactions inhibitrices.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

3^{ème} partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes

INTRODUCTION

I. Apprentissage du soi

II. Identité et différences immunologiques

III. Allo-reconnaissance

IV. Le rejet des greffes

II. Identité et différences immunologiques

- **CMH : marqueurs du soi, mais sélectionnent le soi (via sous ensemble des peptides présentés par une molécule du CMH) (10.000 peptides ou plus).**
- **Gènes du CMH : très polymorphes, mais il existe d'autres polymorphismes dans le génome. Le chromosome Y est un polymorphisme en soi. Parasites et d'agents infectieux (ex : CMV) intégrés dans l'ADN des chromosomes.**
- **Même chez deux jumeaux, les systèmes immunitaires ne sont pas identiques. Développement, en partie aléatoire, des répertoires des cellules T. Variants dans le temps (renouvellements, histoire immunologique des individus).
Éléments de régularité (problématique des spécificités « publiques » « privées »)**

Venturi V, et al. The molecular basis for public T-cell responses? Nat Rev Immunol. 2008 Mar;8(3):231-8.

■ **Autres polymorphismes que CMH :**

➤ **KIR, etc.**

➤ **Antigènes mineurs d'histocompatibilité = peptides présentés par CMH.
≥ 20 (dont 10 sur le chromosome Y)**

Spierings E, et al. A uniform genomic minor histocompatibility antigen typing methodology and database designed to facilitate clinical applications. PLoS ONE. 2006 Dec 20;1:e42

Markey KA, et al. Impact of cytokine gene polymorphisms on graft-vs-host disease. Tissue Antigens. 2008 Sep 29

■ **Analogies et différences avec les peptides spécifiques de tumeurs.**

➔ **Tous les systèmes immunitaires sont différents : si confrontation, ils réagissent l'un contre l'autre : un « tsunami » immunitaire.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

3^{ème} partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes

INTRODUCTION

I. Apprentissage du soi

II. Identité et différences immunologiques

III. Allo-reconnaissance

IV. Le rejet des greffes

III. Allo-reconnaissance

A. Les réactions alloréactives in vitro (cellules T α β)

- **Réaction lymphocytaire mixte : très forte, avec 0.1 % à 1 % de précurseurs (1000 fois plus que contre un antigène étranger).**
- **Deux classes (non exclusives) de théories :**
 - **CMH-centrique : reconnaissance de résidus polymorphes du CMH**
 - **Peptide-centrique : reconnaissance des peptides du soi présentés par l'allo-CMH.**

Kourilsky P, Claverie JM. MHC restriction, alloreactivity, and thymic education: a common link? Cell. 1989 Feb 10;56(3):327-9

Felix NJ, Allen PM. Specificity of T-cell alloreactivity. Nat Rev Immunol. 2007 Dec;7(12):942-53

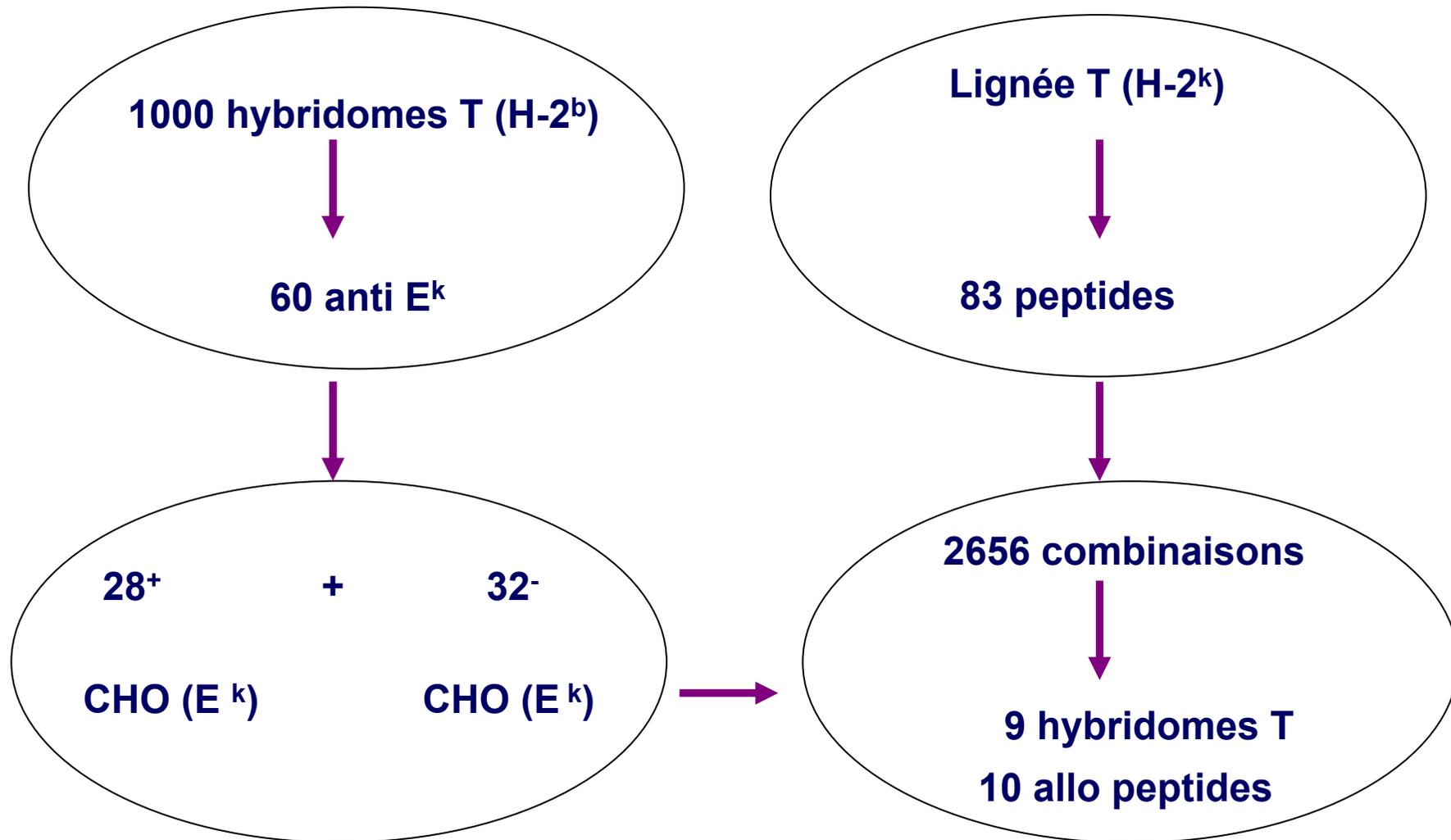
Archbold JK, et al. T-cell allorecognition: a case of mistaken identity or déjà vu? Trends Immunol. 2008 May;29(5):220-6.

- **Implication du CMH, démontrée notamment avec souris exprimant CMH II + peptide lié.**

Huseby ES, et al. Interface-disrupting amino acids establish specificity between T cell receptors and complexes of major histocompatibility complex and peptide. Nat Immunol. 2006 Nov;7(11):1191-9.

- **Implication du peptide.**

Felix NJ, et al. Alloreactive T cells respond specifically to multiple distinct peptide-MHC Complexes. Nature Immunology 8, 388 - 397





Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

- **Preuve directe qu'un seul TCR peut reconnaître plusieurs complexes CMH-peptides.**
- **Orientations un peu différentes.**
- **Spécificité élevée : Polyspécifique plutôt que dégénéré.**

B. Les données structurales :

Colf LA, et al. How a single T cell receptor recognizes both self and foreign MHC. Cell. 2007 Apr 6;129(1):135-46.

- **TCR 2C** reconnaît **H-2K^b + peptide d'EV8**
H-2L^d + peptide QL9
- **Orientation du TCR notablement différentes (15°).**
- **Contacts sur K^b : 16 sont des acides aminés conservés dans L^d.**
Seuls 6 sont contactés par 2C dans les 2 complexes,
et 4 utilisent les mêmes résidus de 2C. (cohérent avec l'idée des « codons »).
- **Contribution des CMH > peptide.**
- **Peu de changement de conformation du TCR dans les deux structures.**

- **Rapprocher ces observations des conclusions sur la reconnaissance spécifique (non allo).**
 - **Mode de pontage grossièrement conservé.**
 - **Plasticité du peptide.**
 - **Plasticité des CDR du TCR.**

- **Si allotypes CMH proches : plutôt peptide centrique ?**
Mimique moléculaire des peptides, avec ou sans similarité de séquence.

- **Si allotypes CMH distants : plutôt CMH-centrique ?**

- **Quid de l'affinité des TCR pour le CMH provenant des séquences germinales ?**
- **Penser les interactions avec le CMH en fonction de la sélection positive et du biais qu'elle exprime au TCR pour le CMH (énergies d'interaction).**

CMH et peptides du soi contribuent à façonner les répertoires des TCR, reflet dans les répertoires allo réactifs.

Dai S, et al. Crossreactive T Cells spotlight the germline rules for alphabeta T cell-receptor interactions with MHC molecules. *Immunity*. 2008 Mar;28(3):324-34.

Kosmrlj A, et al. How the thymus designs antigen-specific and self-tolerant T cell receptor sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16671-6.

C. L'alloractivité des cellules NK

Velardi A. Role of KIRs and KIR ligands in hematopoietic transplantation. Curr Opin Immunol. 2008 Oct;20(5):581-7.

- **Les cellules NK fonctionnelles expriment au moins un récepteur inhibiteur pour le HLA du soi.**
- **Situation allo-CMH perçue comme « absence du soi ».**
- **Alloréactions les plus fréquentes : anti-HLA-C, anti HL-Bw4**
 - **(Rôle thérapeutique dans l'immunothérapie adoptive des leucémies par transplantation hématopoiétique avec donneur non compatible).**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

3^{ème} partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes

INTRODUCTION

I. Apprentissage du soi

II. Identité et différences immunologiques

III. Allo-reconnaissance

IV. Le rejet des greffes

IV. Le rejet des greffes et la GVHD

- **Importance en transplantation (moelle, organes, cellules souches).**
- **Greffe : une série de phénomènes complexes (y compris : stress chirurgical, ischémie transitoire, inflammation locale, etc. associée à l'activation de l'immunité innée).**
- **Transfert simultané de : tissu + APC + cellules T + Treg + cellules NK (+ cellules infectées ? etc.)**
- **Deux événements adverses : le rejet de la greffe et la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD).**

A. Les greffes syngéniques (pour le CMH)

- **Problème des antigènes mineurs d'histocompatibilité (moins visible si allo).**
 - **Moins nombreux que prévu par les polymorphismes.**
 - **Expression peu spécifique des tissus.**

Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. Nat Rev Immunol. 2007 May;7(5):340-52

B. Greffes allogéniques

1. Allorecognition directe :

- Mobilisation des TCD4⁺ et CD8⁺ de l'hôte contre les cellules du donneur.
- Equivalent in vivo des réactions alloréactives in vitro.
- Une seule différence d'acide aminé (HLA-B* 4402 et 4403) peut provoquer rejet de la greffe et GVHD.
- Sélection positive orientée vers répertoire T qui recouvre des changements de peptide subtils → réaction allogénique forte.

Archbold JK, et al. T-cell allorecognition: a case of mistaken identity or déjà vu? Trends Immunol. 2008 May;29(5):220-6.

Claas FH, et al. Differential immunogenicity of HLA class I alloantigens for the humoral versus the cellular immune response: "towards tailor-made HLA mismatching". Hum Immunol. 2006 Jun;67(6):424-9.

- **In vitro, la réponse allogénique faiblit lorsque le nombre de différences d'acides aminés des régions exposées des HLA augmente.**
- **Des HLA très divergents sont acceptables pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.**

Heemskerk MB, et al. Highly diverged MHC class I mismatches are acceptable for haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2007 Aug;40(3):193-200.

- **APC « passagères » du donneur capables de stimuler les cellules T du receveur (nécessaires pour les activer ?).**

Bharat A, Mohanakumar T. Allopeptides and the alloimmune response. Cell Immunol. 2007 Jul;248(1):31-43

2. Alloreconnaissance indirecte

- **Présentation, par le receveur, d'antigènes issus du donneur.**

Peptides dérivés :

- **des molécules du CMH du donneur (possiblement apprêtées par les DC du receveur à partir de débris cellulaires du donneur.**
- **de protéines polymorphes du donneur : cf. antigènes mineurs d'histocompatibilité.**

- **Alloreconnaissance directe** ↔ **rejet aigu.**
 - **Alloreconnaissance indirecte** ↔ **rejet chronique.**
-
- **Les APC passagères liées au déclenchement du rejet aigu diminuent au cours du temps (initiation de la réponse allo, pas seulement dans les organes lymphoïdes du receveur).**
 - **Au départ > 90 % des T : voie directe (1 à 5 % pour la voie indirecte).**
 - **Transition → voie indirecte, T de la voie indirecte, détectées des années après la transplantation.**

3. Infection par le CMV

Romagnani C, et al. HLA-E-restricted recognition of human cytomegalovirus by a subset of cytolytic T lymphocytes. Hum Immunol. 2004 May;65(5):437-45. Table 1 :

- **NK-CTL chez les séropositifs CMV avec certains HLA-Cw : reconnaissent HLA-E + peptide UL40 de CMV, presque identique à peptide signal du CMH. (HLA-E exprimé, bien que synthèse CMH bloquée).**

- **Peuvent tuer en situation allo si HLA – E du donneur.**

- **Infection par le CMV et transplantation**

Romagnani C, et al. HLA-E-restricted recognition of human cytomegalovirus by a subset of cytolytic T lymphocytes. Hum Immunol. 2004 May;65(5):437-45. Table 1 :



Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

4. Rôle des T régulatrices

- **Treg naturelles et Treg induites (\pm spécifiques de l'antigène). Des Treg de spécificité allo sont détectables chez un receveur naïf. Les Treg interviennent dans la voie indirecte.**

Roncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. Nat Rev Immunol. 2007 Aug;7(8):585-98

Brusko TM, et al. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. Immunol Rev. 2008 Jun;223:371-90.

Transplantation : Quelques références récentes...

■ Xenotransplantation

Yang YG, Sykes M. Xenotransplantation: current status and a perspective on the future. Nat Rev Immunol. 2007 Jul;7(7):519-31.

■ Graft-versus-host (GVH)

Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. Rev Immunol. 2007 May;7(5):340-52

Bhattacharya D, et al. Space-time considerations for hematopoietic stem cell transplantation. Eur J Immunol. 2008 Aug;38(8):2060-7

Baron C, et al. Prediction of graft-versus-host disease in humans by donor gene-expression profiling. PLoS Med. 2007 Jan;4(1):e23.

Chidgey AP, et al. Tolerance strategies for stem-cell-based therapies. Nature. 2008 May 15;453(7193):330-7.

ncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. Nat Rev Immunol. 2007 Aug;7(8):585-98.

Transplantation : Quelques références récentes...

■ Thérapies anti-tumorales

Velardi A. Role of KIRs and KIR ligands in hematopoietic transplantation. *r Opin Immunol.* 2008 Oct;20(5):581-7.

Hambach L, et al. Targeting a single mismatched minor histocompatibility antigen with tumor-restricted expression eradicates human solid tumors. *Blood.* 2008 Sep 1;112(5):1844-52.

Terme M, et al. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nat Immunol.* 2008 May;9(5):486-94.

PROCHAIN COURS : 10 DECEMBRE 2008

LE SOI ET L'AUTRE

Compatibilité et Incompatibilité immunologiques

INTRODUCTION

1ère partie : Le CMH Gènes et molécules.

2ème partie : Reconnaissances moléculaires et cellulaires.

3ème partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes.

4ème partie : La mère et son fœtus.

5ème partie : Préférences reproductives.

6ème partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

CONCLUSIONS