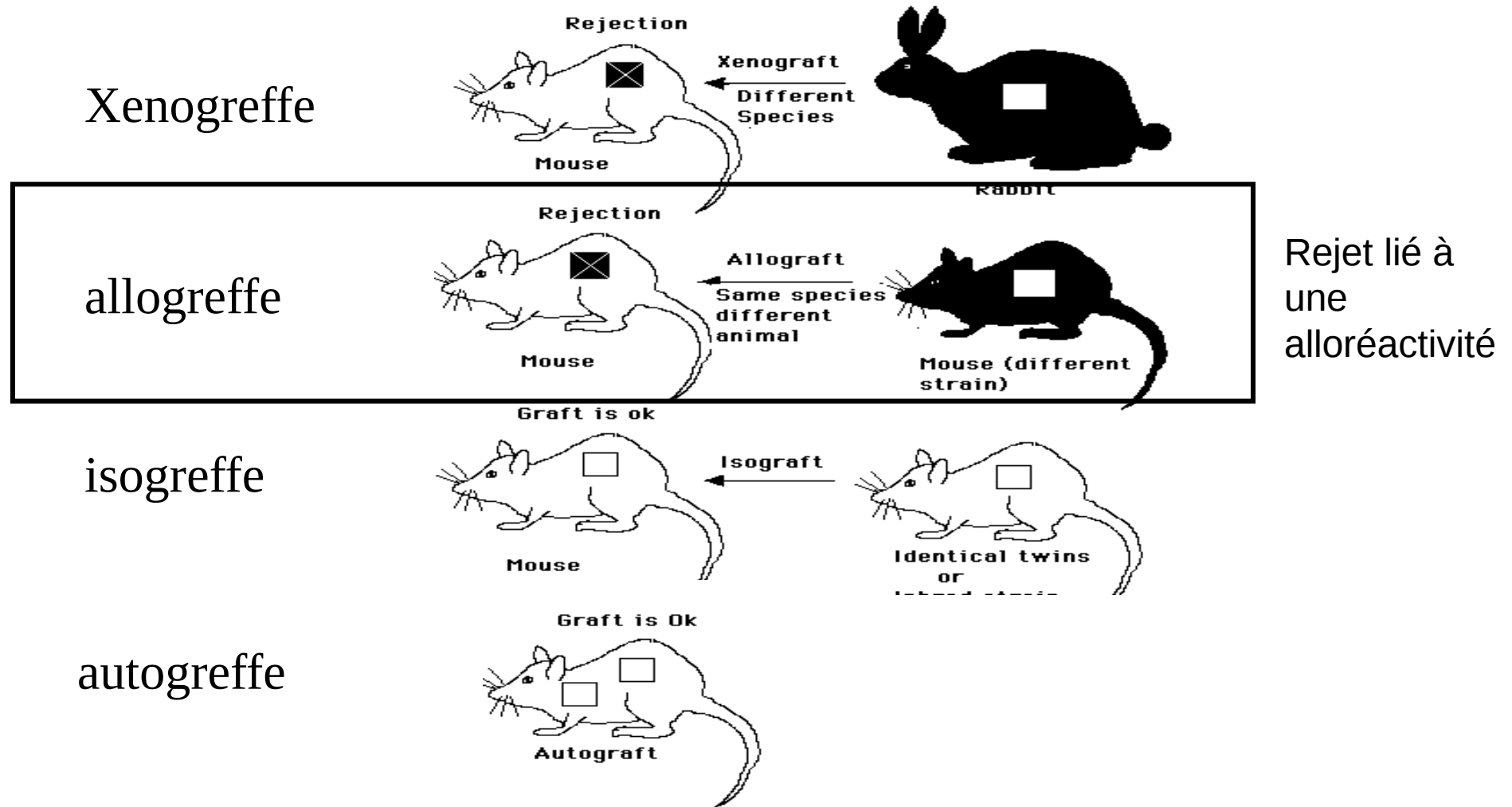
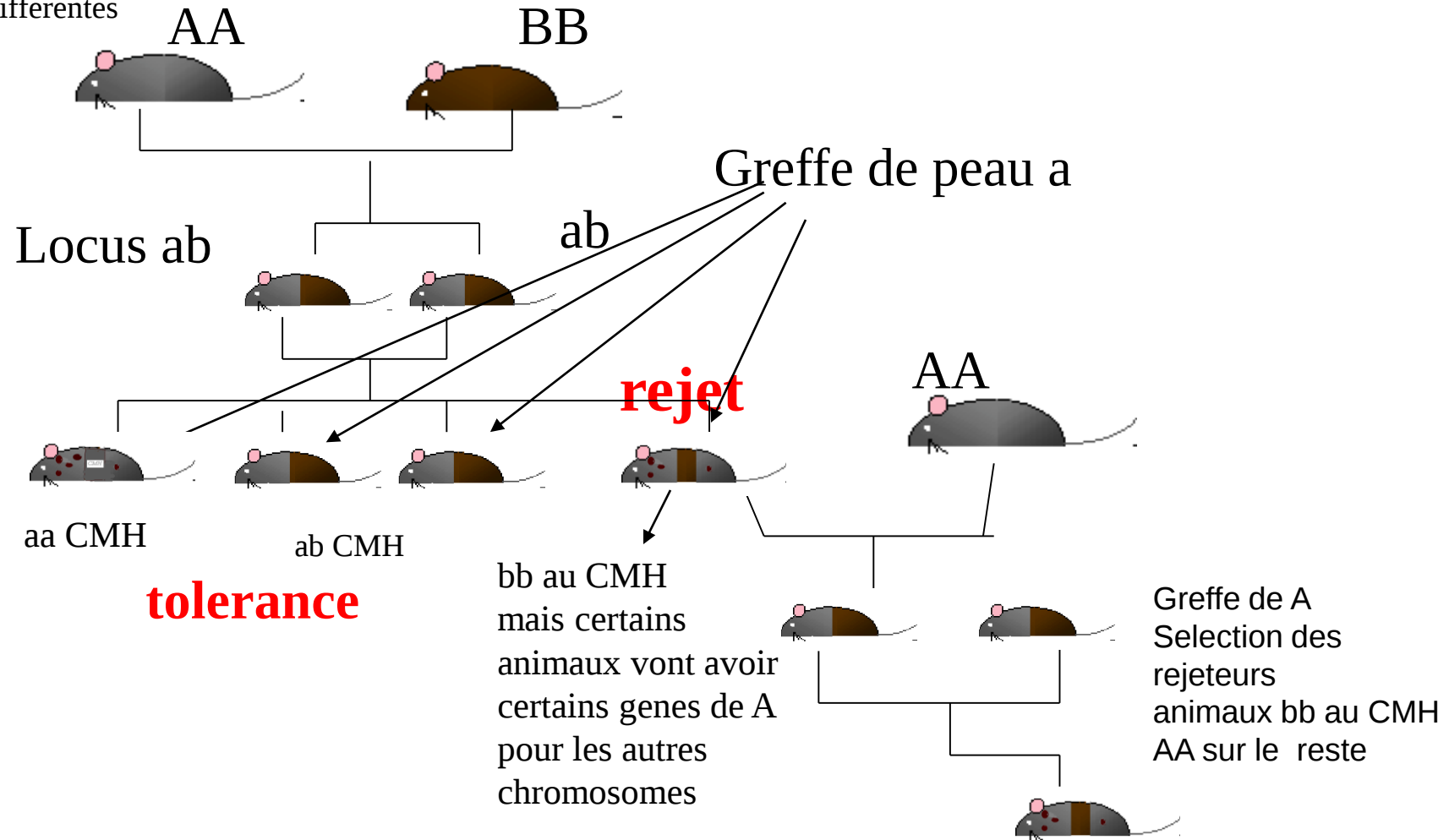


Les différents types de greffes : la notion d'alogénique



Animaux congéniques pour le CMH

2 lignées homozygotes inbred
différentes

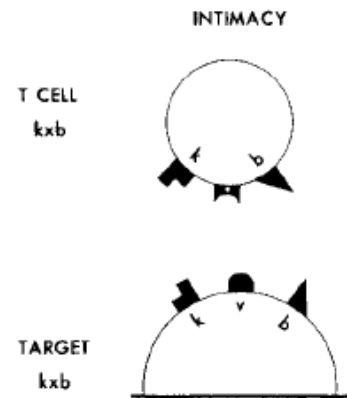


Animaux fond génétique AA mais homozygotes bb au CMH

2 modèles reconnaissance de

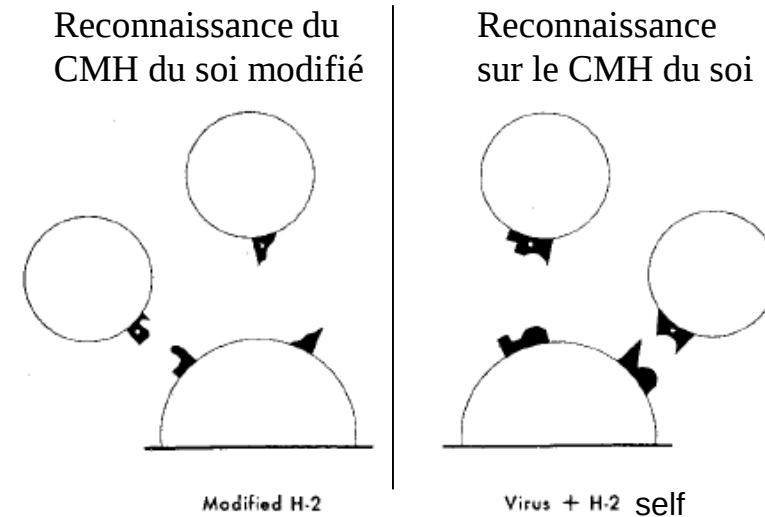
Reconnaissance indépendante du soi et du virus

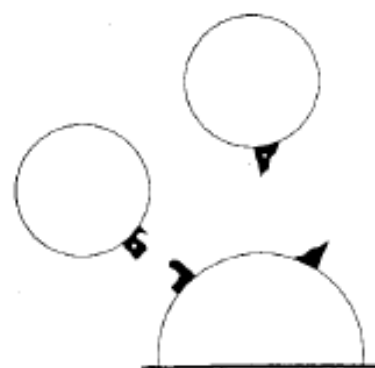
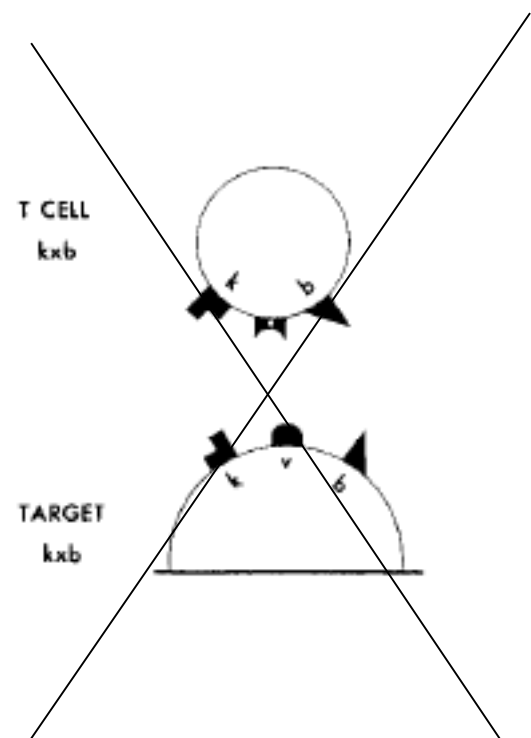
l'Ag viral exprimé surface **aux côtés** du CMH du soi et reconnaissance des CMH du soi par des structures de reconnaissance spécifiques présentes sur les LT



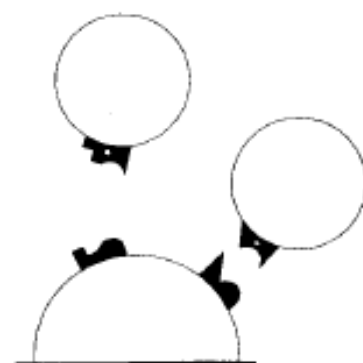
Ce modèle ne permet d'expliquer les résultats ci dessus

Reconnaissance associative Soi+virus





Modified H-2



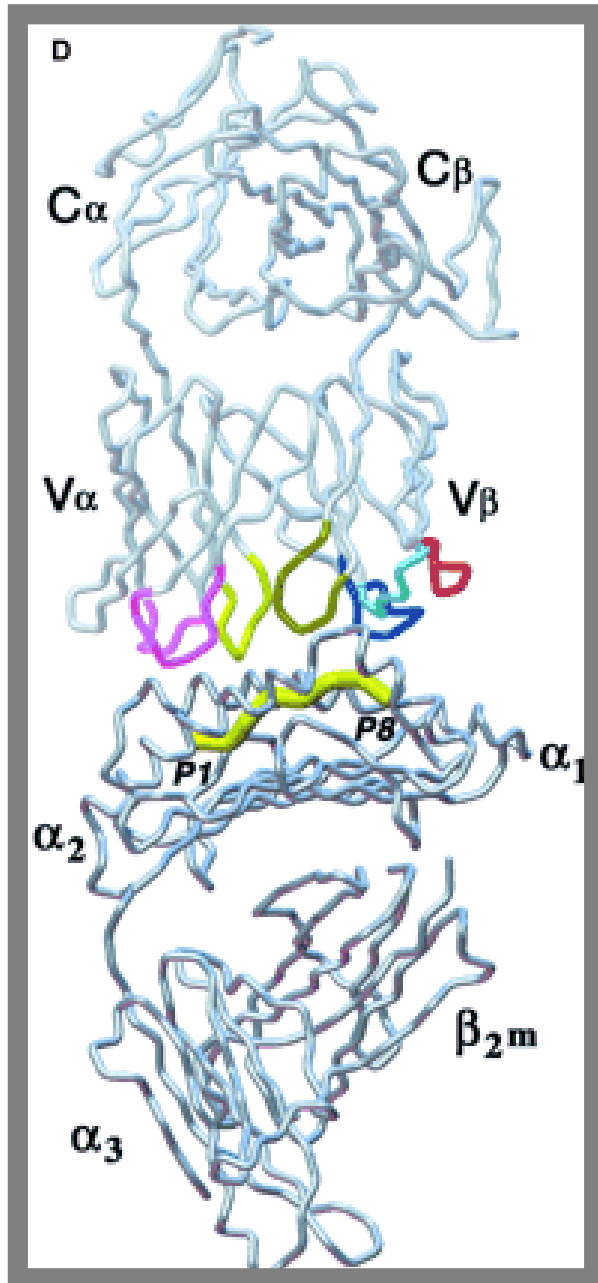
Virus + H-2

Zinkernagel, R.M., and P.C. Doherty. Nobel 1996



Reconnaissance des Aps par les LT

- ZINKERNAGEL & DOHERTY



Reconnaissance par le TCR

Présentation d'un peptide sur CMH

« restriction au CMH »

Reconnaître une diversité de peptides
par des TCR de structures différentes
= répertoire

Existe des cellules qui reconnaissent une multitude d'Ags en même temps que des molécules du soi polymorphes et qui exercent une cytotoxicité

Il faut donc

une structure qui présente les 2 motifs simultanément aux cellules répondeuses

En l'absence de thymus => profond déficit immunitaire

pas de réponse cytotoxique

pas de production d'Ig en réponse à une stimulation par des Ag protéiques

Le « non-soi » allogénique : définition en transplantation

tout **motif** antigénique exprimé par des cellules du donneur de greffe mais pas par les tissus du receveur

- soit l'Ag est totalement absent chez le receveur
- soit l'Ag présente une structure différente entre les 2 individus (polymorphisme)

Alloréactivité

Activation du système immunitaire d'un individu par des **motifs moléculaires « allogéniques »**

Cette activation cellulaire peut être étudiée in vitro
Par la cytotoxicité médiée par les lymphocytes (CML)
et la culture mixte leucocytaire (MLR)

Cette activation cellulaire s'exprime in vivo par
le rejet de greffe d'organe

Quelles cellules du SI?

découverte du CMH

Le phénomène de rejet a permis de découvrir le CMH
D'en décrire la diversité

DECOUVERTE des ANTIGENES D'HISTOCOMPATIBILITE (Prix Nobel 1980)

1916 little rejet des tumeurs

1936 Gorer, Rejet des tumeurs greffées entre lignées différentes ,
comme d'ailleurs les greffes de tissu sain (greffe de peau).

1948-1950 . G. Snell Description des gènes (Complex génique H-2) codant pour les antigènes d'histocompatibilité,
molécules présentes à la surface des cellules cibles des rejets. Constitution de lignées de souris congéniques .

1952-1958 J. Dausset Des sérums de sujets polytransfusés agglutinent les leucocytes de certains individus
et pas les autres . Description du HLA.

1972 B. Benacerraf, Mc Devitt Description de gènes de réponse immune (lignées fortes/faibles répondeuses)
vis à vis de peptides antigéniques.

1974. Zinkernagel & Doherty : Restriction au CMH (nature) virus choriomeningite

1985 Unanue & babbitt les classe II presentent des peptides

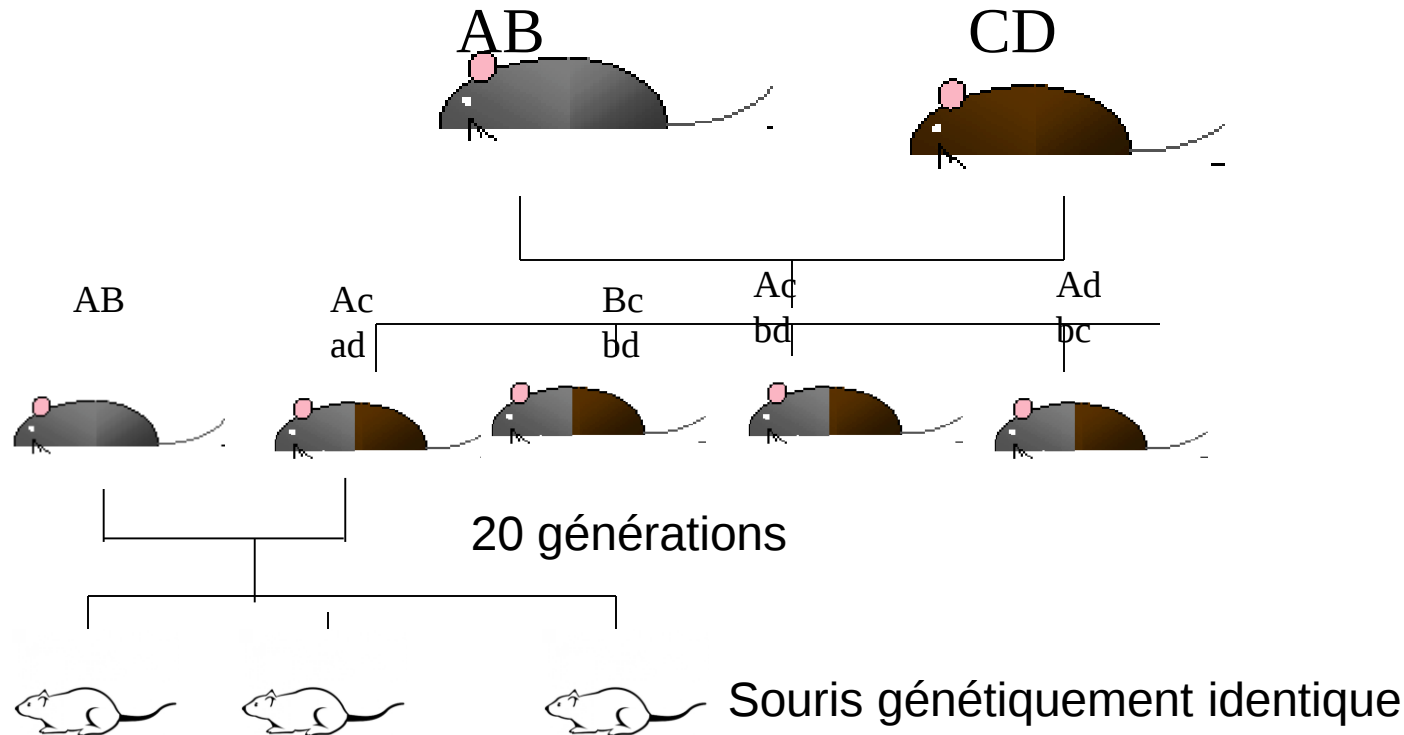
1987 Bjorkman & wiley: cristallographie de HLA A2

souches de souris “ inbred”

Definition :

homozygote dans l'ensemble de leur genome et chaque souris est génétiquement identique à l'autre.

obtention: croisement entre frères et soeurs fixe en homozygotie 1 Locus sur 8 à chaque génération. Après 20 générations tout le génome est homozygote excepté le Y



Les lois de la transplantation entre lignées de souris homozygotes

Greffes entre animaux d'une même lignée homozygote et génétiquement identique: **tolérance**

Greffes allogéniques entre 2 lignées indépendantes: **rejet** (en 8 à 10 jours)

Grefe Parent homozygote aa → F1 ab : **tolerance**

F1 ab → parent homozygote aa : **rejet**

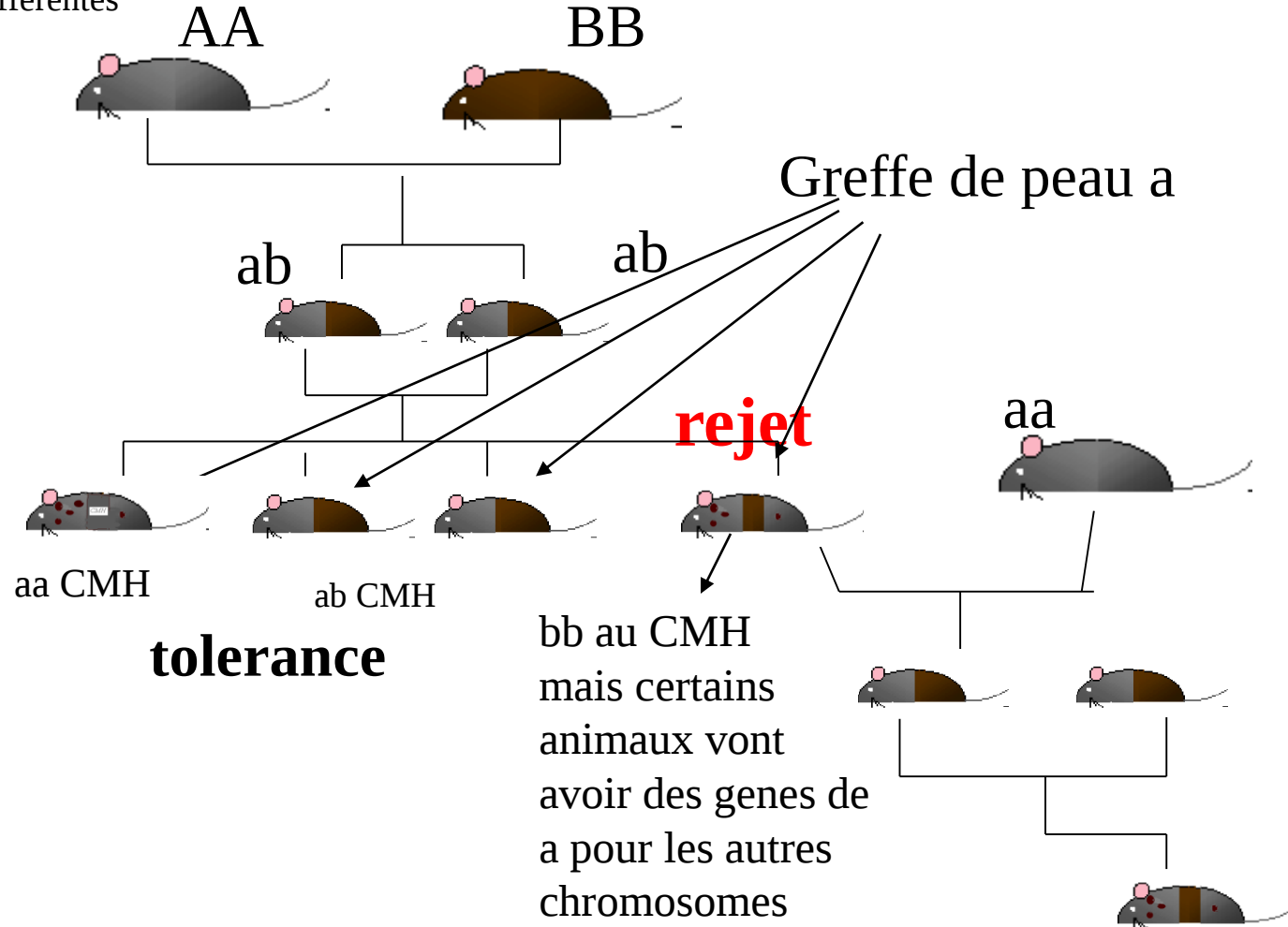
Les greffes de F2 dans F1 **tolérance**

Une deuxième greffe du même donneur : rejet accéléré (5 à 6 jours),

Le rejet ou l'acceptation est contrôlé par des gènes situés sur un même chromosome possiblement dans un même locus

Animaux congéniques pour le CMH

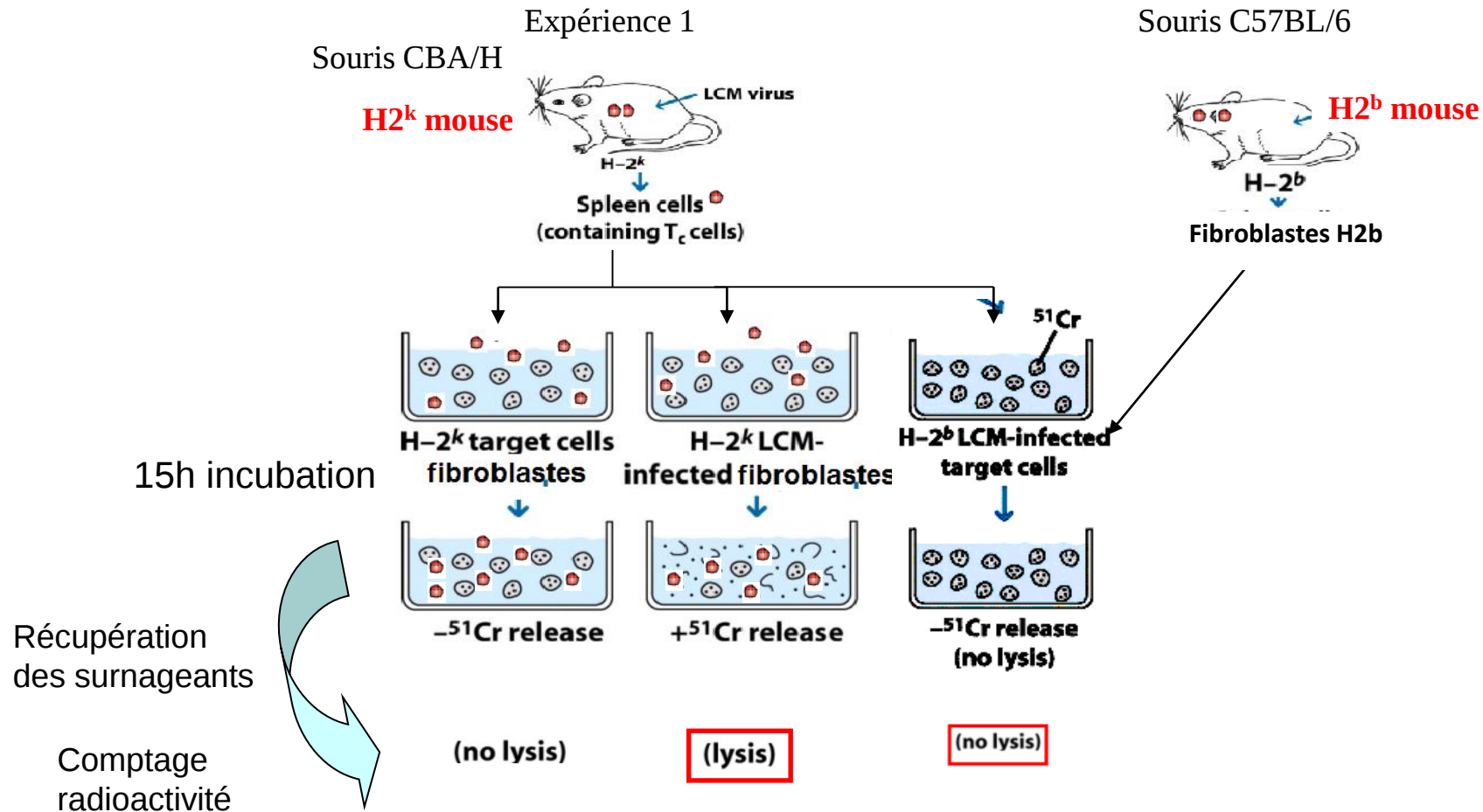
2 lignées homozygotes
différentes



Permet d'étudier le rôle des Ag autres
que le CMH dans le rejet

Animaux fond génétique AA mais homozygotes bb au locus du « CMH »

Rappel sur la « restriction » de la reconnaissance antigénique



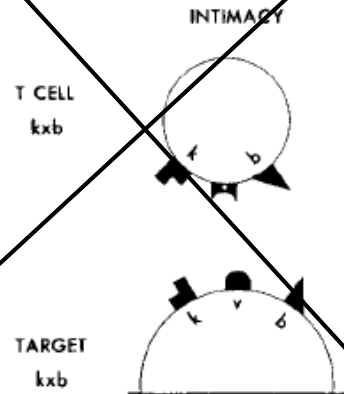
=reconnaissance des LT nécessite des **motifs moléculaires en commun** entre la cible et l'effecteur présensibilisé
Pour développer la cytotoxicité contre le virus = la reconnaissance antigénique **est restreinte par ces motifs qui appartiennent Au soi. Ces motifs ont été appelés CMH ultérieurement**

Et ces motifs sont polymorphes au sein de l'espèce puisque les souris CBA/H et C57BL/6 n'ont pas ces motifs en commun

Rappel des 2 modèles reconnaissance Ag

Reconnaissance indépendante du soi et du virus

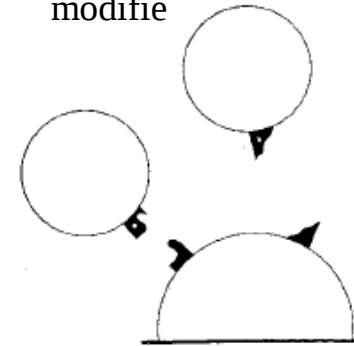
l'Ag viral exprimé surface **aux cotés** du « CMH » du soi et reconnaissance des « CMH » du soi par des structures de reconnaissance spécifiques présentes sur les LT



Ce modèle ne permet d'expliquer les résultats ci dessus

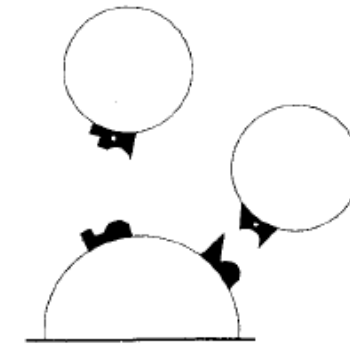
Reconnaissance associative Soi+virus

Reconnaissance du
« CMH » du soi
modifié



Modified H-2

Reconnaissance
sur le « CMH » du soi

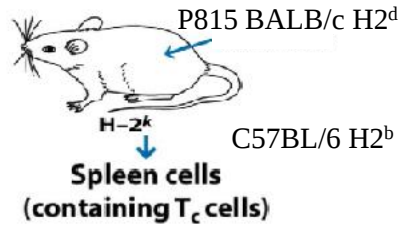


Virus + H-2 self

**Lors de la cytotoxicité, la reconnaissance des Ag viraux
Est associative soi+Ag viral
=restreinte par des motifs du soi**

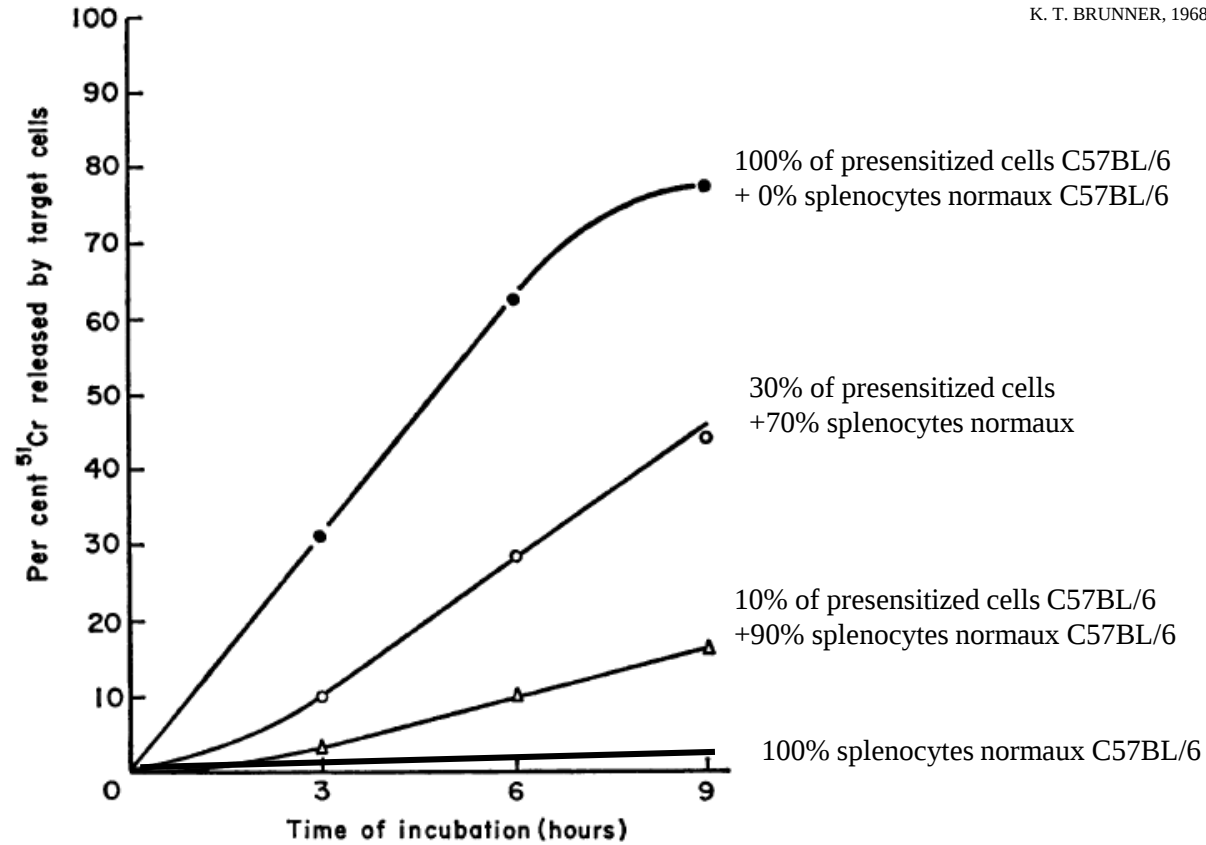
Test de cytotoxicité par des splénocytes d'animaux immunisés in vivo (C57BL/6 H2^b) contre des tumeurs allogéniques (P815 H2^d) puis testés in vitro contre des cellules P815

K. T. BRUNNER, 1968 Immunology 14 181



Cytotoxicité
médiation cellulaire
Cible in vitro P815

FIG. 1. Allogeneic target cell lysis by immune lymphoid cells. Mastocytoma cells at a concentration of $1 \times 10^7/\text{ml}$ were incubated for 3, 6 and 9 hours with constant numbers (1×10^7) of lymphocytes containing 10, 30 or 100 per cent « presensitized » cells and 90, 70 or 0 per cent normal cells. Lysis was determined by measuring specific release of label by the target cells. *, 100 per cent sensitive lymphocytes; 0 30 per cent; A, 10 per cent.



(par des expériences du type précédent avec LCMV splénocyte H2^b cible H2^d

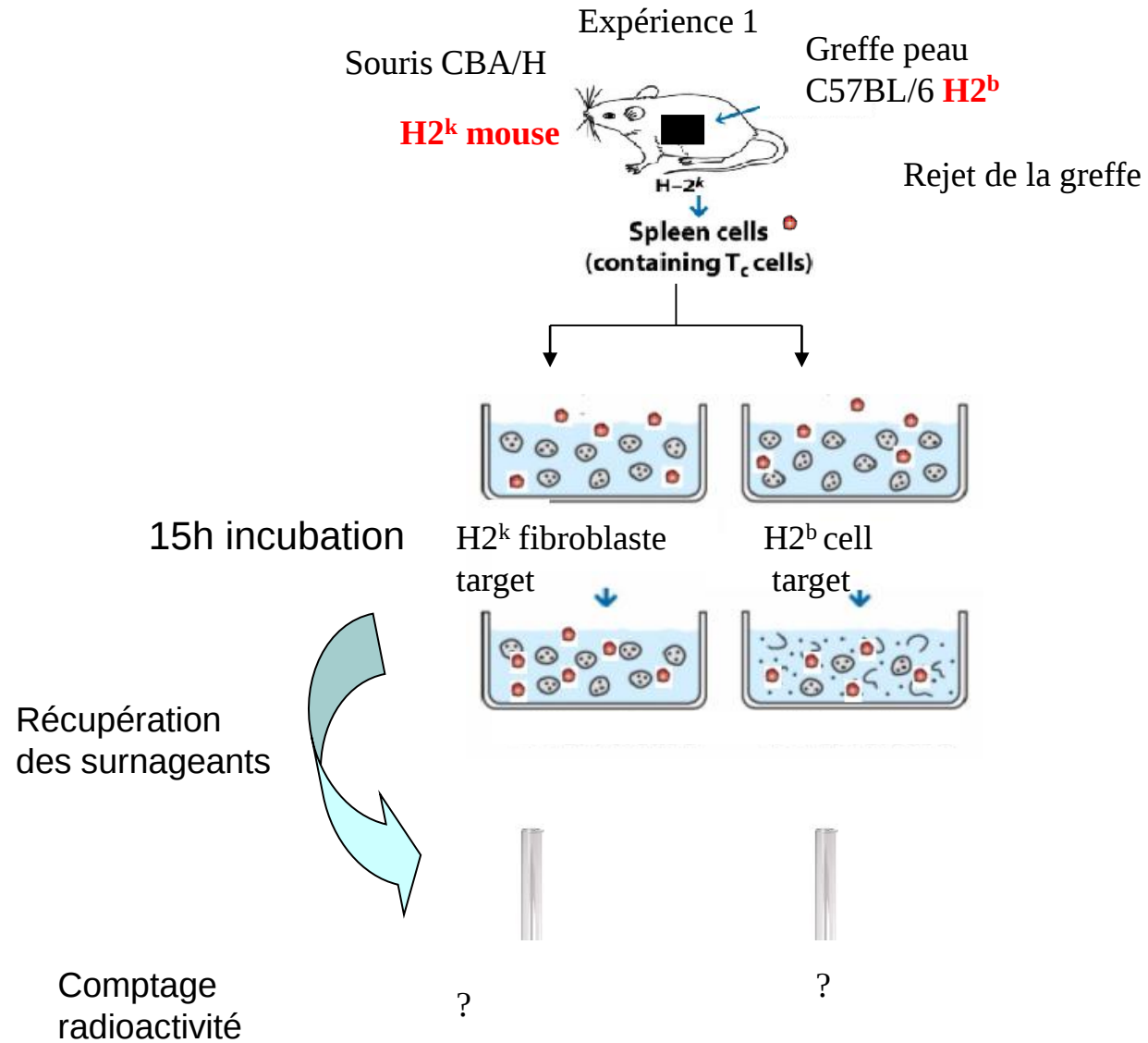
on montre que les splénocytes H2b ne lysent pas les cibles H2d infectées par LCMV

=>La tumeur P815 et les splénocytes deux lignées BALB/c et C57BL/6 n'ont pas les motifs en commun décrits précédemment.

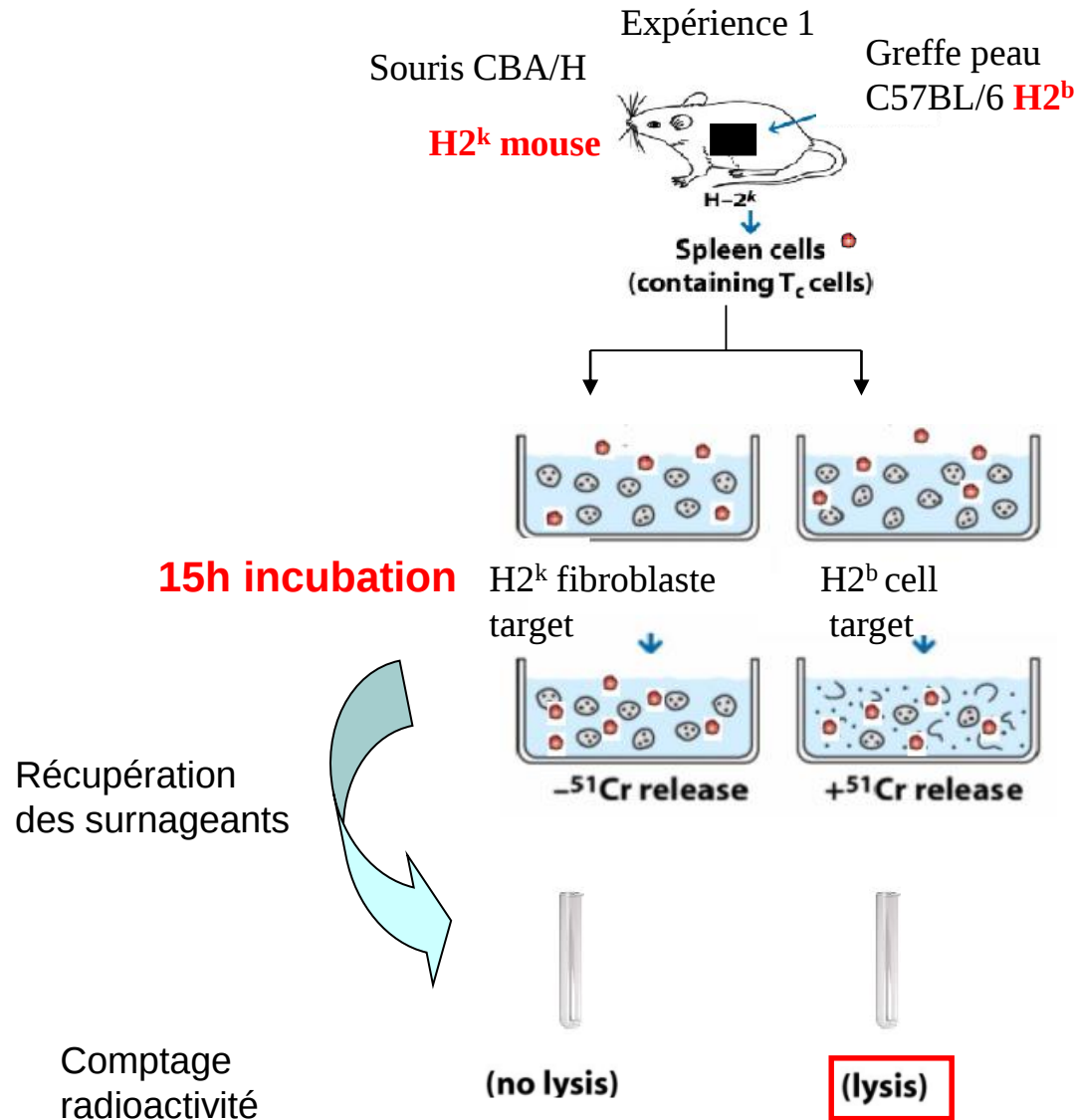
Et pourtant il y a lyse de la tumeur P815 H2^d par les splénocytes H2^b!!!!!!

La restriction ne s'applique pas dans ce contexte de tumeur allogénique

Découverte d'une caractéristique du rejet de greffe: absence de restriction comme pour les tumeurs P815



Découverte d'une caractéristique du rejet de greffe: absence de restriction comme pour les tumeurs P815

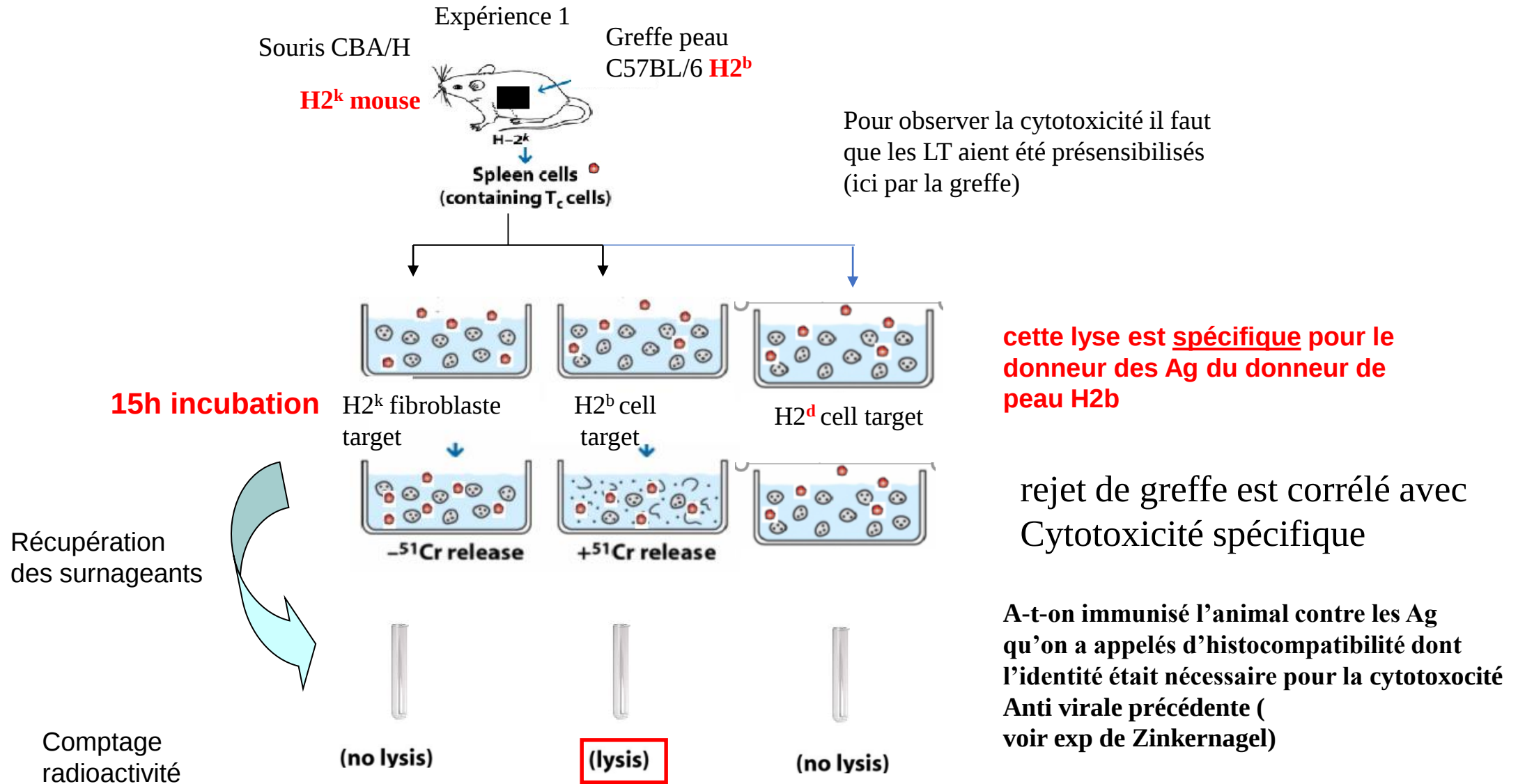


Pour observer la cytotoxicité il faut que les LT aient été présensibilisés (ici par la greffe)

dans la situation où la cible fibroblaste et les LT effecteurs présensibilisés **n'ont pas les Ag en commun qui étaient nécessaires pour la lyse virale** il peut tout de même y avoir lyse de la cible allogénique

=activation cytotoxique des splénocytes présensibilisés par des Ag allogéniques ne nécessite pas une cible du soi qui étaient nécessaires dans l'activation par les Ag viraux vue précédemment
On dit qu'elle est non restreinte par des Ag du soi (**une caractéristique de l'alloréactivité**)

Découverte d'une caractéristique du rejet de greffe: reconnaissance spécifique de certains Ag



=activation cytotoxique des splénocytes présensibilisés par des Ag allogéniques ne nécessite pas une cible du « soi » qui étaient nécessaires dans l'activation par les Ag viraux précédemment. On dit que la reconnaissance est non restreinte par des Ag du soi **(une caractéristique de l'alloréactivité) et est une réponse spécifique d'Ag**

3 Hypothèses pour expliquer ces caractéristiques de la cytotoxicité allospécifique par rapport à la cytotoxicité déclenchée par les Ag viraux vue précédemment

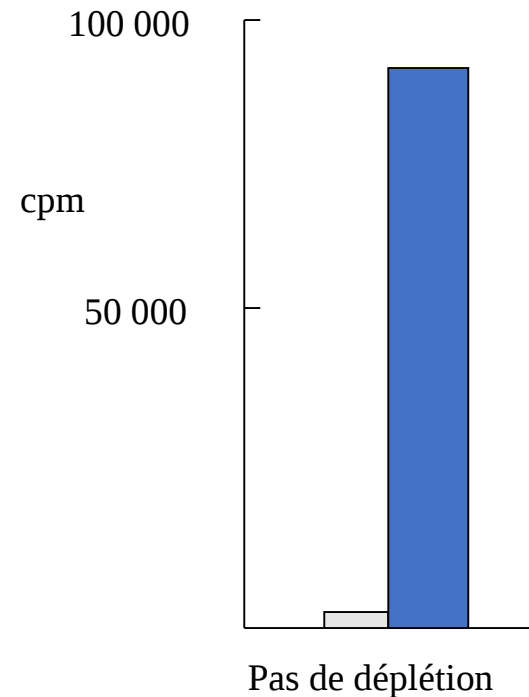
1 les cellules effectrices sont totalement différentes

2 certaines des cellules effectrices de la cytotoxicité allogénique non restreinte et de la cytotoxicité virale restreinte au soi **sont de la même famille mais ce sont les motifs moléculaires reconnus**

2.1-qui sont **totale**ment différents

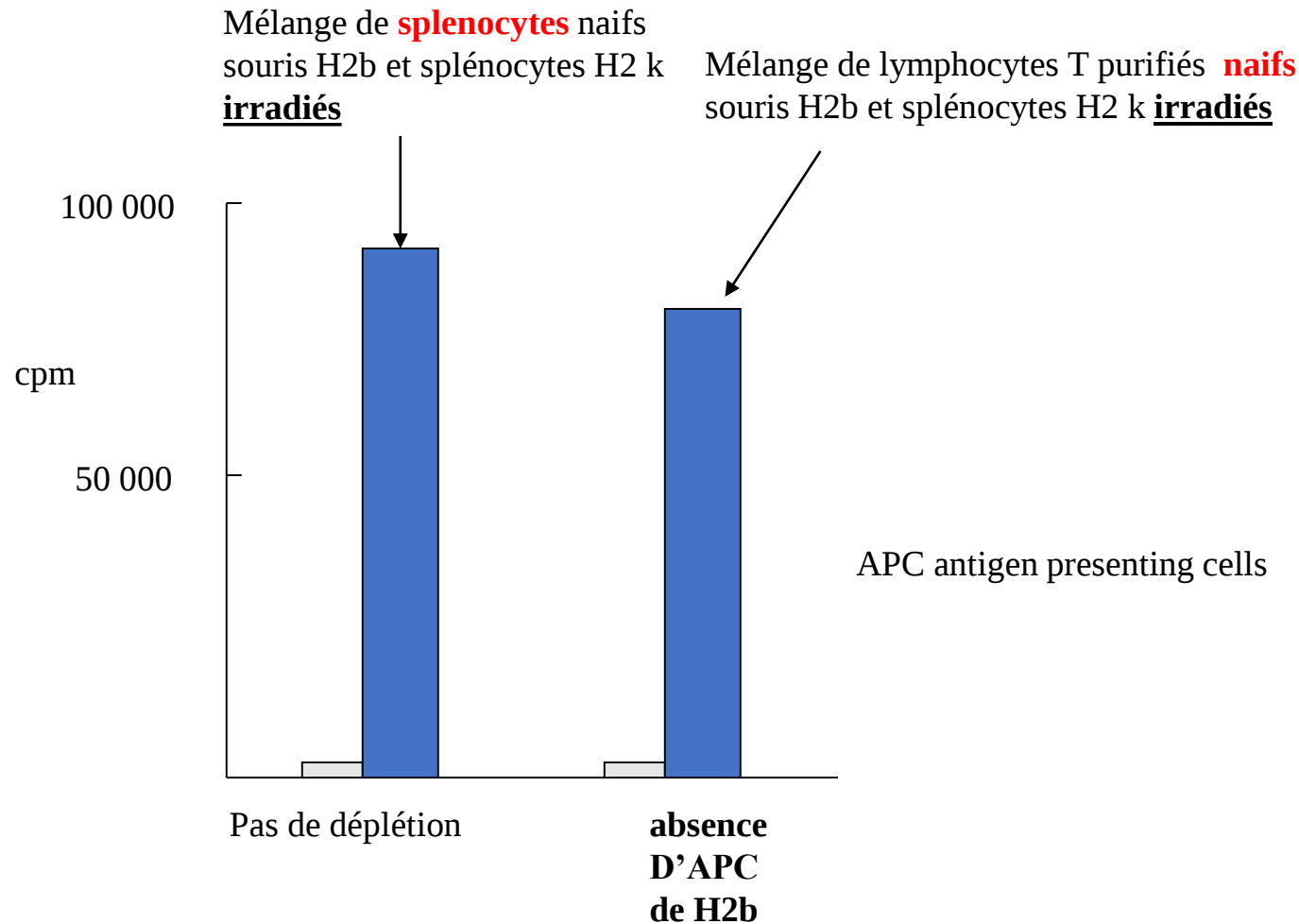
2.2- qui sont **communs au moins en partie mais alors il y a un paradoxe qu'il faudra résoudre ++++++**

**Un autre aspect de l'activation allogénique en dehors de la cytotoxicité:
la prolifération des splénocytes naifs explorée in vitro**
Puissante prolifération des lymphocytes
sans présensibilisation nécessaire



Splénocytes H2k avec des splénocytes H2b irradiés

Autre aspect de l'activation allogénique en dehors de la cytotoxicité:
la **prolifération** des splénocytes naifs explorée in vitro
Puissante prolifération des lymphocytes
sans présensibilisation nécessaire
et sans restriction au “CMH” du soi comme pour la cytotoxicité



Nous avons donc

une cytotoxicité allospécifique non restreinte au soi

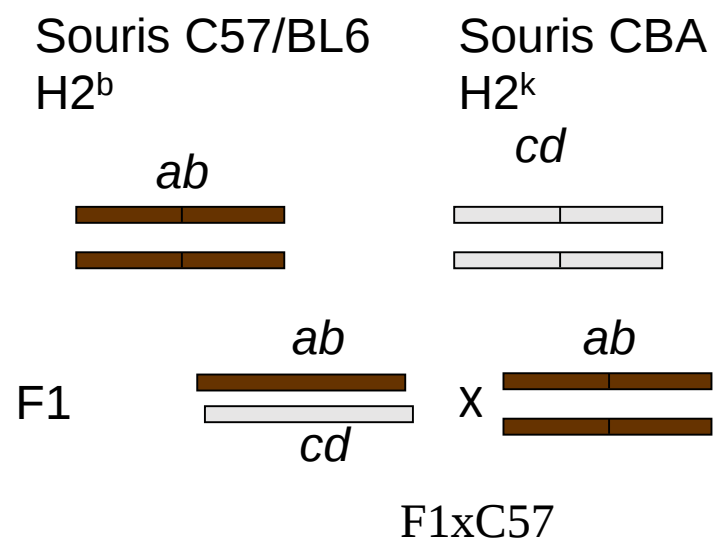
et une prolifération cellulaire allogénique très puissante et aussi non restreinte au soi

Est-ce qu'on met en évidence 2 propriétés de l'alloréactivité supportées par différents mécanismes

Ou n'est ce qu'une prolifération des cellules cytotoxiques

Bases expérimentales qui ont fait suspecter l'existence
de 2 classes de CMH

Sélection recombinant

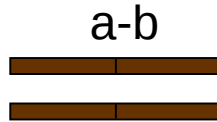


Appelons « *ab* » le locus qui contrôle le rejet chez les animaux H2^b et « *cd* » celui qui contrôle le rejet chez les animaux H2^k

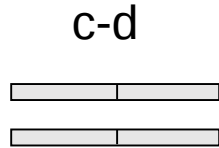
	les animaux qui Rejettent peau k	les animaux qui Acceptent k
Cytotox Anti k	+	-

Sélection recombinant

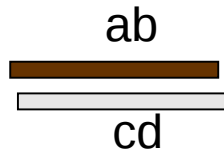
Souris C57/BL6
H2b



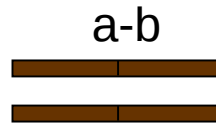
Souris CBA
H2k



F1



x



F1xC57

	les animaux qui Rejettent peau k	les animaux qui Acceptent k
Cytotox Anti k	+	-

locus

$\frac{ab}{ab}$

$\frac{ab}{cd}$

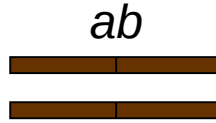


Tout va bien:

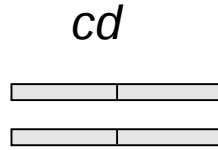
il y a une corrélation entre rejet et cytotoxicité

Sélection recombinant

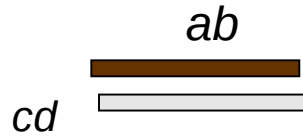
Souris C57/BL6
H2b



Souris CBA
H2k



F1



F1xC57

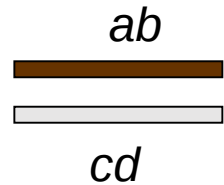
Des animaux
Rejettent peau k

Des animaux
Acceptent k

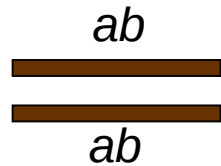
Cytotox Anti k in vitro

+

-



x



ab
ab

ab
cd

En théorie vous générez 3 groupes d'animaux

$$\frac{ab}{ab} \quad \frac{cd}{cd} \quad \frac{ab}{cd}$$

F1xF1 plusieurs générations F'

F'xC57/BL6

Rejette k

+

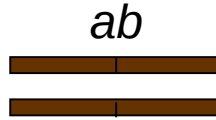
Rejette k

-

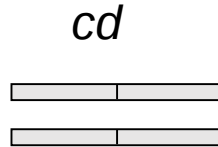
Comment
Expliquer
Certains animaux
Rejettent la greffe k
Et ne développent
Pas de cytotoxicité
Anti k in vitro

Sélection recombinant

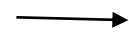
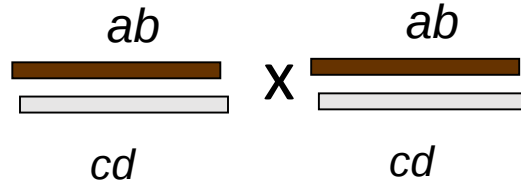
Souris C57/BL6
H2b



Souris CBA
H2k



F1



F1xF1 plusieurs générations F'

En théorie à la fin vous générez 3 groupes d'animaux

$\frac{ab}{ab}$



Rejet
Peau *cd*

$\frac{cd}{cd}$ $\frac{ab}{cd}$



Accepte
la peau *cd*

Sélection des rejeteurs F'

F'x C57/BL6 *ab*

Rejette k

Rejette k

+

-

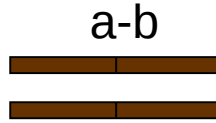
Cytotoxicité
Anti k

Ca va mal !!! Il y a **décorrelation** entre rejet et cytotoxicité

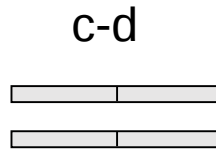
Comment Expliquer que Certains animaux Rejetent la greffe k
mais ne développent Pas de cytotoxicité Anti k

Sélection recombinant

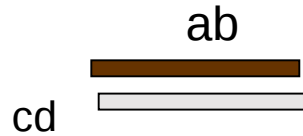
Souris C57/BL6
H2b



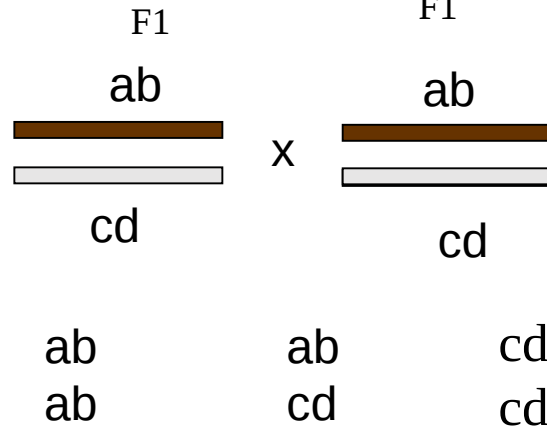
Souris CBA
H2k



F1



F1

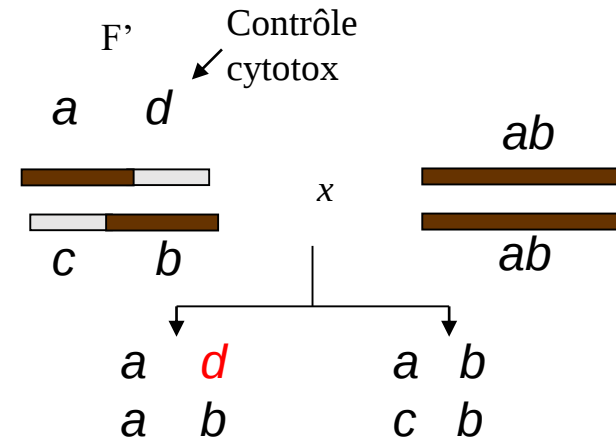


ad
ab

F1xF1 plusieurs générations

F'xC57

**Hypothèse il existe 1 locus qui contrôle la cytotoxicité
indépendamment du rejet**
Recombinaison meiose



Rejet de k
Cytotox anti k neg

Rejet de k
Cytotox anti k positive

Base expérimentales qui ont fait suspecter l'existence de 2 classes de CMH

Il existe au moins deux loci sur le même chromosome qui contrôlent et coordonnent la réponse immunitaire allogénique de rejet

la cytotoxicité est impliquée dans le rejet mais n'est pas nécessaire
Le rejet n'est pas **que** de la cytotoxicité il y a **au moins un autre mécanisme**

est ce que la prolifération mise en évidence dans les expériences de MLR ne serait pas un de ces autres mécanismes indépendants de la cytotoxicité qui serait aussi un support du rejet ?

Est-ce qu'il y aurait un locus qui contrôle la cytotoxicité et un autre qui contrôlerait la puissante prolifération allogéniques non restreinte des cellules naïves ?

Caractéristiques de l'alloréactivité

- **pas de présensibilisation** nécessaire pour observer la réponse proliférative
 - très puissante réponse in vivo (**rejet de greffe**) et in vitro
 - **non nécessairement restreinte au MHC du soi**
-
- Exploration in vitro par MLR et CML

Caractéristiques de l'alloréactivité T

- les **Ag du CMH allogéniques** sont les principales molécules responsables du phénomène d'alloréactivité mais d'autres Ag sont impliqués (Ag mineurs)
- Cette réponse alloréactive induit la production **d'anticorps anti CMH allogéniques in vivo**
- Les lymphocytes T CD4 et CD8 et les anticorps anti CMH sont les principaux effecteurs du rejet
- Les Ag du CMH allogéniques peuvent être reconnus directement par les LT allogéniques

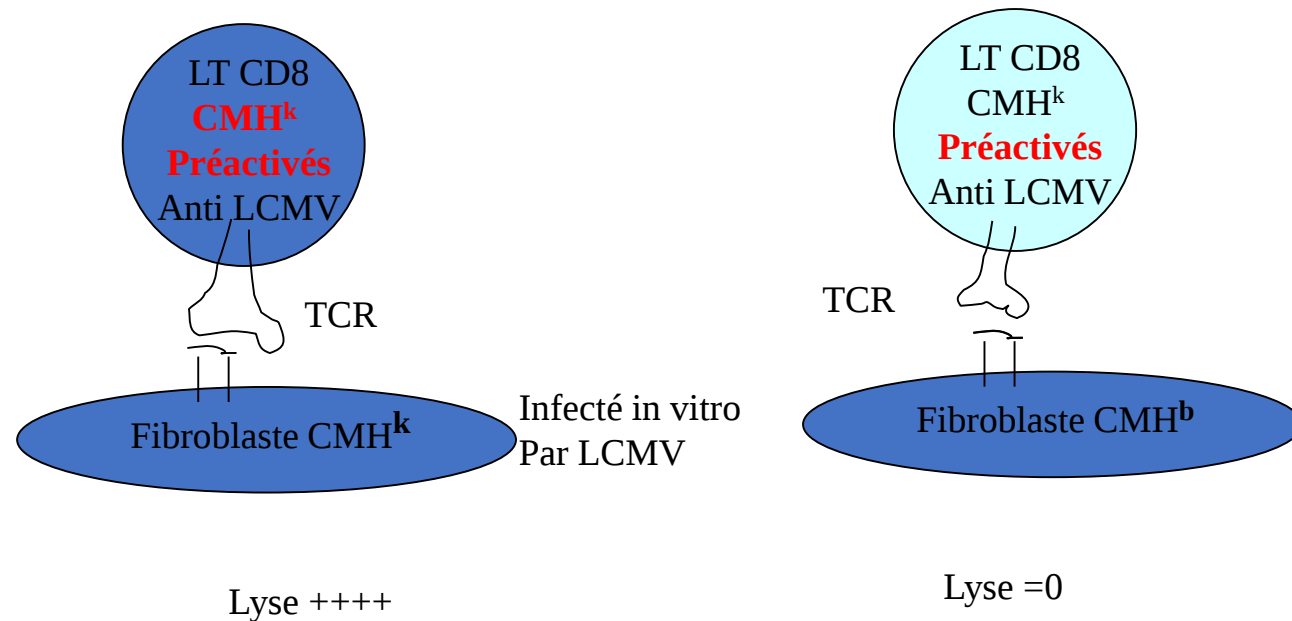
- Premières propriétés historiquement associées au CMH: ALLOREACTIVITE

rejet de greffe
synthèse d'anticorps
GvHD
CTL in vitro
MLR in vitro

**- fonctions reconnues secondairement :
RECONNAISSANCE DES Ag par les LT**

présentation des Ag et restriction au CMH
contrôle de la réponse immunitaire T (Ir gene)

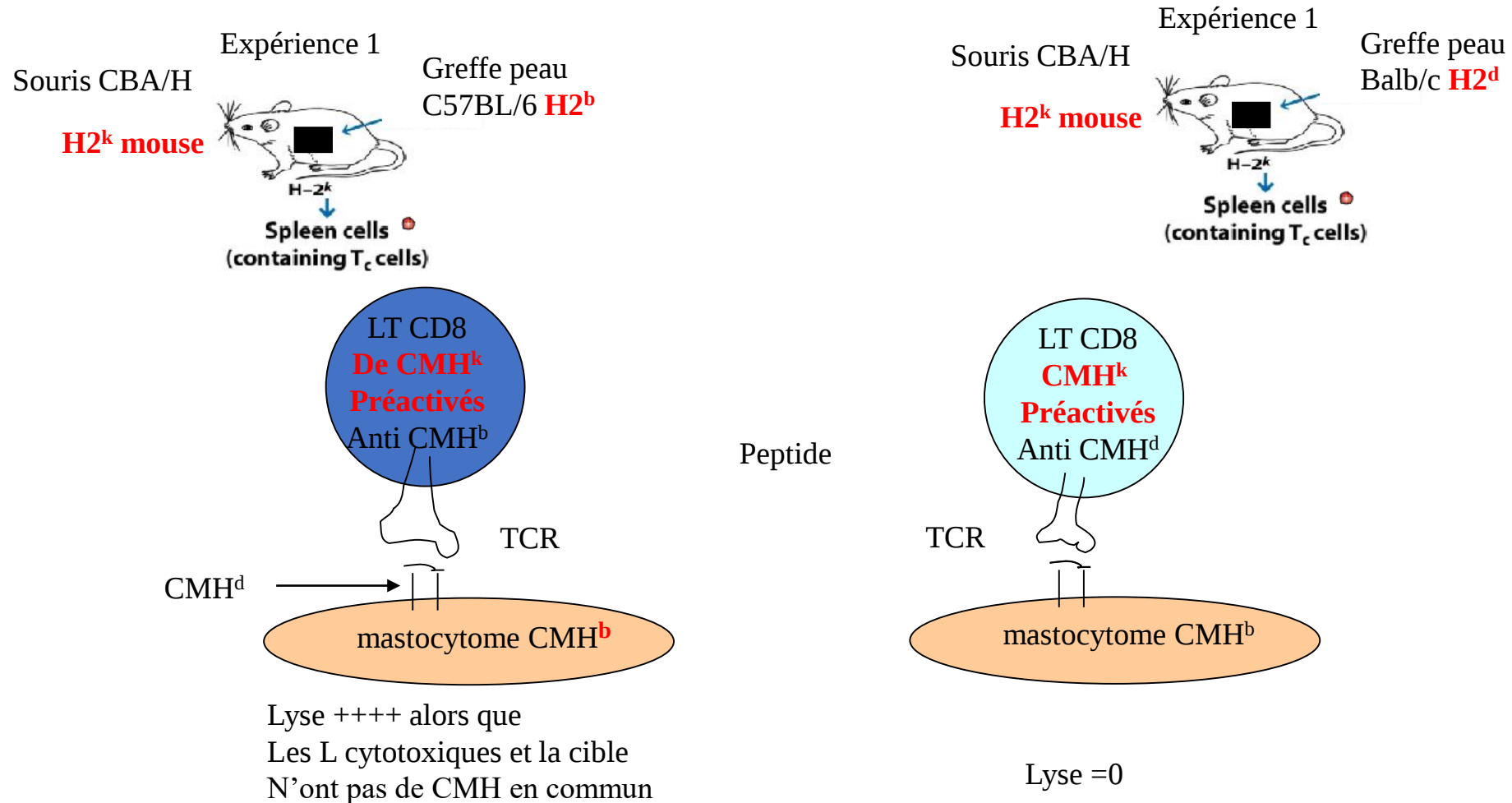
Reconnaissance T et Restriction au CMH



la cible et l'effecteur doivent avoir en commun au moins une molécule pour effectuer la lyse =cette molécule est le CMH
reconnaissance des Ag par les LT CD8 via le TCR est restreinte par le CMH

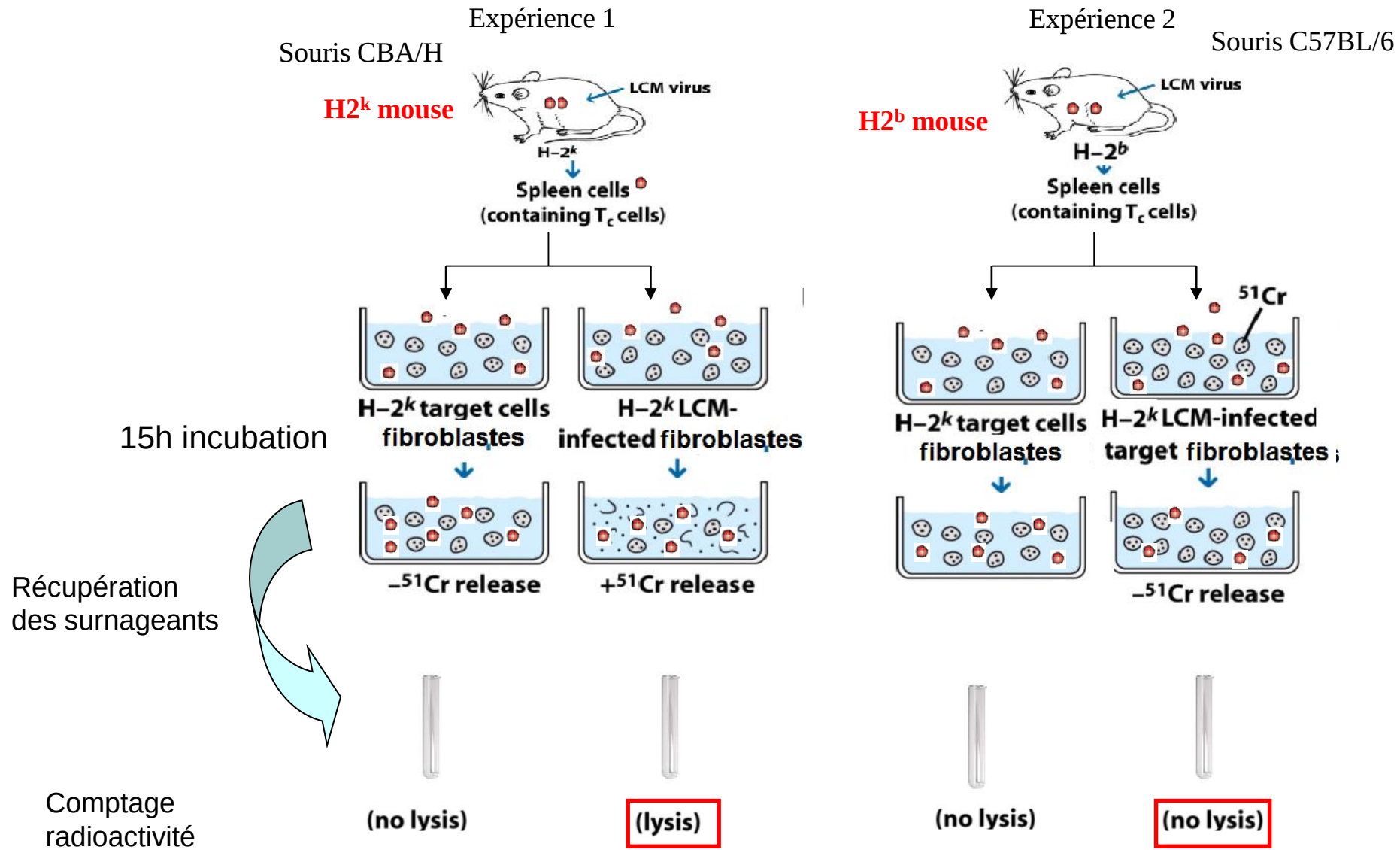
Reconnaissance T et alloréactivité

Absence de restriction au CMH du soi



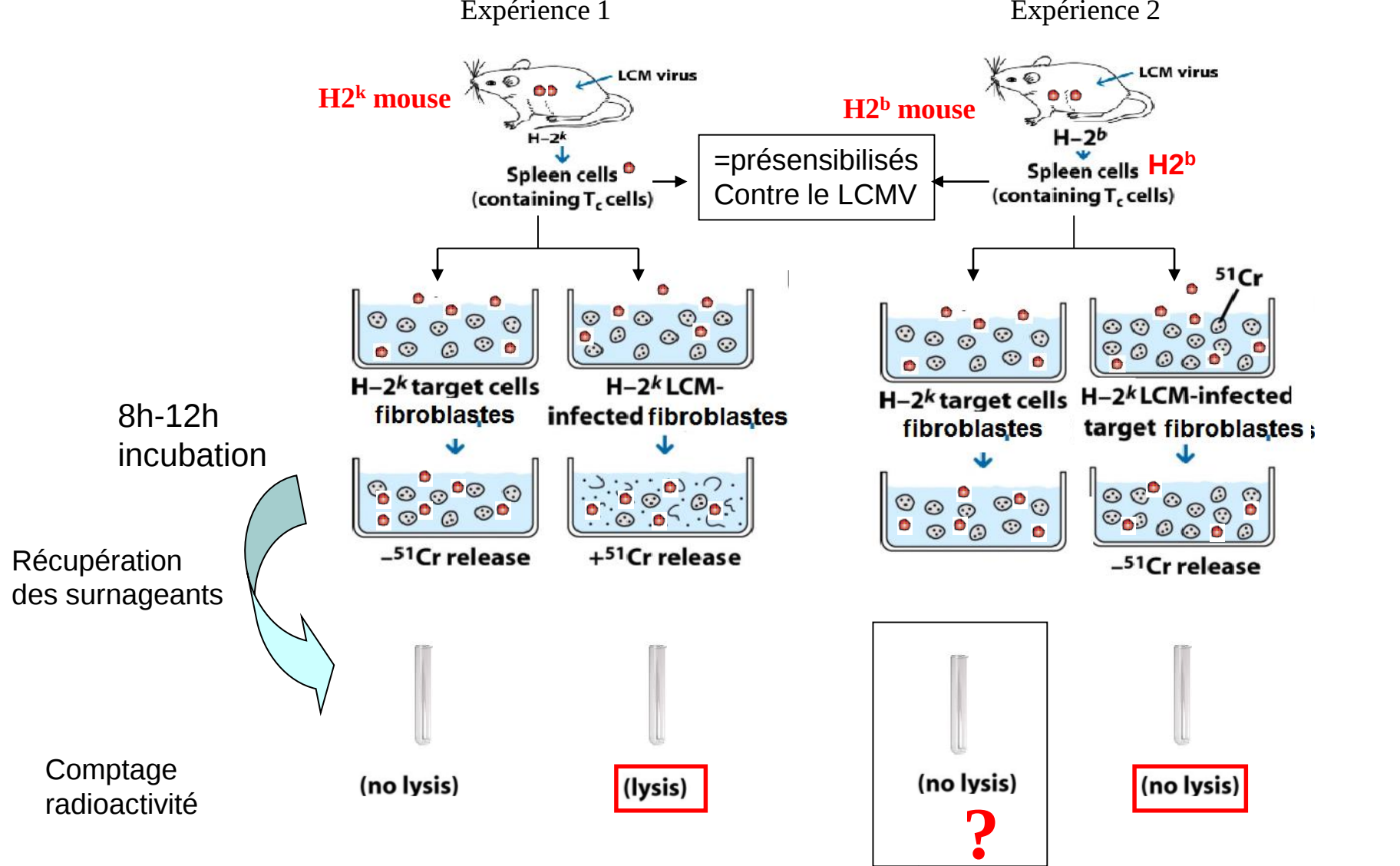
la cible et l'effecteur n'ont aucun CMH en commun (voir la diapo reconnaissance T et restriction)
et pourtant il y a lyse importante

**reconnaissance des Ag allogéniques cible de la lyse par les LT CD8 via leur TCR
n'est pas restreinte par le CMH**



La cible fibroblaste et le LT effecteur doivent avoir du CMH en commun pour que la lyse se produise

=reconnaissance des LT restreinte au CMH en commun



Dans l'exp 2, les fibroblastes et les splénocytes sont allogéniques (de CMH totalement différents) avec ce que je vous ai dit avant sur l'alloréactivité et ce que vous connaissez sur l'activation T CD8 comment expliquer l'absence de lyse?

Dans les splénocytes H2^b Il y a de nombreux LT CD8 capables de reconnaître H2^k
Exprimé par la cible et pourtant il n'y a pas de lyse????

Garder en mémoire:

Les cibles sont des fibroblastes et l'incubation des fibroblastes avec les LT est courte (12h)

L'animal donneur de cellules H2^b est naïf vis-à-vis de H2^k il n'a pas de LT CD4 ou CD8 mémoire **préactivés** anti H2^k
=> Son répertoire T est essentiellement constitué de LT naïfs vis-à-vis de H2^k

Fibroblaste H2^k n'ont pas les molécules de costimulation efficaces ni la cl II pour activer des LT CD4 **naïfs** H2^b
dans le délai court de l'expérience (15h)

Donc pas d'activation efficace des LT CD4 anti H2^k

Or Les CD8 naïfs pour se différencier en effecteurs cytotoxiques doivent être aidés par les CD4 activés

Donc pas de différenciation en T CD8 effecteur anti H2^k

Donc pas de lyse dans le délai court de l'expérience (15h)

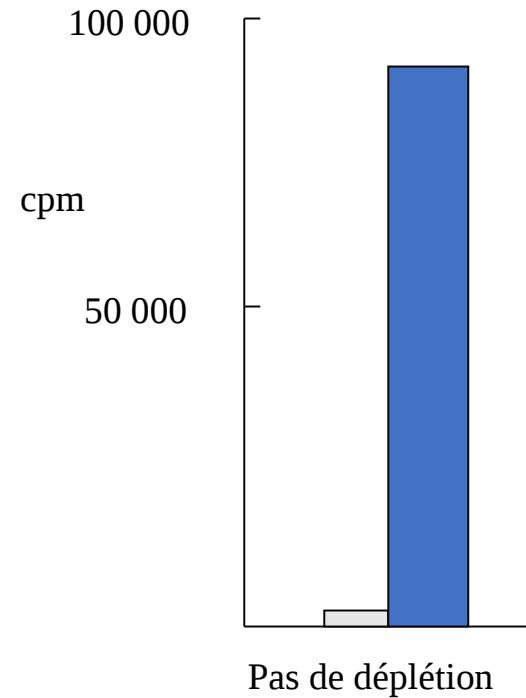
I- Alloréactivité des lymphocytes T

la capacité des **lymphocytes T** de **reconnaître** et de **s'activer face** à des cellules exprimant des complexes [peptide-CMH-**allogéniques**] qui **n'ont pas été rencontrés** au cours du développement thymique et qui est responsable de rejet de greffe plus ou moins sévère

caractéristiques de l'alloréactivité explorée in vitro

Puissante prolifération des lymphocytes

sans présensibilisation nécessaire



MLR MHC classe I et II disparates

Les antigènes responsables de
cette puissante réponse:

Le CMH

Complexe majeur d'histocompatibilité

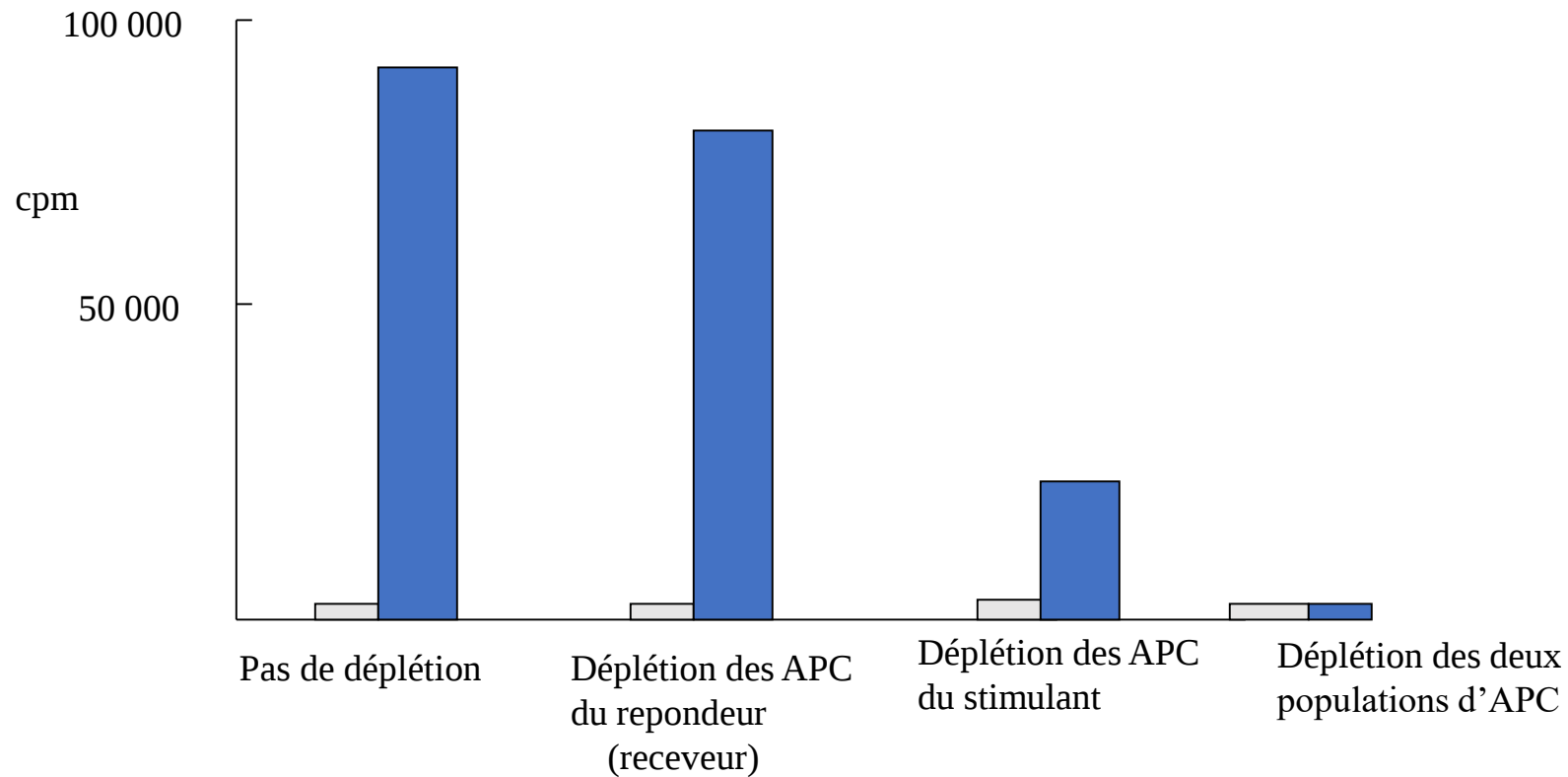
Protéines du Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) occupent une position centrale parmi ces alloantigènes

- ils sont **très polymorphes dans chaque espèce**,
- exprimés de manière **ubiquitaire** et très **accessibles à la surface** des cellules
- capables de provoquer une stimulation **polyclonale** **extrêmement diversifiée** des cellules T

caractéristiques de l'alloréactivité explorée in vitro

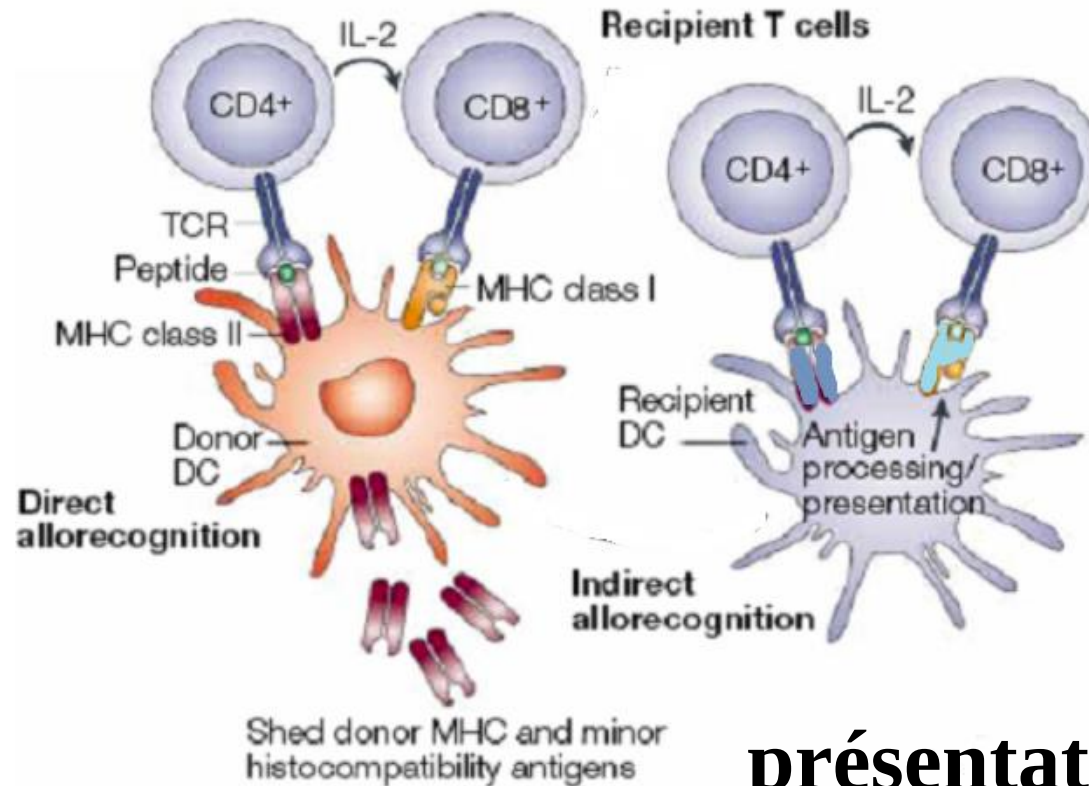
Puissante prolifération des lymphocytes

sans présensibilisation nécessaire
et sans restriction au CMH du soi



MLR MHC classe I et II disparates

**L'alloréactivité peut se faire de deux façons principales
= présentation directe et indirecte**



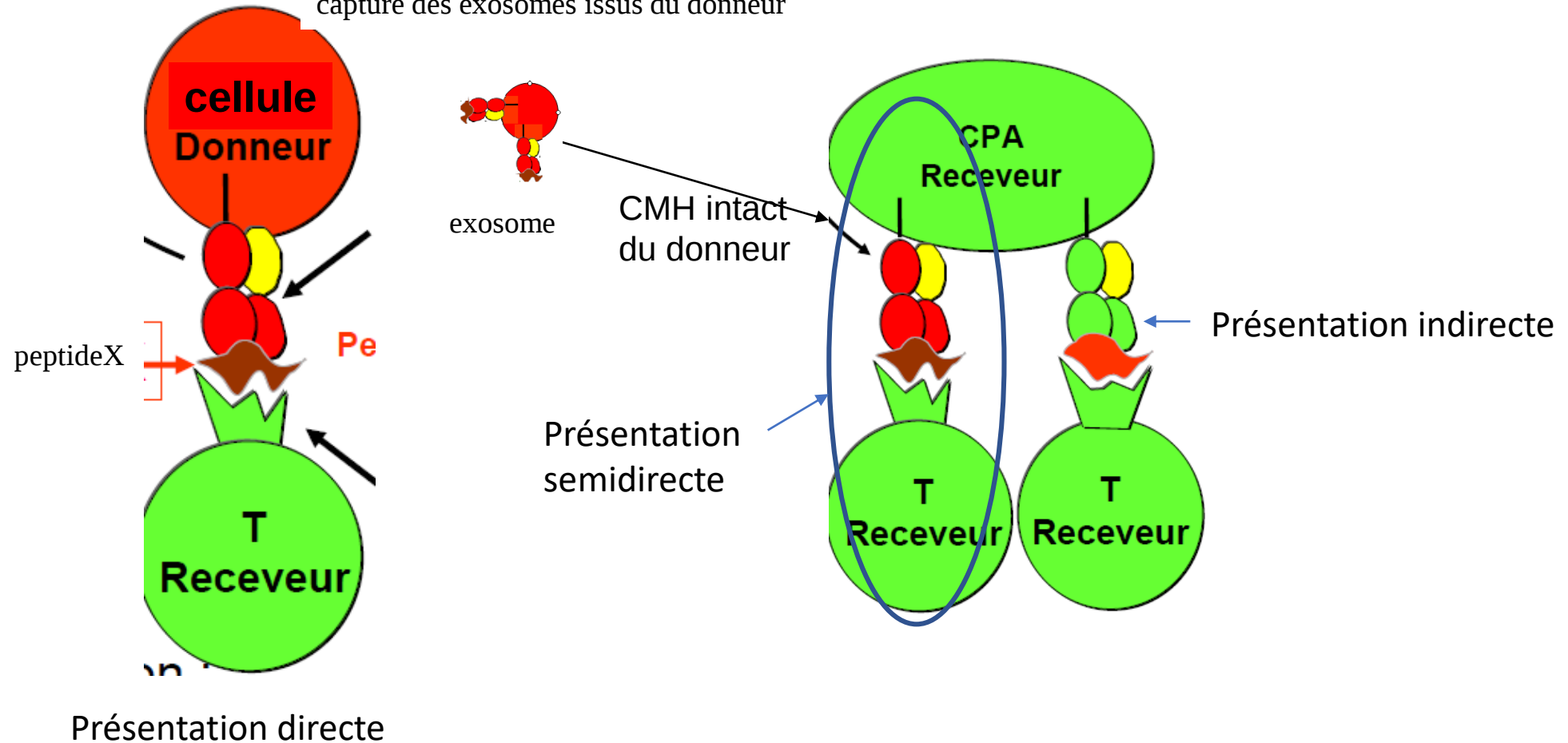
présentation directe
APC donneur

présentation indirecte
par HLA receveur
Sur APC receveur

Mais.... il existe une troisième voie «semi-directe »

Acquisition des Ag CMH du donneur Sous forme entière par les APC du receveur

Échange intercellulaire de fragment de membrane **Soit par Trogocytose** entre DC et cellules du donneur (échange par contact direct) ou capture des exosomes issus du donneur

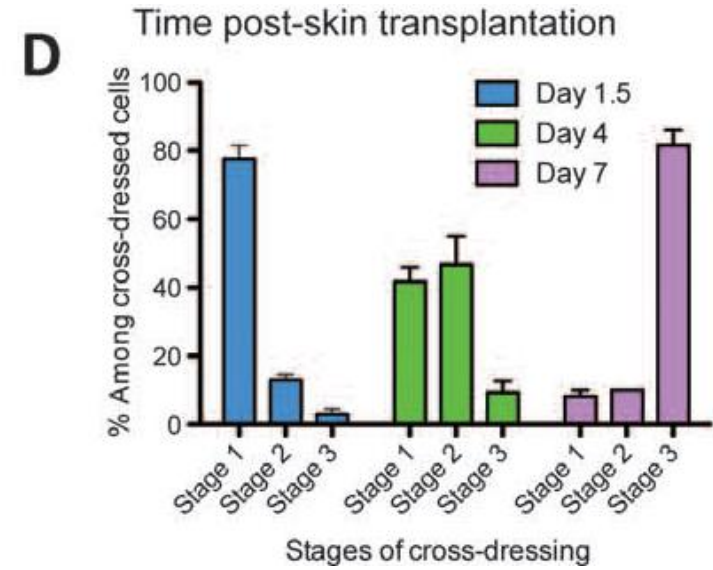
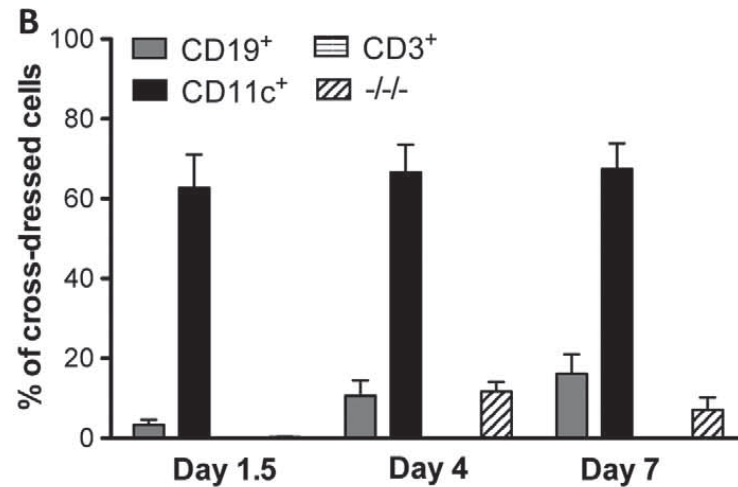
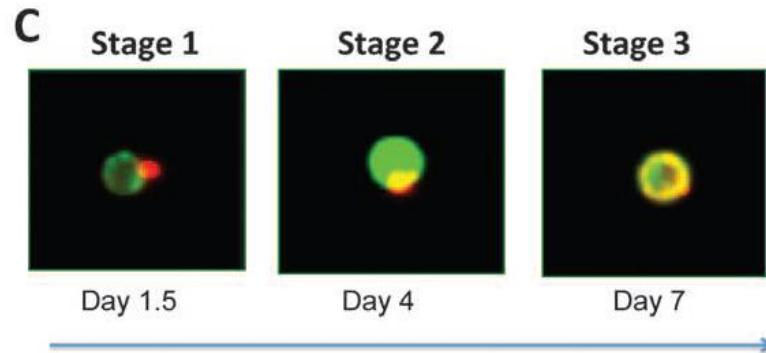


des APC du receveur expriment des HLA entiers du donneur

Greffe peau donneur H2^d receveur H2^b

ganglion

H2K^b vert H2K^d rouge



**Comment expliquer que les TCR endogènes reconnaissent
du MHC du non soi+peptide du donneur (les peptides peuvent
provenir de protéines conservées entre le donneur et le receveur
ou du HLA allogénique lui-même)?**

Comment expliquer qu'un individu HLA A2 ait dans son répertoire des TCR endogènes reconnaissant des complexes [HLA A3+peptide du donneur]?

Cela est en contradiction apparente avec le fait

Les TCR endogènes d'un individu ont été sélectionnés dans le thymus pour reconnaître des complexes [MHC du soi+peptide du nonsoi]

=>L'alloréactivité résulte d'une **reconnaissance croisée** (ou dégénérescence) des TCR qui lient normalement [MHC du soi+peptide du non-soi] sont aussi capables de réagir avec complexes [MHC non-soi+ peptide endogène aux cellules reconnues]

expliquer la grande **diversité de récepteurs T potentiellement alloréactifs**

Le CMH exerce une pression pour sélectionner le type de peptide d'une protéine du soi qu'il peut présenter (répertoire de peptides)

Exemple receveur HLA A2 et donneur A3

Une APC HLA A2 va présenter un peptide x issu d'une protéine X pour former
Un complexe px-MHC(A2)

alors qu'une APC HLA A3 va présenter un **autre peptide x'** issu aussi de X
pour former un complexe px'-MHC(A3) qui est **différent** de A2.

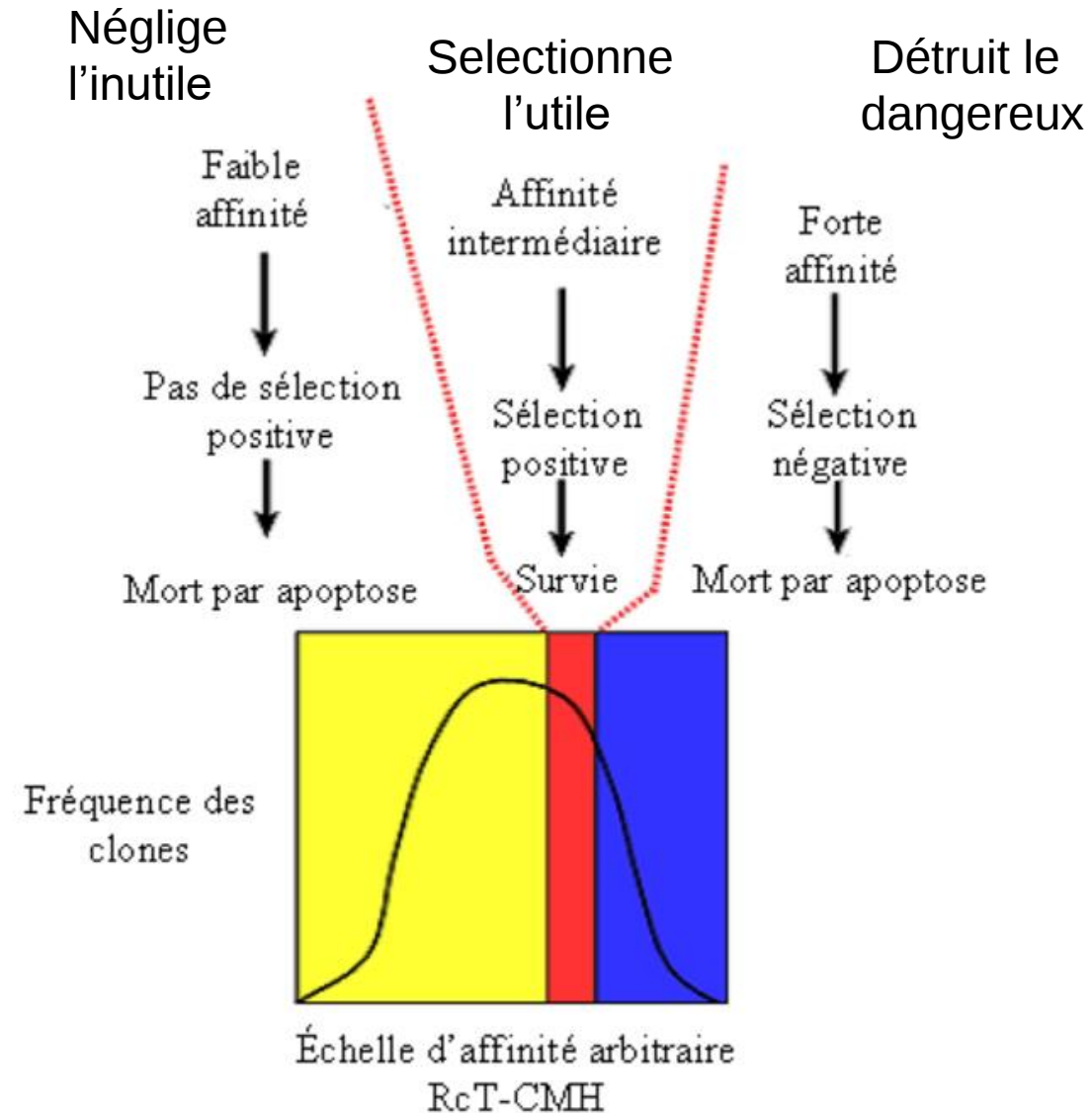
appliqué à toutes les protéines de l'individu HLA A3+ : X, Y, Z

Ceci représente, pour un receveur A2, une grande diversité potentielle de motifs étrangers présentés sur les APC A3 du donneur

=>Donc une seule différence au CMH conduit à une grande diversité de motifs antigéniques étrangers présentés au receveur

explique la grande **diversité de récepteurs T potentielle** pour une seule différence au CMH)

Sélection thymique des LT basé sur affinité et force du signal TCR:
Le thymus Néglige l'inutile, sélectionne l'utile & Détruit le dangereux

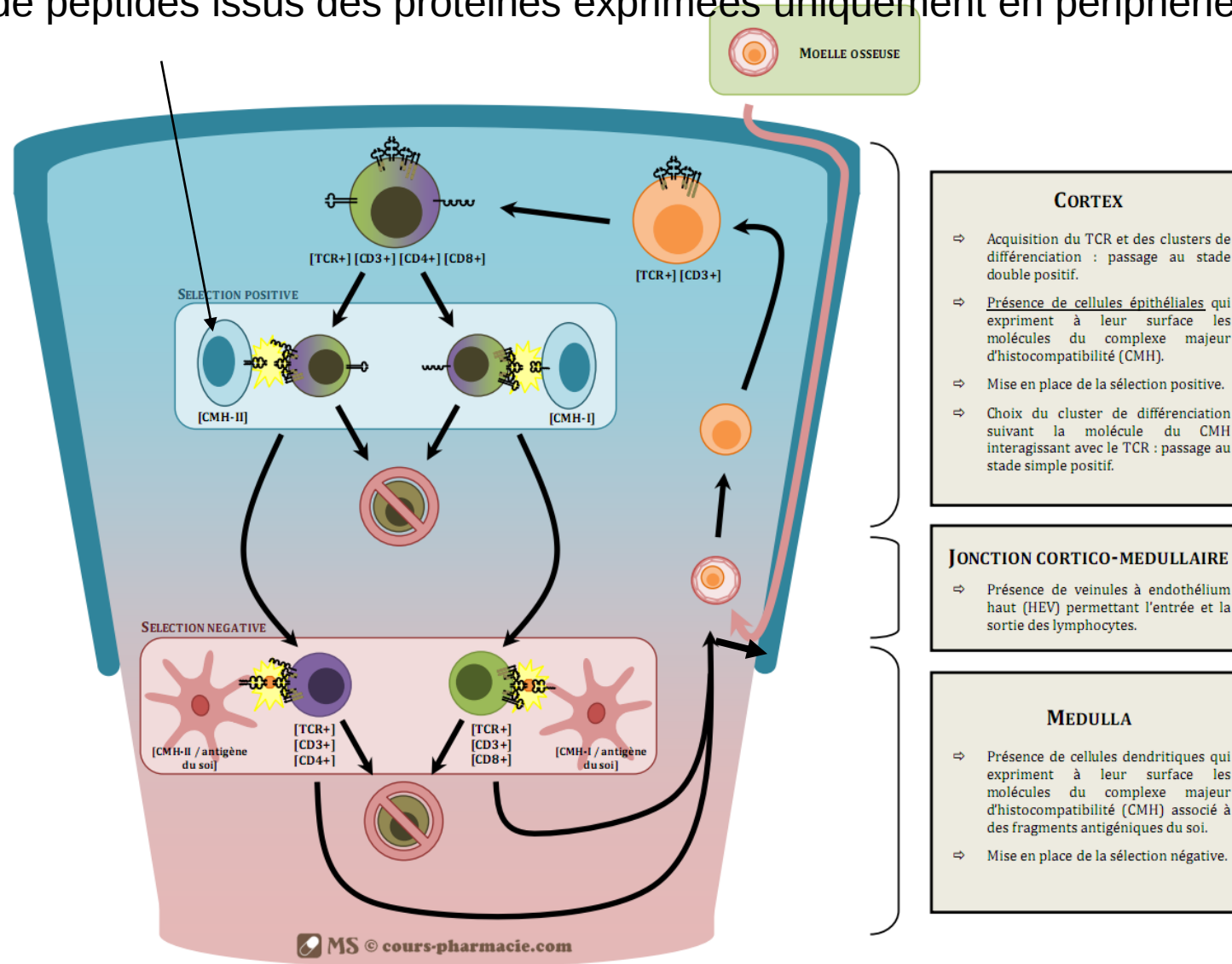


Cellules épithéliales

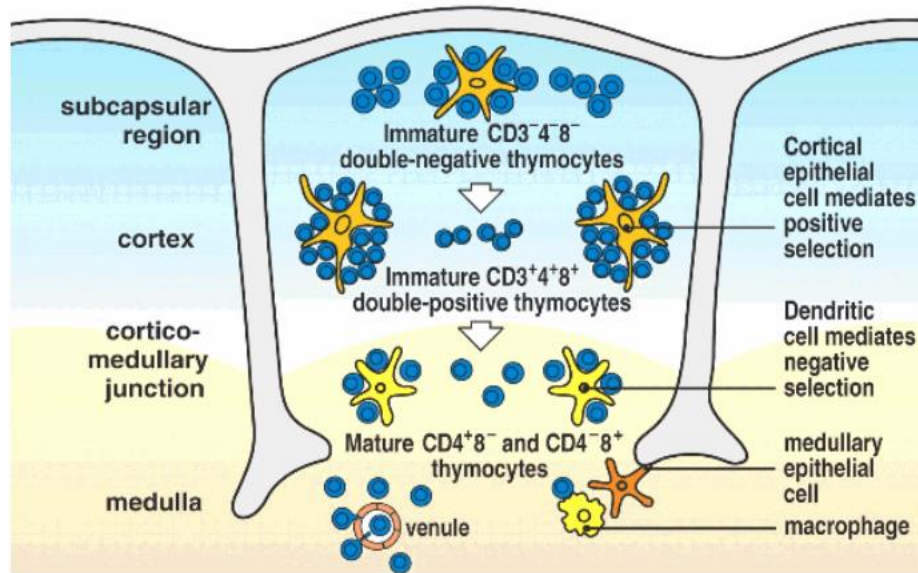
CMHsoi +peptides soi

(peptides exprimés par les cellules thymiques corticales mais

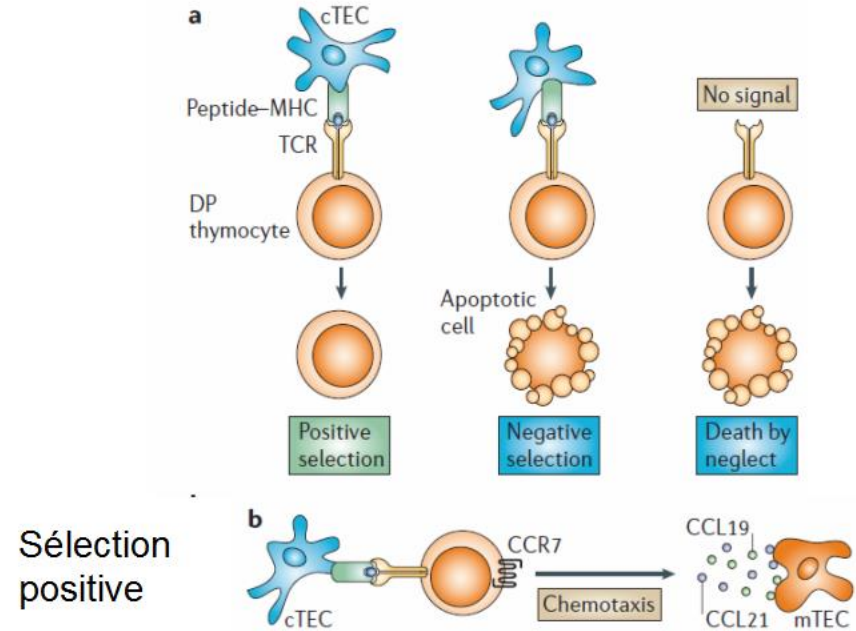
pas de peptides issus des protéines exprimées uniquement en périphérie



Sélection thymique



les TEC de la medulla expriment des
Peptides issus des
« tissue-specific autoantigen »

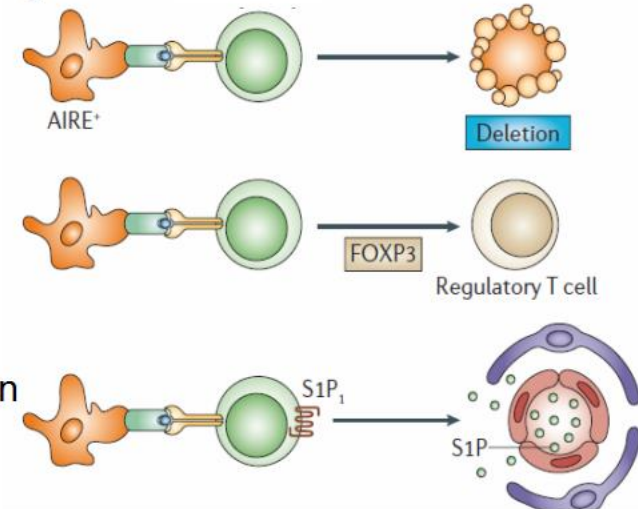


Sélection positive

Sélection négative

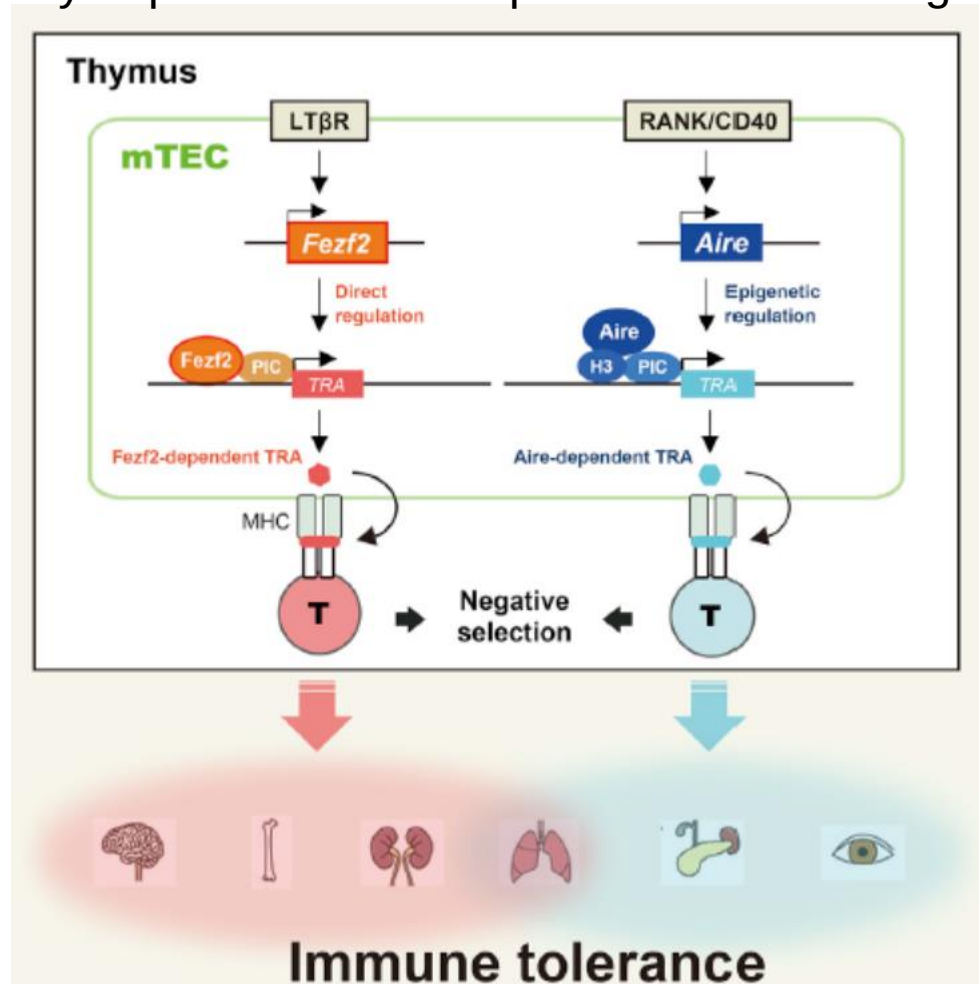
Sélection Des Treg

Exportation des LT



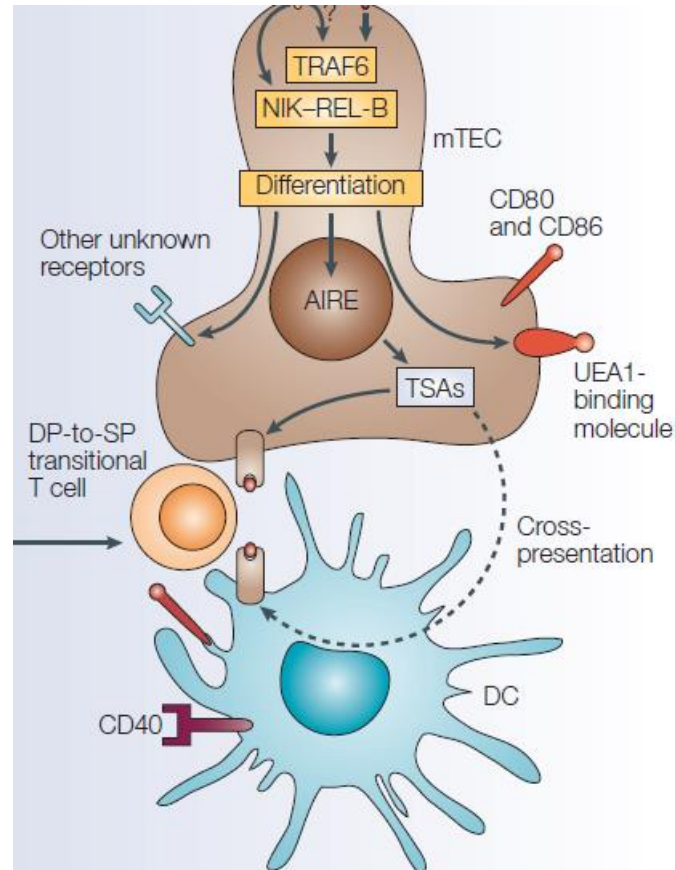
on a découvert 2 grand régulateurs de l'expression medullaire
des peptides restreints aux tissus périphériques du soi
“formation d'une ombre du soi dans le thymus”

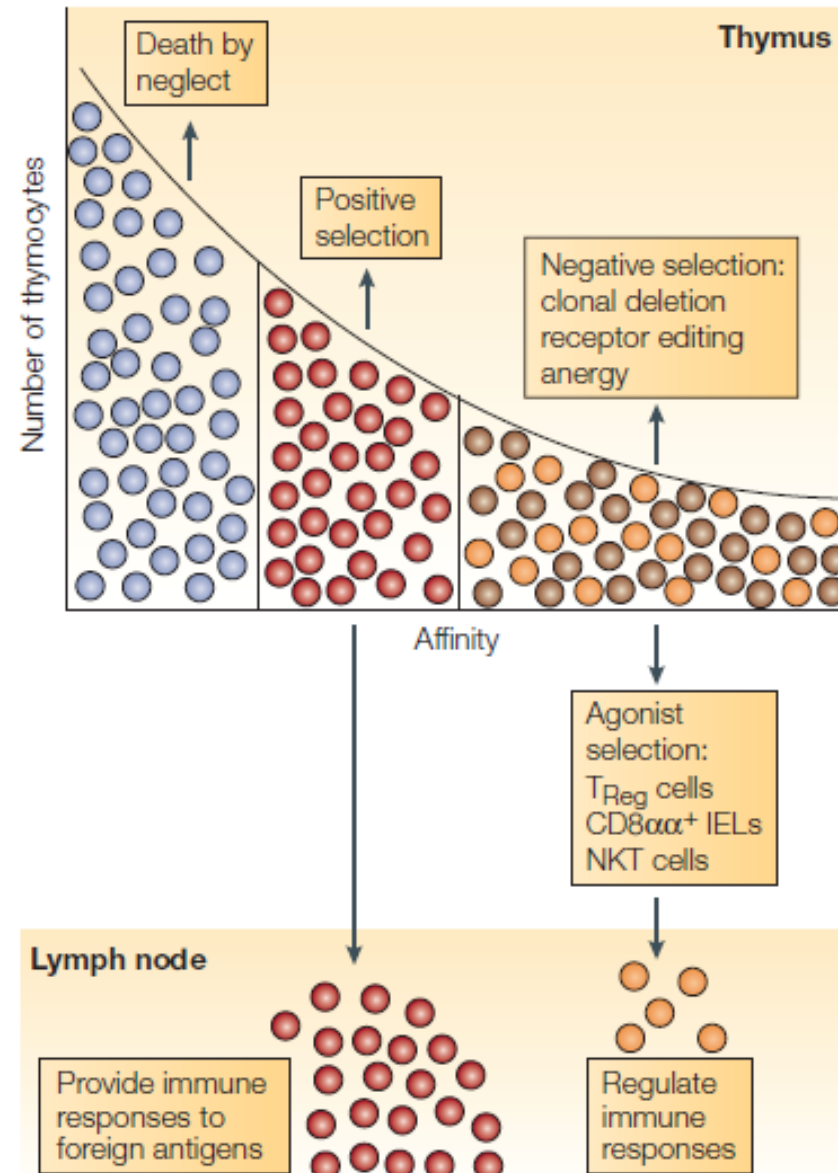
Fezf2 et AIRE orchestrent le Programme thymique d'expression des peptides du soi restreints aux tissus périphériques (TRA=tissue restricted Antigen) dans les cellules épithéliales thymiques medullaires pour la sélection négative



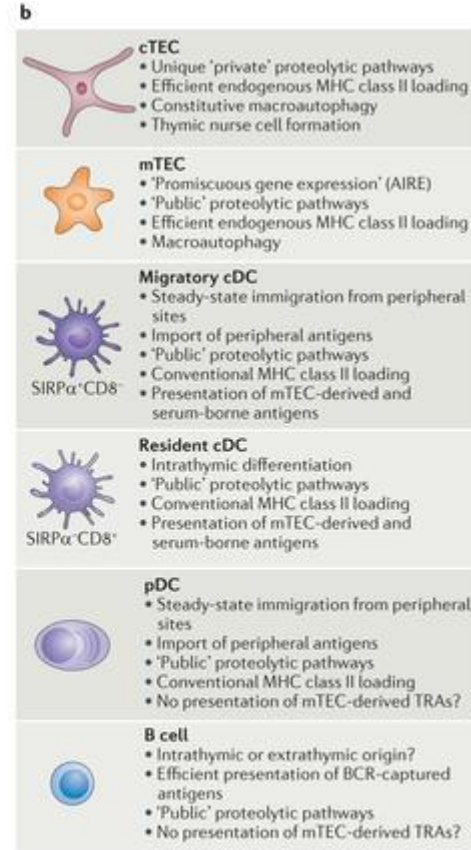
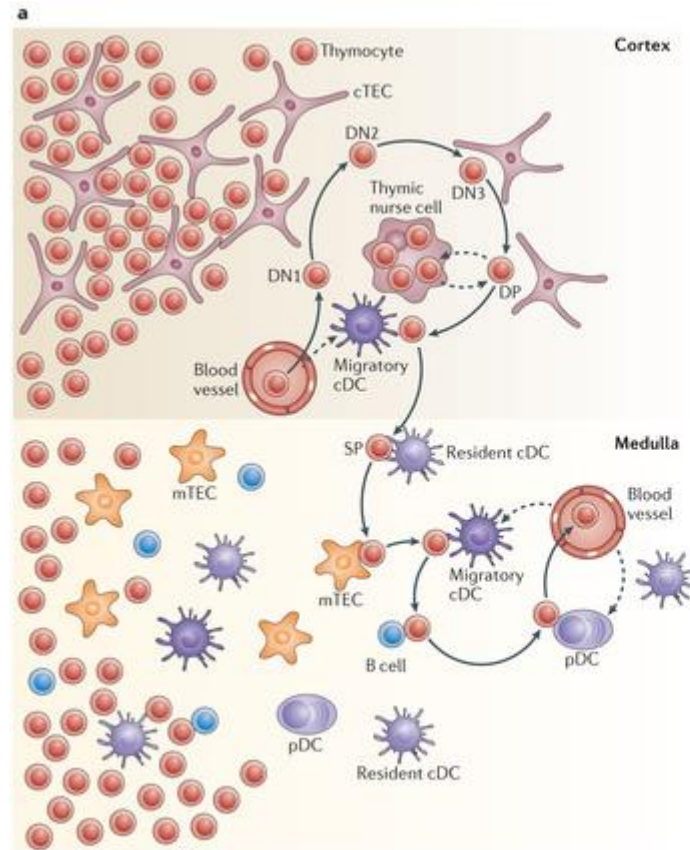
Fonction des DC dans la medulla thymique

Les **DC thymiques** sont capables de capturer une partie des peptides du soi **spécifiques aux tissus périphériques** (notamment ceux induits par AIRE) et de les représenter sur le CMH I et II pour augmenter la sélection négative et sélectionner les Treg





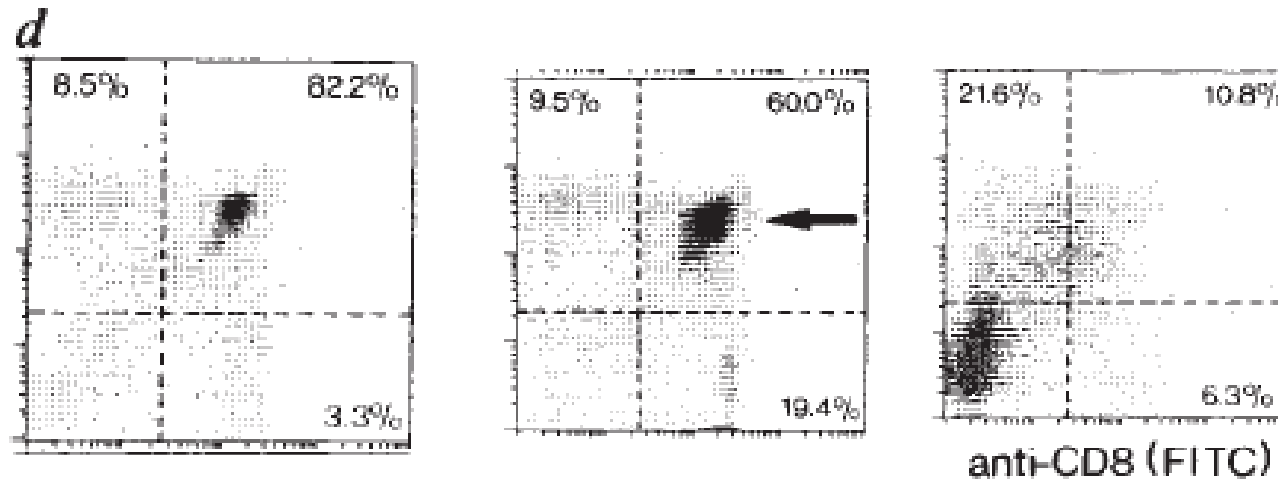
Et alloréactivité



Souris transgéniques TCR anti-HY (TCR anti Ag mâle présenté sur MHC classe I H-2D^b)

Mice H-2D^b+

Thymus



Normal WT male

Femelle TgTCR HY

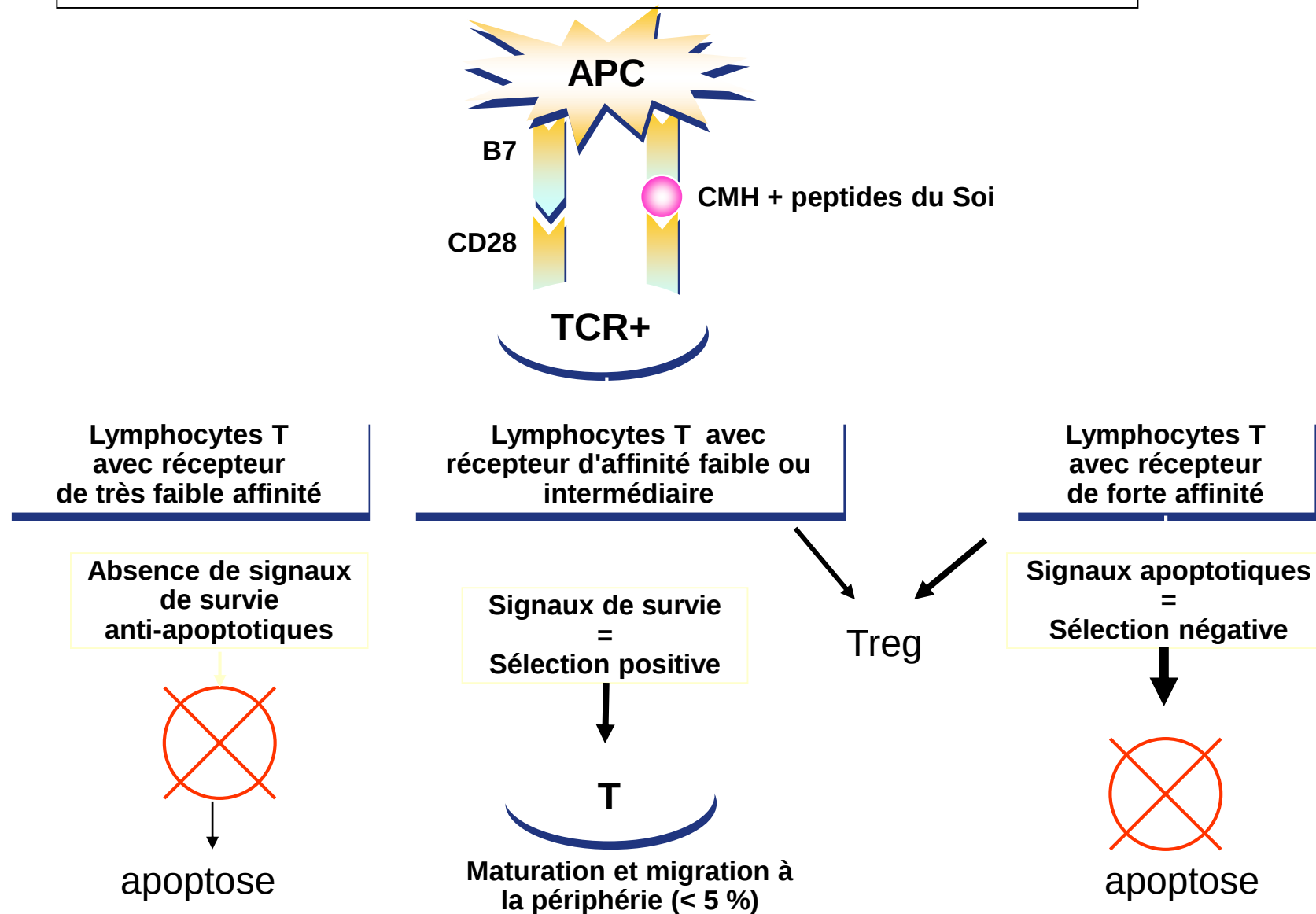
Mâle TgTCR HY

Peu de double positive chez les mâles

= **la sélection négative commence à s'exercer fortement dès le stade DP** (

Pour les Ag ubiquitaire) et fortement sur la transition DP/SP (pour Ag « tissue-specific »)

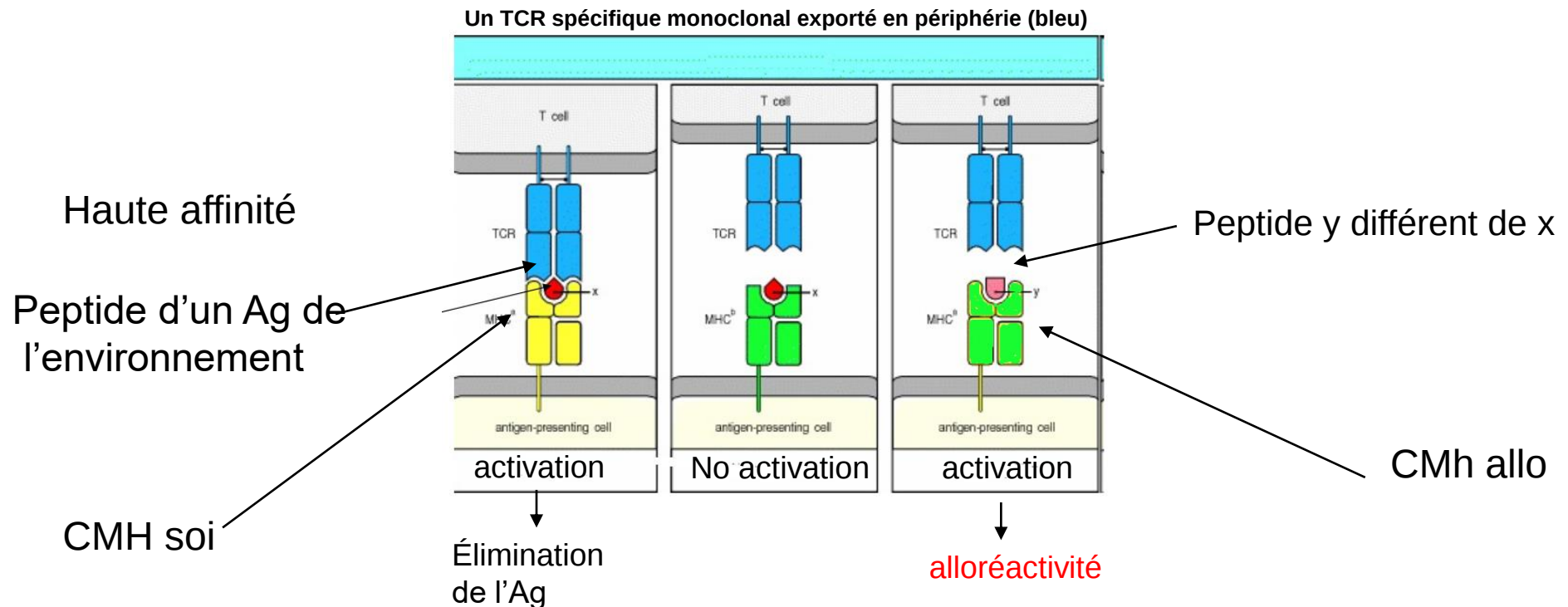
Tolérance thymique : résumé



Selection thymique et alloréactivité

Un TCRab est sélectionné dans le thymus en reconnaissant un peptide du soi sur une spécificité de CMH du soi avec une affinité intermédiaire. Ce TCR va pouvoir reconnaître à **haute affinité** d'autres peptides issus de l'extérieur de l'individu présentés sur le CMH du soi (répertoire utile pour éliminer pathogènes) mais le plus souvent ce TCR peut reconnaître des CMH allogéniques+peptideX à haute affinité (puisque ceux à haute affinité pour ces CMH n'ont pas été délétés thymus) ce phénomène de crossréactivité est la base de l'alloréactivité des LT

NB pour mémoire les TCR ne sont pas éduqués dans le thymus pour reconnaître des peptides de l'environnement++++
périphérie



Comment expliquer l'existence de cette **reconnaissance croisée?** **Coévolution génétique du CMH et du TCR**

les segments de genes du TCR en configuration germinale TCR ont des caractéristiques qui favorisent leur liaison au CMH et aux molécules du CMH-like

les caractéristiques du TCR qui contrôlent la spécificité de reconnaissance du MHC et MHC-like ont été sélectionnées tôt dans l'évolution et conservé entre les espèces qui partageaient un ancêtre commun il y'a 400 millions d'années.

les cellules T $\alpha\beta$ sont contraintes par leur exigence de reconnaissance de CMH
une telle exigence garantit que les cellules T doivent réagir avec d'autres cellules,
puisque le CMH est à la membrane des cellules un attribut important notamment
pour procurer

La capacité des cellules à présenter à la surface cellulaire toute sorte de peptides intracellulaire permet au système immunitaire de « voir » ces Ag intracellulaires viraux notamment

2 processus génèrent un répertoire très diversifié de cellules T matures anti CMH allogéniques.

- réarrangement aléatoire des gènes TCR
- les gènes de TCR réarrangés génèrent préférentiellement des TCR qui se lient à des molécules du CMH, qui permet à des cellules T d'être sélectionnées positivement dans le thymus. (coévolution entre gènes du CMH et TCR)

3 caractéristiques de l'alloréactivité T

- pas de présensibilisation nécessaire pour détecter une réponse proliférative**
- puissante réponse in vivo et in vitro**
- non nécessairement restreinte au self MHC**

L'alloréactivité se distingue de la réponse immune contre des Ag nominaux classiques par son ampleur.

→ les Ag majeurs du CMH sont à l'origine de ces différences

Exploration in vitro par MLR et CML

Organ Transplantation in 2010:

From St Come and St Damien to hand transplantation



1st Kidney Tx between identical twins, Boston 1954

Alloréactivité = base du rejet de greffe

Définition du rejet aigu à médiation cellulaire

**Réponse *immunitaire destructrice*
impliquant les *lymphocytes T spécifiques*
des *Ag de transplantation* (surtout CMH et
Ag mineurs à un moindre degré)
exprimés par un greffon**

Définition des Ag de transplantation.

- Protéines ou fragments de protéines exprimées à la surface de cellules.**
- Polymorphes dans une espèce.**
- Suffisamment immunogéniques pour induire un rejet aigu chez un hôte non modifié et non apparenté au donneur**

3 grands groupes de proteines

groupe ABO-->rejet hyperaigu

CMH classe I et II->rejet aigu

Ag mineurs-> rejet aigu retardé

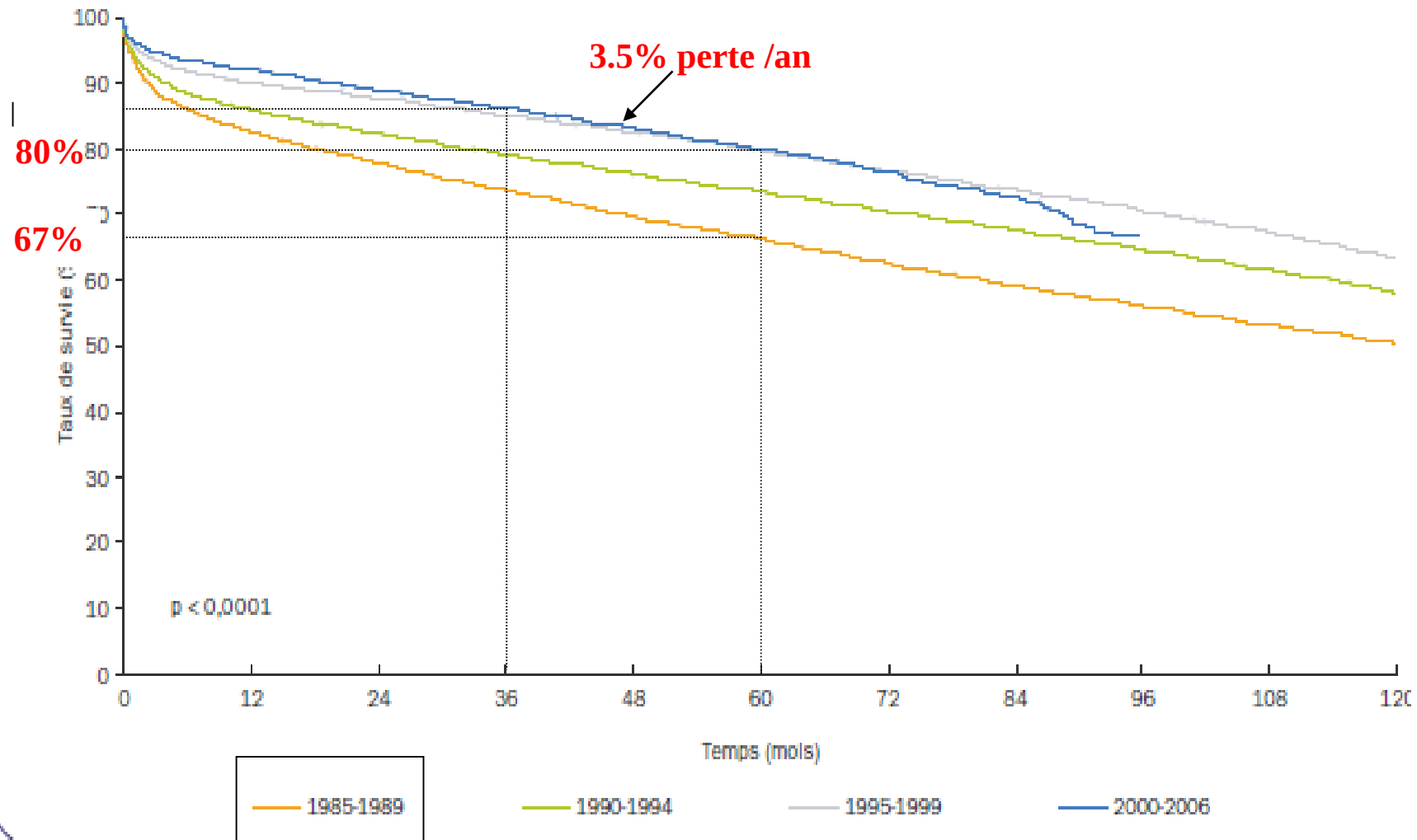
La situation actuelle en transplantation

Greffe d'organes

	Malades en attente de greffe en 2008 ^(a)	Malades en attente de greffe en 2009 ^(a)	Malades greffés en 2008 ^(b)	Malades greffés en 2009 ^(b)	Malades décédés en attente de greffe en 2009	Malades sortis de liste d'attente en 2009 ^(c)	Porteurs d'un greffon fonctionnel le 31 déc. 2009 ^(d)
Cœur	778	785	360	359	68	60	3 788
Cœur-Poumons	73	61	19	21	10	4	182
Poumon	418	446	196	231	28	15	930
Foie	1 945	2 133	1 011 (10)	1 047 (12)	135	146	9 421
Rein	10 180	9 675	2 937 (222)	2 826 (223)	187	151	29 602
Pancréas	265	271	84	89	7	24	786
Intestin	39	32	13	7	2	3	non disp.
Total	13 698	13 403	4 620 (232)	4 580 (235)	437	403	44 709

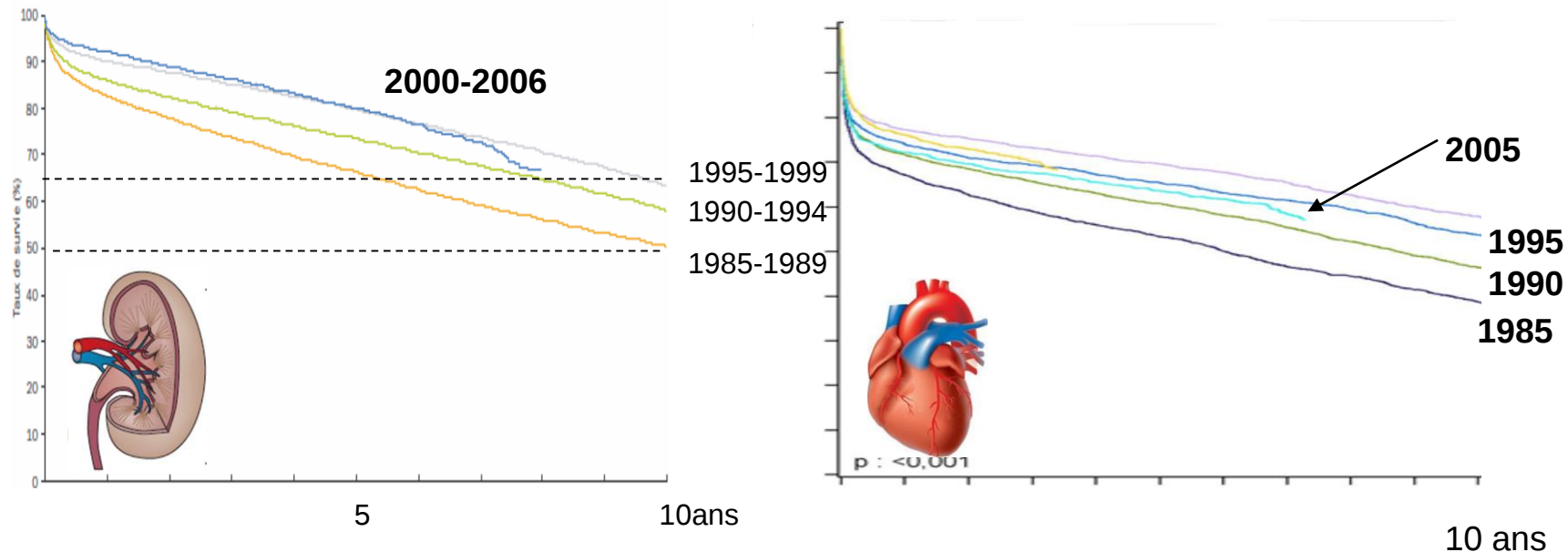
Amélioration de la survie des greffons à 5 ans (67 à 80%) mais pente de la courbe relativement stable (3.5%)

Survie du greffon rénal selon la période de la greffe



Problématique de l'Interface Hôte/greffon en 2016

Depuis 2000 : arrêt de la progression du taux de survie des greffes



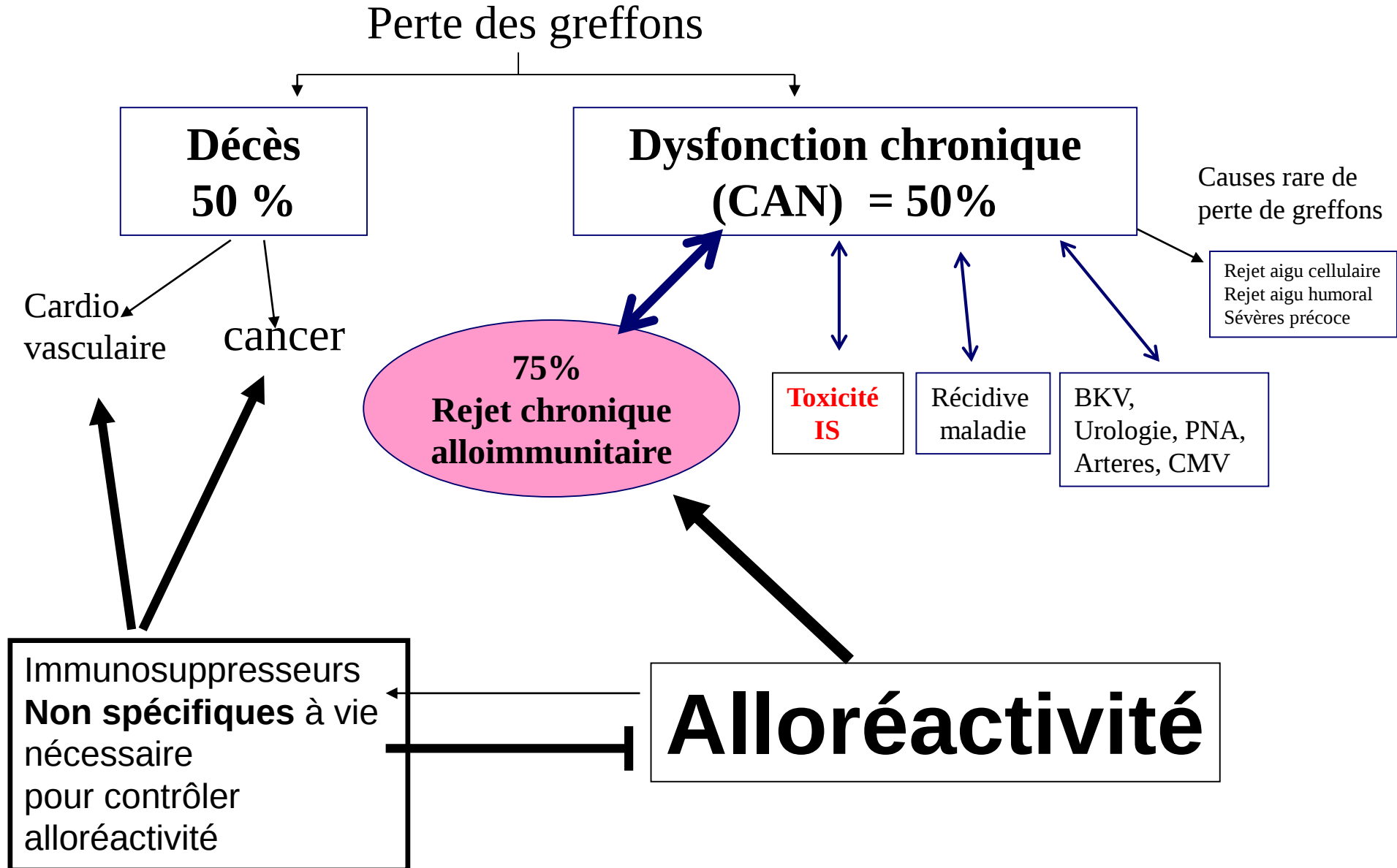
· Taux de survie greffes rénales et cardiaques selon la période de greffe

**Causes de
perte des
greffon**

Décès (K, infection, CV) = 50 %

Dysfonction du greffon = 50%

Problématique des pertes de greffons rénaux (en dehors des échecs précoces)



Quelques généralités sur le rejet aigu de rein

Fréquence du RA est en diminution

50% 1980 → 10-15% 2010 (10 % non sensibilisé)

Survient entre 8 jours et 6 mois après la greffe le plus souvent

Prévention par les immunosuppresseurs à vie

(Rapa, MMF, Tacrolimus, stéroïdes)

Réversible sous traitement par corticoïdes

Hautes doses pendant 3 ou 4 jours

Facteur de risque de rejet chronique

Le rejet chronique

entraîne une perte progressive de la fonction du greffon

des anticorps anti HLA anti donneur DSA

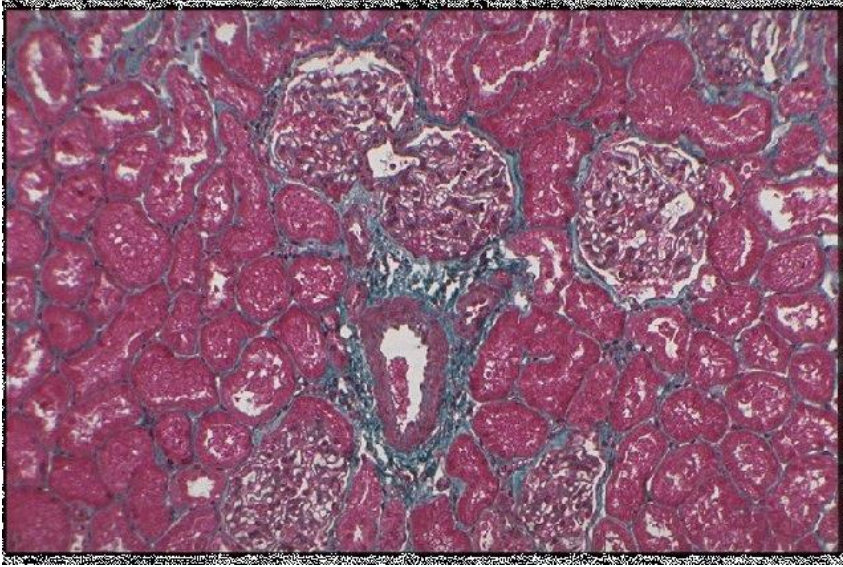
DSA sont T dépendants++

**les traitements étiopathogéniques sont peu efficaces
une fois le processus enclenché**

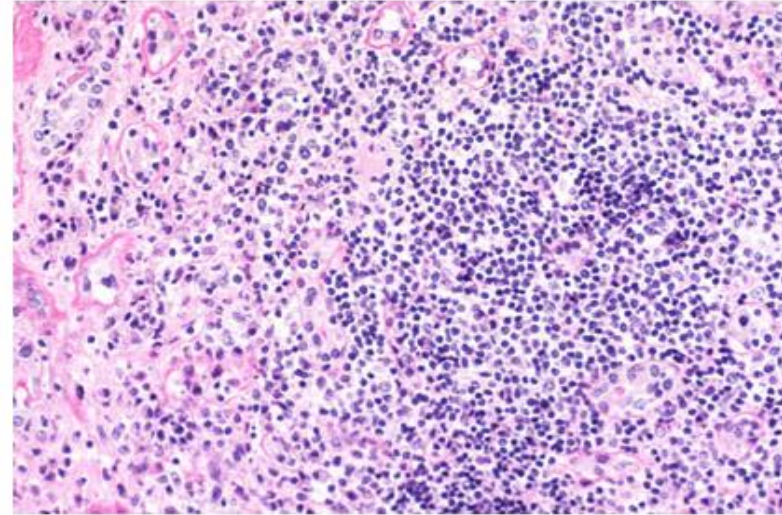
représente les $\frac{3}{4}$ des pertes par dysfonction du greffon

Rejet aigu d'un greffon renal allogénique

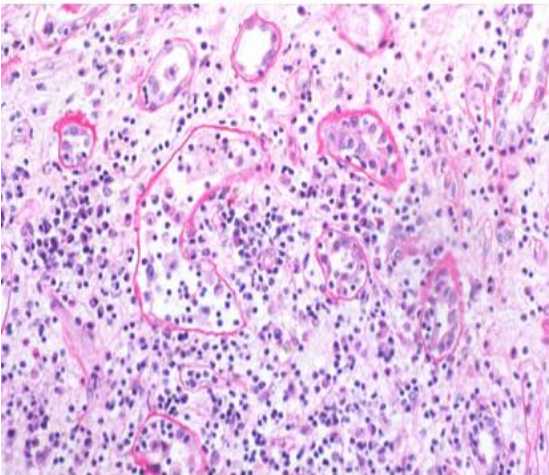
normal



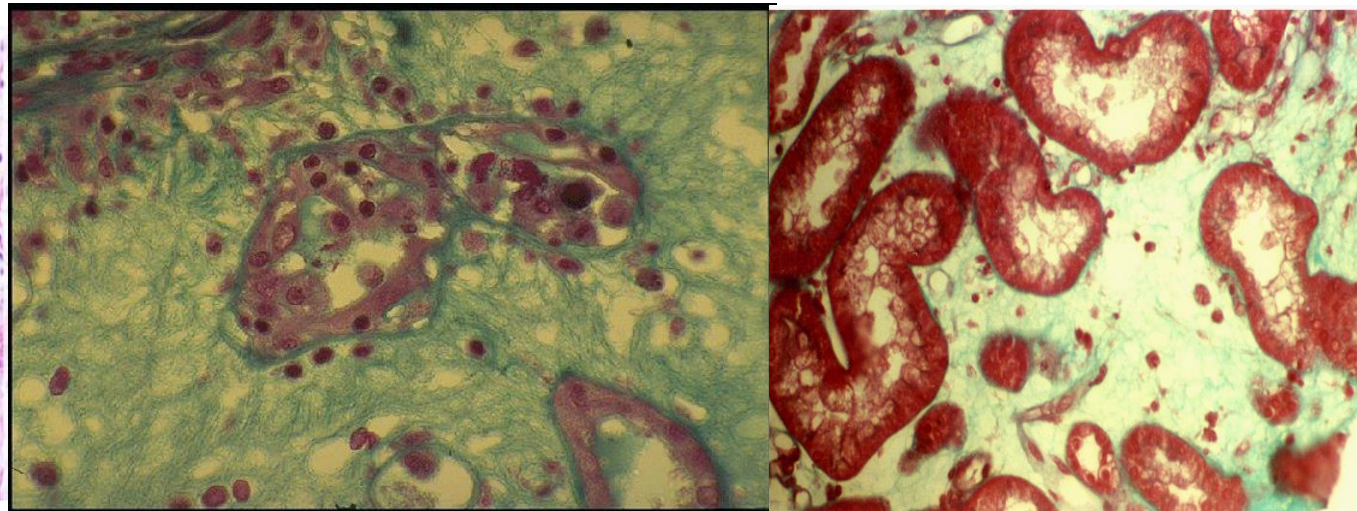
Rejet infiltrat interstitiel LT

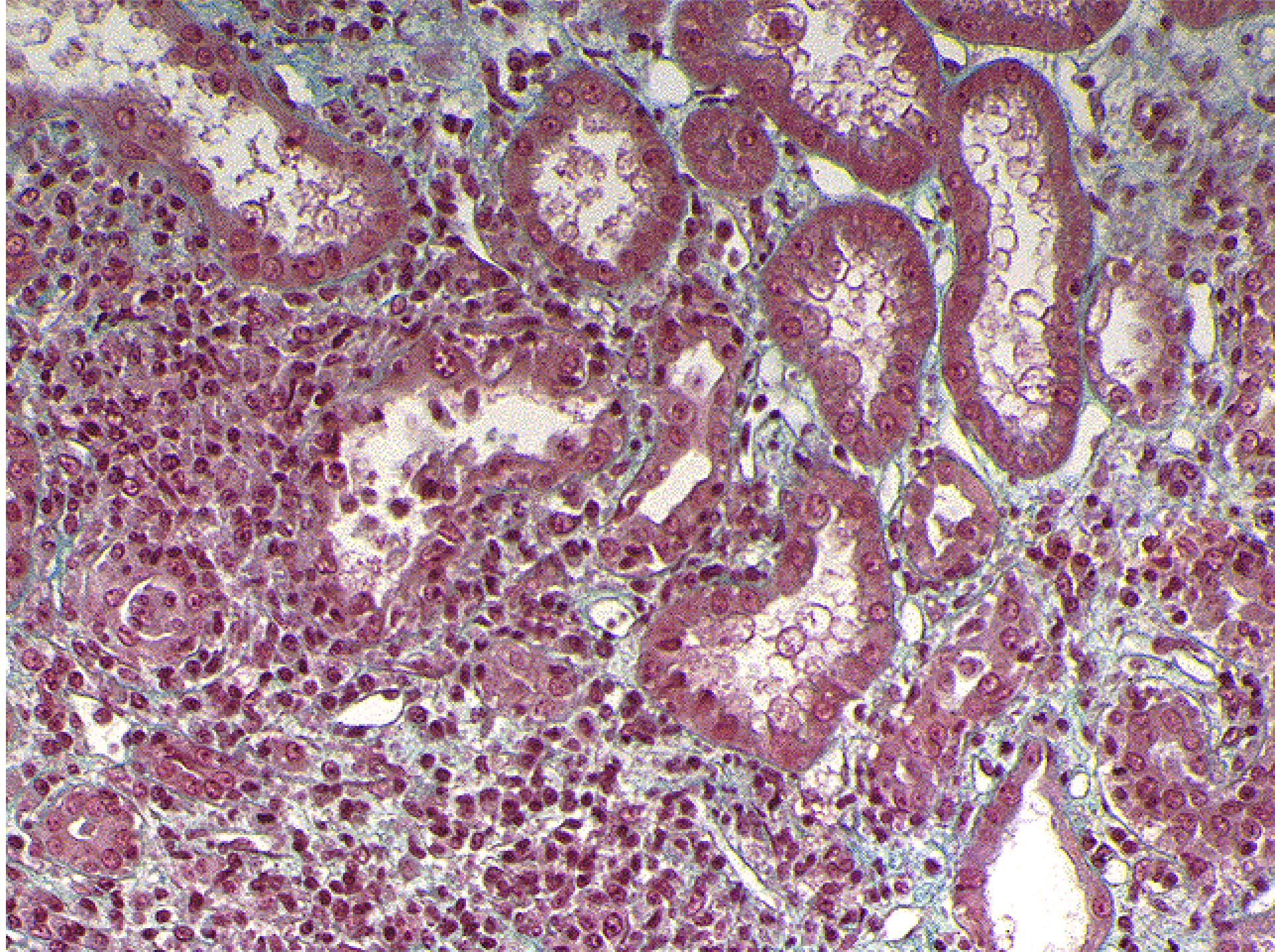


tubulites



Tubulite et oedeme





Nomenclature (CMH)

humain

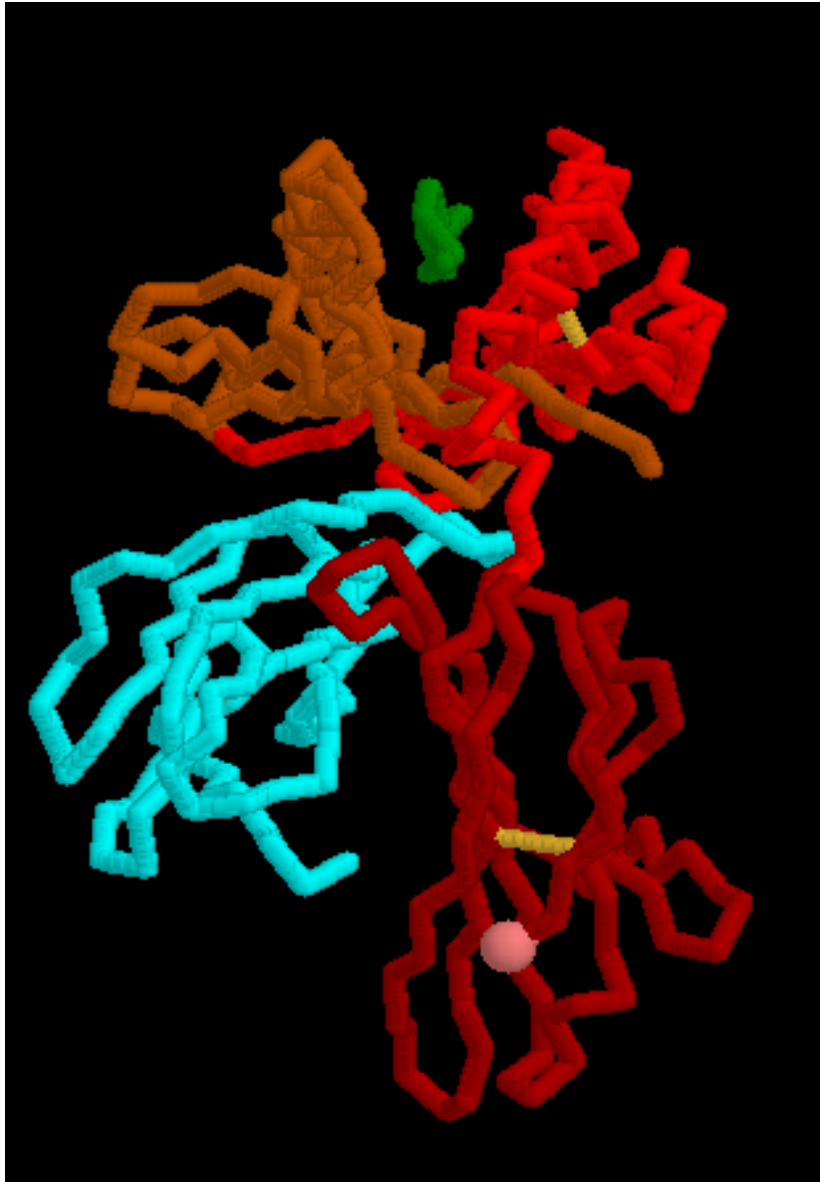
HLA = CMH humain

HLA A, B, C = classe I humain

HLA DR, DP, DQ = classe II humain

DW= classe II definie par des réactions de MLR

Structure 3D de la classe I



Backbone (☒ Labeled)

Antigenic Peptide,

Alpha 1,

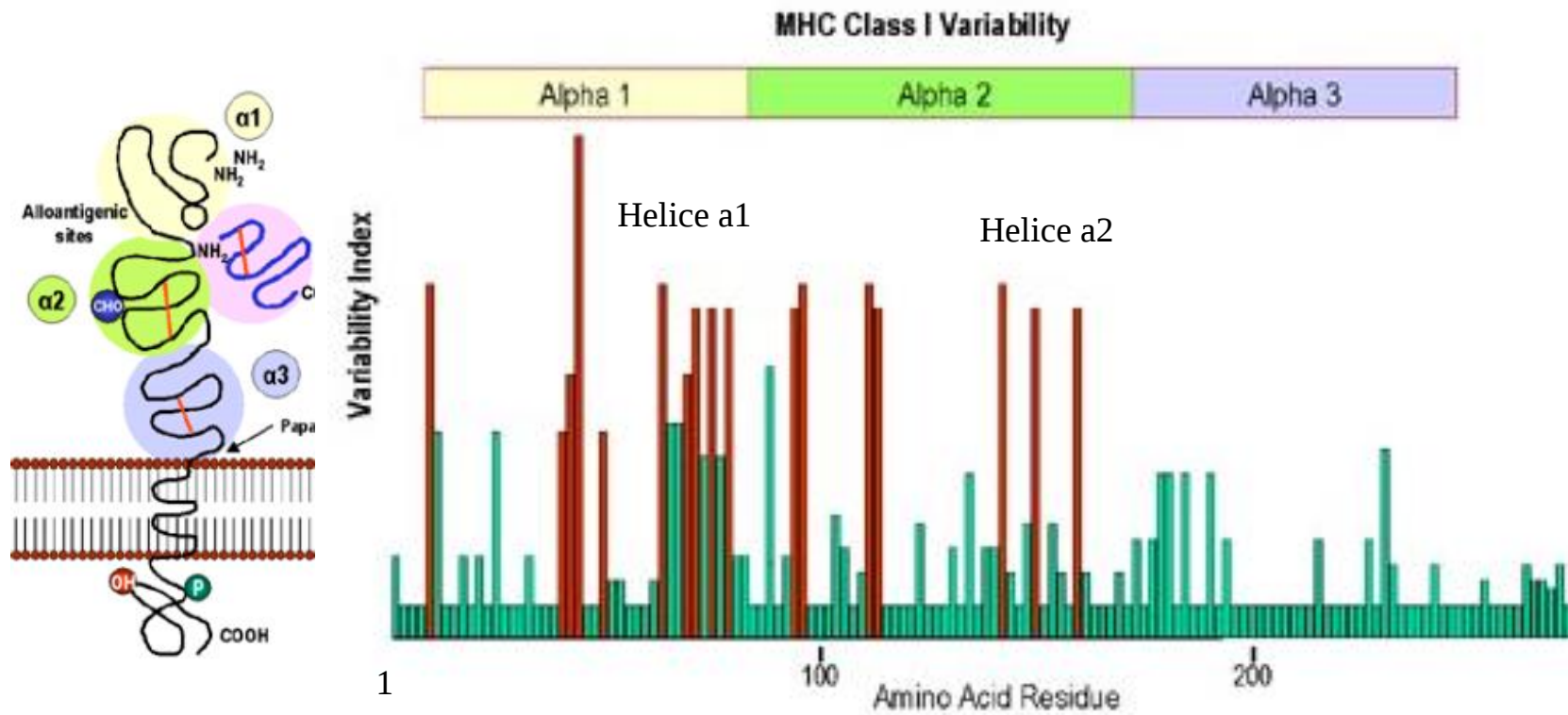
Alpha 2,

Alpha 3,

Beta₂ Microglobulin,

Disulfide bonds,

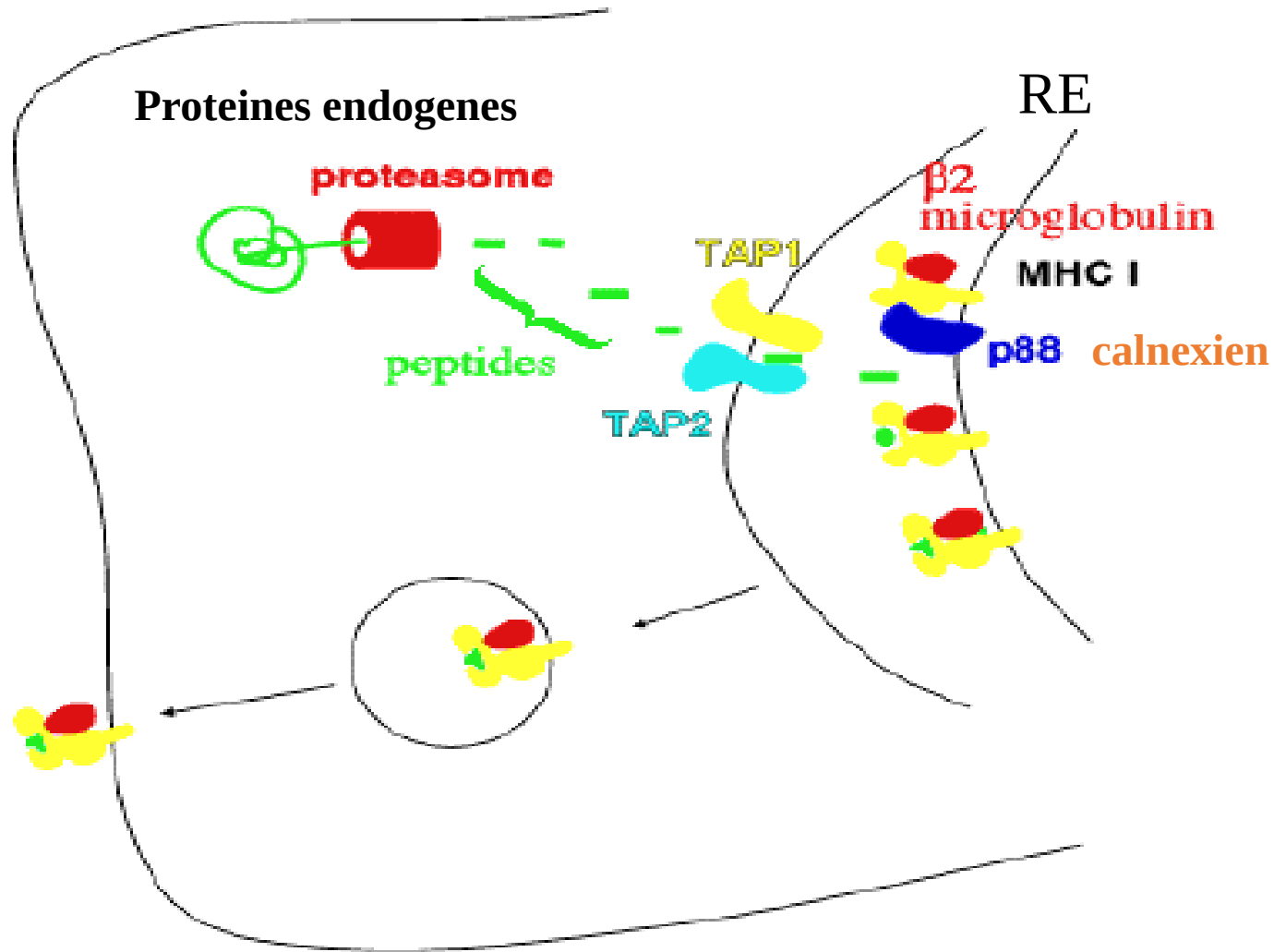
Beta₂ Contact Atoms (3.3



140-180 a2 HELICE
50-85 a1 helice

Correlation entre le lieu de la variabilite et les residus interagissant avec le peptide

Synthèse de la classe I trafic cellulaire & chargement peptidique



Fonction des molécules HLA de classe I

- 1 Présentation des peptides endogènes du **"soi"**
 - le système immunitaire reconnaît sans détruire les cellules qui les expriment (tolérer)
 - cela se passe dans le thymus et en périphérie
- 2 Présenter des peptides endogènes du **« soi altéré »** (ex tumeurs)
 - pour éliminer les cellules qui expriment des molécules anormales
- 3 Présenter des peptides endogènes du **"non soi"**
 - pour éliminer les cellules qui expriment des protéines d'un génome étranger intra cellulaire ex : virus
- 4 – Mais aussi..., présenter des **peptides exogènes** pour initier une réponse cytotoxique CD8 (particularité des cellules dendritiques de cross-présentation des Ag exogènes sur MHC I)

aspects quantitatifs de l'expression du CMH I et de la présentation

50,000 - 100,000 MHC molécules sur une cellule pour un allele

**molécules MHC occupées par self peptides en grande majorité
dont peptide de classe I et II endogènes.**

1/1000 - 1/10000 random peptides remplissent les conditions pour se lier au CMH

balance entre le risque de lier trop de peptides différents,
chacun serait alors représenté en petit nombre sur chaque
cellule au risque de ne pas être reconnu par le système immunitaire

trop grande restriction du nombre de peptides
certains pathogènes pourraient échapper à la réponse immune

**un complexe peptide-MHC Individuel représenté en quantité très variable de
1 à 5000 molecules/cellule.**

Cinétique : charge de 100 CMH par minute

MHC class I molecules are very unstable in the absence of peptide.

They bind peptides in the Endoplasmic reticulum (ER).

Peptides are generated continuously in the cytoplasm by the degradation of proteins, predominantly by the proteasome.

Peptides of suitable length (~8-18 amino acids) are specifically transported across the ER membrane by a heterodimeric transporter made up of the TAP1 and TAP2 molecules.

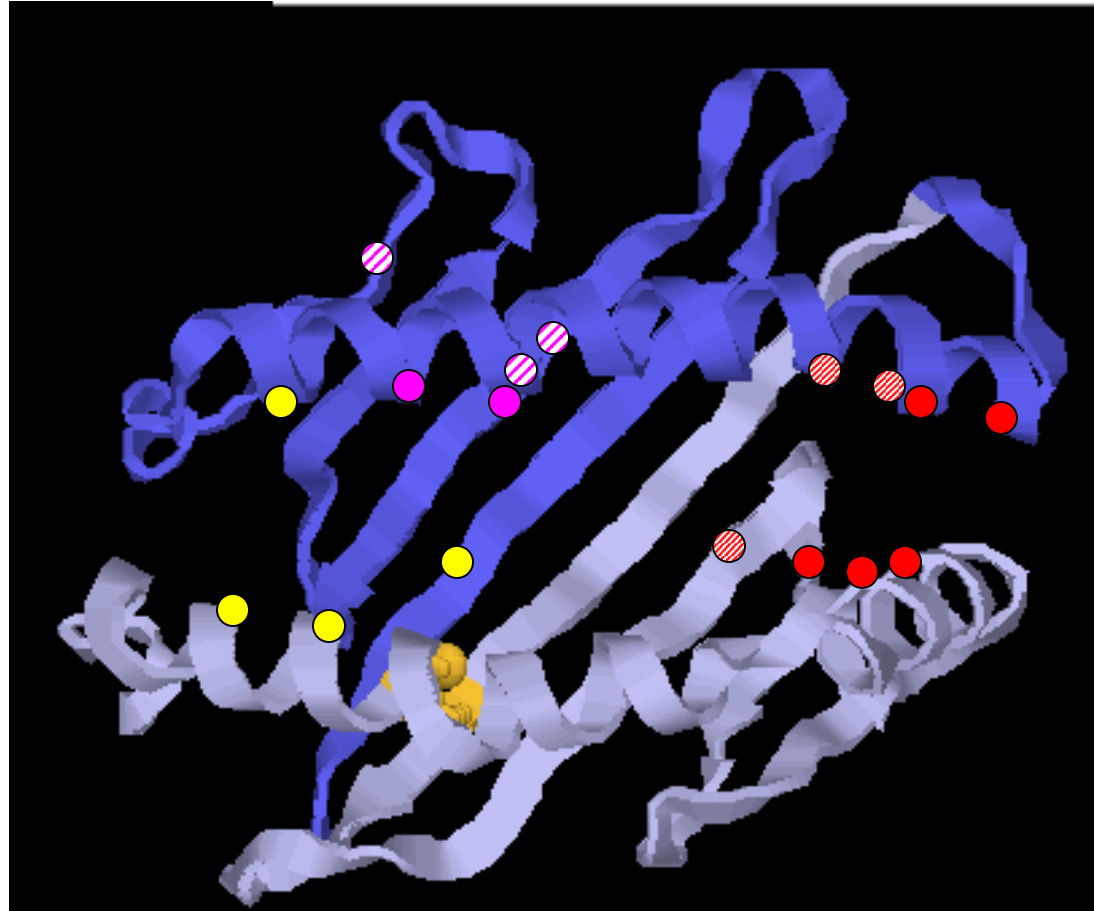
These peptides bind to the class I MHC molecules in the ER if they have appropriate sequence motifs,

the MHC molecules being stabilised in a partially folded state by a chaperone protein (p88, calnexin).

The peptide bound class I MHC molecules adopt their fully folded conformation, release calnexin

and transit to the cell surface via the golgi

Poche de prèsentation du peptide



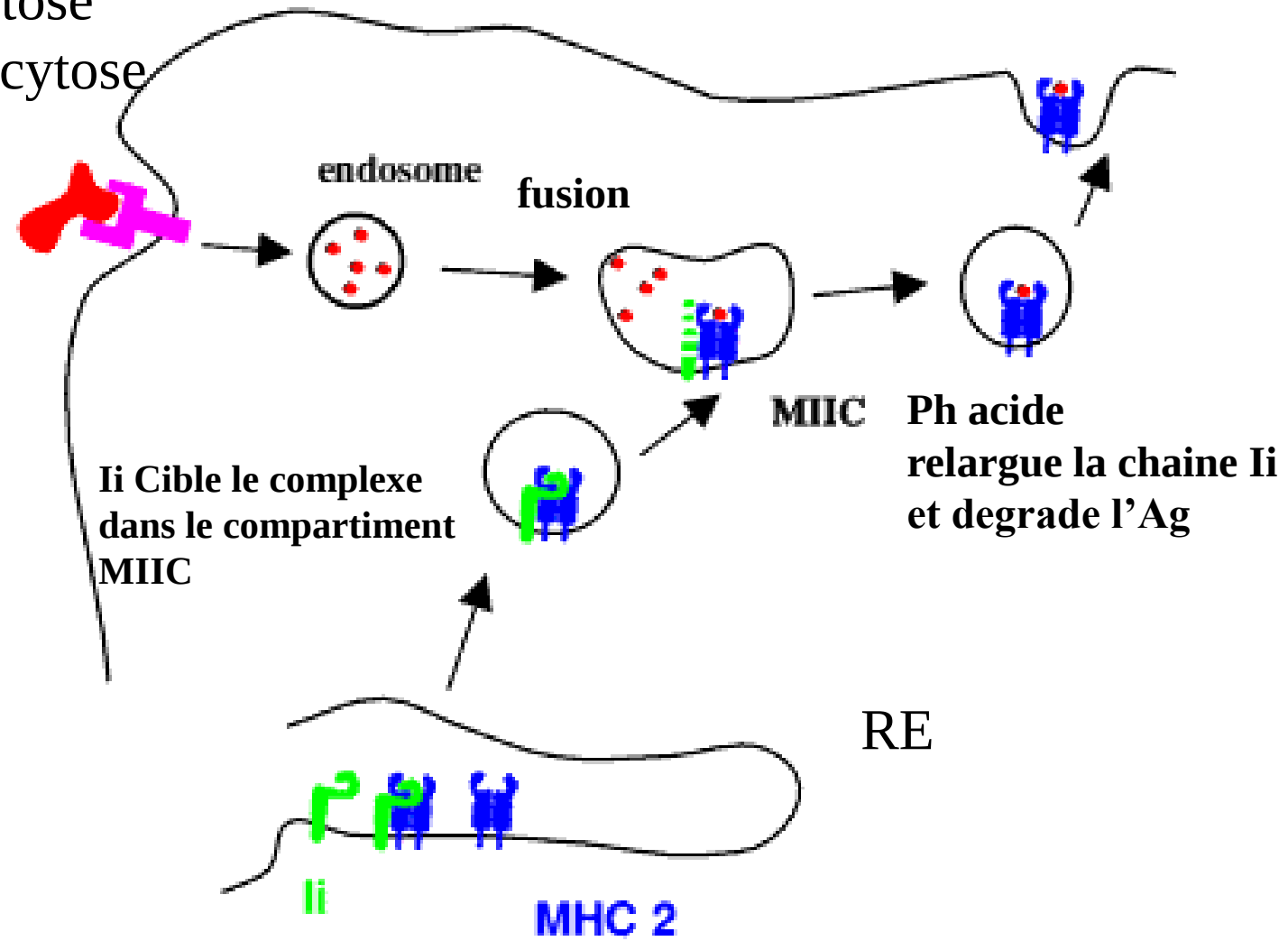
Structure 3D de la classe II



MHC Class II:
HLA-DR1 with influenza
hemagglutinin 306-313 (13 amino
acids), PKYV KQNT LKLAT.

■ Backbone ▲
Antigenic Peptide,
Alpha 1,
Alpha 2,
Beta 1,
Beta 2 domain.
Carbohydrate-Asn
Disulfide bonds.

Endocytose
ou pinocytose



Synthèse de la classe II trafic cellulaire & chargement peptidique

Dans le RE assemblage de la molécule : chaîne α , chaîne β , tandis que s'adjoint la chaîne I (invariant) bloquant momentanément toute possibilité d'accueil de peptide endogènes éventuellement présents.

Glycosylation dans l'appareil de Golgi.

La protéine exogène fixée par un récepteur spécifique ou endocytée, internalisée ou pinocytose

Les peptides sont obtenus par protéolyse (proteases acides) après fusion de l'endosome avec MIIC .

Chargement du peptide (après dissociation de la chaîne I) dans la cavité du CMH, si compatible.

Leur taille 13 à 34 AA

Expression à la membrane.

Rôle des molécules CMH-II

- Les molécules HLA-II permettent d'induire une réponse immunitaire contre des **peptides exogènes**.
- Sélection et induction des Treg (inhibition de la réponse immune)
- Cette réponse est nécessaire **pour l'immunité humorale et cellulaire**:
 - Anti-bactérienne, anti-parasitaire, anti-tumorale et anti-virale.
- Par activation des lymphocytes T CD4 (ou T auxiliaires ou T helpers) :
 - La molécule CD4 va se lier indépendamment de l'antigène au domaine $\beta 2$ des molécules HLA-II.
 - Le domaine variable du TCR va reconnaître le complexe poche antigénique / antigène.
 - La reconnaissance de l'antigène dans le contexte HLA-II par le TCR va induire l'activation du T CD4 et induire une réponse humorale (Th/LB) ou cytotoxique (Th1/T CD8).

expression constitutive du HLA

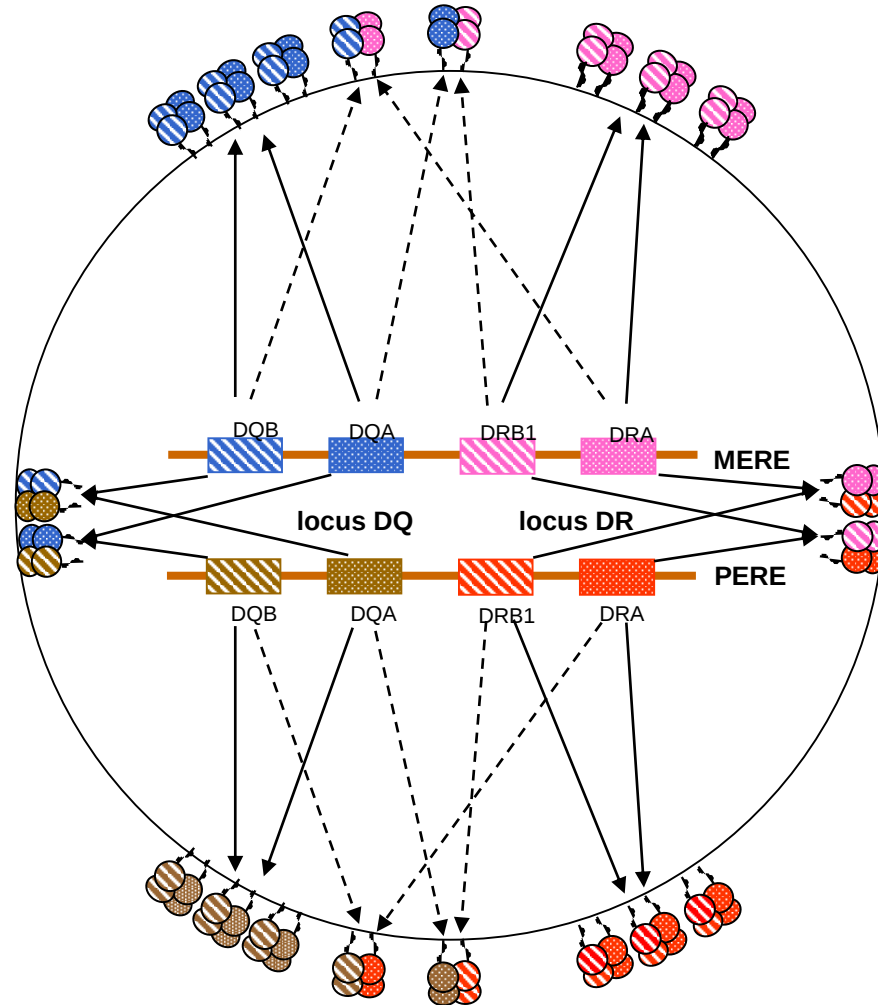
Cell type	HLA AB	HLA classe II
T lymphocytes	+++	-
B lymphocytes	+++	++
macrophages	+++	+
Cellules dendritiques matures	+++	+++++
granulocytes	++	-
microendothelium	++	++ (homme)
neurones	-	-
Epithelium thymique	++	++
trophoblaste	-	-

HLA : caractéristiques génétiques

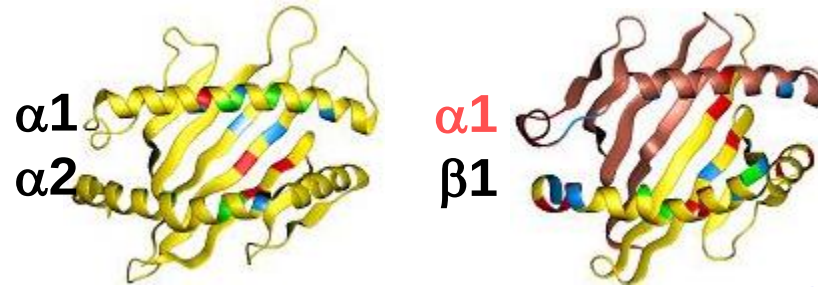
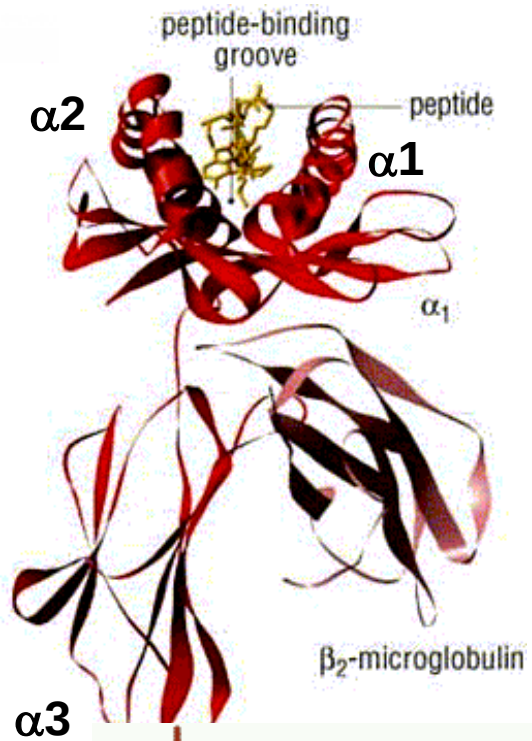
- **Polymorphisme extrême**
- **Transmission en Haplotypes:** liaison étroite entre les différents gènes HLA
→ **Notion de déséquilibre de liaison**
- **Transmission codominante des gènes HLA**
: expression de toutes les molécules HLA à la surface cellulaire

La diversité des compositions moléculaires

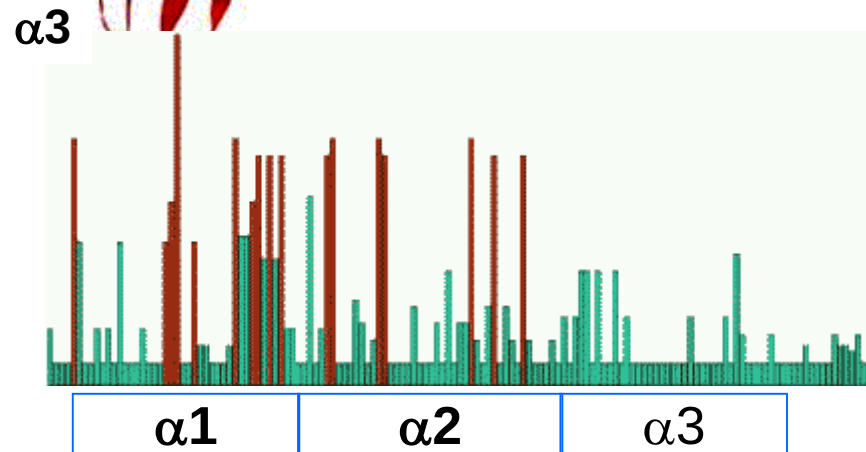
**A celles des gènes et des loci
s'ajoute une diversité combinatoire des chaînes α et β pour les
molécules de classe II.**



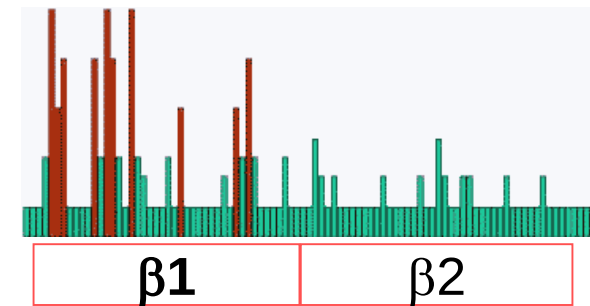
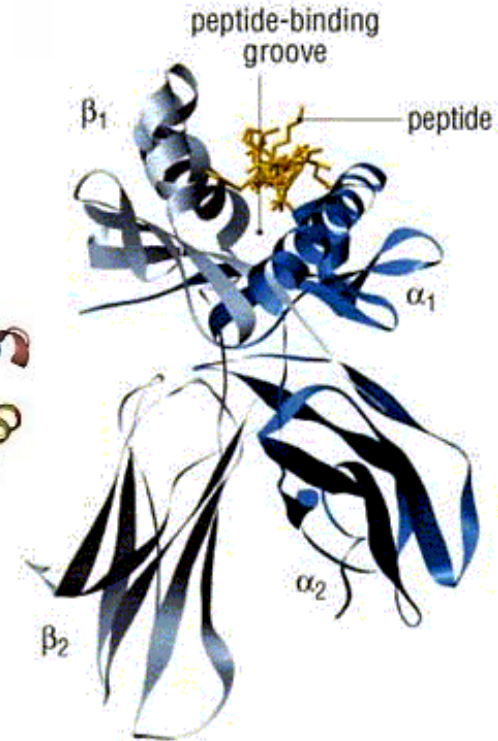
Classe I



$\neq$ alléliques $\rightarrow$ 1 ... 30 AA $\neq$
polymorphisme "patchwork"

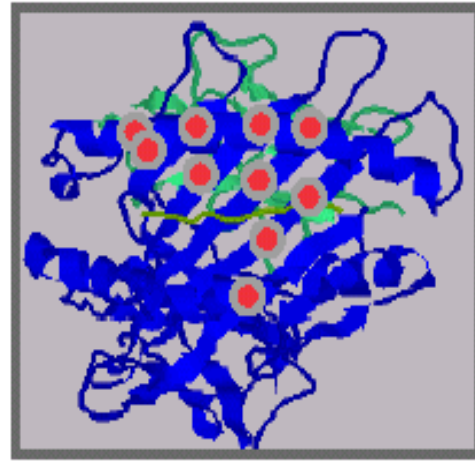


Classe II

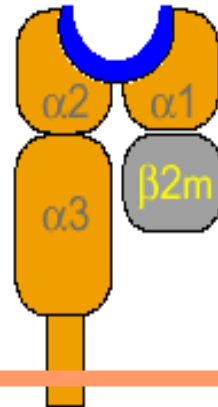


Le polymorphisme des gènes HLA est proche des sites de liaison peptide et Permet une structure commune de présentation

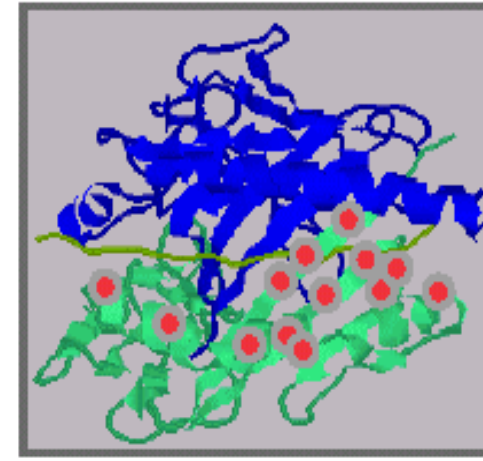
Le polymorphisme entre les allèles HLA est concentré au site de liaison du peptide antigénique



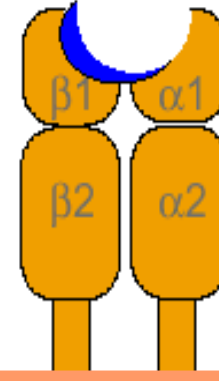
Classe I



Ex : 2 allèles HLA-A (classe I) :
→ HLA-A2
→ HLA-A11

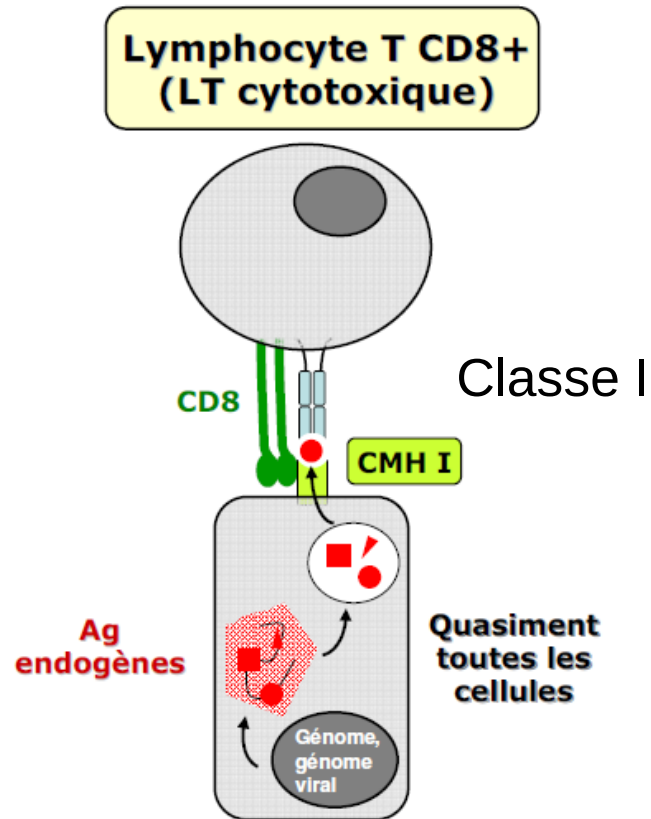


Classe II
(HLA-DR)

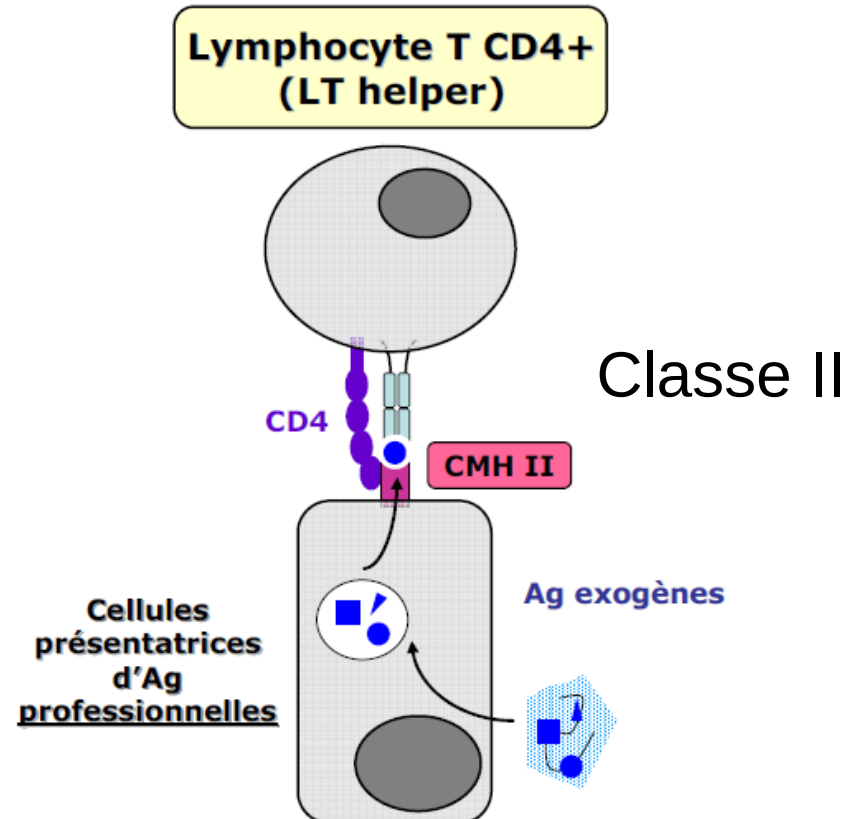


Ex : 2 allèles HLA-DR (classe II) :
→ HLA-DR3
→ HLA-DR4

Presentation a des cellules T de fonction différentes suivant la classe de CMH presentateur



Reconnaissance et destruction des cellules du soi altérées (cellules infectées ou tumorales)



amplifier la reponse cellulaire T et humorale B

**Origine des peptides présentés par chaque classe:
la dichotomie endogene = classe I
et exogene = classe II **n'est pas absolue****

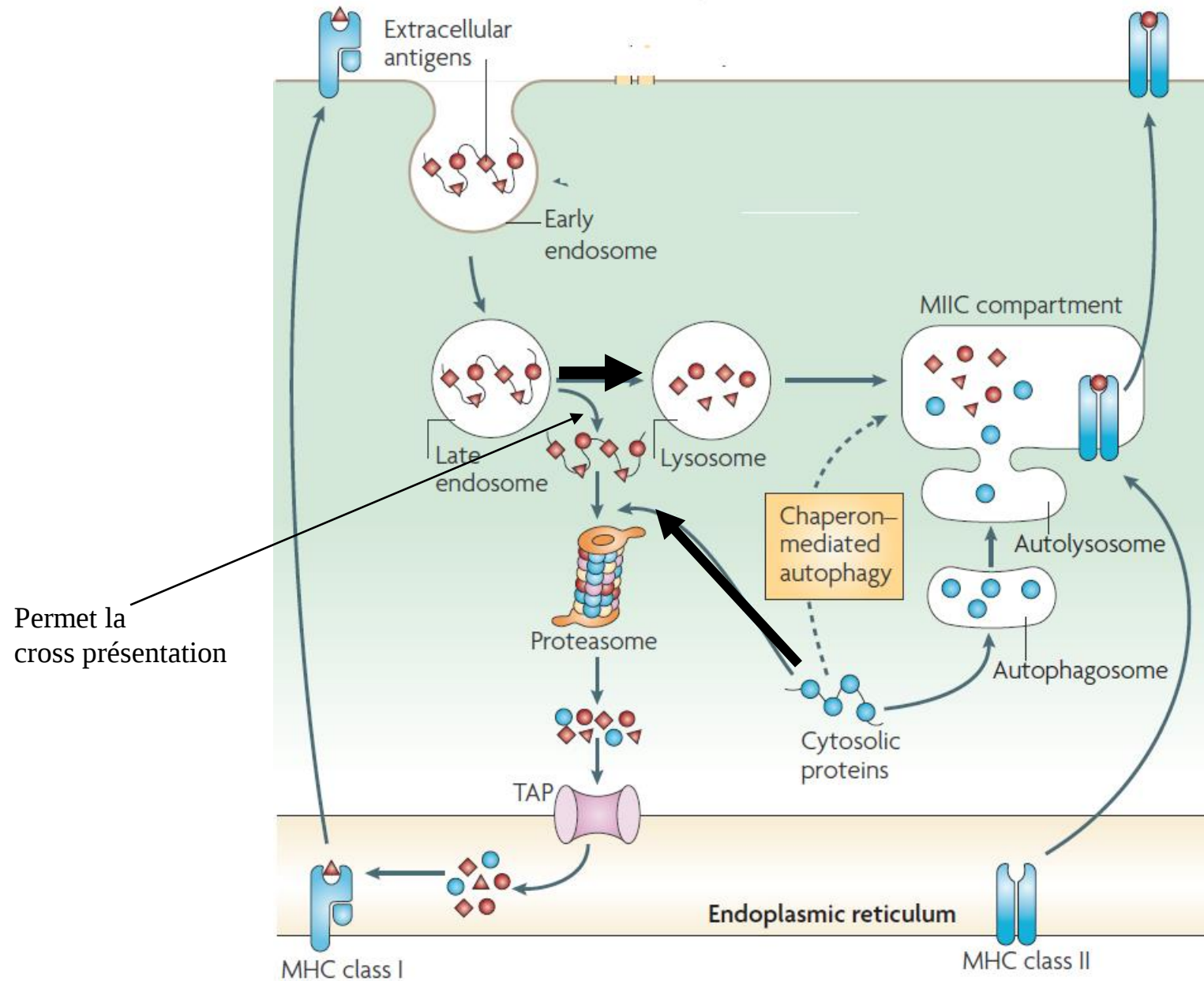
**Les classes I peuvent présenter des peptides exogènes “crosspresentation”
mais uniquement dans les cellules dendritiques**

**les Ag mineurs d'un donneur peuvent induire une CTL restreinte au CMH du receveur
cellule dendritique un système de transport reliant le compartiment endocytose et cytoplasmique**

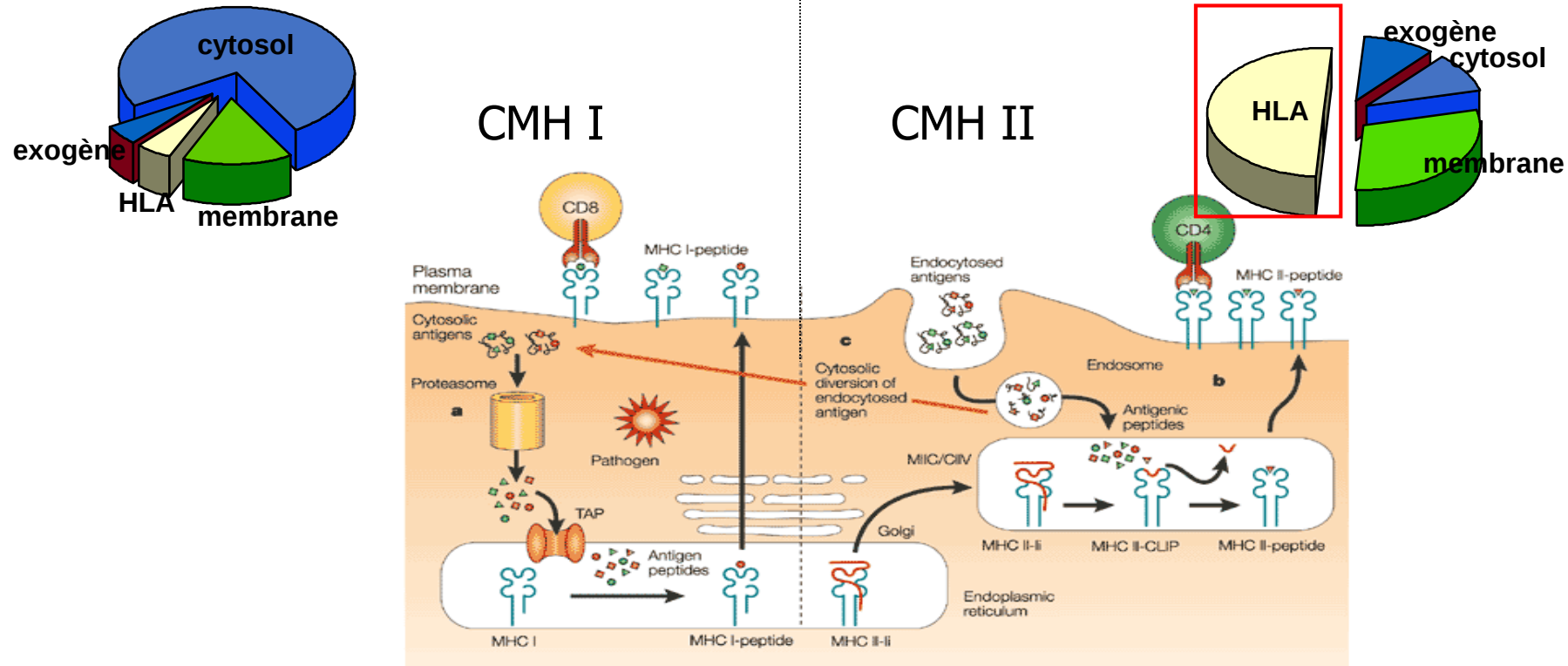
**Il existe des phénomènes de transferts de molécules ou de composants
cellulaires depuis une cellule vers une autre capable de présenter l'Ag**

Les classes II peuvent présenter des peptides endogènes

Les croisements des voies de présentations peptidiques

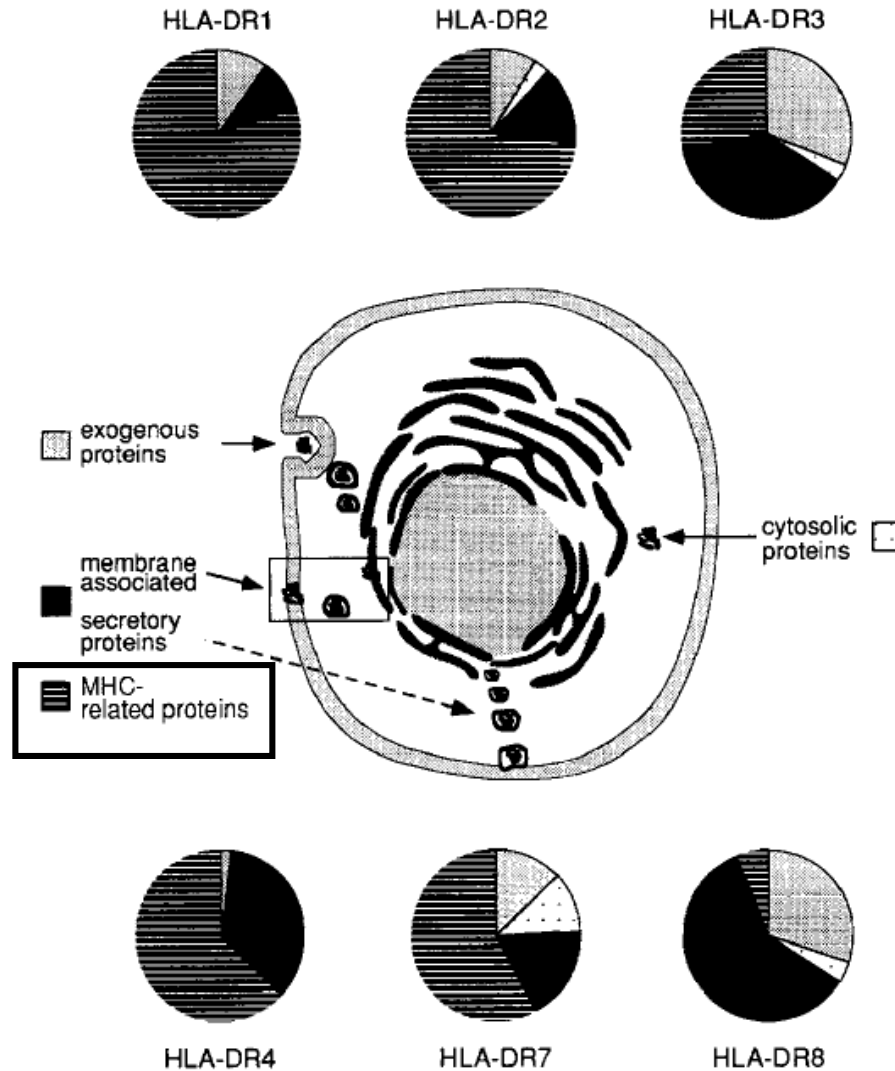


Origine des peptides présentés par les molécules HLA de classe I et classe II



- sur 1 cellule, $\sim 10^4$ à 10^5 molécules HLA / locus
 - dans 1 molécule HLA $\rightarrow$ 1 peptide
 - seulement 1 millier de peptides capables de se lier à 1 allèle HLA
 - Tri sélectif parmi un ensemble des peptides ($> 10^9$ nonapeptides)
- $\rightarrow$ tri variable selon les allèles HLA hérités**
- diversité des peptides présentés à la surface d'une cellule :
($> 10^4$ peptides différents : beaucoup sont rares, certains plus abondants (100 - 400 copies))

High frequency of MHC-related peptides bound to HLA-II DR alleles



HLA-DR molecules were purified from homozygous EBV-transformed human B lymphocyte lines

•Table 2. Core sequence of a subset of abundant self-peptides isolated from both T cells and B cells (donor 1).

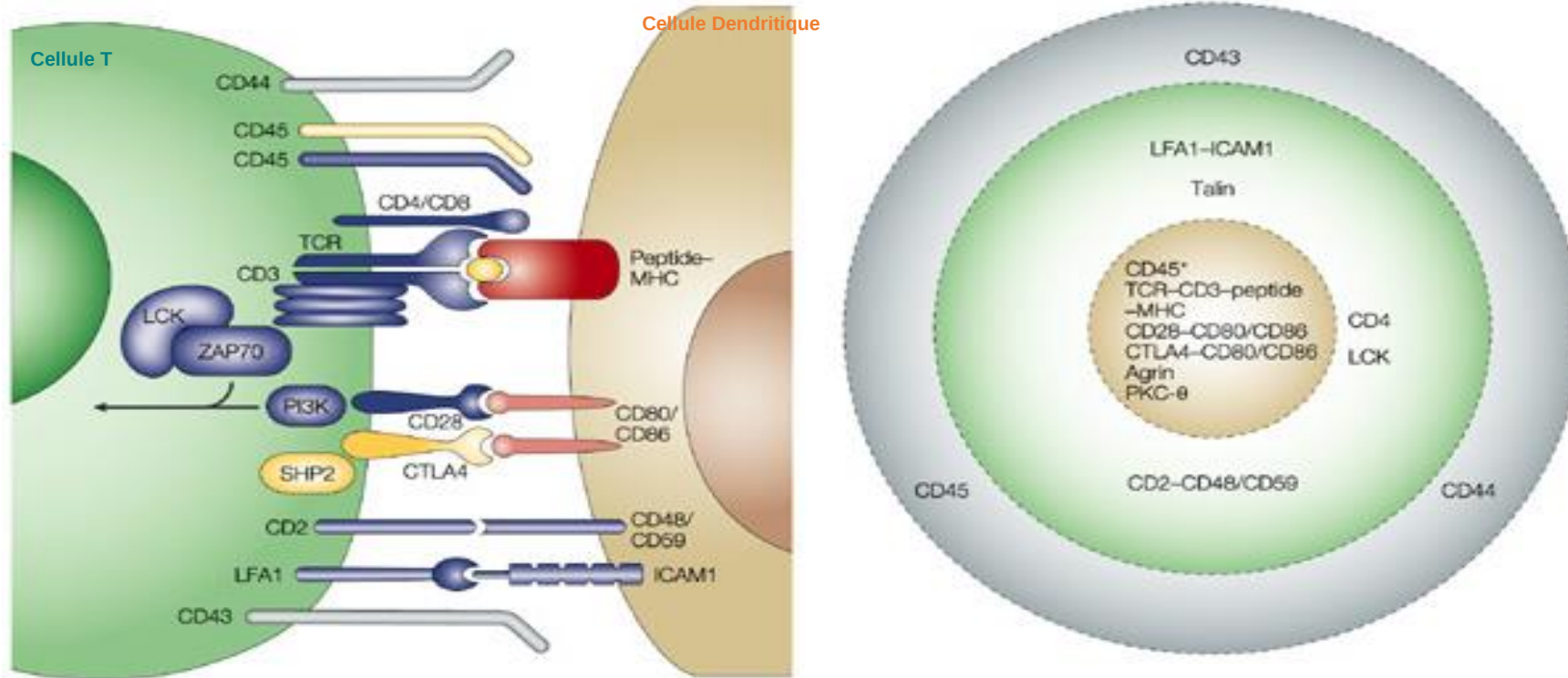
Protein	Protein Name	Core Sequence	Localization	# Peptides core sequence	Rank
2DRA	HLA class II histocompatibility antigen, DR alpha chain	EFGRFASFEAQG	membrane	15	4
HB2B	HLA-class II histocompatibility antigen, DR beta chain	FLDRYFYNQEESEVRFDS	membrane	2	33
HB25	HLA class II histocompatibility antigen, DQ beta chain	DVGYRAVTPQGRPDA	membrane	25	3
CD74	HLA class II histocompatibility antigen, gamma chain	DPSSGLGVTKQDLGPVPM	membrane	3	24
B2M	Beta-2-microglobulin	KSNFLNCYVSGFHPS	membrane	2	35
SEM4D	Semaphorin-4D	NLPDKTLQFVKDHPLMDDS	membrane	12	7
APOB	Apolipoprotein B-100	QILPWEQNEQVKNFVAS	secreted	2	35
CATB	Cathepsin B	FSVYSDFLLYKSGV	lysosomal	4	21
GILT	Gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase	FFGNGPPVNYKT	lysosomal	42	2
CALR	Calreticulin	YSPDPSIYADNFG	cytosolic	10	10
G3P	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	ENGKLVINGNPIT	cytosolic	11	8
		KYDNSLKIISNASCTTN		6	13
GSTP1	Glurathione S-transferase	QDGDLTLYQSNTILRH	cytosolic	3	25
HSP7C	Heat shock cognate 71 kDa protein	DAAKNQVAMNPTNTVFDAK	cytosolic	10	9

The core sequence represents the largest consensus peptide sequence identified for total nested protein fragments across all samples for a single donor. The total number of peptides identified for donor 1 that contain each core sequence is indicated. Predicted p1 anchor residues for DRB1 binding are in bold (p1 = Y, F, L, I, V, W).
doi:10.1371/journal.pone.0029805.t002

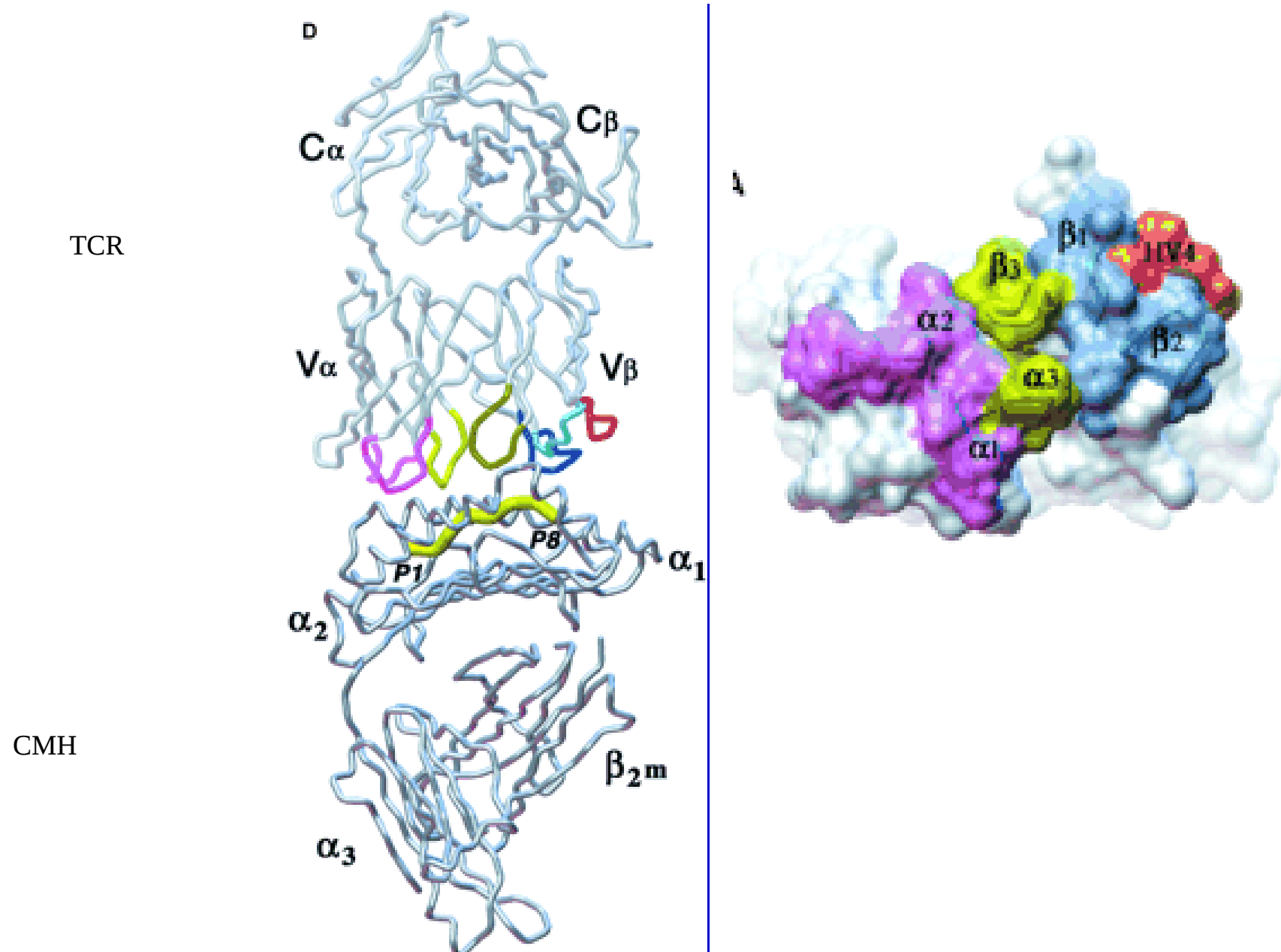
Costantino CM, Spooner E, Ploegh HL, Hafler DA (2012) Class II MHC Self-Antigen Presentation in Human B and T Lymphocytes. PLoS ONE 7(1): e29805. doi:10.1371/journal.pone.0029805
<http://journals.plos.org/plosone/article?id=info:doi/10.1371/journal.pone.0029805>

Activation de la réponse immune effectrice

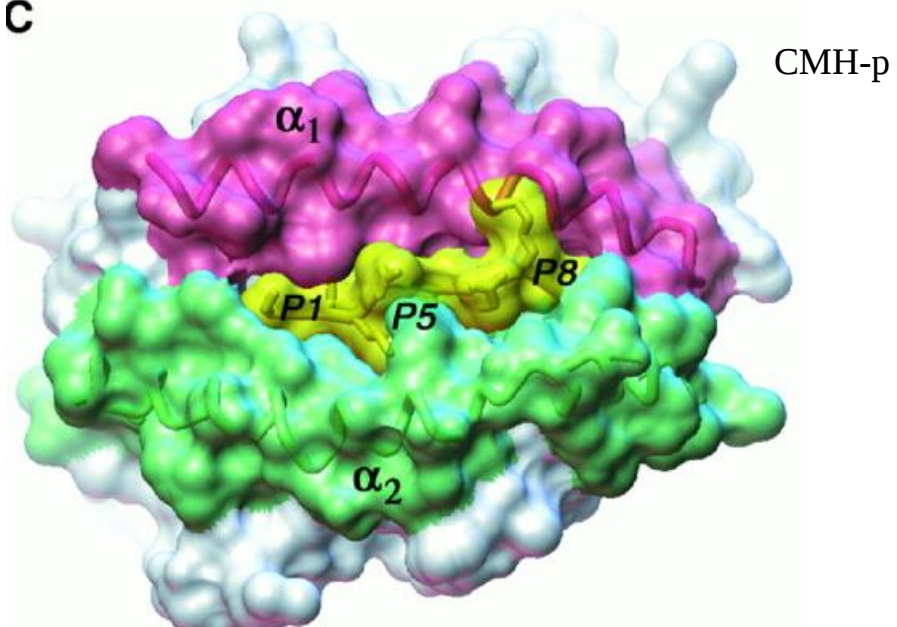
La synapse immunologique



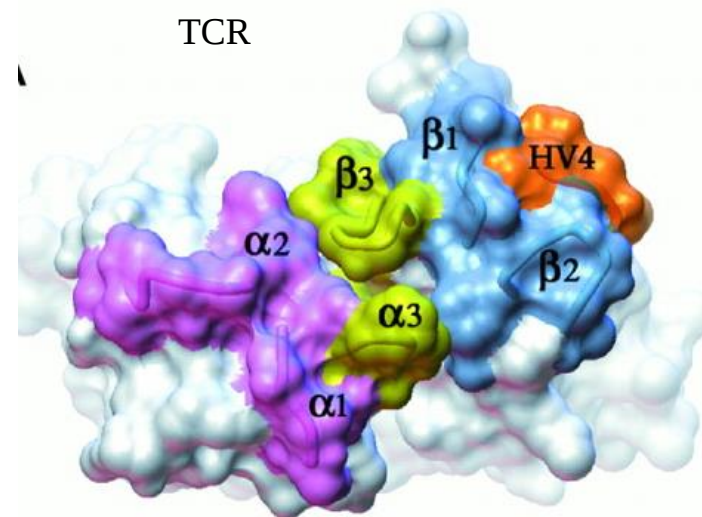
Reconnaissance du complexe peptide–MHC par le TCR



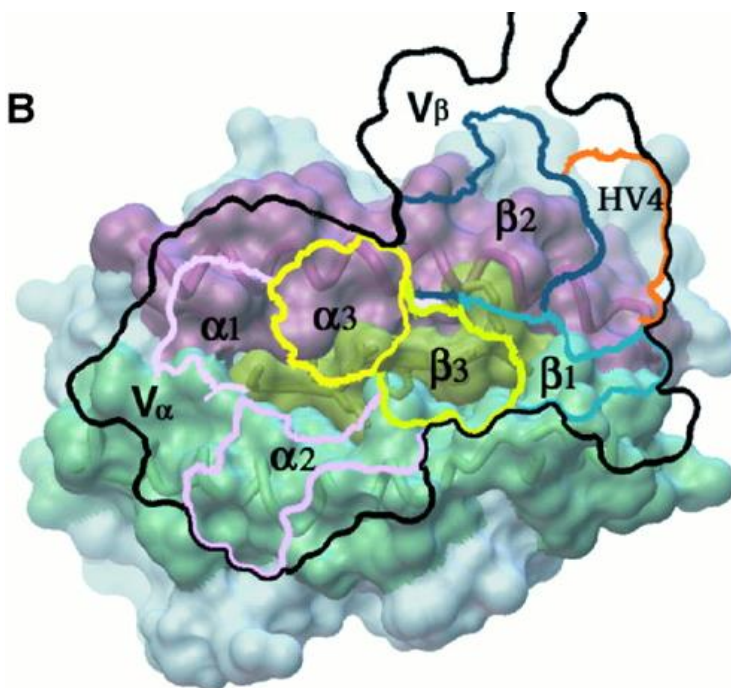
C



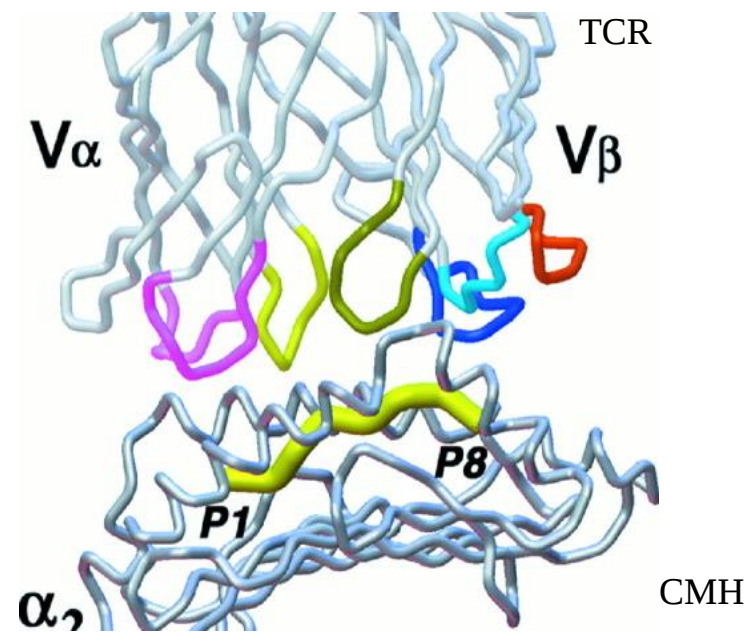
TCR



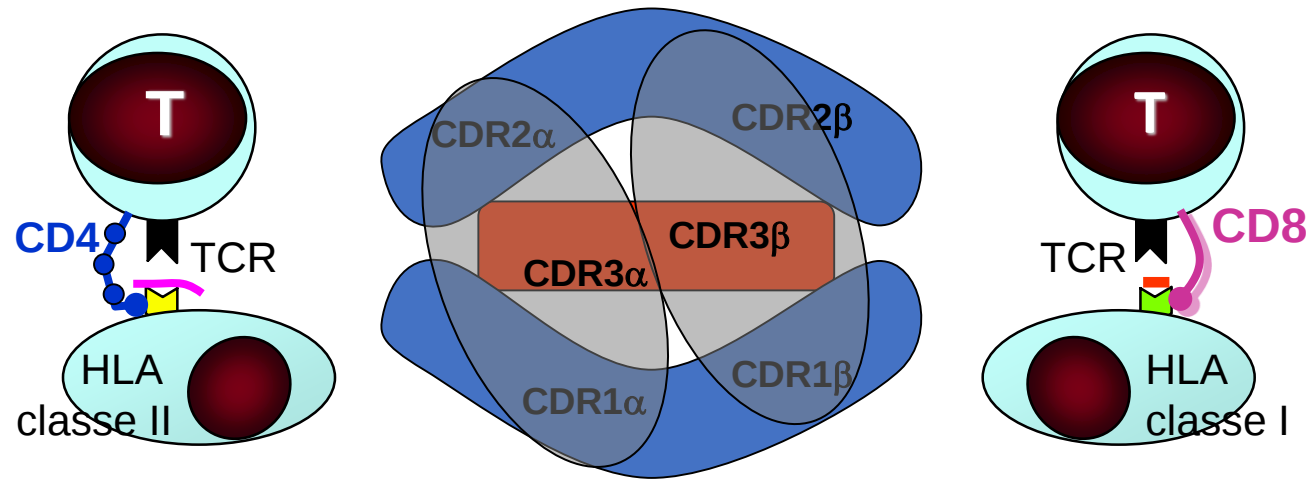
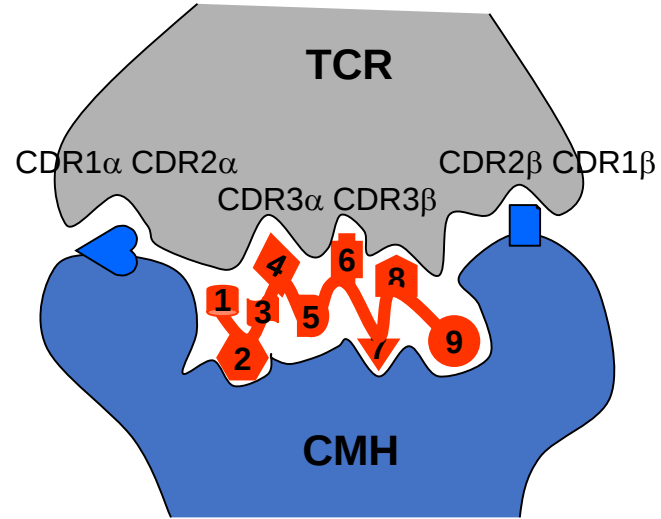
B



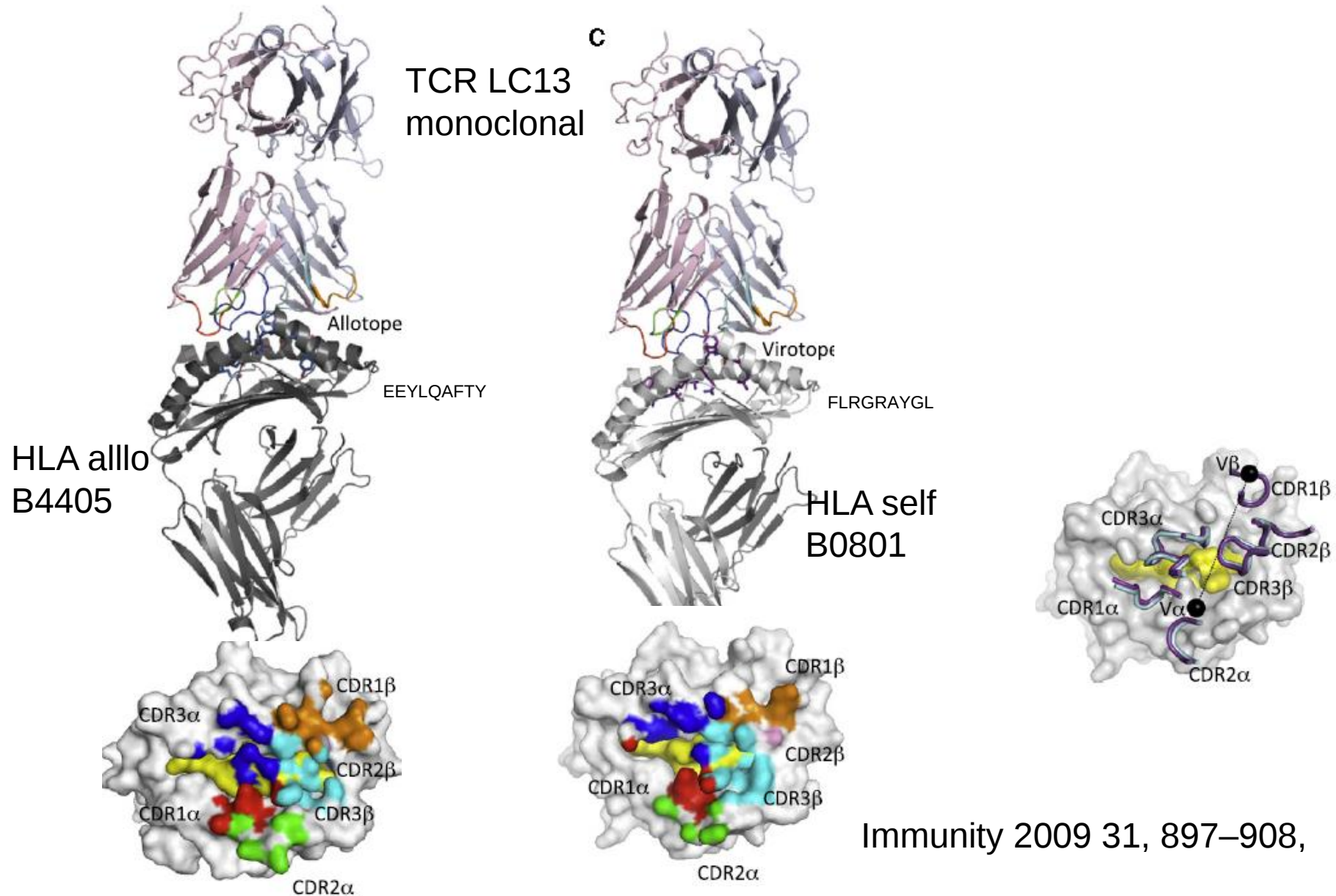
TCR



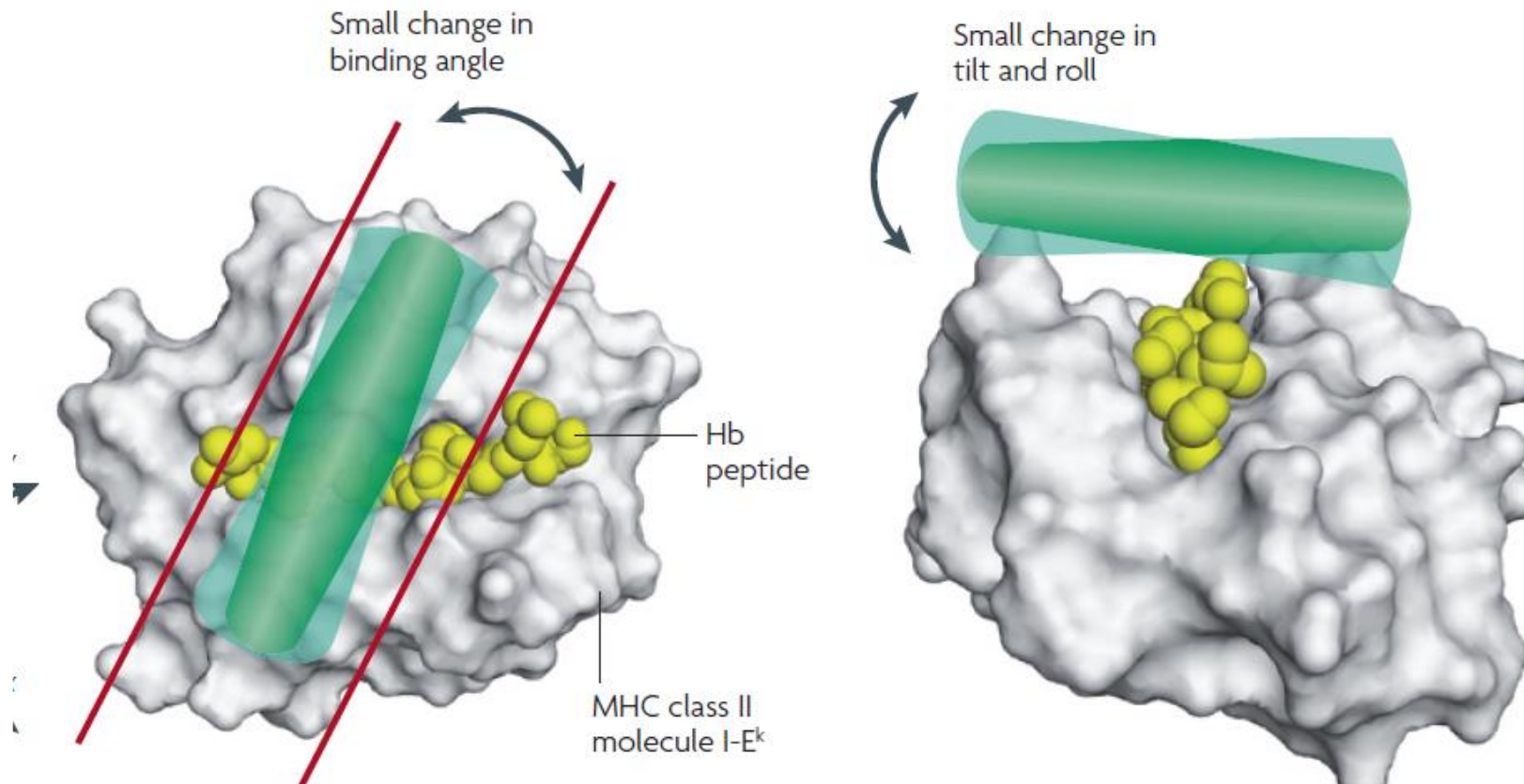
Enchâssement du peptide dans une molécule HLA



Exemple d'alloréactivité par mimique moléculaire
clone TCR LC13 généré chez un individu HLA B0801 qui lui présente un peptide EBV
Est alloréactif contre HLA B4405 présentant un peptide de la protéine ABCD3



Le TCR peut reconnaître différents peptides/CMH en faisant de petits ajustements lors de son interaction avec le complexe peptide-CMH

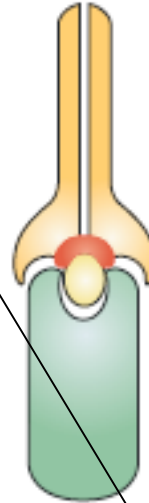
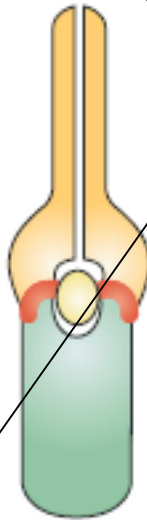


alloreconnaissance

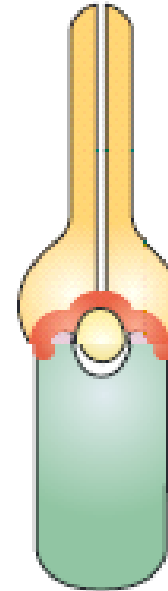
Reconnaissance conventionnelle = TCR interagit avec selfMHC **et** le peptide



~~Interaction allogénique historique
Soit le TCR interagit avec le peptide allo uniquement soit avec le MHC allo~~



Alloreactivité actuelle similarité chimique entre conventionnelle et allo = le TCR alloreactif interagit avec un peptide et le CMH allo



Il y a une similitude structurale entre la reconnaissance conventionnelle et allogénique

- Both naive and memory T cells can have strong alloreactive potential.
- A substantial proportion of memory T cells induced by virus infections can cross-react to allogeneic HLA, a phenomenon known as heterologous immunity.
- Virus-induced memory T cells that cross-react to allogeneic HLA can induce allograft rejection in experimental animal models.

la « raison d'être » de l'alloréactivité n'est pas entièrement établie
il y a des centaines de Polymorphismes différents du CMH dans la population humaine, alors que la diversité du répertoire TCR est généré à partir de réarrangement gènes V, D et J moins polymorphes en configuration germinale.

du fait que les gènes codant pour les molécules du CMH et le TCR sont sur différents chromosomes, elles sont transmises de façon indépendante.

Par conséquent, il est nécessaire pour les TCR qui sont moins polymorphes de conserver la capacité à interagir avec des centaines de différents Allèles du CMH. une telle exigence pourrait exercer une pression sélective sur le TCR (et CMH) pour conserver une certaine «compatibilité».

Par conséquent, il y a des arguments forts de **la pression sélective pour le maintien du polymorphisme** du CMH, et aussi sur la restriction au CMH et donc sur les TCR

Les cellules T immatures qui expriment le récepteur des cellules T (TCR) capable de se lier à un self-peptide-complexé à un self CMH avec une affinité suffisante reçoit un signal de survie (c'est ce qu'on appelle la sélection positive) et forme un répertoire T restreint au self MHC

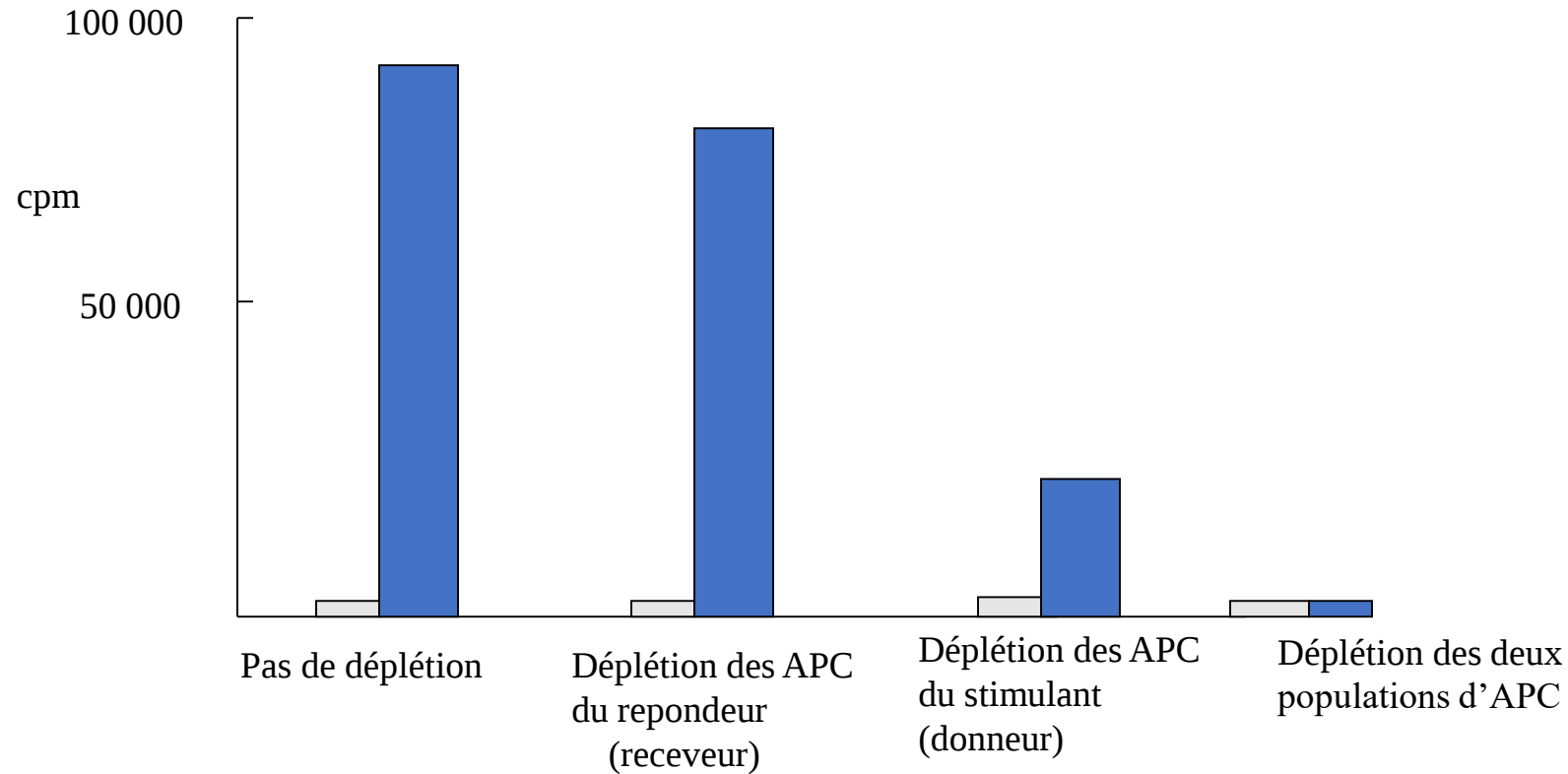
Le MHC sélectionne les peptides présentés

Mais il n'existe aucun processus qui sélectionne contre la capacité des TCR à interagir avec des centaines d'allèles du CMH qui ne sont pas exprimées par un individu dans son thymus.

L'alloréactivité est elle inhérente à la pression de sélection pour le maintien de la diversité et au système de sélection mis en place

caractéristiques de l'alloréactivité explorée in vitro

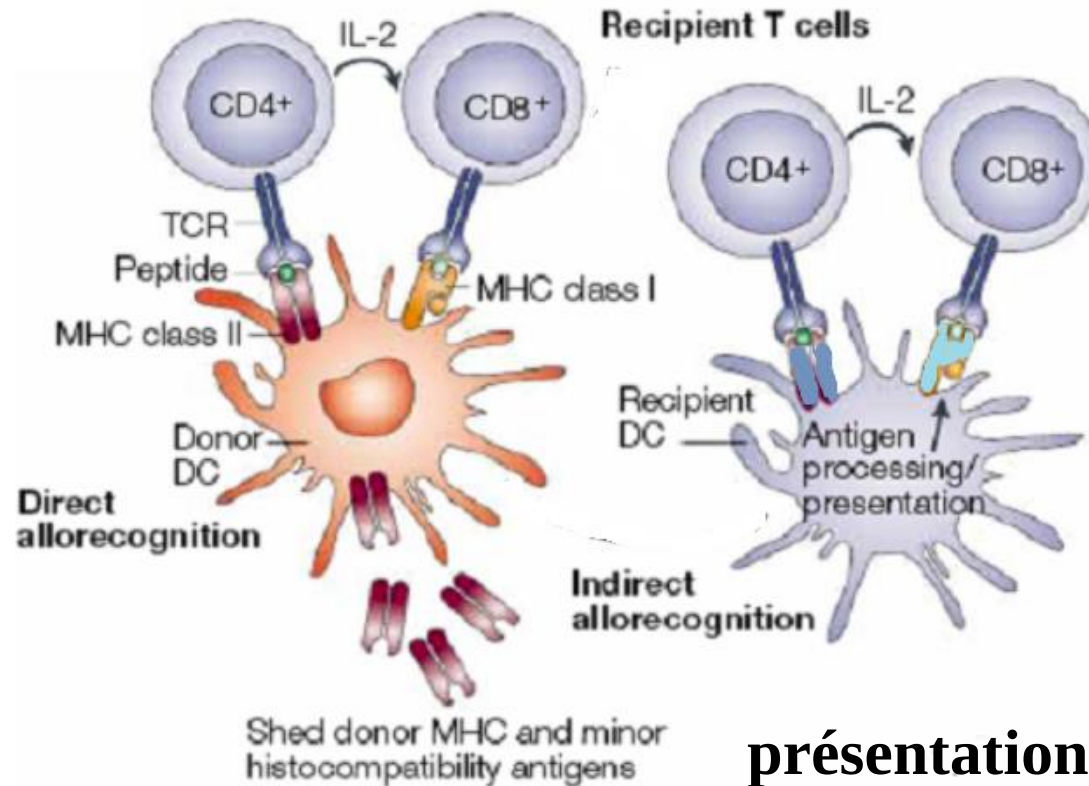
Puissante et Non nécessairement restreinte au CMH du soi



MLR MHC classe I et II disparates

La réponse la plus forte est celle déclenchée par les APC du donneur (stimulant)
non restreinte au CMH du soi

L'alloréactivité peut se faire de deux façons principales = présentation directe et indirecte

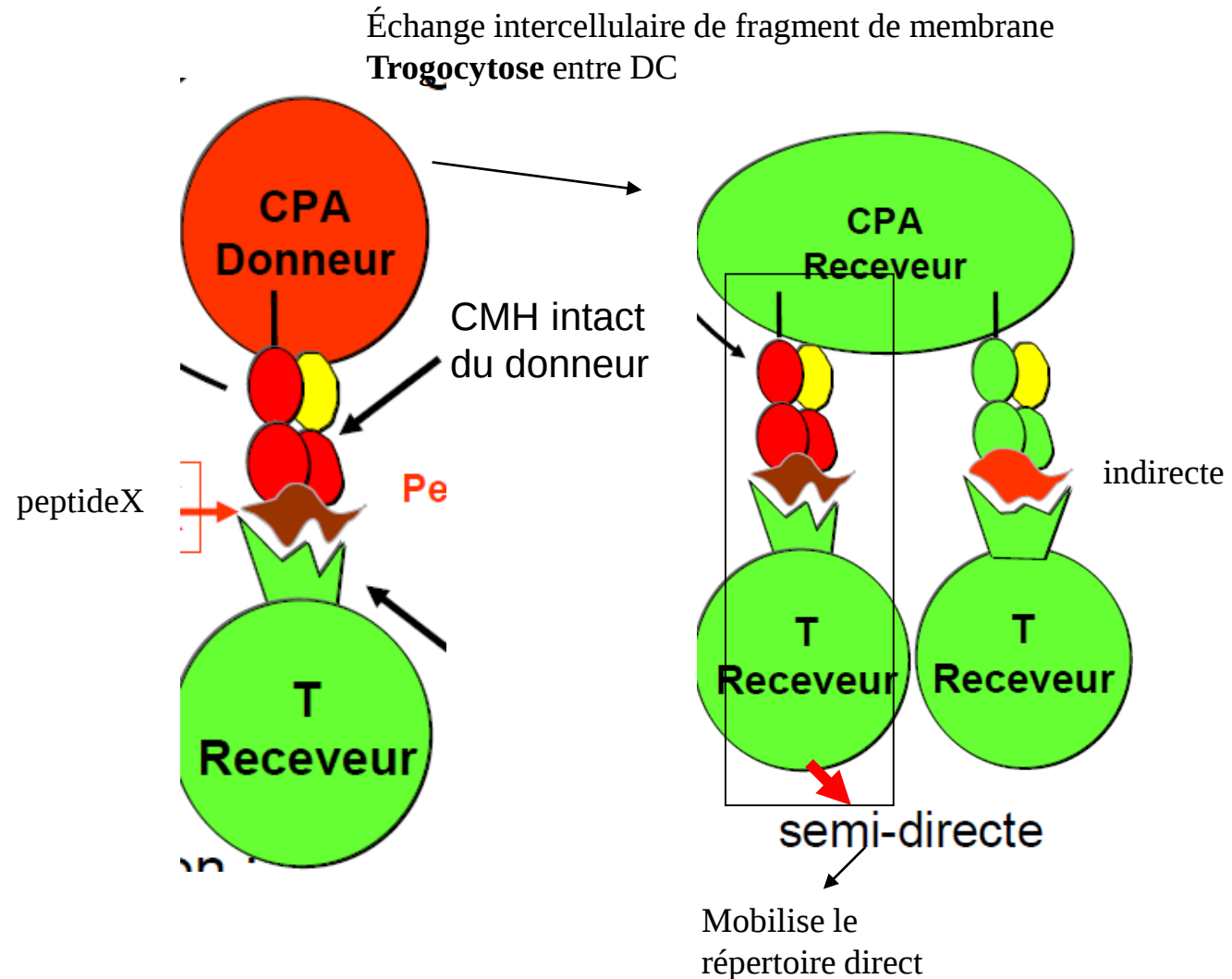


présentation directe
APC donneur
Gde fréquence des précurseurs

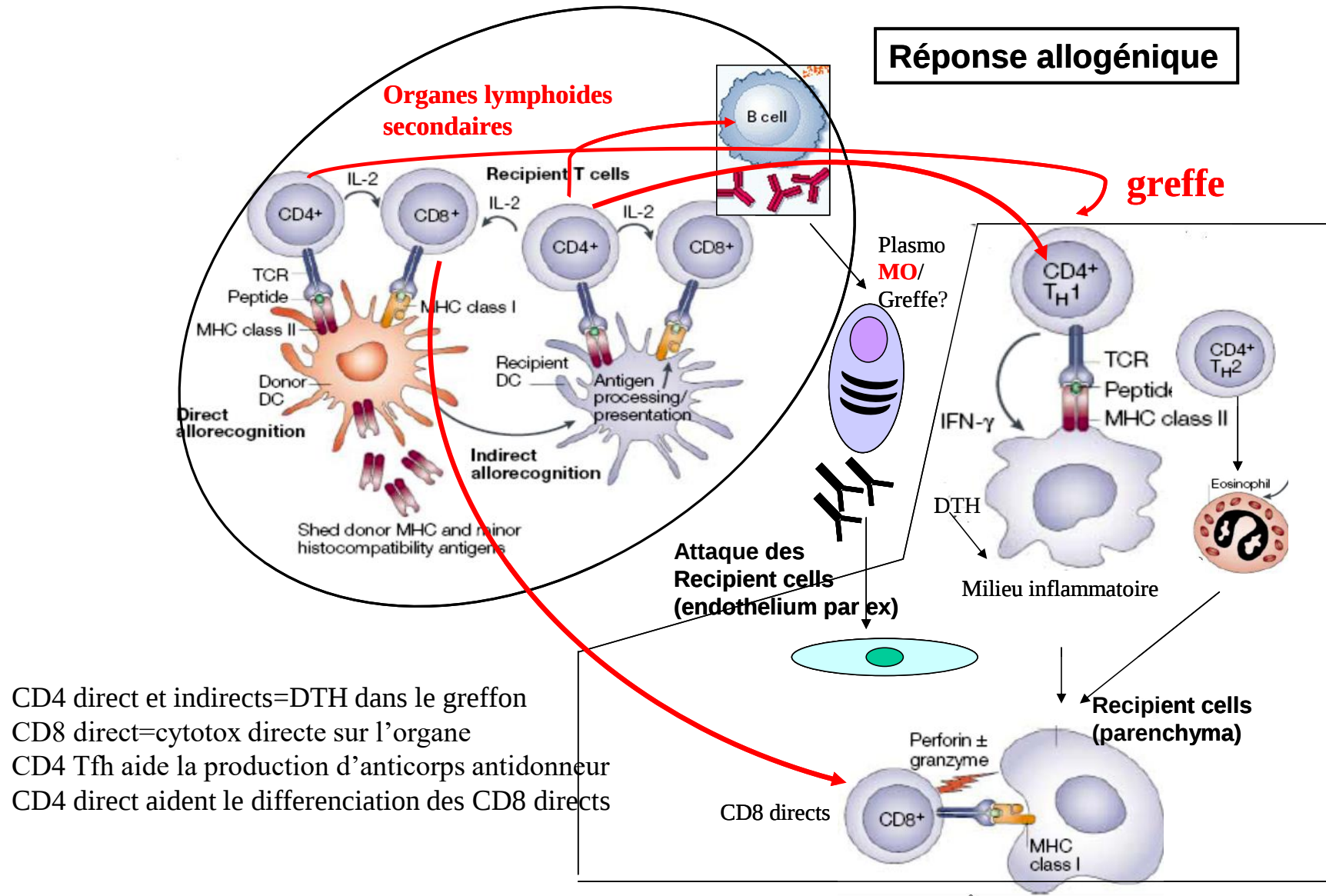
présentation indirecte
APC receveur

Mais.... il existe une troisième voie «semi-directe »

Présentation des Ag CMH du **donneur** Sous forme **entière** par les APC du receveur

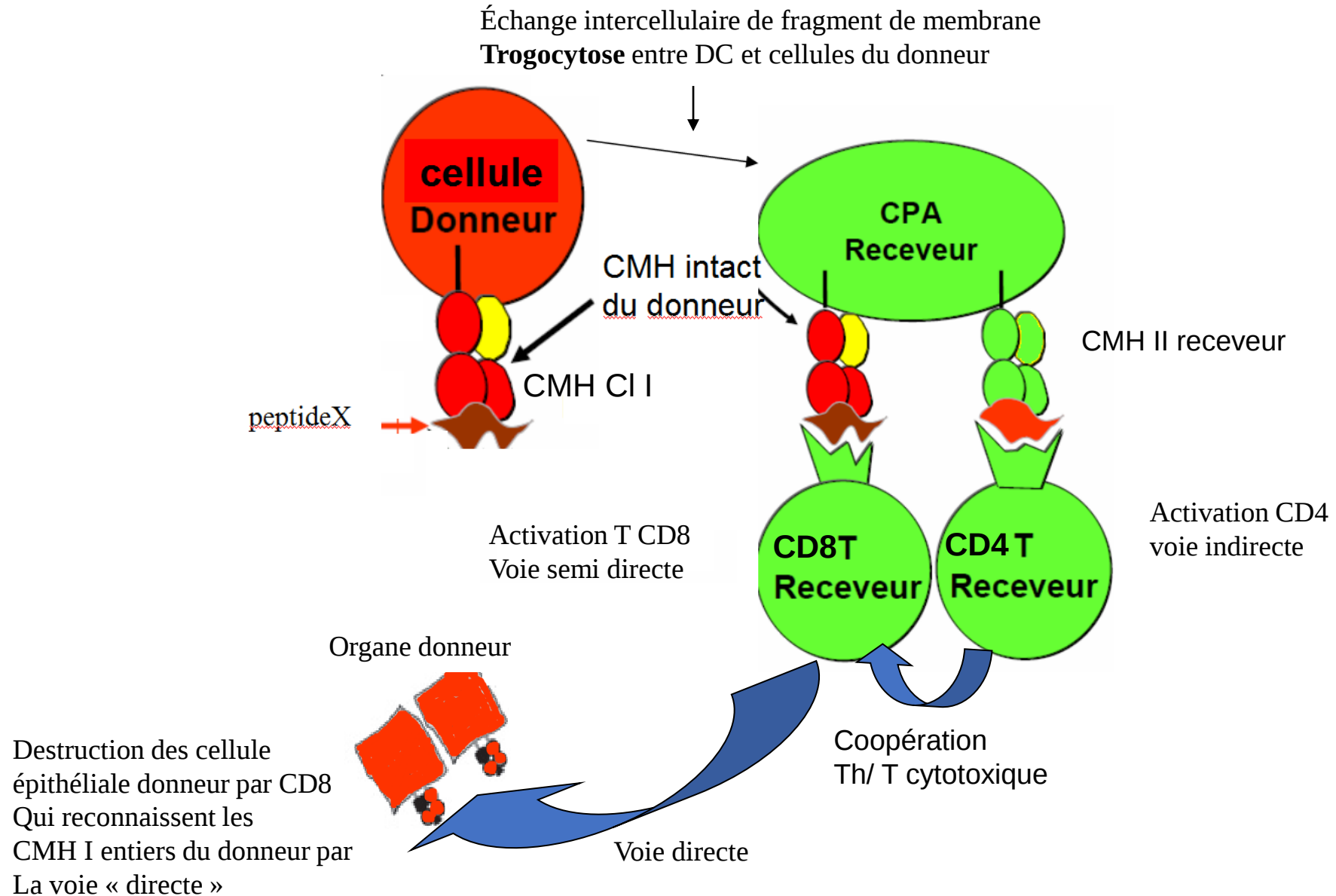


Mécanismes de destruction d'un organe greffé

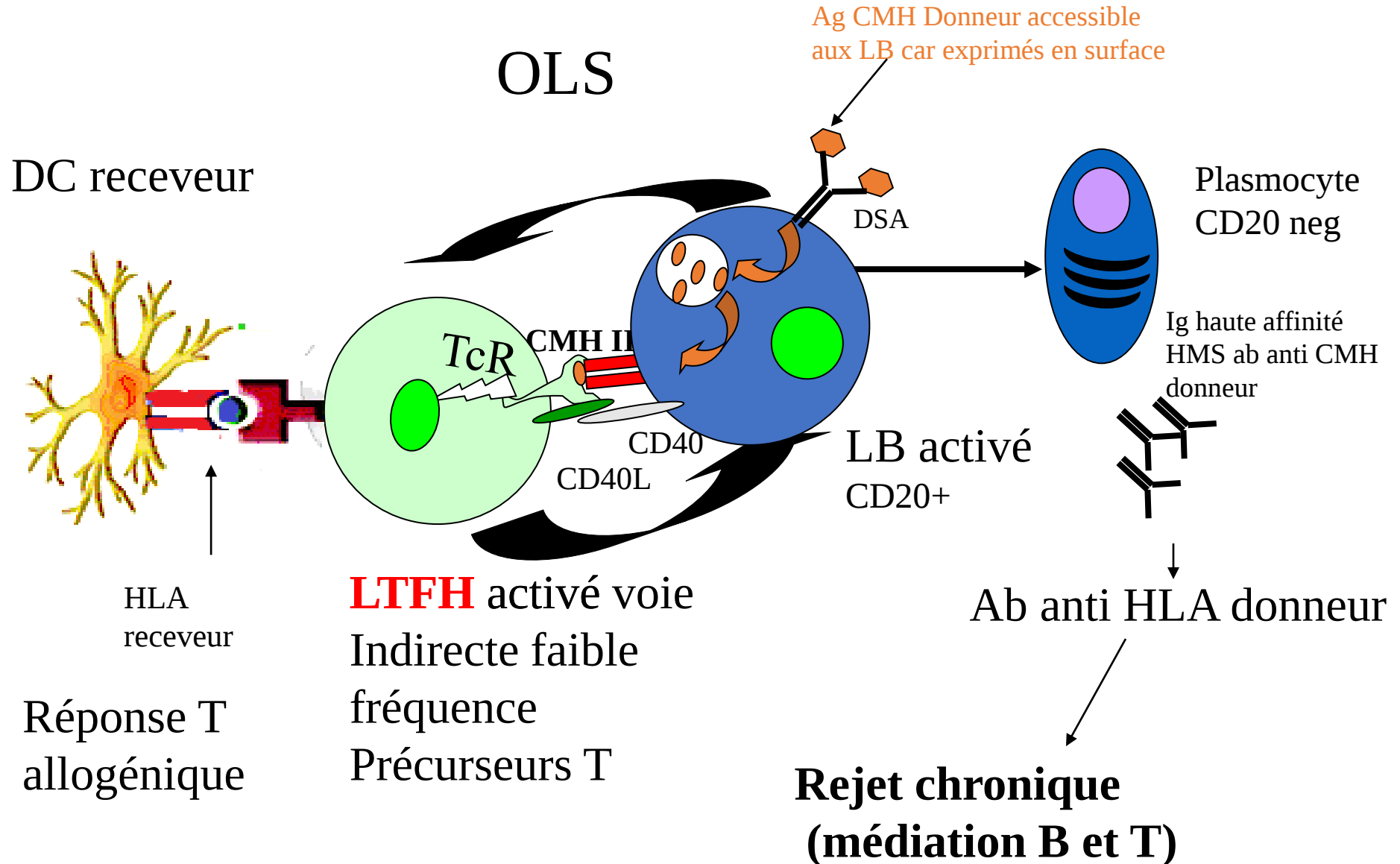


Et CD4 indirect aident les CD8 semidirects voir diapo suivante

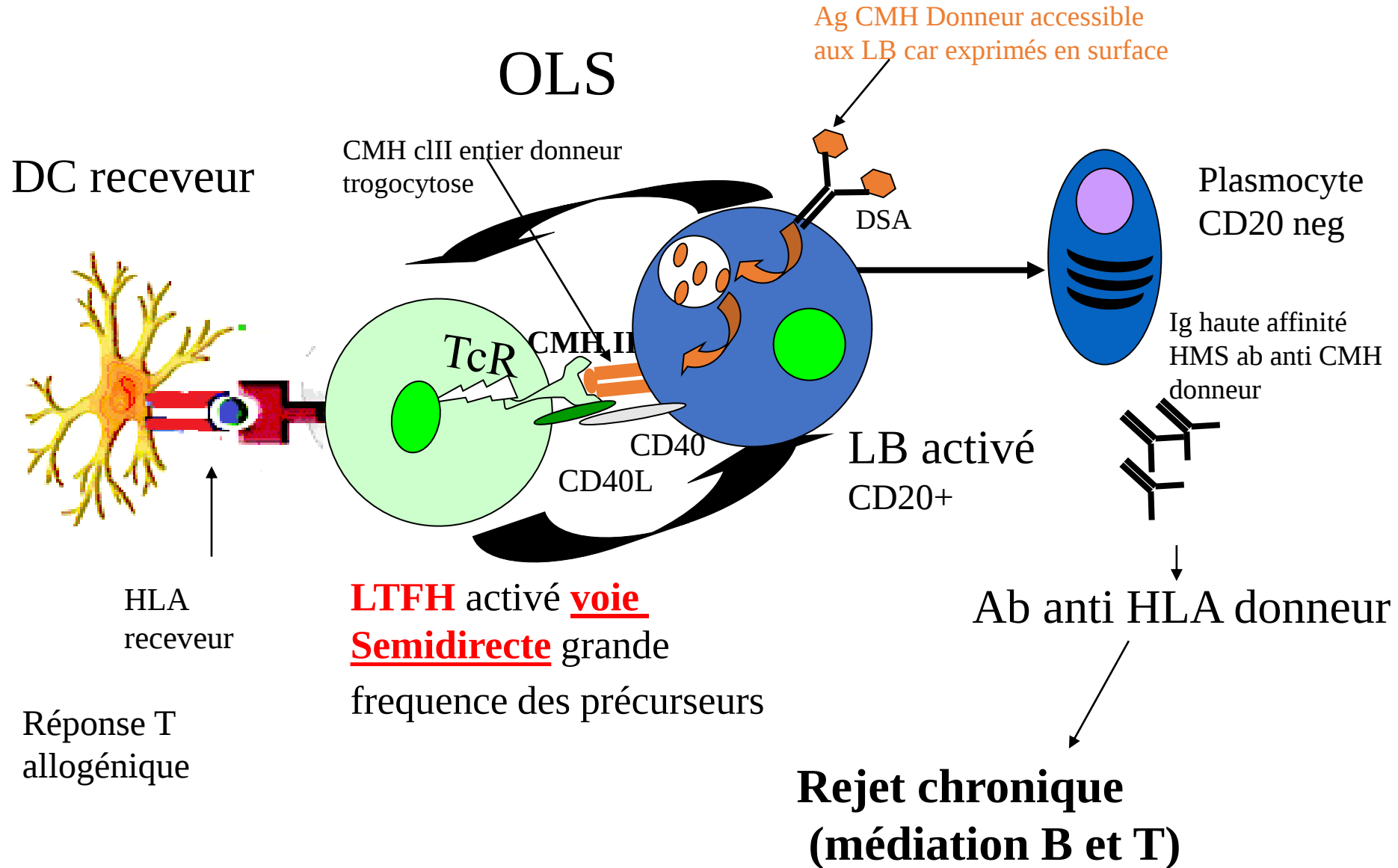
Explication de la différenciation des LT cytotoxiques anti HLA I du donneur même en l'absence d'APC du donneur: rôle de la présentation indirecte aux CD4 et semi directe T CD8



Cross-talk entre DC receveur, LT et LB dans l'alloréactivité
=>initiation et amplification de la réponse immune indirecte T anti greffon
Et induit la production d'anticorps anti-CMH



Cross-talk entre DC receveur, LT et LB dans l'alloréactivité
=>initiation et amplification de la réponse immune indirecte T anti greffon
Et induit la production d'anticorps anti-CMH du donneur



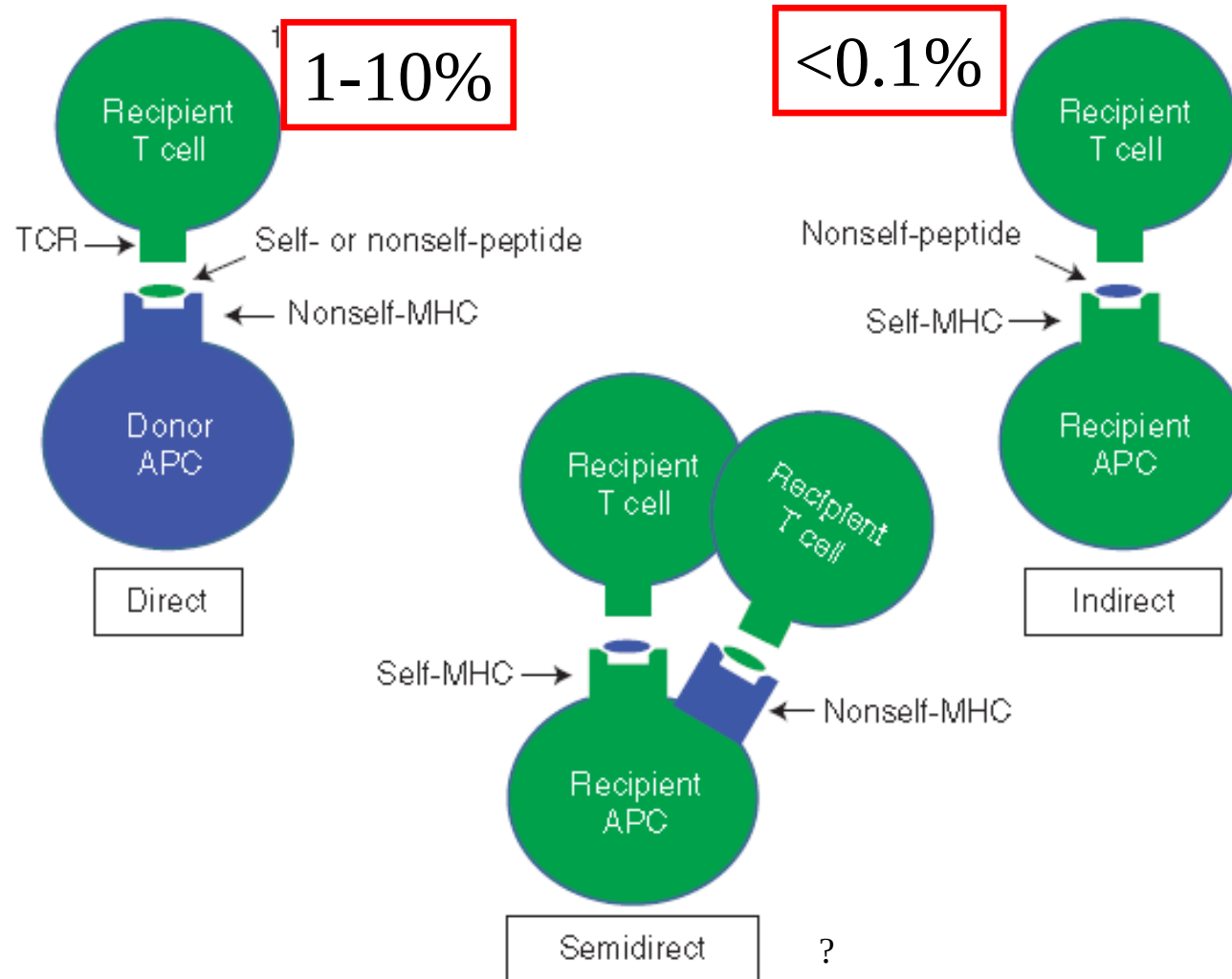
Rôle des LB dans la production des anticorps anti donneurs DSA

les allo-antigènes du CMH qui sont des Ag de surface sont facilement liés par les immunoglobulines de surface des LB. lorsque cela se produit, les Cellules B allospécifiques internalisent très efficacement et apprêtent la molécule du CMH sous forme de peptides du CMH, ce qui conduit à la présentation indirecte par la cellule B de peptides du MHC allogénique du donneur par les propres molécules de classe II du CMH de la cellule B du receveur (forte propension du CMH-II à présenter du CMH).

=> LB deviennent plasmocytes DSA Ig haute affinité (mutation somatique)

=> Compte tenu de l'efficacité des cellules B spécifiques de l'antigène comme CPA ceci représente aussi une possible voie d'amplification de la voie indirecte qui serait sans cela une réponse immunitaire relativement faible

importance relative des répertoire directs et indirects



Comment se fait la présentation des Ag allogéniques en transplantation ?

A. Directe = présentation par les CMH exprime sur les APC du donneur

Le CMH joue un rôle dominant dans la reconnaissance et l'activation

-1 peptide indépendant : CMH vide (très exceptionnel voire impossible car instable)

-2 peptide dépendant mais non spécifique : (reconnaissance dégénérée) peu probable

→ théorie de la **densité** élevée des déterminants compenserait la faible affinité (pour expliquer la force de la réponse)

- 3 peptide-dépendant et spécifique le plus fréquent .

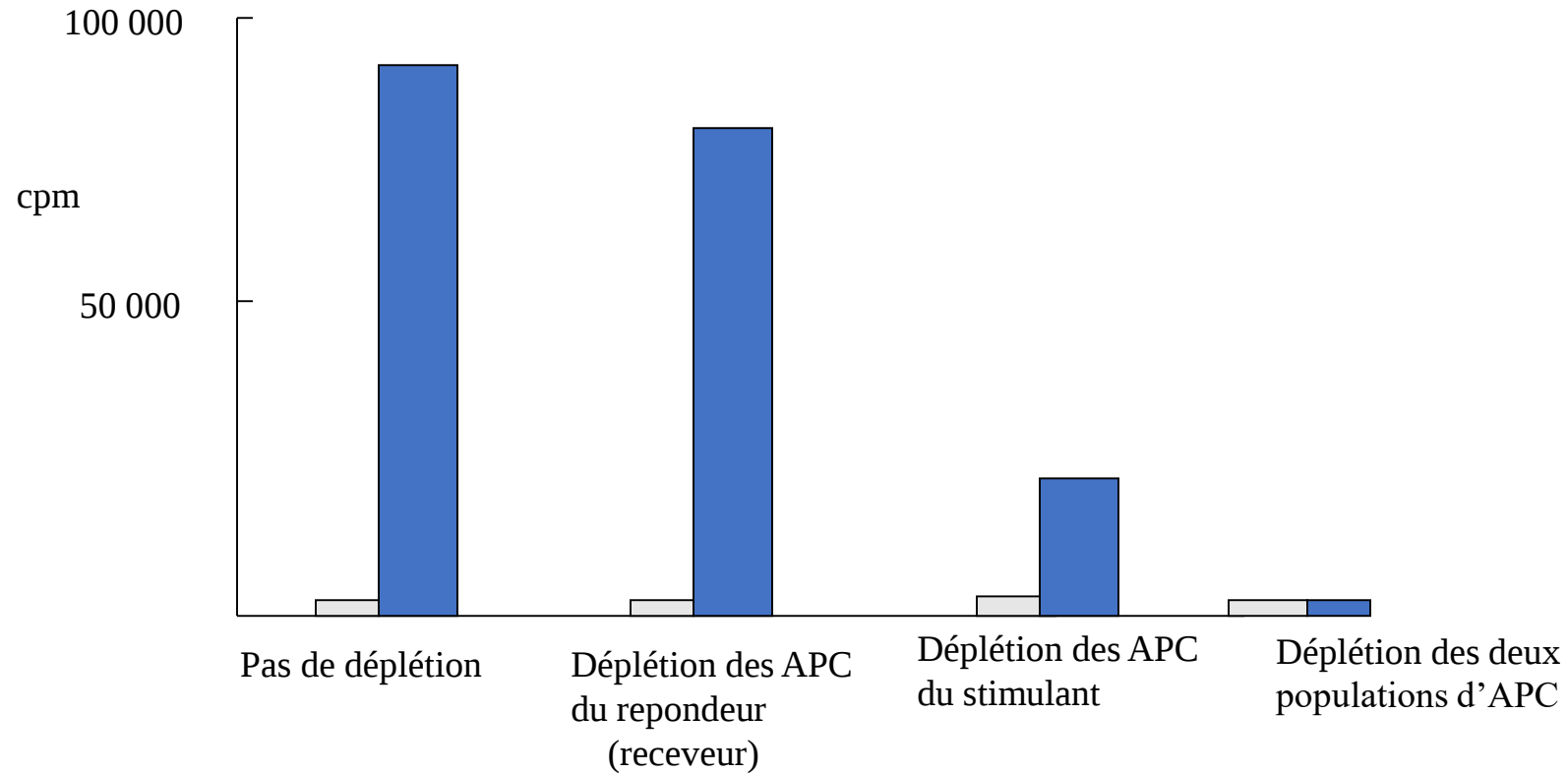
→ la diversité des peptides présentés pourrait expliquer la haute fréquence des précurseurs

B. Indirecte : sur les APC du receveur

peptide spécifique : les CMH eux mêmes ont une propension très forte à présenter des peptides issus du CMH allo ou autologue

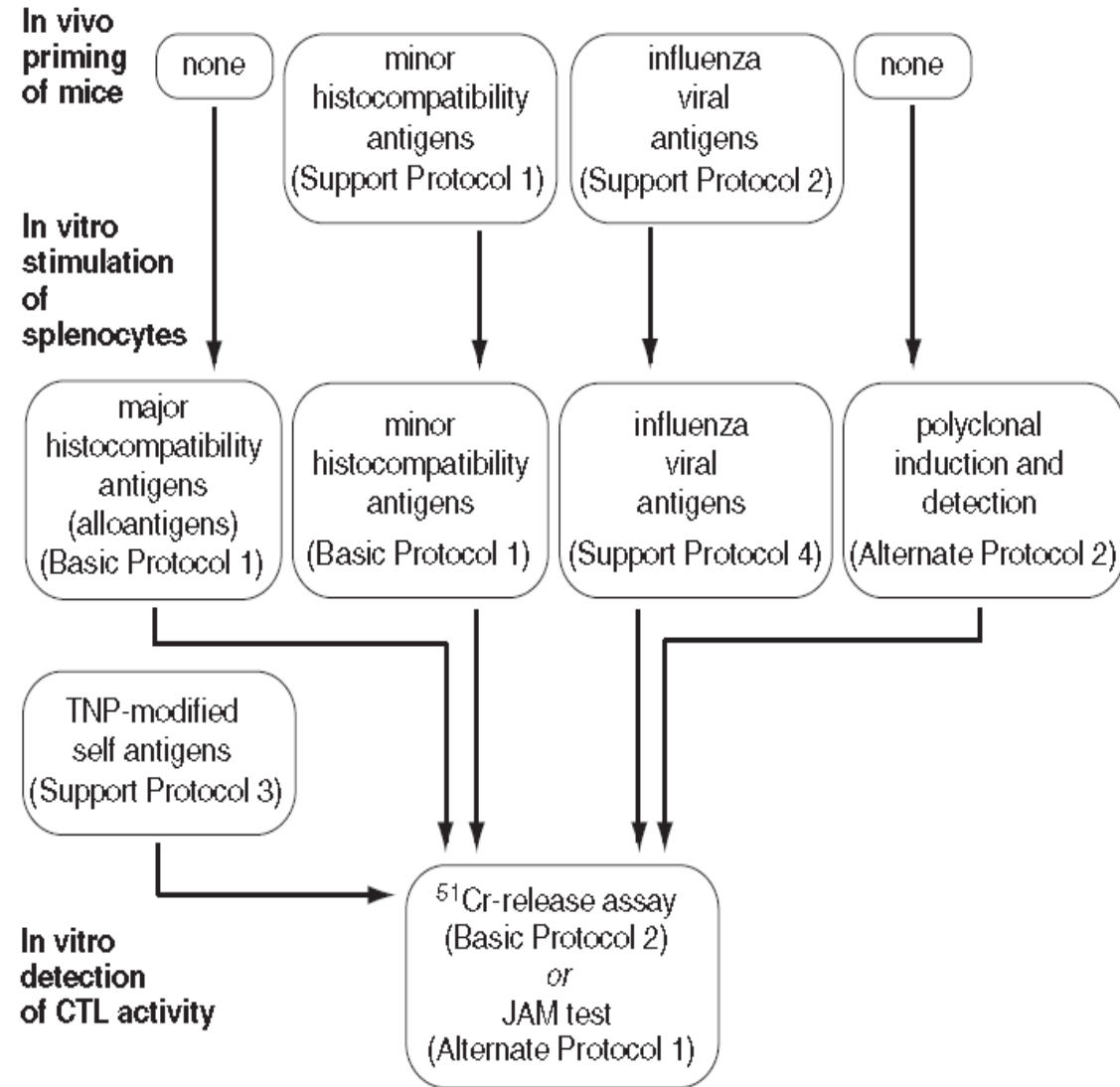
caractéristiques de l'alloréactivité explorée in vitro

Puissante et Non nécessairement restreinte au CMH du soi



MLR MHC classe I et II disparates

Test de cytotoxicité CD8+



part de chacun des modes de présentation en transplantation (I).

**La voie directe à elle seule est capable d'induire un
rejet aigu**

Modèles murins

**La voie indirecte à elle seule est capable d'induire
un rejet**

Modèles murins

Ces expériences montrent que chacune des voies est potentiellement impliquée chez l'homme

Faire la part de chacune des voies de présentation in vivo chez l'homme

part de chacun des modes de présentation en transplantation (II).

- Voie directe

- . 90% du répertoire alloréactif répond par la voie directe
 - . Au début de la greffe
- la voie directe est prépondérante.
- . Les APC du donneur meurent progressivement et ne restent que les cellules parenchymateuses et endothéliales du donneur qui sont des APC “défectueuses”.

→ **La voie indirecte** sur les APC du receveur devient alors prépondérante

==> Mais la voie semi directe pourrait prendre le relais très probablement

travaux de Lechler

Présentation directe: mise en évidence

Souris SCID + inj cell CD4⁺

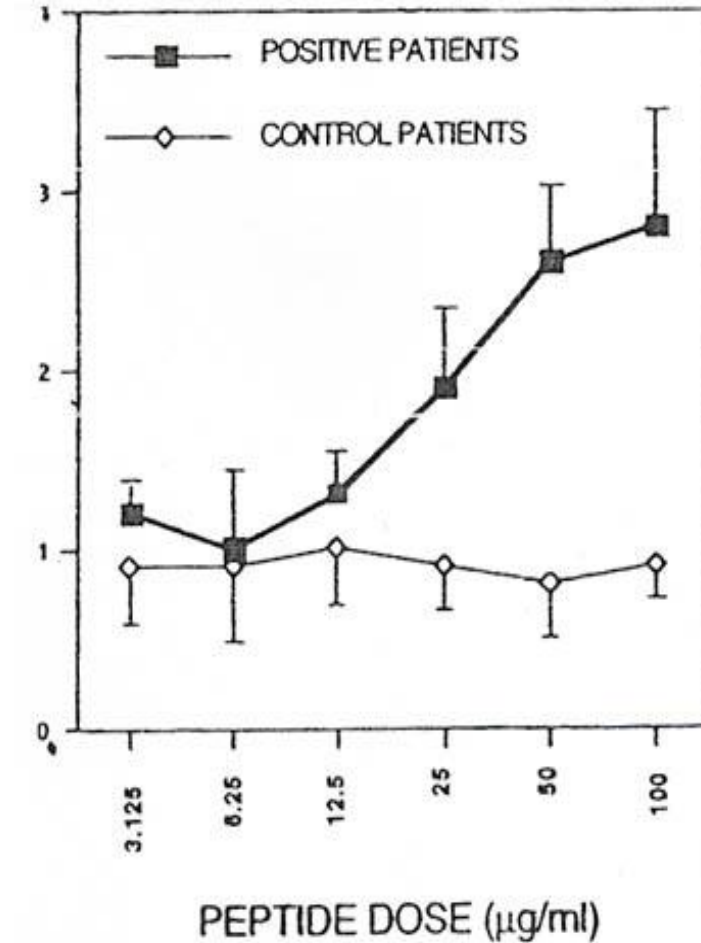
- Pas de rejet aigu des cœurs CMH classe II-/- et rejet des cœurs CI II+/+
 - CD4⁺ suffisants (sans CD8⁺) pour le rejet et expression CI II nécessaire sur le greffon
- Rejet aigu des cœurs CMH full allo mismatch par souris scid CI II-/- (ces animaux receveurs n'ont pas d'APC exprimant CI II donc pas de voie indirecte pour les LT CD4)
 - La voie indirecte n'est pas requise pour le rejet aigu
 - => reconnaissance directe des MHC du donneur est responsable

Mais rejet chronique+++ => voie indirecte responsable

Prés Indirecte: mise en évidence (2)

- *Vella Transplantation 1997*

Etude prolifération des cellules
mononucléées de receveur de greffons
rénaux/au moins 1 incompatibilité DR
chez groupes NCA et controle



Prés Indirecte: mise en évidence (3)

Lee RS

PNAS 2001; 98: 3276-81

Immunisation porc par peptides SLA, 3 semaines
avant greffe de cœur/témoins:

- HSR +
- Prolif T en présence peptide SLA+
- Anticorps anti-donneur+
- Lésions coronariennes

- des lymphocytes T de reconnaissance indirecte est une forme de reconnaissance conventionnelle et contribue clairement au rejet d'allogreffe.
- Sources de peptides présentés indirectement par les cellules comprennent les ag cellulaire et des fragments de membrane , des cellules mortes ou mourantes du greffon du donneur qui sont phagocytées par les CPA receveur et présentés sur le self CMH

Caractéristiques schématiques de chacune des voies de présentation en transplantation

	reconnaissance directe	reconnaissance indirecte
Agent stimulant	CMH du donneur Avec peptide	Peptides allogéniques (surtout du CMH) et mineurs sur les APC du receveur
Récepteurs T engagés	Très diversifiés	oligoclonaux
Fréquence des précurseurs	élevée	basse
Sensibilité aux IS	Inhibée par CsA	Mal contrôlée par CsA?
Population répondeuse	mémoires	Naifs puis mémoire

Dynamique au cours du temps des mécanismes d'alloreconnaissance

Rejet aigu Rejet chronique



- Nb +++ CPAg du D
- fréquence +++ précurseurs T alloréactifs à spécificité directe
- possibilité de recrutement de Lc T alloréactifs à spécificité directe de type éduqués/mémoire
- fréquence faible des Lc T alloréactifs de spécificité indirecte

- Hyporéactivité de la voie directe
- Disparition des APC du donneur
- alloantigénicité persistante du greffon
- Persistance de Lc T alloréactifs à spécificité indirecte de type éduqués

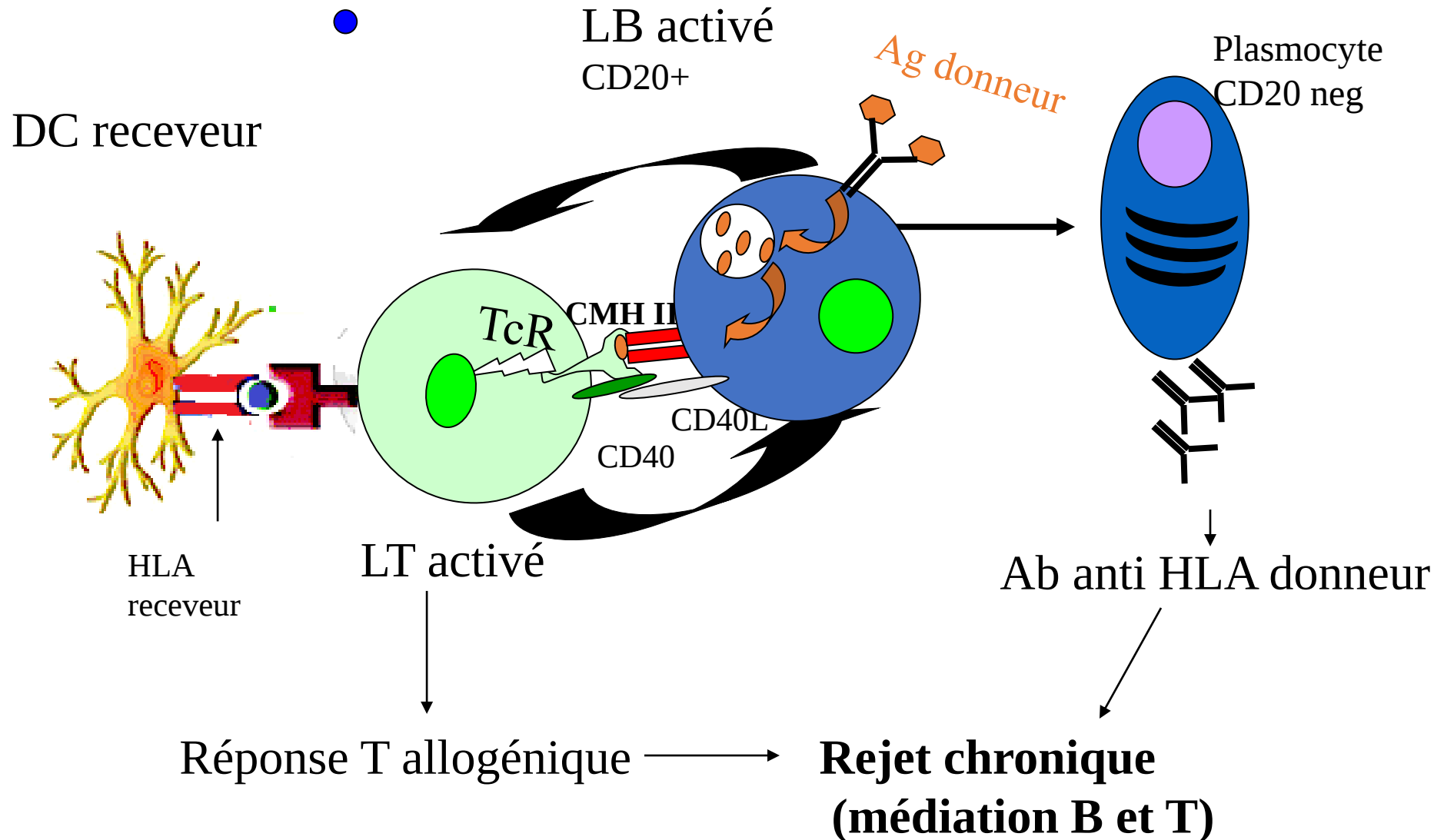
Chronologie des présentations d'allo-antigènes après greffe d'organe

Les premiers jours de la greffe le mode de présentation est surtout **directe**.

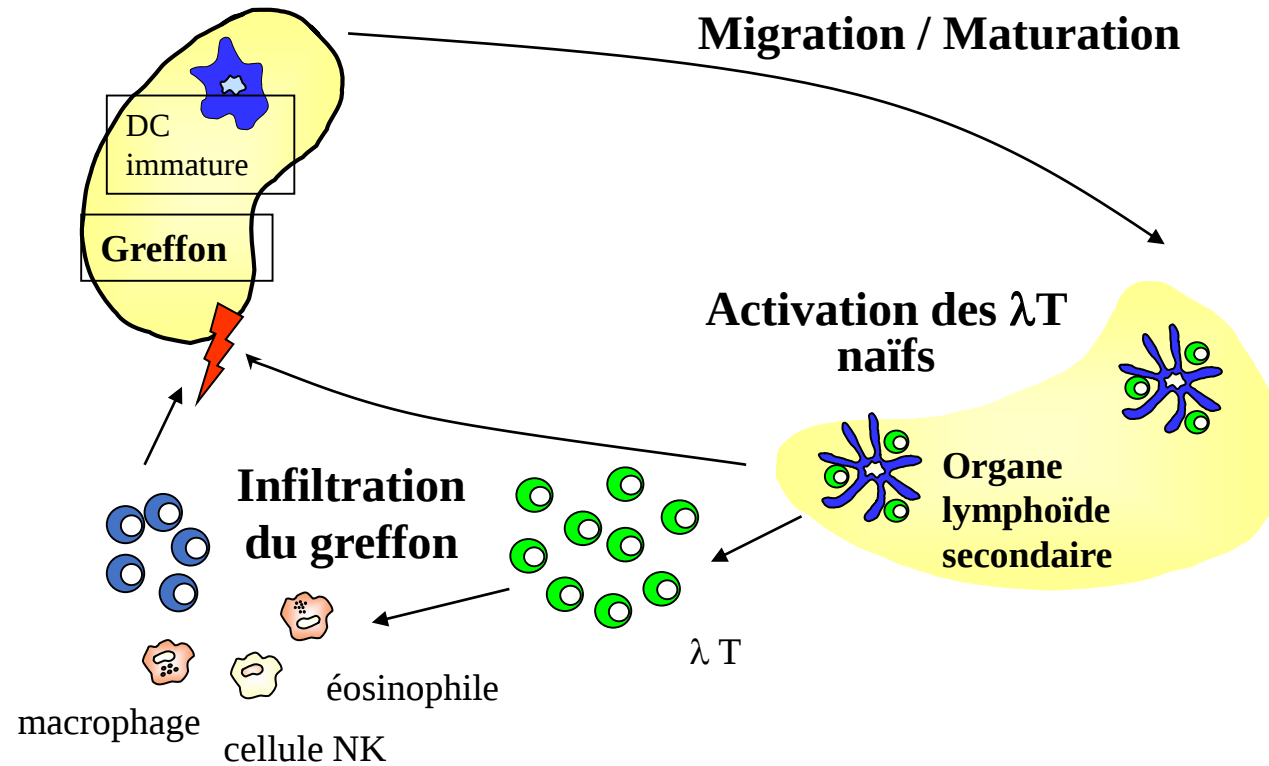
Il est dû au passage de cellules présentatrices du donneur qui migrent hors de l'organe greffé.

Par la suite la présentation est surtout **indirecte** mais la **voie directe** et surtout **semidirecte** pourrait persister
La part de la voie semi directe in vivo est peu connue chez l'homme mais important souris

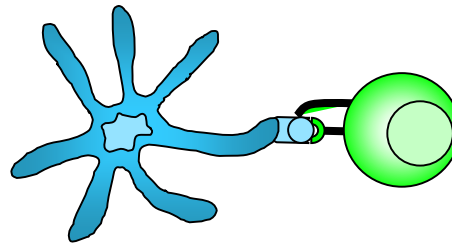
Cross-talk entre DC receveur T et B dans l'alloréactivité
=>initiation et Boucle de perpétuation de la réponse immune B anti greffon
et production d'anticorps anti-CMH



Modèle de rejet aigu cellulaire

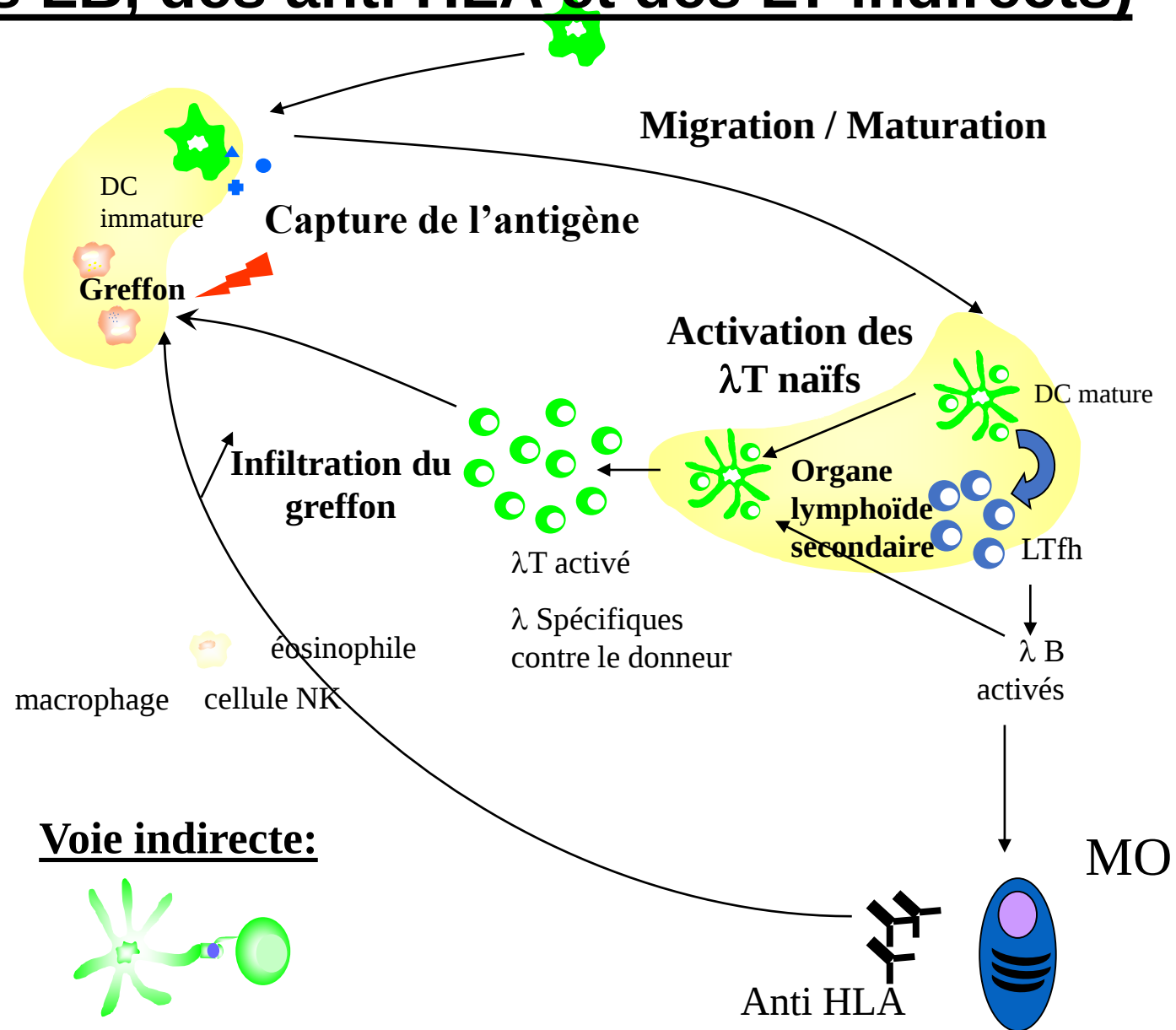


Voie directe:



Antigène présenté
directement aux cellules T
du receveur par les CPA du
donneur

Modèle de rejet chronique (rôle des Tfh, des LB, des anti HLA et des LT indirects)



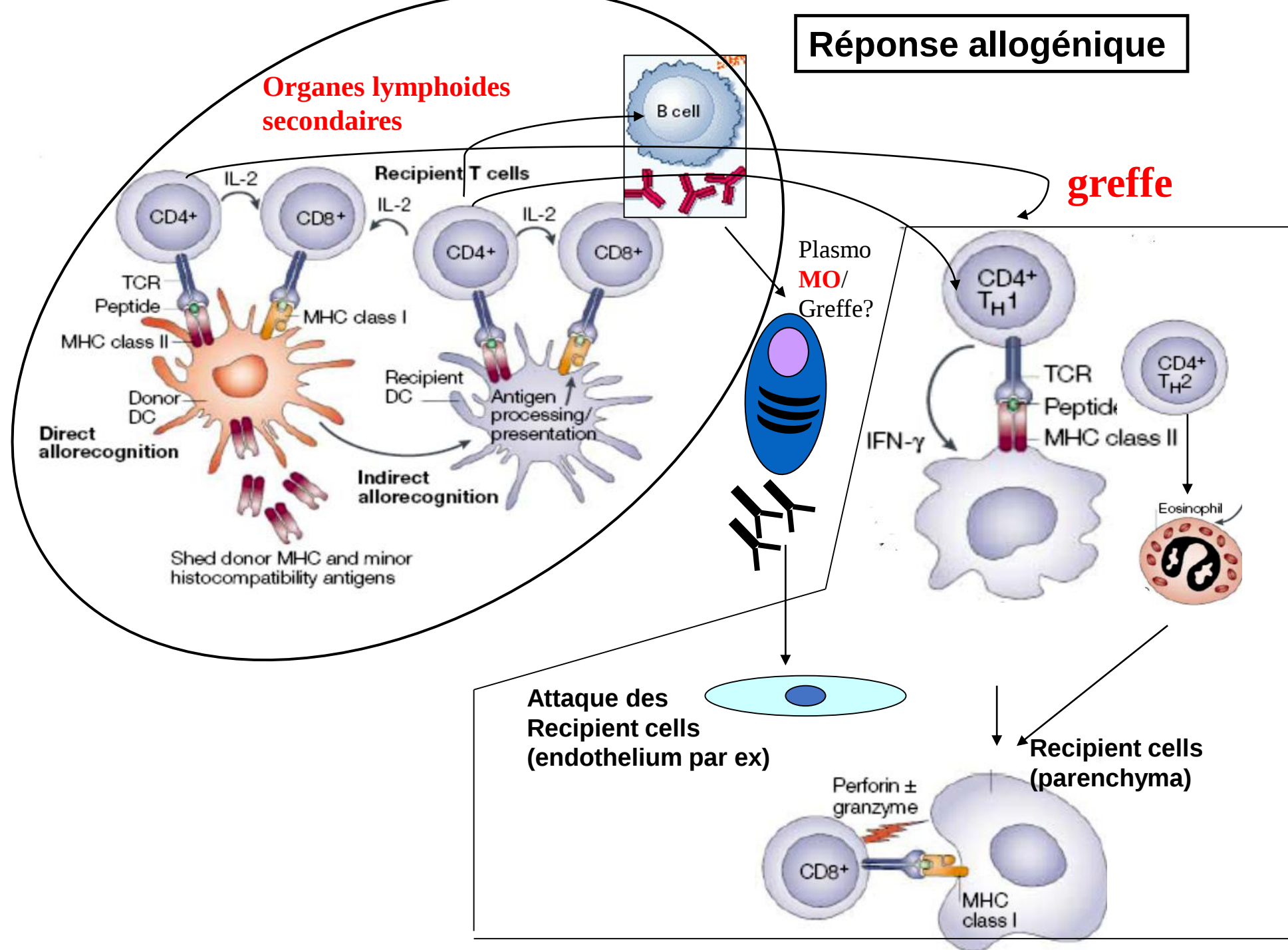
La réponse immune effectrice contre le HLA du donneur

- trois types :
 - Une réponse cellulaire T cytotoxique
(CD8 avec help CD4)
 - Une réponse de type HS médiée par des macrophages (stimulés par des T CD4 et des CD8)
 - Une réponse anticorps fixant (ou non) le complément

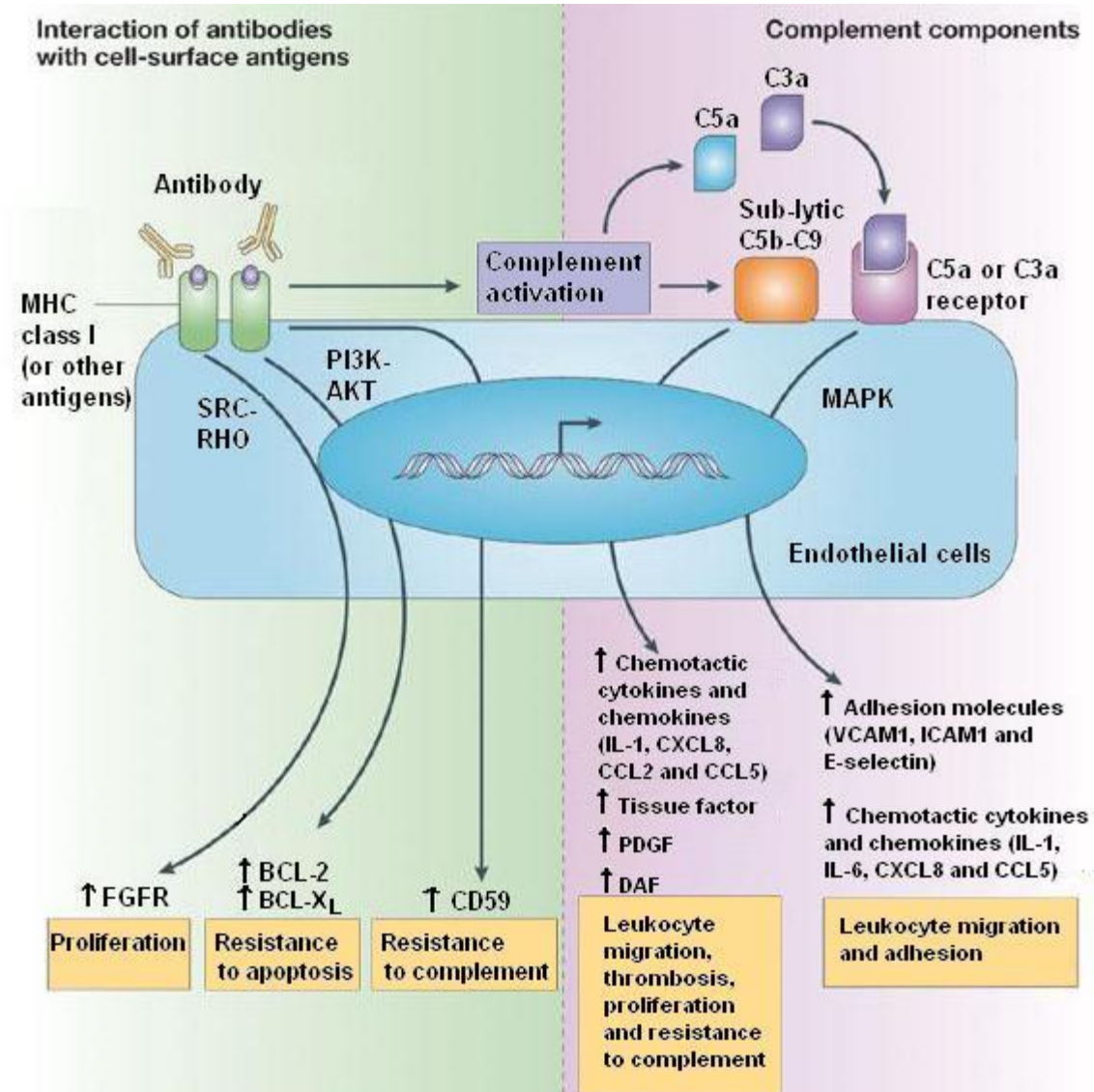
Réponse allogénique

Organes lymphoïdes secondaires

greffe



Effects of anti HLA antibody and complement components on human endothelial cells



Les antigènes d'histocompatibilité mineurs

Ags mineurs d'histocompatibilité vont de protéines codées par l'ADN mitochondrial à celles codées n'importe où dans le génome (par exemple, l'antigène H-Y codé sur le chromosome Y).

Ils sont le plus souvent intracellulaires

Bien qu'une seule disparité pour les non self-mHag induit une réponse T infiniment plus faible que celle due à un antigène MHC du non-soi, la présence de nombreuses disparités pour des mHag pour des greffes parfaitement appariées au CMH conduit presque invariablement à un rejet de greffe rapide

Ces observations soulignent le fait que le non-soi allogénique ne se limite pas aux molécules du CMH étranger mais qu'elle englobe des molécules non- CMH exprimées chez le donneur mais non partagée par le receveur.

- Les Ag mineurs sont surtout des Ag intracytoplasmique et sont donc beaucoup moins accessible à la reconnaissance par les Ig de surface des LB et sont donc peu capables d'activer les LB et de plus les LB présentent très peu les peptides issus des Ag mineurs donc réponse immune B et T très faible

Les Ag mineurs

MHC identical grafts are still rejected acutely by T cell dependent mechanisms.

Minor transplantation antigens are proteins with allelic variation and where one (at least) of the allomorphs is found in a peptide which binds to the MHC of the recipient.

Properties of minor antigens

rejection is slower than for MHC

rejection times are variable and strength is allele specific

it is additive, thus many minor differences combine to give rapid rejection

Ag mineurs

Entraine des GvH en greffe de moelle

**les greffes HLA identiques dans la fratrie
necessite une immunosuppression**

n'entraine pas ou tres peu de reponse humorale

ne stimule pas une MLR ou CML primaire

reponse restreinte au self CMH

les genes ne sont pas lie au CMH

Survie des greffes de peau en fonction de la disparite antigenique entre donneur et receveur

mismatch	mean survival time (CD)
full MHC (only)	11 days (10-13d)
haploidentical MHC (no minors)	11 days (10-13d)
multiple minors	16 days (14-26d)
single minors	
H-1 ^b → H-1 ^c	25 days (19-35d)
H-1 ^c → H-1 ^b	100 days (80-140d)

Entraine des GvH en greffe de moelle

**les greffes HLA identiques dans la fratrie
necessite une immunosuppression**

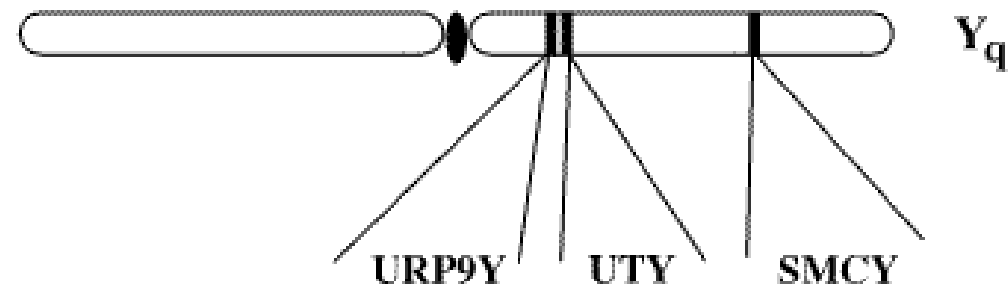
n'entraine pas ou tres peu de reponse humorale

ne stimule pas un MLR ou CML primaire

reponse restreinte au self CMH

les genes ne sont pas lie au CMH

H-Y minor transplantation antigens identified



restricting element	protein	peptide
HLA - A1	URP9Y URP9X	IVDC*LTEMY S
HLA - A2	SMCY SMCX	FIDSYIC*QV E V RM
HLA - B7	SMCY SMCX	SPSVDKARAE A Q
HLA - B8	UTY UTX	LPHNHTDL R N

C* is a covalently modified (cysteinylated) cysteine