

UER 60

Service d'enseignement de
GÉNÉTIQUE

TOUR 42 - 1^{er} étage

4, place Jussieu
75230 PARIS CEDEX 05
Tél. : 329.12.21 ou 336.25.25
poste 47-46

MODULE D'IMMUNOGENETIQUE

SESSION DE SEPTEMBRE 1988 - Durée : 2 heures

Question n° 1

Des immunisations réciproques de souris appartenant à des lignées congéniques permettent d'obtenir des immunsérums avec lesquels on étudie l'organisation génétique du complexe H-2. Trois immunsérums préparés dans trois lignées de souris congéniques de la lignée C57BL (portant les haplotypes H-2: b, d ou k respectivement) sont analysés au moyen des cellules de chaque lignée congénique comme le résume le tableau suivant:

| Immunsérum | Haploype des cellules utilisées pour l'épuisement | Haploype des cellules cibles | | |
|------------|---|---------------------------------|---|---|
| | | b | d | k |
| d anti-k | - | + | 0 | + |
| | b | 0 | 0 | + |
| b anti-d | - | 0 | + | + |
| | k | 0 | + | 0 |
| k anti-b | - | + | + | 0 |
| | d | + | 0 | 0 |

+: indique une réaction spécifique. 0: un défaut de réaction.

Dans une partie des expériences, les immunosérums sont, préalablement à leur addition aux cellules cibles, épuisés par des lymphocytes portant l'haplotype indiqué.

En se référant à ce tableau, répondez aux questions suivantes:

a) Quel est le nombre minimum de spécificités antigéniques reconnus par les immunosérums?

b) Quelles spécificités sont associées avec chaque haplotype?

c) Les spécificités sont-elles partagées?

d) Supposant que ces spécificités sont toutes associées aux produits des gènes de la région K . S'il en est ainsi, comment pouvez-vous concilier ce fait avec celui que la région K de chaque haplotype code pour une molécule membranaire unique?

e) Les cellules d'une F1 (b x d) réagissent à la fois avec l'immunosérum b anti-d épuisé par des cellules k et avec l'immunosérum k anti-b absorbé avec des cellules d. Qu'indiquent ces résultats quant à l'expression des antigènes en question?

f) Les souris F1 (b x d) sont croisées avec des souris d. Les cellules de la moitié des backcross réagissent avec les deux immunosérums épuisés utilisés dans la question e), alors que les cellules des autres backcross réagissent avec l'immunosérum b anti-d seulement. Expliquez.

g) Un millier de backcross du premier type (dont les cellules réagissent avec les deux immunosérums épuisés) reçoivent des greffes de peau de souris F1 (b x d). Toutes les souris à l'exception d'une seule rejette la greffe. La souris exceptionnelle, la souris X, sera capable, plus tard, de rejeter une seconde greffe de F1 (b x d). Suggérer une explication de ces observations.

h) Proposer un moyen de mettre votre hypothèse à l'épreuve.

Question n° 2

On suppose que les cellules T qui migrent du thymus vers la périphérie ont été sélectionnées sur l'affinité du récepteur à l'antigène, à savoir: faible affinité du récepteur pour les molécules du soi du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et haute affinité du récepteur pour ces molécules lorsqu'elles sont associées à des antigènes étrangers.

Par le passé, des expériences ont clairement mis en évidence la non réponse des cellules de moelle osseuse de souris chimériques obtenues après greffe de moelle osseuse vis à vis des molécules du CMH portées par cette moelle. Une telle non réponse peut être expliquée de deux manières différentes. La première postule qu'il existerait des cellules T suppressives capables de bloquer les clones réagissant contre les molécules du soi, la deuxième propose l'existence d'un mécanisme de délétion clonale des cellules auto-réactives.

Dans le travail qui est présenté ci-dessus (P. Marrack, Cell, 1988, 53, 627) les auteurs, à l'aide de l'anticorps monoclonal KJ23 qui reconnaît la région variable VB17a du récepteur à l'antigène des cellules T, vont essayer de trancher entre les différentes hypothèses présentées ci-dessus. Il est rappelé que cette région variable présente une forte réactivité aux molécules I-E de classe II du CMH.

Dans le Tableau n° 1 sont présentées les caractéristiques (CMH et récepteur à l'antigène des cellules T) de différentes lignées de souris, d'hybrides F1 obtenues à l'aide de ces lignées, de backcross et de chimères. Ces dernières ont été obtenues en greffant des cellules de moelle osseuse F1 dans différents receveurs irradiés.

Tableau n° 1

| Lignées de souris | Expression de I-E sur les cellules de moelle osseuse | Expression de I-E sur les autres types cellulaires a) | Genotype des T pour V β 17a | Expression de V β 17a sur les T périphériques |
|-------------------|--|---|-----------------------------------|---|
| 1 A | + | + | - | - |
| 2 B | - | - | + | + |
| 3 C | - | - | - | - |
| 4 D | + | + | - | - |
| 5 (AxB)F1 | + | + | + | - |
| 6 (AxB)F1xC | - | - | + | + |
| 7 (AxB)F1xC | + | + | + | - |
| 8 (AxB)F1→C | + | - | + | - |
| 9 (AxB)F1→D | + | + | + | - |

a) sur tous les types cellulaires, y compris l'épithélium thymique.

Question n° 1A:

Commentez les différentes lignées de ce tableau (1 à 9) du point de vue de l'expression de cette région variable des récepteurs T et des molécules de classe II du CMH.

Question n° 1B:

Les chimères 8 et 9 présentent une absence d'expression identique de V β 17a à la surface des cellules T périphériques. Quelles conclusions peut-on en tirer sur le rôle des cellules de moelle osseuse dans la délétion clonale.

→ "le thymus se sert à rien"
 → la mo intervient.

Un épithélium thymique exprimant des molécules du CMH (classe I et II) est déplété en cellules T, en macrophage et en leurs précurseurs, il peut être greffé chez un receveur allogénique sans entraîner son rejet. Cependant, les cellules T du receveur qui ont repeuplé ce thymus ne seront pas tolérante aux molécules du CMH de l'épithélium thymique du donneur. Cette absence de tolérance est testé en utilisant le système des cellules $V\beta 17a^+$ en tant que cellules I-E réactives.

Dans le tableau n° 2 sont rapportés les résultats concernant des animaux I-E⁻ thymectomisés (TX), reconstitués par de la moelle osseuse (MO). Certains reçoivent des greffes de thymus (TH) syngéniques ou semi-allogéniques.

irradié, lavé.

Tableau n° 2

| Lignée de souris | Expression de I-E sur : | | Expression de $V\beta 17a$ sur les thymocytes: | |
|----------------------|-------------------------|--------------------------|--|----------|
| | Epithélium thymique | Autres types cellulaires | Mature | Immature |
| B | - | - | + | + |
| (AxB)F1 | + | + | - | + |
| B(TX,MO) | thymus absent | - | + | + |
| B(TX,MO)+(TH)B | - | - | + | + |
| B(TX,MO)+(TH)(AxB)F1 | + | - | + | + |

*Δ 9d IE
↓ thymus*

Question n° 2A:

L'analyse de ce tableau peut-elle aider à conclure sur l'importance de l'épithélium thymique dans l'induction de tolérance.

→ épith thymique n'intervient pas → c'est MO

Question n° 2B:

Peut-on définir un stade de maturation des thymocytes pour cette acquisition de tolérance.

*→ Thymus en permanence recolonisé par f r.o.
↳ Δ.*