Les bases cellulaires et moléculaires de l'alloreconnaissance

Stéphanie Graff-Dubois
Immunobiology of Antigen presentation
INSERM UMR-S945 Faculté de Médecine Hôpital Pitié-Salpêtrière
stephanie.graff-dubois@upmc.fr
01 40 77 99 11

08 février 2011

Alloreconnaissance

- L'alloreconnaissance définit les mécanismes par lesquels le système immunitaire du receveur reconnaît comme "étranger" un tissu provenant d'un individu de la même espèce, mais génétiquement différent
  → Conduit à la destruction du greffon ou à la réaction du greffon contre l'hôte

- Selon 3 voies:
  - Directe: TCR receveur ⇔ CMH donneur + peptide donneur présenté par APC donneur
  - Indirecte: TCR receveur ⇔ CMH receveur + peptide donneur
  - Semi-directe: TCR receveur ⇔ CMH donneur + peptide donneur présenté par APC receveur

- Principale cible du rejet: le CMH

Les bases moléculaires de l'alloréactivité

- L'alloreconnaissance directe
  - Le polymorphisme des molécules de CMH
  - La surface de contact
  - La spécificité peptidique
- L'alloreconnaissance indirecte et semi-directe

Diversité des molécules de CMH

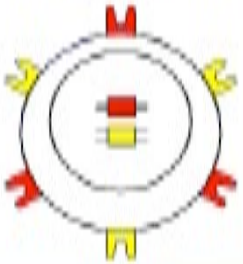
- Haut degré de polymorphisme à l'échelle de la population globale mais...
- Peu importe le degré de polymorphisme, seules 2 allèles d'un gène peuvent être exprimées par individu
- Polygénie: présence de plusieurs gènes codant pour des protéines assurant la même fonction → chaque individu produit plusieurs CMH

→Un individu donné exprime 6 allèles différentes de chacun des CMH I et II

→Polymorphisme et polygénie contribuent à produire une diversité des CMH tant à l'échelle de l'individu qu'à l'échelle de la population globale.

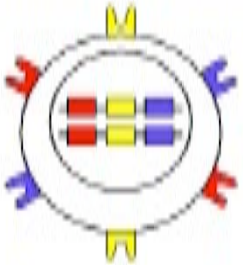
Diversité des molécules de CMH

Polymorphisme

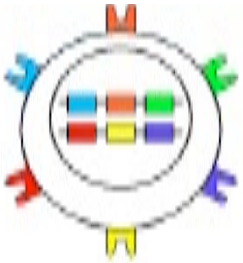


X formes alléliques pour chaque locus

Polygénisme et codominance

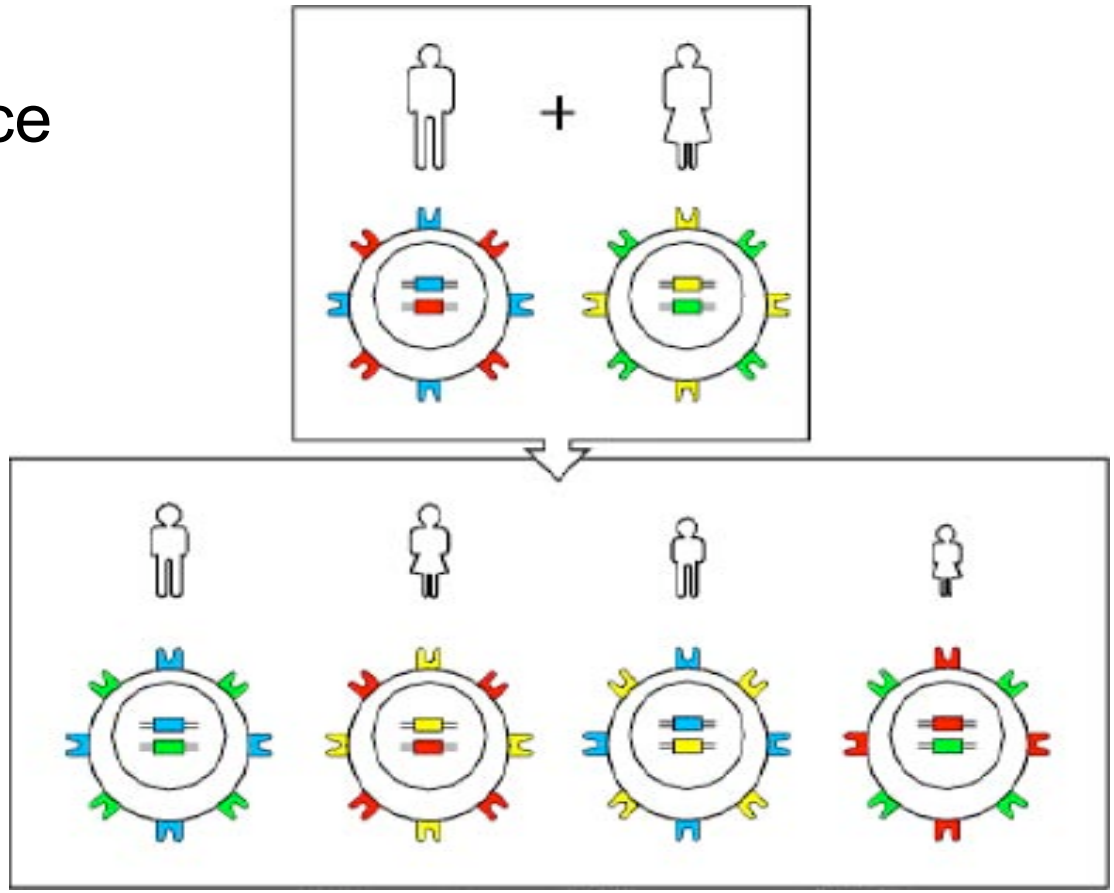


X gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires



Diversité du CMH au niveau individuel

Transmission par haplotype



Diversité des molécules de CMH

- Le polymorphisme CMH
  - Au niveau des hélices α affecte directement l'alloreconnaissance
  - Au niveau du sillon peptidique affecte la conformation adoptée par le peptide au sein de la poche et par conséquent la structure globale de la surface reconnue par le TCR

$\Rightarrow$Conséquence sur la nature et la conformation du peptide présenté

Le polymorphisme des molécules de CMH

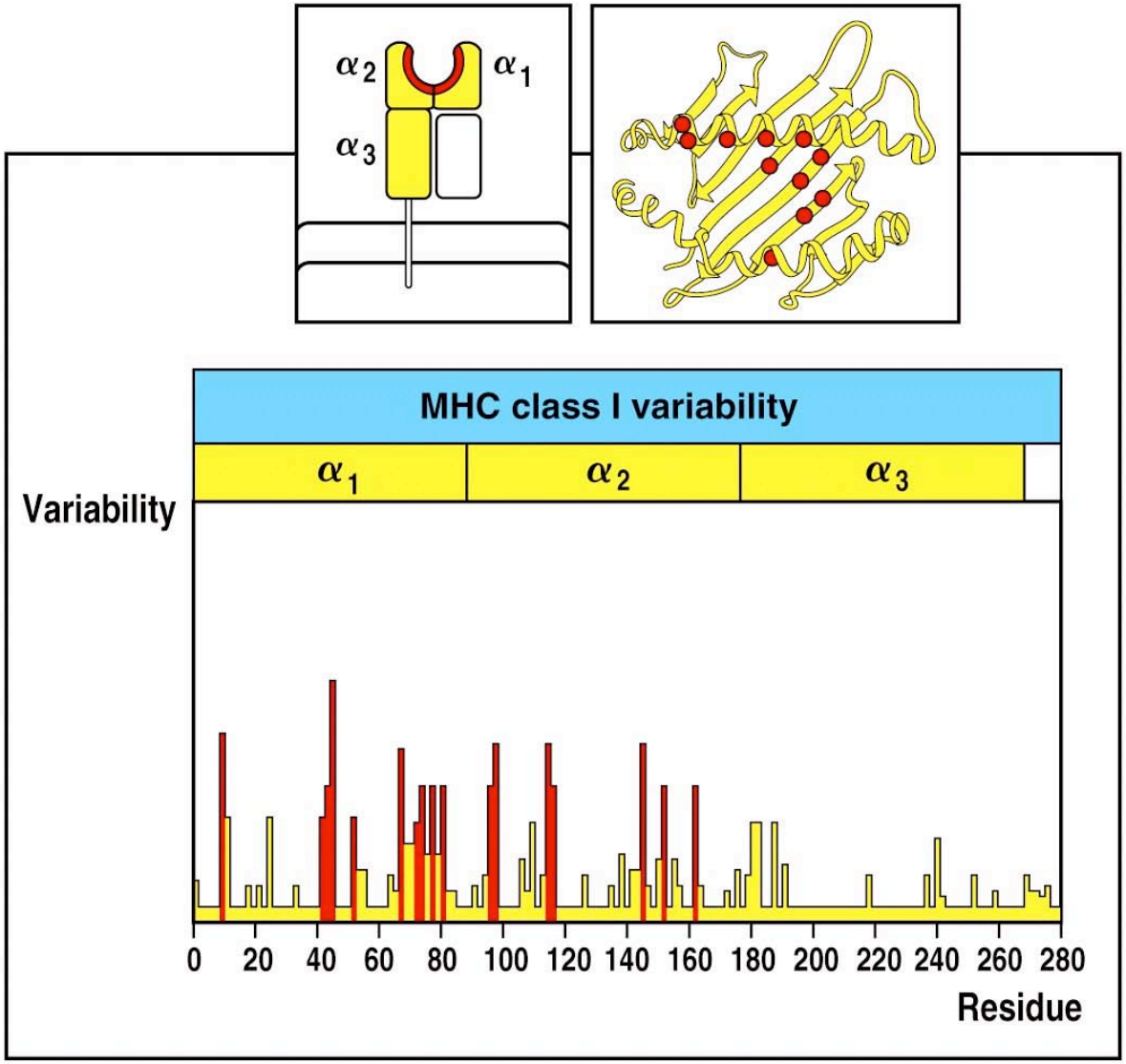


Figure 5-16 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

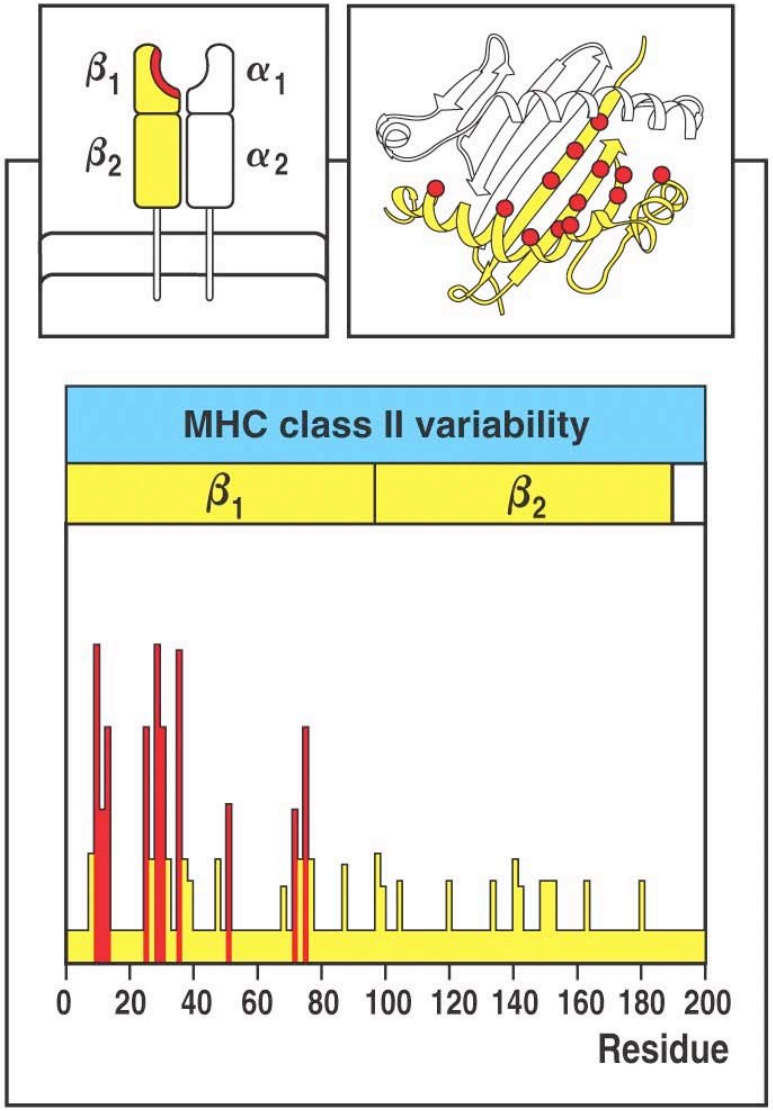
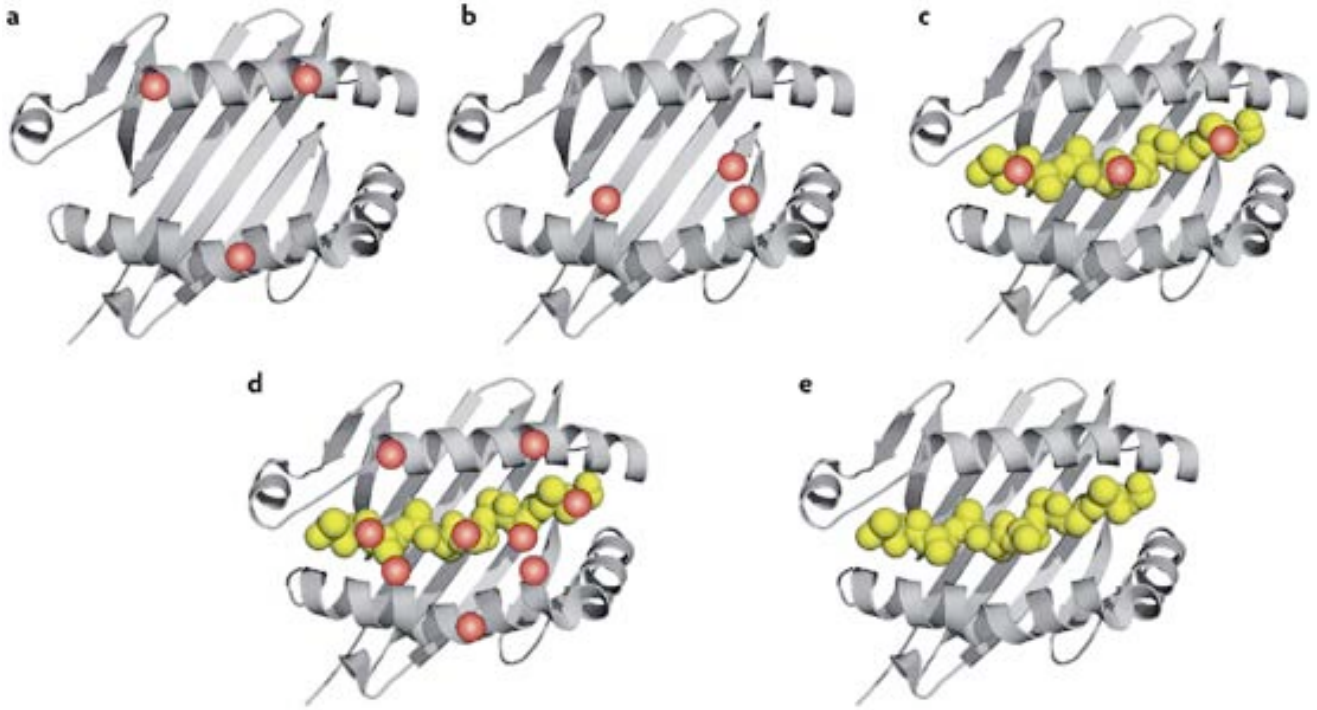


Figure 5-16 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Le polymorphisme et surface de contact

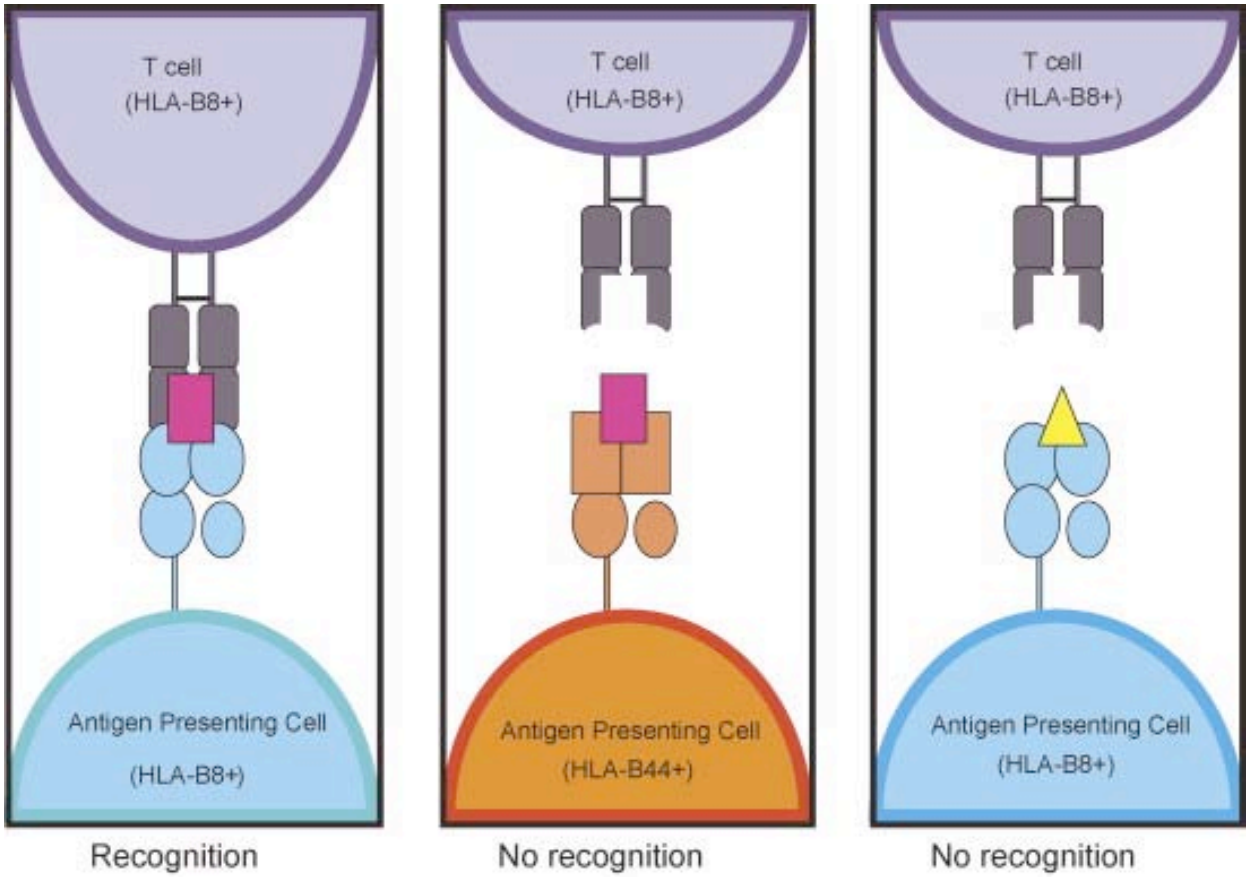
Polymorphismes des hélices α + Polymorphismes du sillon → Nature du peptide présenté



Surfaces de contact ≠

D'après *Nature Reviews Immunology*, 2007; Vol 7: 942-953

Sélection thymique et restriction au CMH

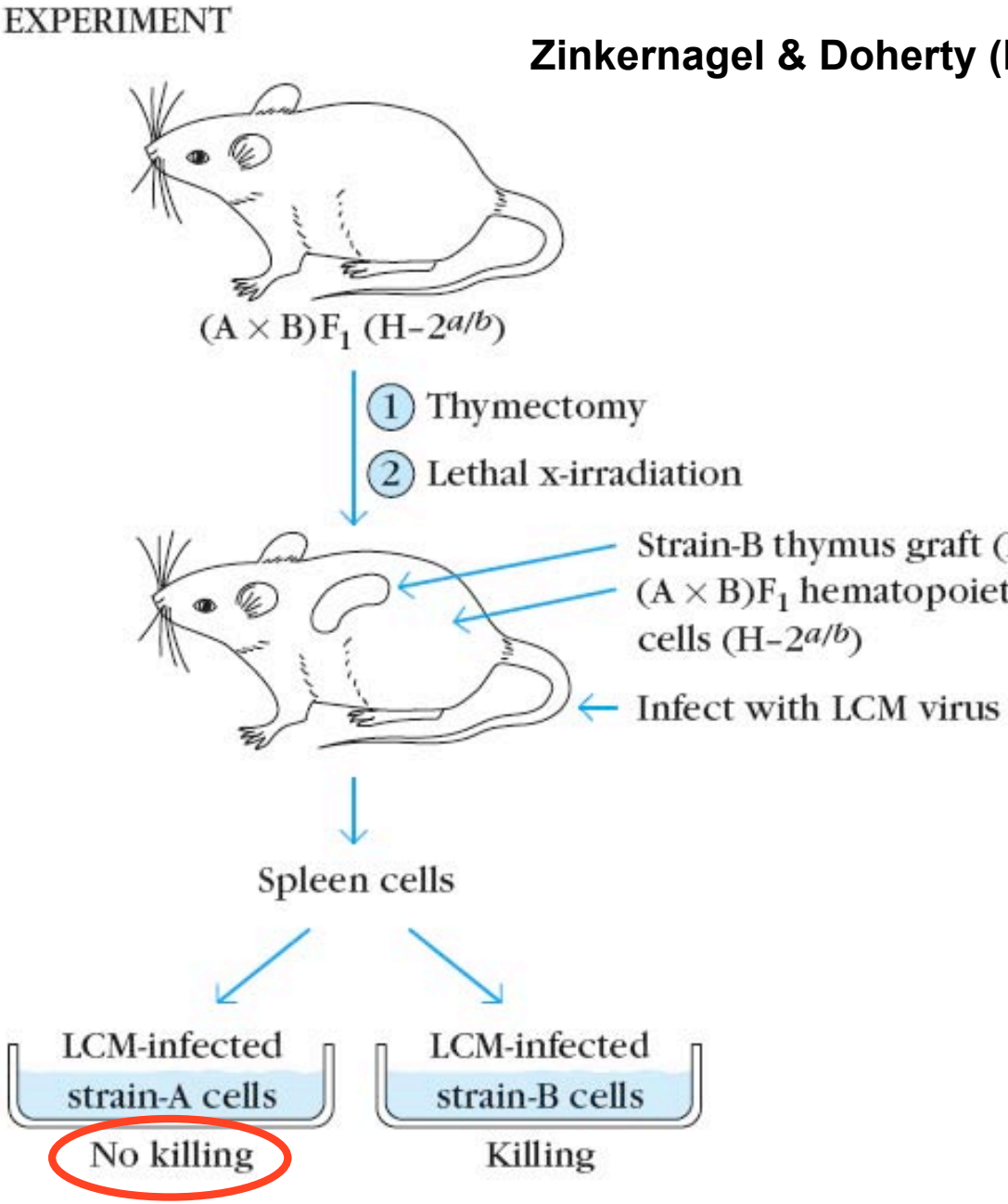


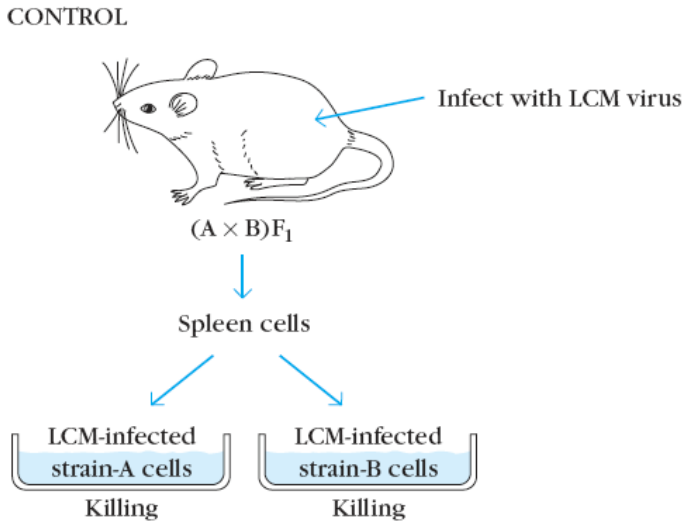
Répertoire T spécifique de complexes CMH du soi

D'après *Molecular Immunology*, 2008; Vol 457: 583-598

La restriction au CMH de la réponse T

Zinkernagel & Doherty (Nobel 1996)





Experimental demonstration that the thymus selects for maturation only those T cells whose T-cell receptors recognize antigen presented on target cells with the haplotype of the thymus. Thymectomized and lethally irradiated (AxB) F1 mice were grafted with a strain-B thymus and reconstituted with (AxB) F1 bonemarrow cells. After infection with the LCM virus, the CTL cells were assayed for their ability to kill 51Cr-labeled strain-A or strain-B target cells infected with the LCM virus. Only strain-B target cells were lysed, suggesting that the H-2b grafted thymus had selected for maturation only those T cells that could recognize antigen combined with H-2b MHC molecules.

Zinkernagel & Doherty, *Nature* Vol.248 April19 1974

Comment concilier restriction au CMH et alloréactivité?

La sélection thymique

- Avant sélection thymique: répertoire T très large, variant du moins avide au plus avide
  - La sélection positive élimine les TCR incapables de s'activer au contact de p-CMH du soi
  - La sélection négative élimine les TCR trop réactifs vis à vis de p-CMH du soi

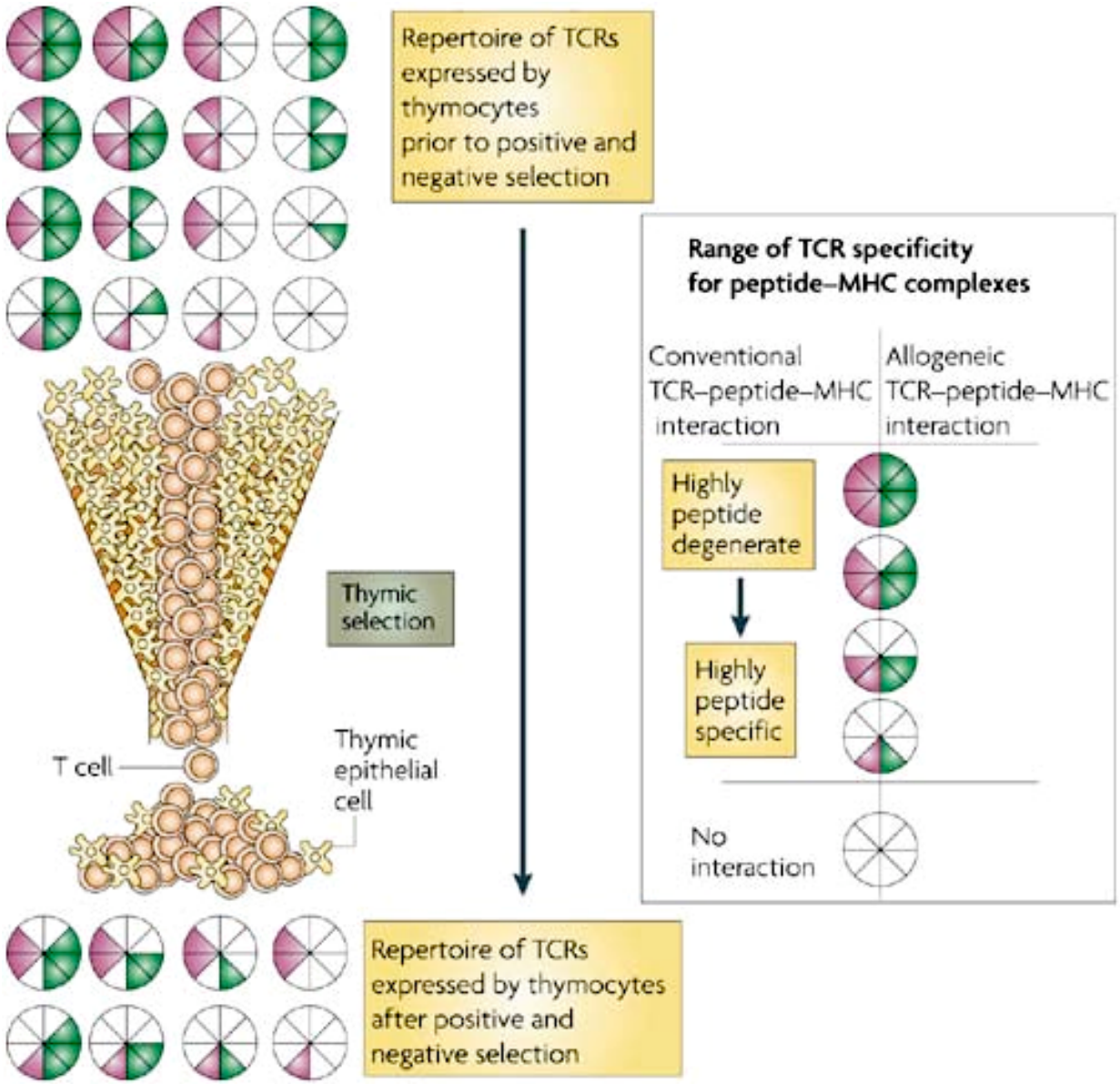
- La sélection thymique n'affecte pas le potentiel alloréactif des TCR → peuvent présenter forte affinité pour un CMH allogénique et ainsi être +/- spécifiques du peptide présenté

La sélection thymique et contribution peptidique

•Reconnaissance conventionnelle: Après la sélection thymique, un TCR devra présenter une certaine spécificité vis à vis du peptide puisque son affinité pour le complexe p-CMH autologue est faible (conséquence de la sélection négative)

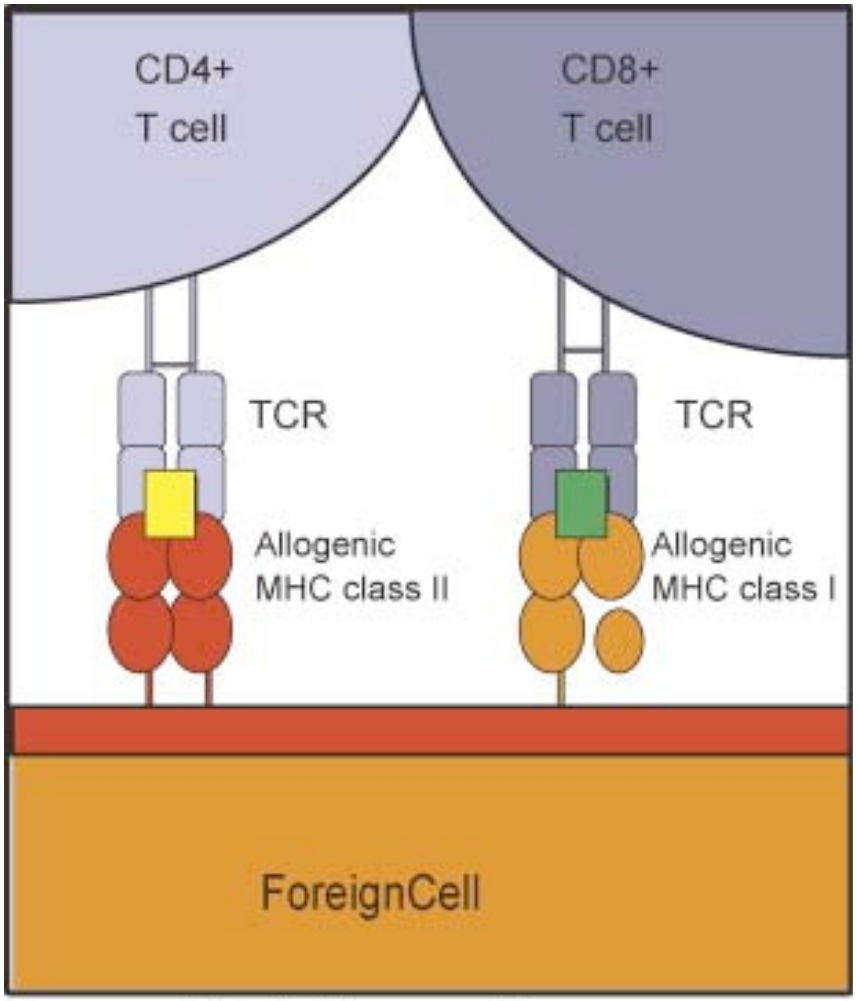
•Alloreconnaissance: Après la sélection thymique, un TCR potentiellement alloréactif peut présenter une forte ou une faible spécificité vis à vis du peptide suivant son affinité pour le complexe p-CMH allogénique.

La sélection thymique et contribution peptidique



D'après *Nature Reviews Immunology*, 2007; Vol 7: 942-953

Alloreconnaissance directe



Direct Allorecognition

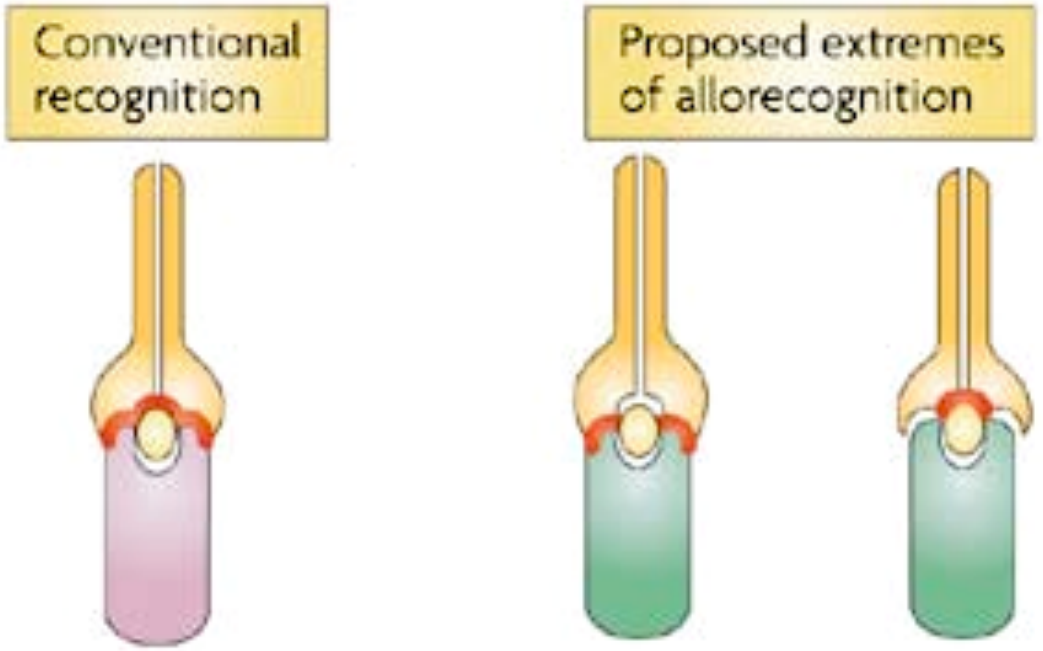
D'après *Molecular Immunology*, 2008; Vol 457: 583-598

Alloreconnaissance directe: interaction TCR/p-CMH allogénique

- Les questions à résoudre:
  - Contributions respectives du CMH allogénique et du peptide présenté dans l'alloreconnaissance?

- Modèles d'interaction TCR/p-CMH allogénique
  - haute densité de déterminants (Matzinger & Bevan, 1977): importance du CMH allogénique
  - multiples complexes binaires (Bevan, 1984): importance du peptide présenté

Les modèles d'alloreconnaissance directe



modèle de la haute densité de déterminants

modèle des multiples complexes binaires

D'après *Nature Reviews Immunology*, 2007; Vol 7: 942-953

Les modèles d'alloreconnaissance directe

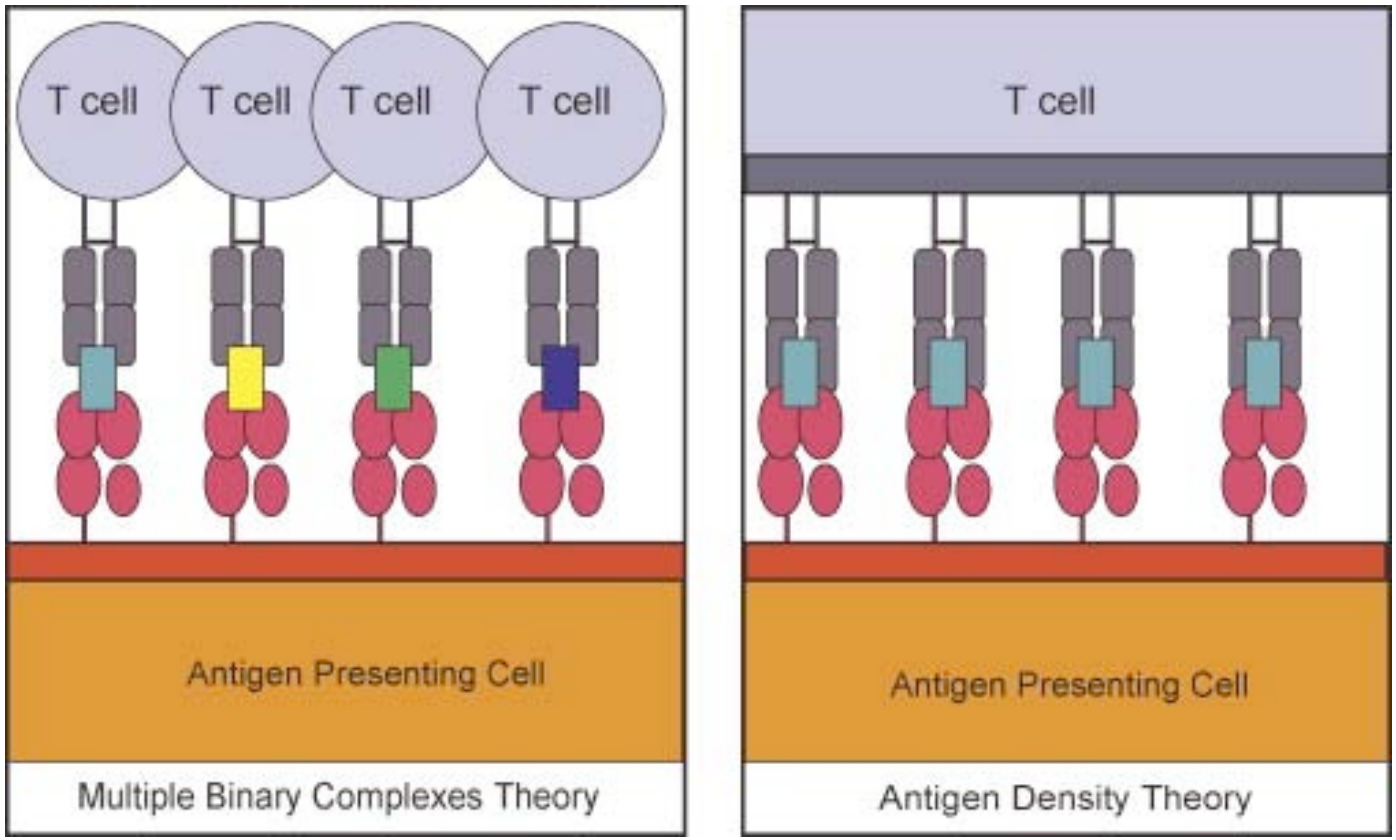
- Modèle des multiples complexes binaires:

  Le CMH allogénique peut fixer un grand nombre de peptides différents de ceux du CMH du soi ou bien des peptides du soi dans une orientation différente. Par conséquent, de nombreux clones T différents sont recrutés en réponse à un CMH allogénique.

- Modèle de la haute densité de déterminants:

  Le TCR alloréactif reconnaît des polymorphismes au niveau du CMH. En comparaison avec des T conventionnels, les T alloréactifs disposent d'un grand nombre de ligands potentiels par cellule. Par conséquent, les cellules T alloréactives de faible affinité ou d'affinité intermédiaire pour le ligand peuvent être stimulées et augmenter ainsi l'intensité de la réaction alloimmune.

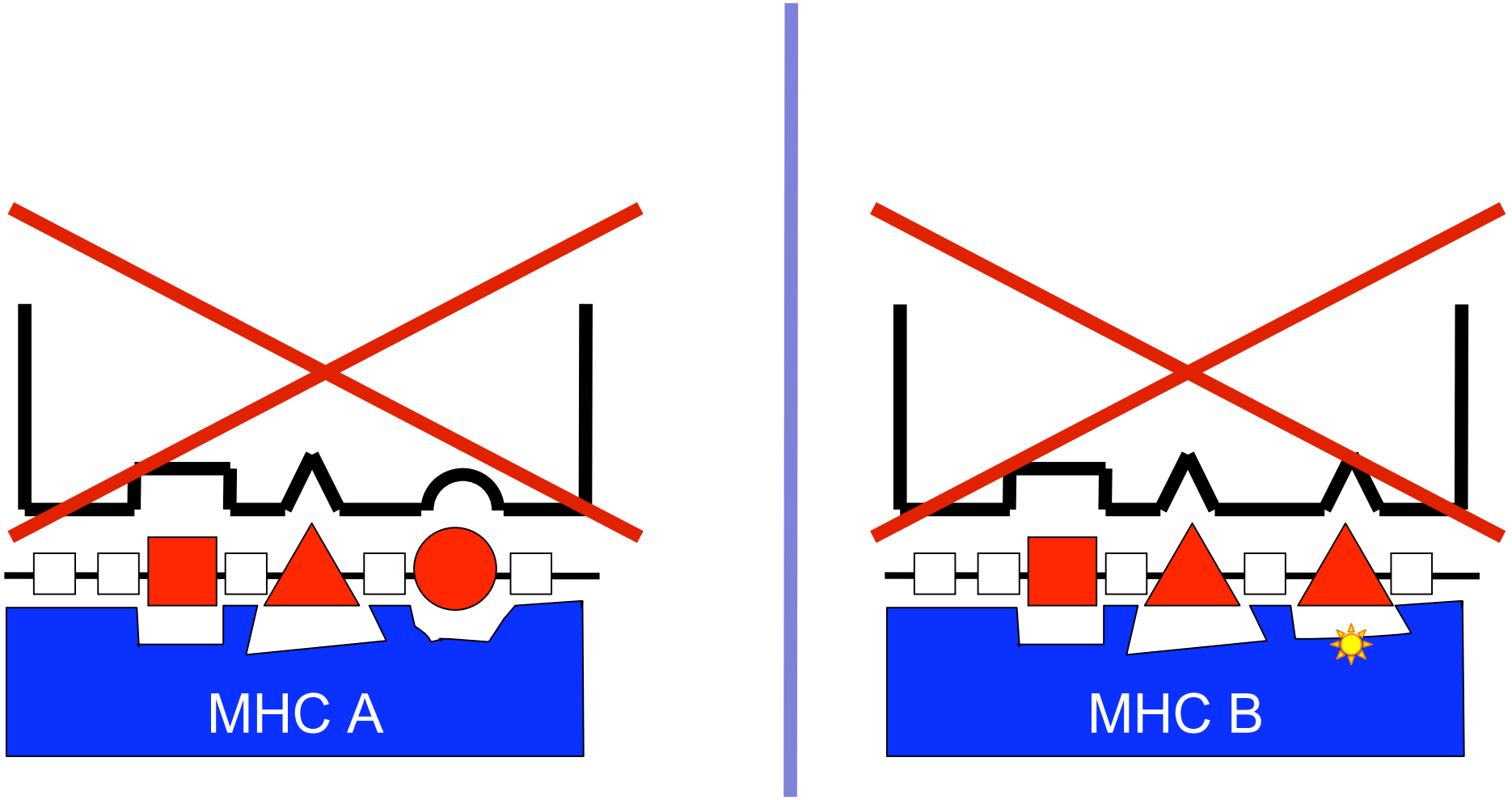
Les modèles d'alloreconnaissance directe



Chacun de ces modèles permet d'expliquer l'intensité de la réponse alloréactive

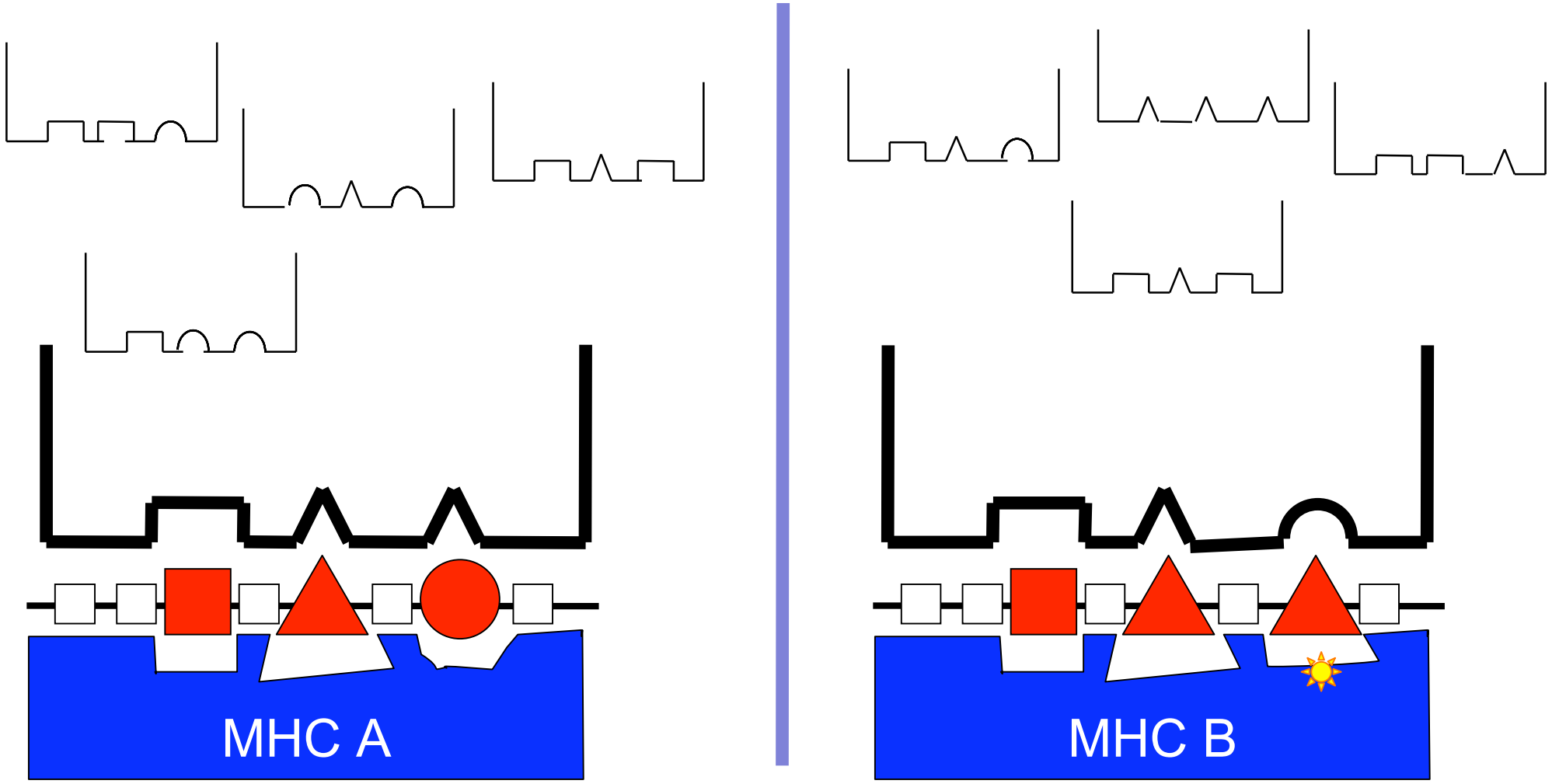
D'après *Molecular Immunology*, 2008; Vol 457: 583-598

La sélection thymique et contribution peptidique



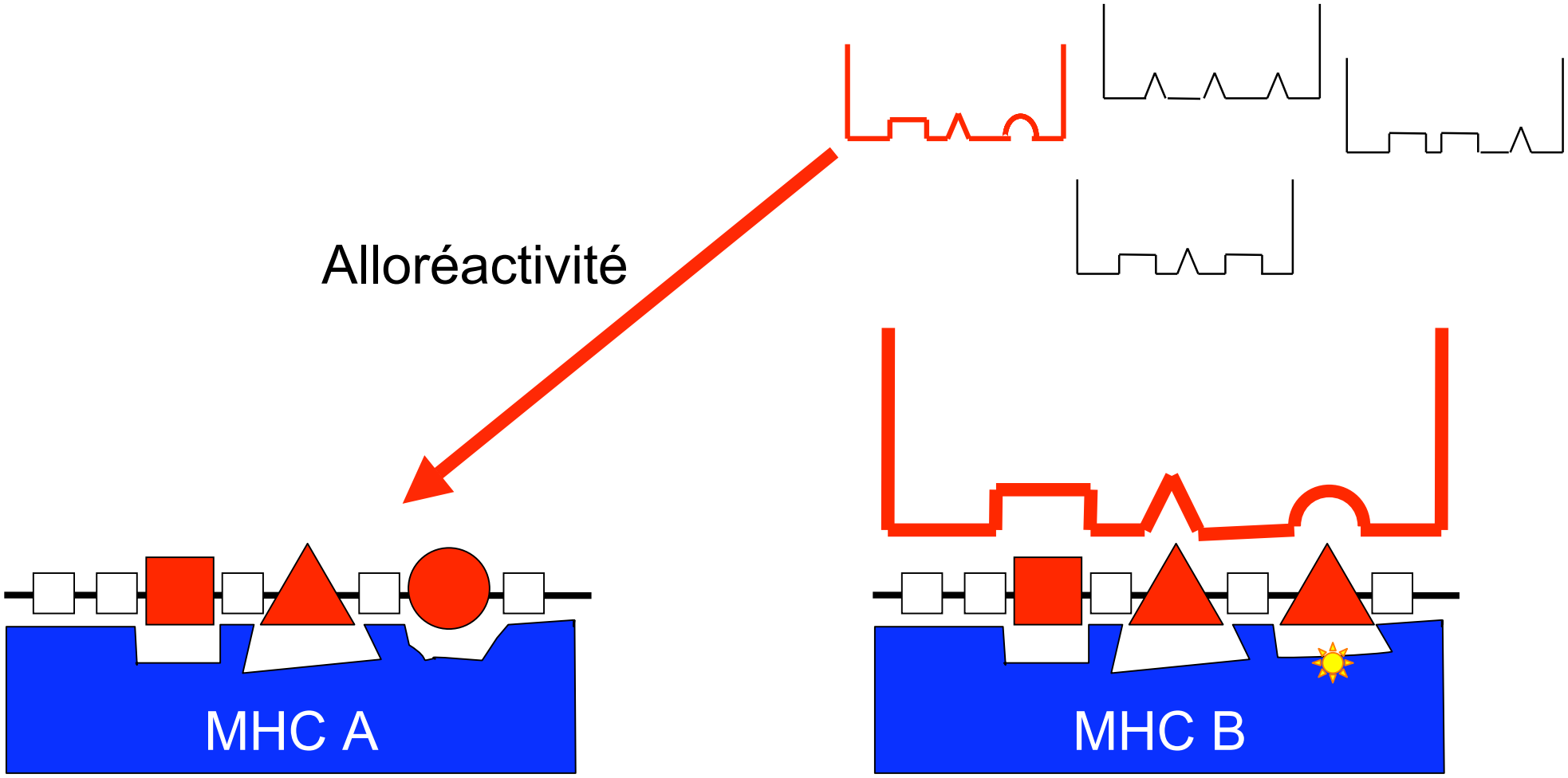
Les clones T trop autoréactifs sont éliminés lors de la sélection négative

La sélection thymique et contribution peptidique



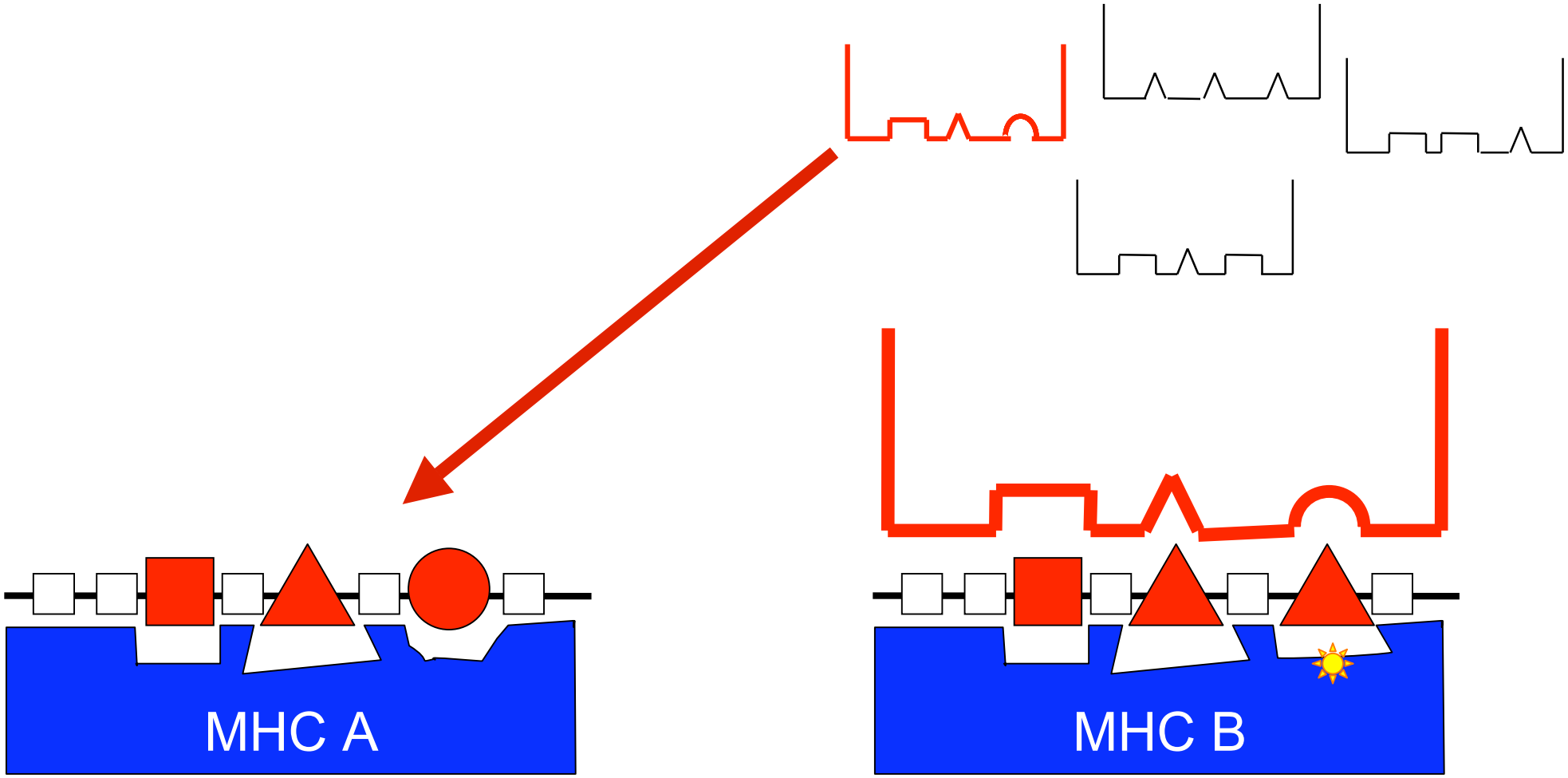
Des complexes CMH-peptides d'individus différents sélectionnent des répertoires de LT 'légèrement' différents et peu AUTOREACTIFS mais…

La sélection thymique et contribution peptidique



…potentiellement ALLOREACTIFS

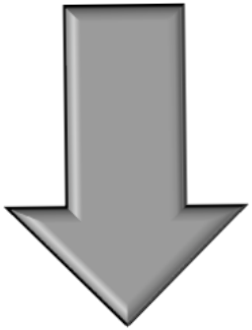
La sélection thymique et contribution peptidique



En transplantation, un MHC apparenté mais différent est mis au contact d'un répertoire T présentant une réactivité élevée contre des peptides n'ayant pas participé à sa sélection

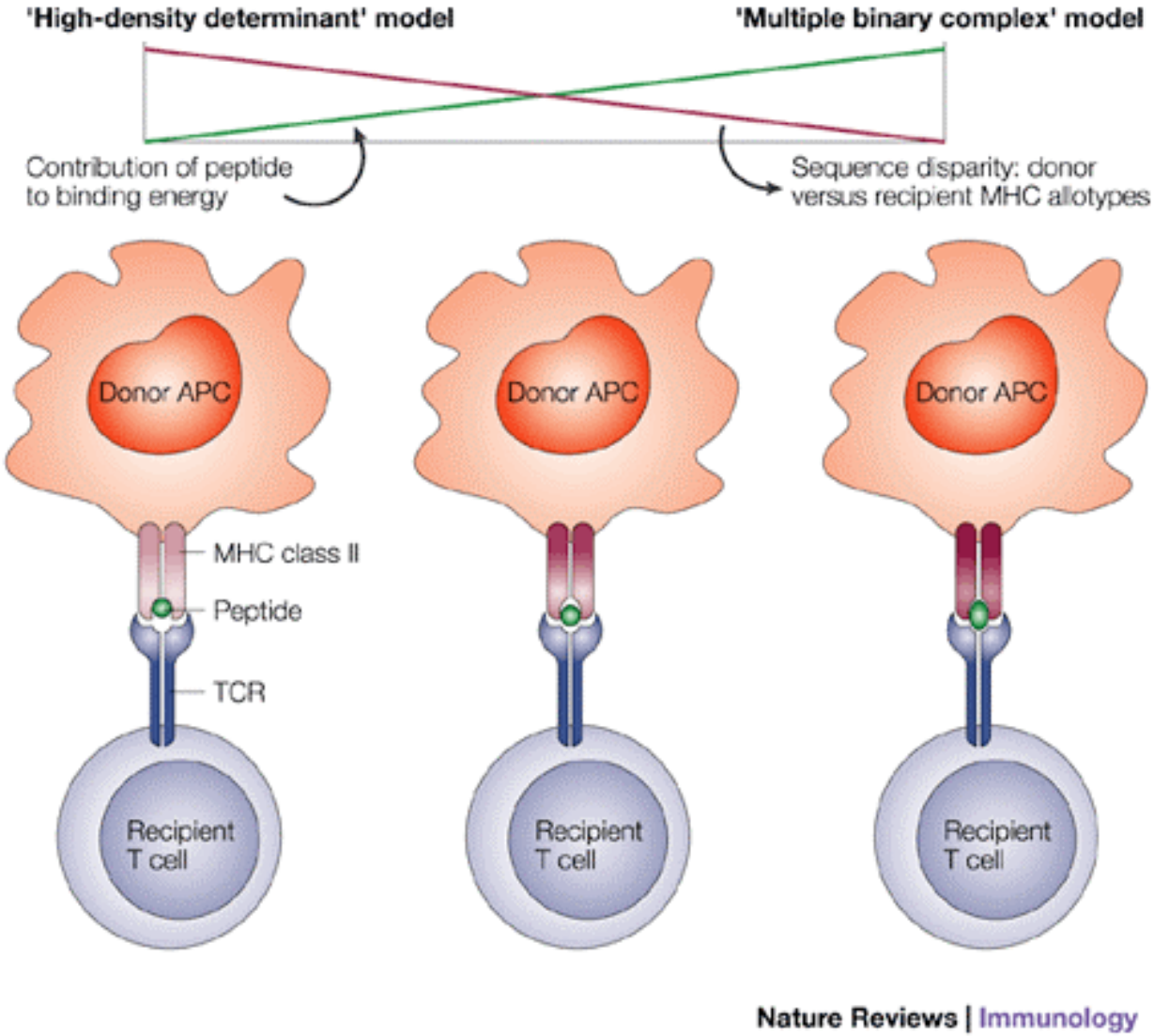
La sélection thymique et contribution peptidique

En transplantation, un MHC apparenté mais différent est mis au contact d'un répertoire T important présentant une réactivité élevée contre des peptides n'ayant pas participé à sa sélection



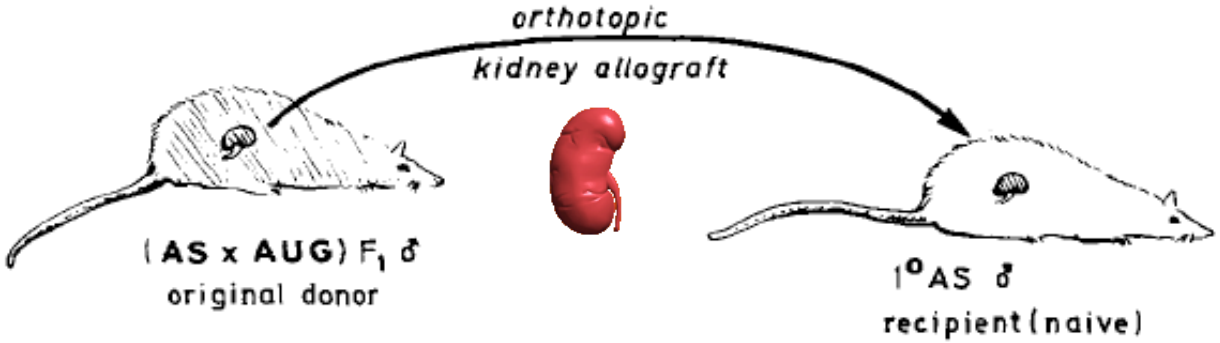
Les précurseurs allogéniques sont détectables lors d'une réponse primaire (i.e. MLR)

Les modèles d'alloreconnaissance directe



D'après *Nature Reviews Immunology*, 2003; Vol 3: 147-158

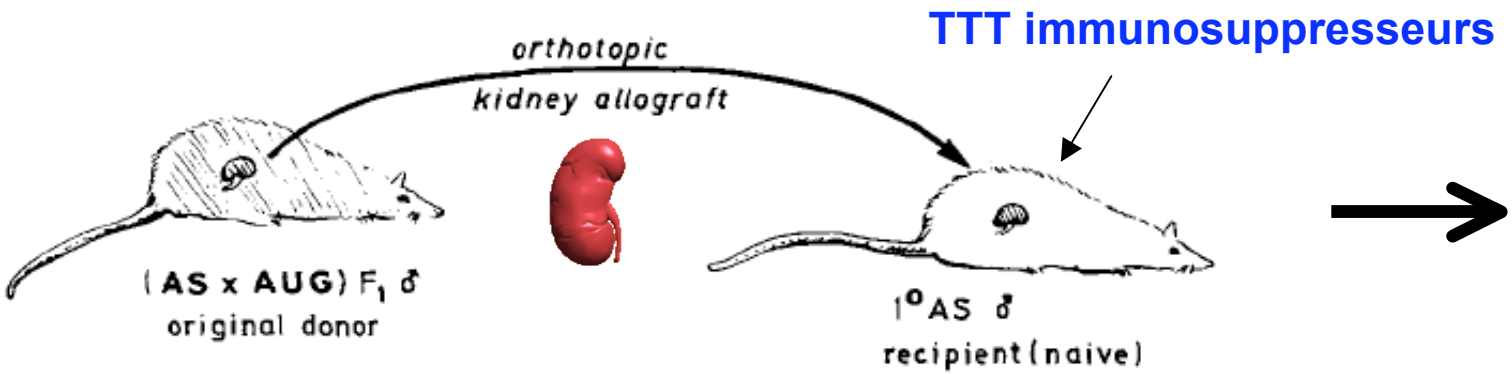
Alloreconnaissance directe



REJET

Lechler & Batchelor J Exp Med 1982

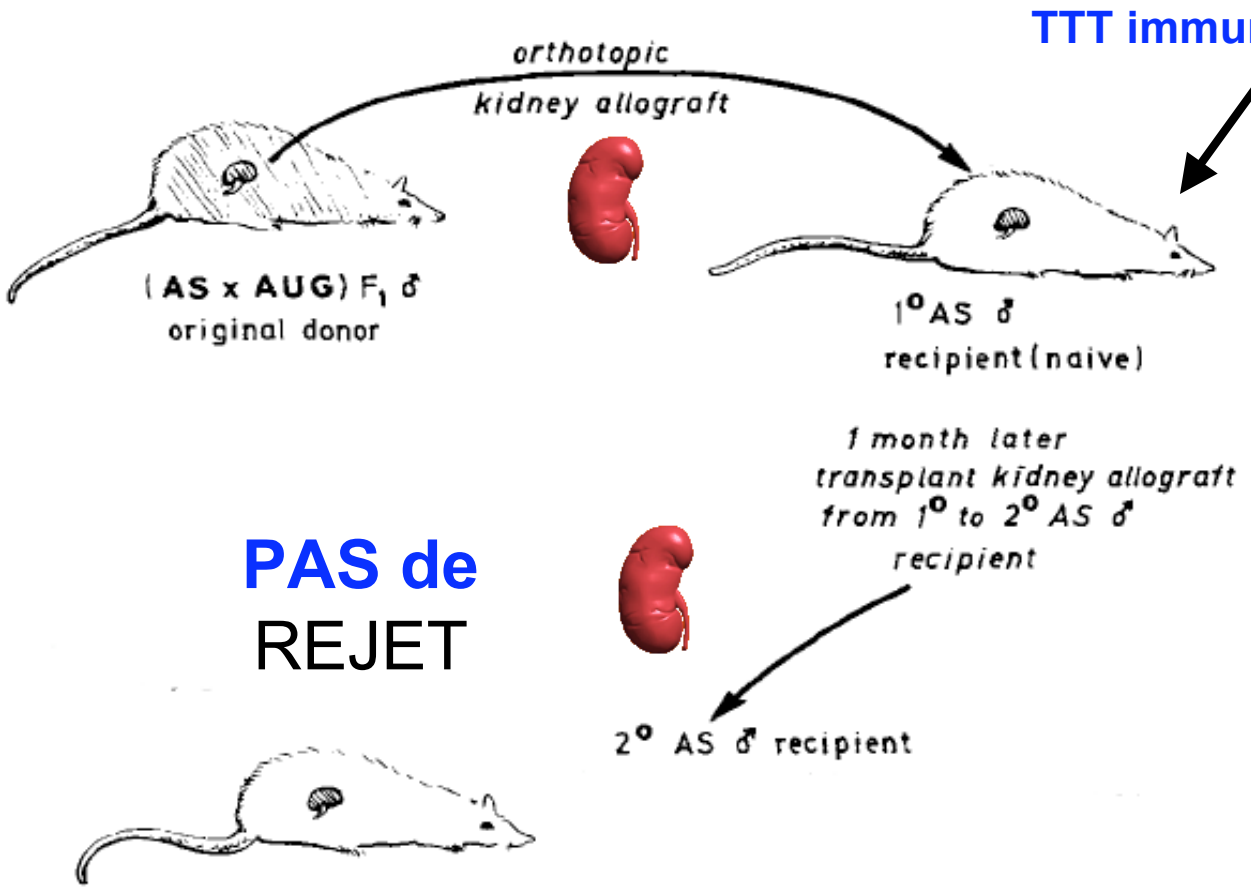
Alloreconnaissance directe



PAS de
REJET

Lechler & Batchelor J Exp Med 1982

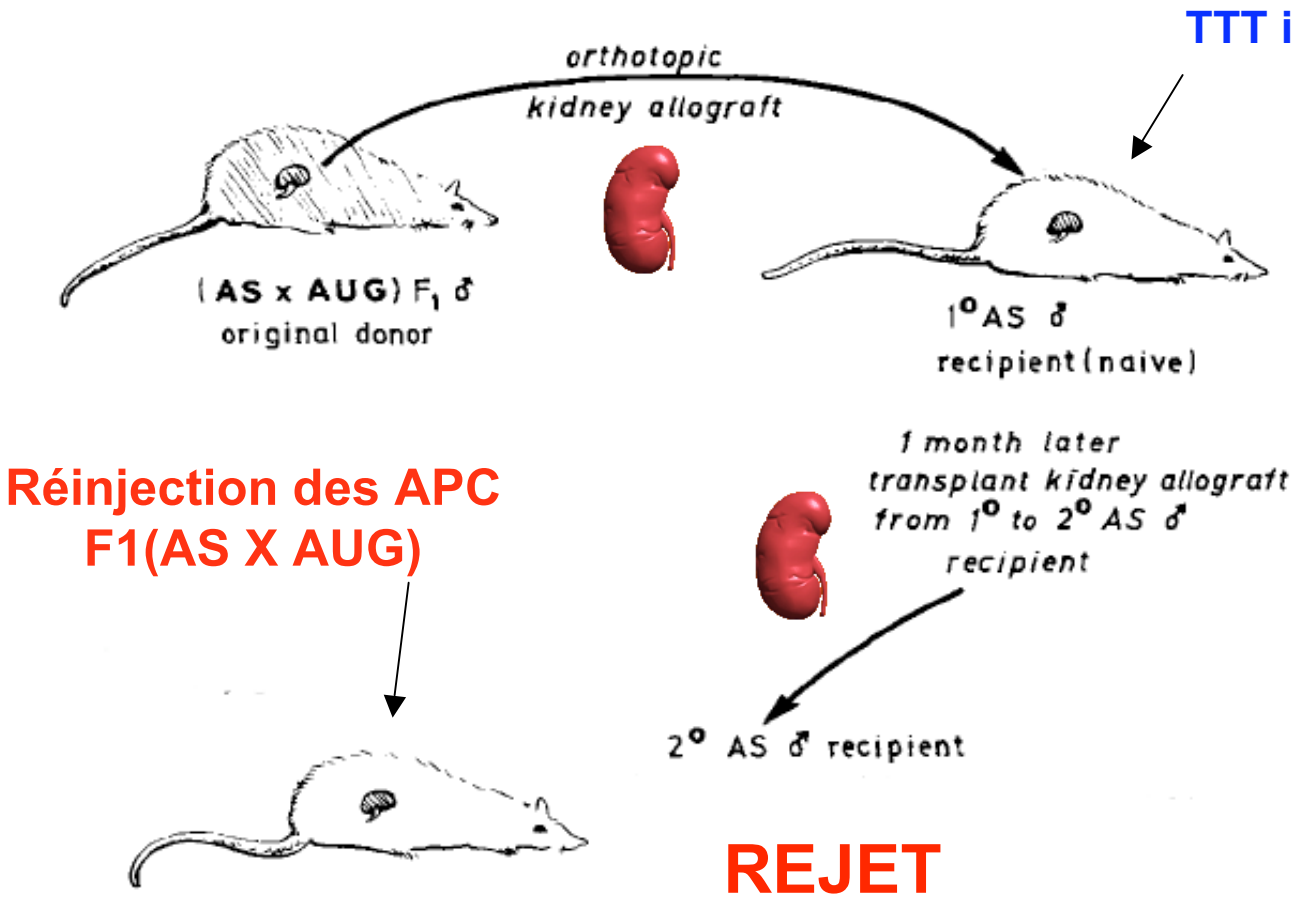
Alloreconnaissance directe



Expérience de “parking”

Lechler & Batchelor J Exp Med 1982

Alloreconnaissance directe

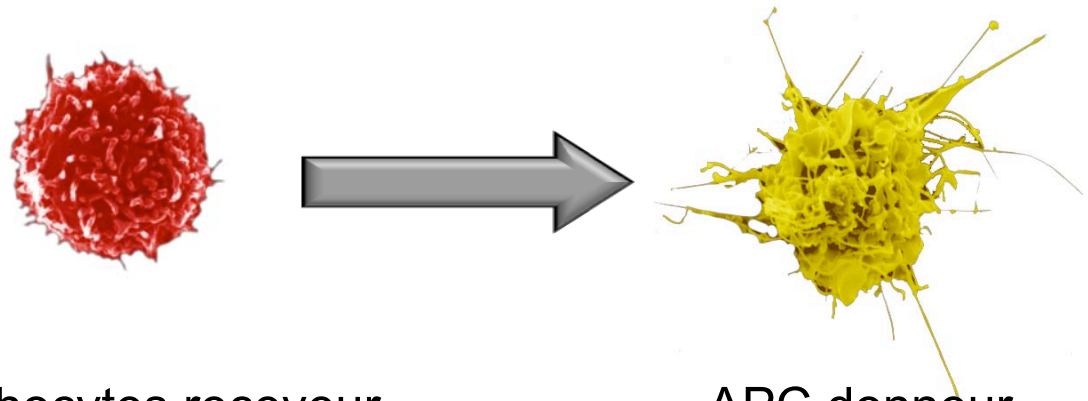


Expérience de “parking”

la déplétion du greffon en APC du donneur prévient la survenue d’épisode de rejet aigu

Lechler & Batchelor J Exp Med 1982

Alloreconnaissance directe



Lymphocytes receveur

APC donneur

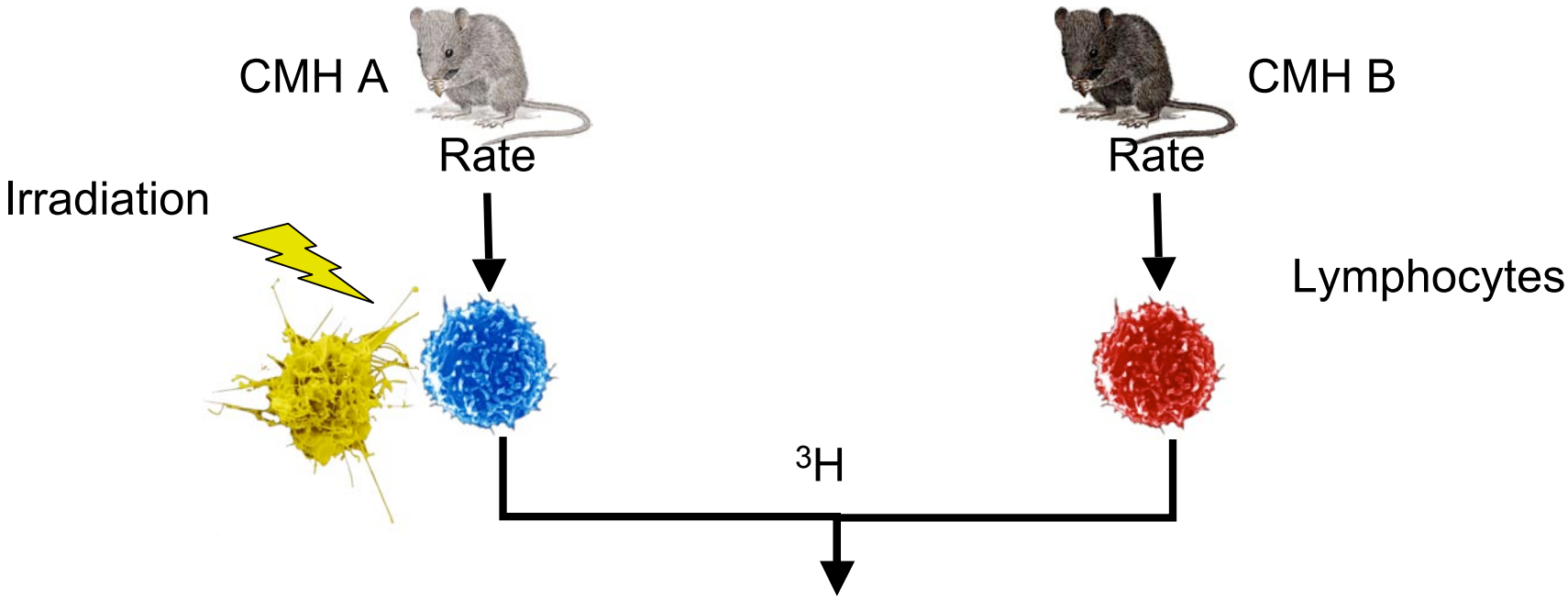
La reconnaissance des complexes MHC-peptide à la surface des APC du donneur par les lymphocytes du receveur

=

Alloreconnaissance directe

Alloreconnaissance directe

la réaction lymphocytaire mixte (MLR)



Prolifération des LT allogéniques de CMH B

Alloreconnaissance directe

- la réaction lymphocytaire mixte (MLR)
  - Une prolifération contre un antigène exogène ne serait pas détectable sans expansion préalable des clones T spécifiques
  - Explication: la fréquence des précurseurs allogéniques (≈1/100) est 100 à 1000 fois supérieure à celles des précurseurs dirigés contre les complexes peptide exogène-self MHC (≈1/10 000)

L'alloreconnaissance directe

- Intervient dans la phase de rejet aigu: disparition progressive des APC du donneur au sein du greffon (expérience du parking)

- Fréquence des précurseurs T alloréactifs comprise entre 1 et 7%

- 2 conséquences principales:
  - Réaction lymphocytaire mixte +++
  - La déplétion du greffon en APC prolonge la survie du greffon

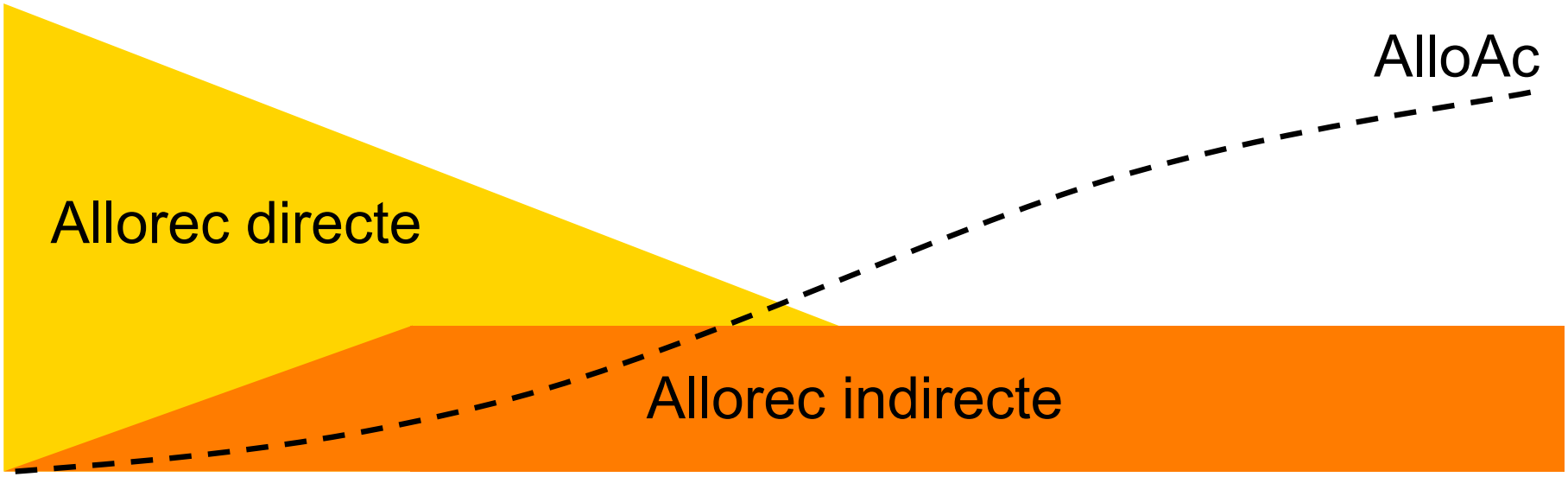
⇒Stratégies thérapeutiques:
  - Matcher des CMH donneur et receveur augmente la durée de vie du greffon.
  - Traitement immunosuppresseur du receveur

Alloreconnaissance: Cinétique

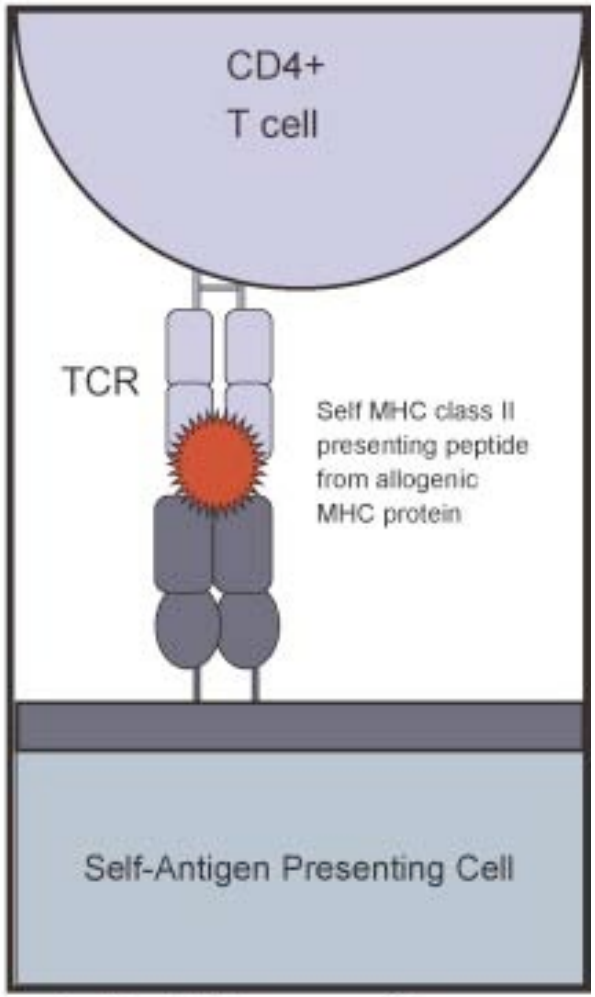
- Alloreconnaissance indirecte: reconnaissance des antigènes du donneur présentés par les APC du receveur

- Contrairement aux APC du donneur qui vont disparaître progressivement avec le temps, la voie indirecte persiste tant que le greffon est présent

⇒rôle central dans le rejet chronique et la production d'alloanticorps



Alloreconnaissance indirecte



Indirect Allorecognition

D'après *Molecular Immunology*, 2008; Vol 457: 583-598

L'alloreconnaissance indirecte et production d'alloanticorps

- Alloreconnaissance directe → induction CTL efficace mais pas de production d'alloanticorps

- Evidence expérimentale: transplantation cardiaque

  Souris receveuse CMHII et CD4 KO

  Souris H-2^d donneuse (mismatch CMH I)

  ⇒Réponse CTL lente sans production d'alloanticorps

  ⇒La reconstitution des receveuses avec des CD4 seulement permet la reconnaissance des alloantigènes par la voie directe, sans production d'alloanticorps

  (*Transplantation*, Volume 83 (7), 15 April 2007, 931-937)

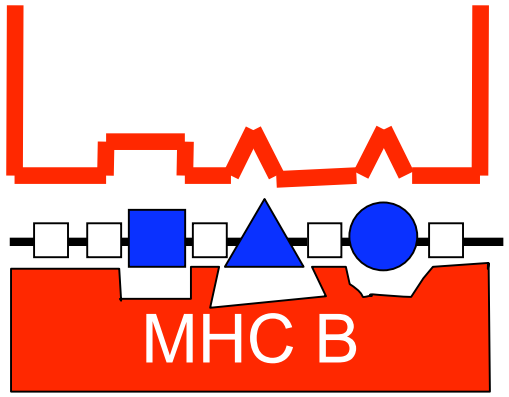
  ⇒Interaction B:TCD4 dans le cadre de l'alloreconnaissance indirecte est au centre de la réponse humorale

L’alloreconnaissance indirecte et production d’alloanticorps

Présentation indirecte

TCD4 receveur

APC receveur

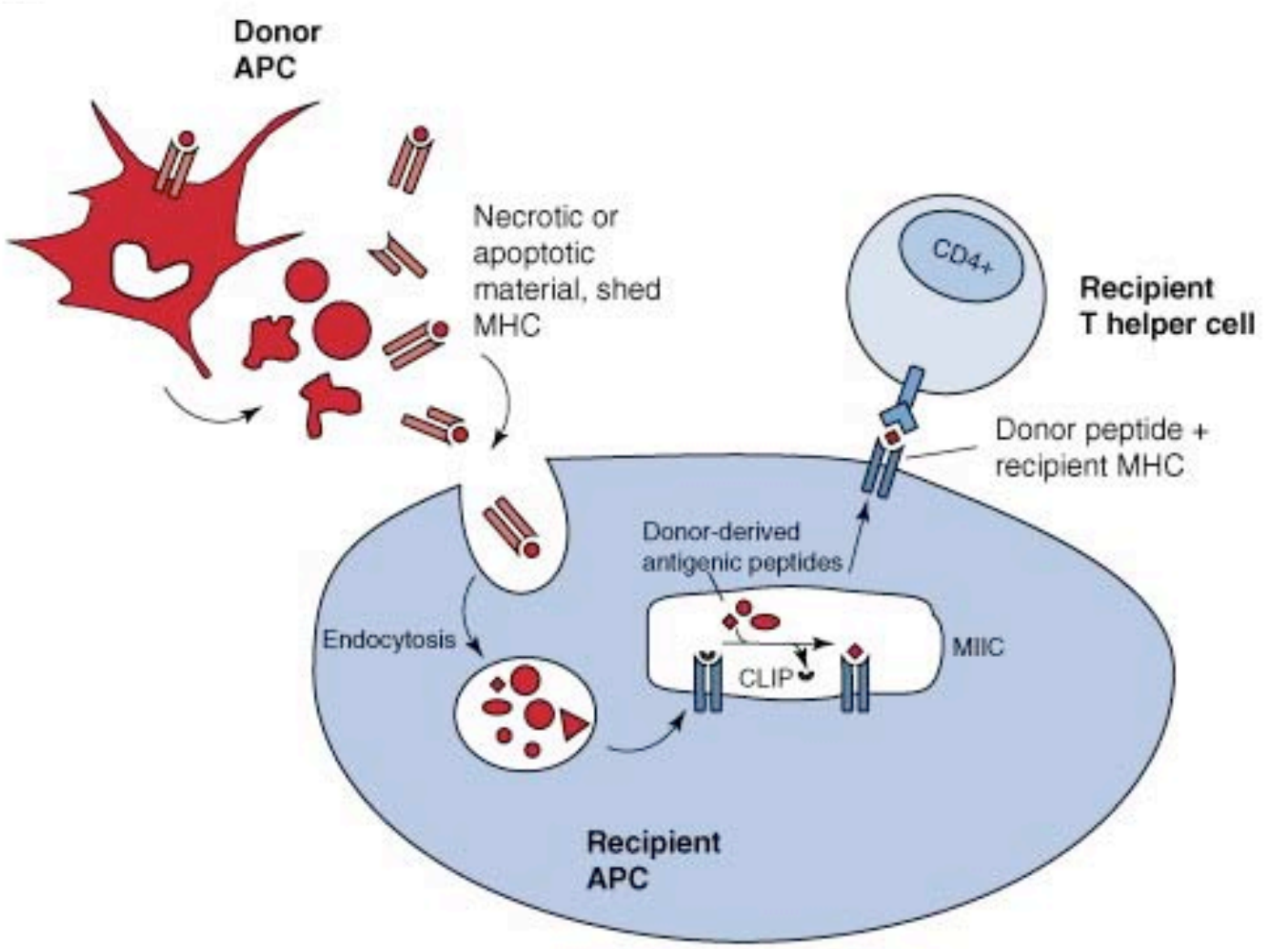


Peptides issus de protéines polymorphes du donneur (CMH principalement)

Help T aux LB dirigés contre les protéines polymorphes du donneur

Alloanticorps
(dirigés principalement contre le CMH)

Allo-reconnaissance indirecte



Allo-reconnaissance indirecte: complexes p-CMH composés de peptides issus de CMH du donneur et présentés par CMH du receveur

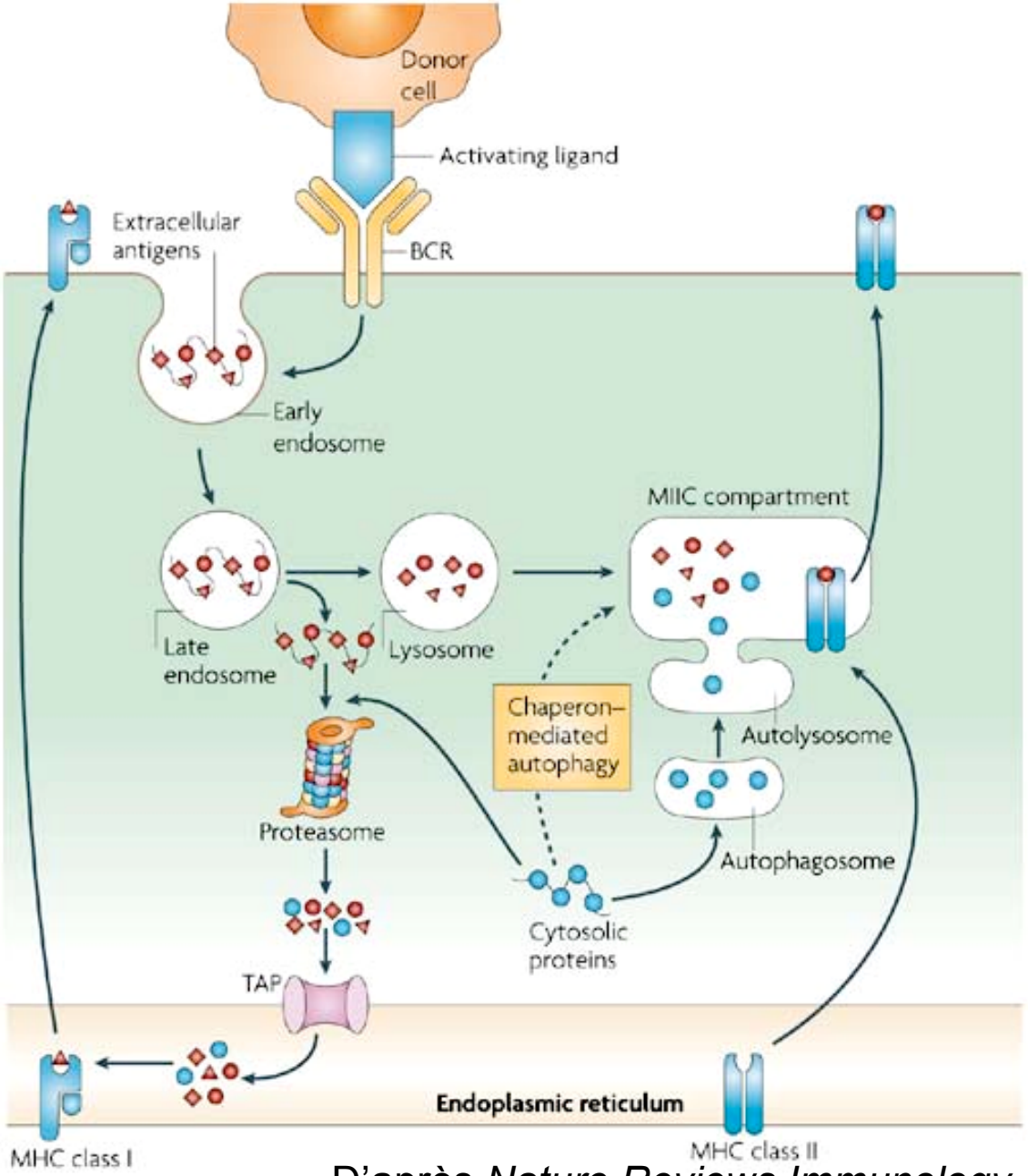
Sources d'alloantigènes

- Présentation croisée d'antigènes extracellulaires par les CMH I →CD8 receveur primés contre les cellules endothéliales du donneur (à confirmer)

- Autophagie conduit à la présentation d'antigènes issus de protéines endogènes par les CMH II

→l'alloréactivité va concerner indifféremment des antigènes endo et extracellulaires présentés par des molécules de CMH I ou II

Présentation des alloantigènes



D'après *Nature Reviews Immunology*, 2007; Vol 7: 942-953

L'alloreconnaissance indirecte et T régulateurs

- Modèle d'allogreffe de foie rats BN→Lewis:
  - La déplétion des APC du receveur pour limiter l'alloreconnaissance indirecte abroge la tolérance

- Dans modèle de transplantation cardiaque chez la souris:
  - Les pDCs du receveur activées présentent, via la voie indirecte, des alloantigènes aux CD4+CD25+FoxP3+ des OLII. (*Nature Immunology* 2006, Vol. 7: 652-662)

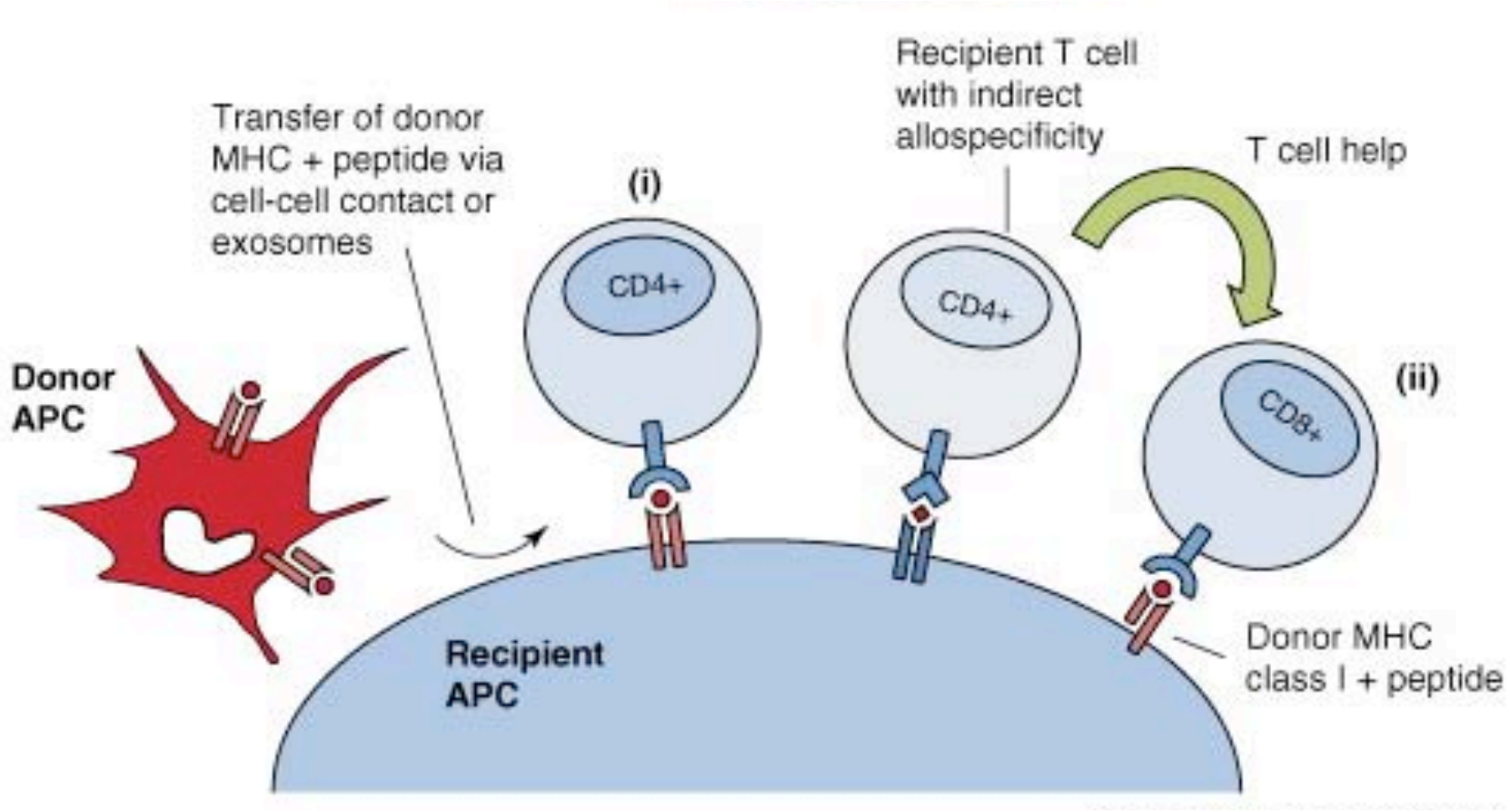
→augmentation de la durée de vie du greffon

Alloreconnaissance semi-directe

- Transfert de complexes p-CMH du donneur sur les APC du receveur par contact cellulaire ou exosomes

- Alloreconnaissance semi-directe: Interaction des T du receveur avec ses propres APC ayant endocyté des complexes p-CMH des cellules du donneur

Alloreconnaissance semi-directe

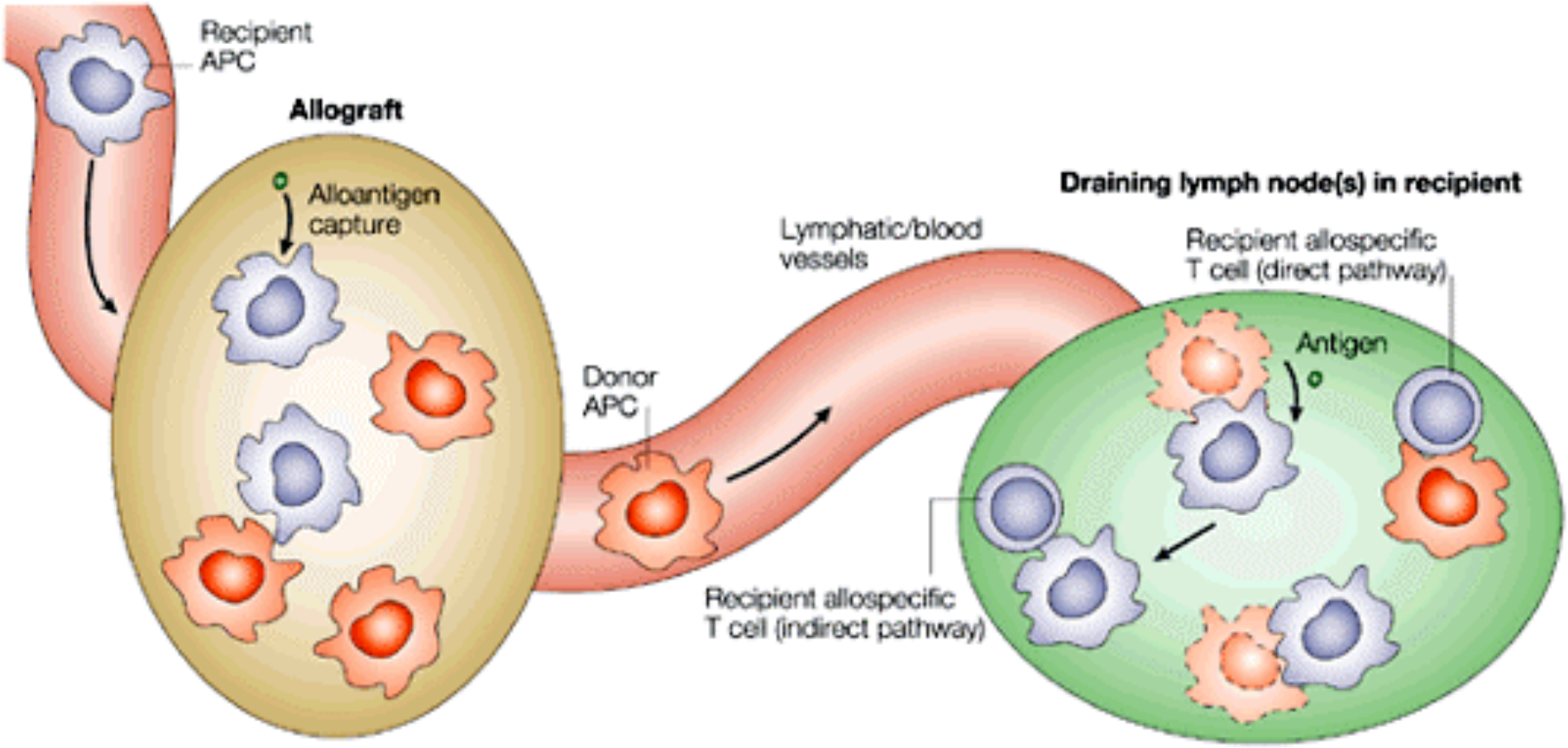


Transfert de complexes p-CMH du donneur sur les APC du receveur

(i)p-CMHII donneur + TCD4 receveur

(ii)p-CMHII donneur-receveur fournit le help à la reconnaissance p-CMHI donneur + TCD8 receveur

Alloréactivité et traffic cellulaire



•Voie directe: les APC du donneur migrent vers les OLII pour stimuler les T du receveur
•Les APC du donneur = sources d'AG aux APC du receveur → voie indirecte au sein du ganglion
•Les APC du receveur patrouillent au sein du greffon et présentent les alloantigènes au sein du ganglion

D'après *Nature Reviews Immunology*, 2003; Vol 3: 147-158

Topologie de la réponse alloimmune

aly/aly (rate mais sans ganglions ni plaques de Peyer)

Hox 11 $^{-/-}$ (sans rate)

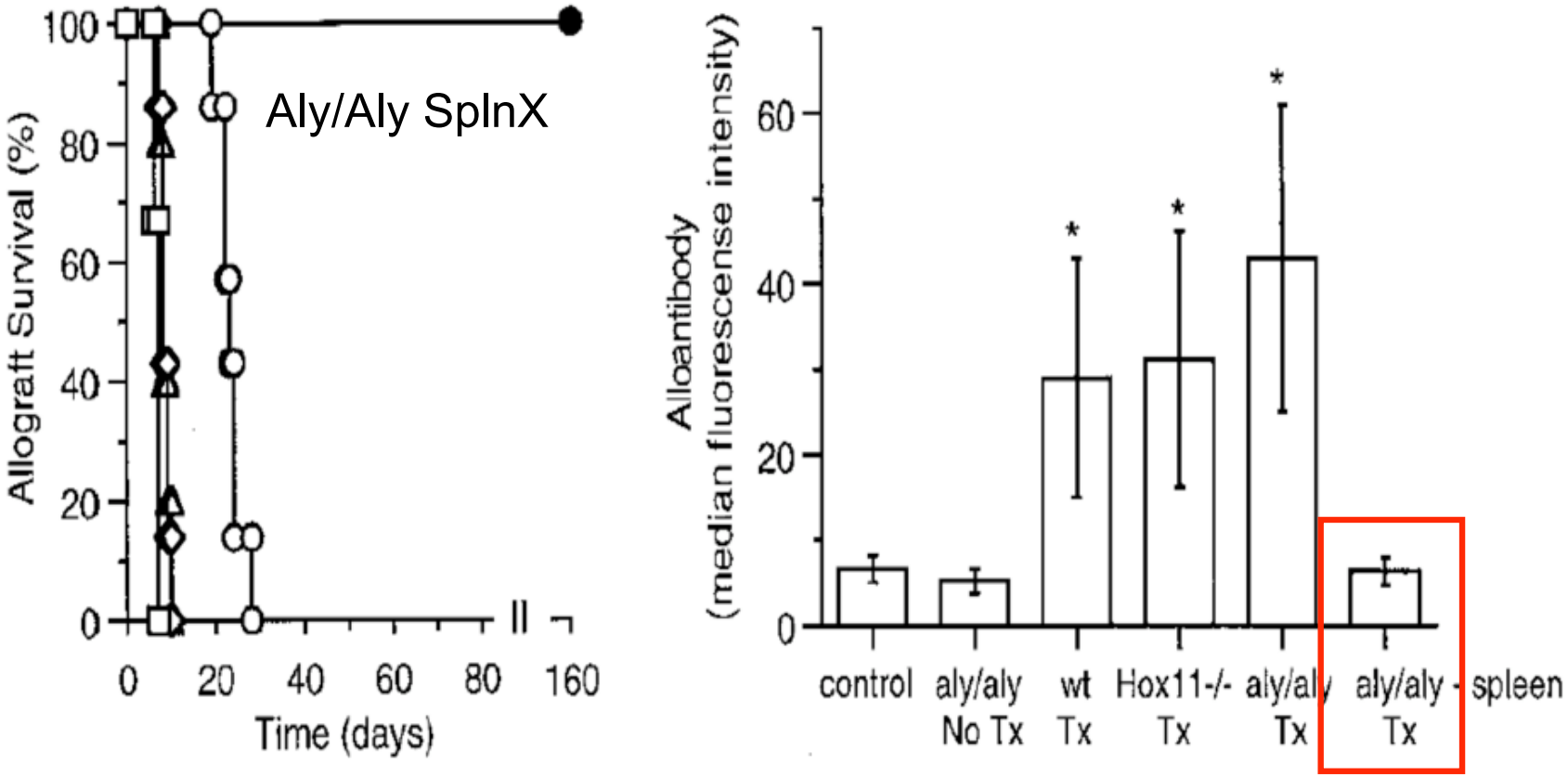
aly/aly splénectomisé

B6 control

Alymphoplastic (*aly/aly*) mice
Mice that are characterized by the absence of lymph nodes and Peyer's patches. Alymphoplasia is caused by a spontaneous mutation in the gene that encodes nuclearfactor-κB-inducing kinase.

Lakkis et al Nat Med 2000

Topologie de la réponse alloimmune



=> Rôle essentiel des organes lymphoïdes secondaires dans le rejet en transplantation

Lakkis et al Nat Med 2000