

LES AUTEURS



Edgardo D. CAROSELLA, de l'Académie des sciences, est directeur de recherche au Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives, et dirige le Service de recherches en hématologie-immunologie (SRHI) à l'Hôpital Saint-Louis de Paris.

Nathalie ROUAS-FREISS dirige le Laboratoire d'immunologie de la transplantation (LIT) du Service d'E. D. Carosella.

✓ BIBLIOGRAPHIE

E. D. Carosella et al., The role of HLA-G in immunity and hematopoiesis, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 68, pp. 353-368, 2011.

E. D. Carosella et T. Pradeu, L'identité, la part de l'autre, *Immunologie et Philosophie*, Paris, Odile Jacob, 2010.

V. Rebmann et al., Soluble HLA-G is an independent factor for the prediction of pregnancy outcome after ART: a German multi-centre study, *Human Reproduction*, vol. 25, pp. 1691-1698, 2010.

E. D. Carosella et al., Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule, *Blood*, vol. 111, pp. 4862-4870, 2008.

E. D. Carosella et al., HLA-G: from biology to clinical benefits, *Trends in Immunology*, vol. 29, pp. 125-132, 2008.

S. Dendrinou et al., HLA-G in murine peripheral blood after interruption of pregnancy, *Cell Biology International*, vol. 29, pp. 402-407, 2005.

tolère les cellules de la mère, certaines d'entre elles circulant dans l'organisme du fœtus. Toutefois, en début de grossesse, le système immunitaire fœtal n'est pas encore développé; il est immature et « naïf » et ne considère pas les cellules maternelles comme étrangères. À mesure que le système de défense fœtal évolue, il développe probablement des mécanismes de tolérance. Mais nous n'aborderons ici que la tolérance du système immunitaire maternel vis-à-vis du fœtus.

Dès les premiers instants de la grossesse, l'embryon s'entoure d'un tissu nommé trophoblaste, qui se différencie ensuite en « cytotrophoblaste » et s'entoure d'un « syncytiotrophoblaste ». L'ensemble forme le placenta. Ce tissu fœtal, situé à l'interface entre la mère et l'enfant, est en contact avec les tissus maternels utérins nommés decidua utérine (l'endomètre, la paroi interne de l'utérus, où s'est niché et implanté le fœtus, voir la figure 1). À la fin du premier trimestre de grossesse, le réseau sanguin maternel irrigue abondamment le placenta, où le réseau sanguin du fœtus se développe. Le placenta est le lieu des échanges de molécules et d'oxygène entre le sang fœtal et le sang maternel. Bien que le placenta isole le système immunitaire maternel, certaines cellules maternelles circulent dans le sang fœtal et *vice versa*.

En 1991, nous avons découvert que le trophoblaste exprime un antigène HLA particulier, nommé HLA-G. À l'inverse des antigènes dits classiques de classes I et II, exprimés sur presque toutes les cellules de l'organisme, HLA-G n'est présent qu'à la surface des cellules fœtales, de l'amnios (la membrane entourant la cavité amniotique), du liquide amniotique, de certaines cellules du thymus – l'organe où des cellules immunitaires se différencient – et de la cornée de l'œil. Nous nous sommes alors demandé si cet antigène suffisait à rendre le système immunitaire de la mère tolérant vis-à-vis du fœtus. En 1998, nous avons montré son rôle essentiel dans la tolérance fœto-maternelle. Nous abordons aussi brièvement son importance dans d'autres mécanismes immunologiques, telles les transplantations d'organes et la dissémination tumorale. Mais voyons d'abord quels sont les acteurs du système immunitaire maternel.

Pour l'essentiel, l'immunité est à la fois cellulaire – des cellules et leurs médiateurs combattent les cellules endommagées ou étrangères – et humorale – des anticorps

(des immunoglobulines) s'attaquent aux virus ou bactéries circulant dans l'organisme. L'immunité cellulaire qui nous intéresse ici met en jeu deux types de cellules de défense: les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules tueuses naturelles (ou NK pour *Natural Killer*).

Les lymphocytes T cytotoxiques maternels sont des cellules du système immunitaire ayant subi au cours de leur développement une maturation dans le thymus: ils n'interagissent qu'avec des cellules portant des marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité (car ils ont à leur membrane plasmique un récepteur de ces antigènes) et apprennent ainsi à distinguer le soi du non-soi. Si des lymphocytes T cytotoxiques rencontrent une cellule portant les marqueurs qu'ils ont appris à tolérer, ils ne la détruisent pas. En revanche, quand les lymphocytes T cytotoxiques sont en présence de marqueurs du complexe majeur d'histocompatibilité qui leur sont étrangers – des peptides de virus ou de tumeurs par exemple –, ils libèrent une enzyme, la perforine, qui troue la membrane de la cellule qui les porte et la détruit (on parle de cytolysse).

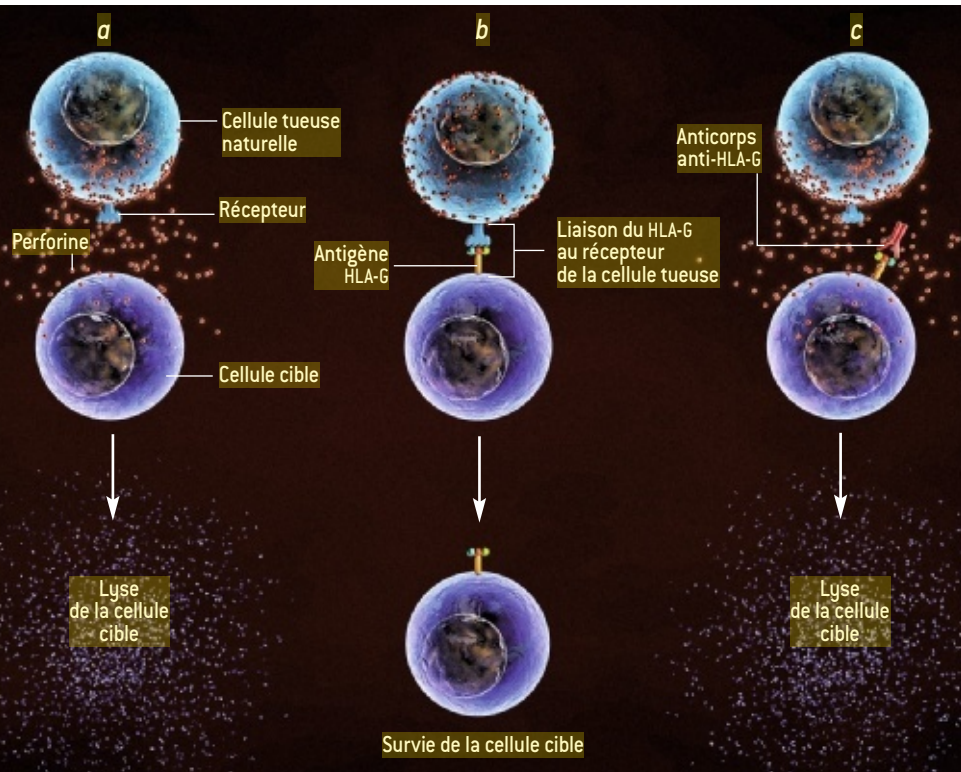
Détruire le non-soi

Les cellules fœtales du trophoblaste ne sont pas reconnues comme appartenant au non-soi par les lymphocytes T cytotoxiques maternels, car elles n'expriment pas à leur surface de molécules HLA classiques (sauf HLA-C en petite quantité à partir de la sixième semaine de grossesse). Or les HLA sont indispensables à la fonction de lyse des lymphocytes T cytotoxiques.

Cependant, les cellules trophoblastiques sont une cible de choix pour un second mécanisme d'action immunitaire qui implique les cellules tueuses naturelles. Ces agents détruisent les cellules ne portant pas, à leur surface, d'antigènes HLA classiques; ils reconnaissent l'absence de soi. Au contact d'une cellule dépourvue de HLA, les cellules tueuses naturelles libèrent de la perforine et la lysent. Or elles infiltrant l'endomètre maternel et peuvent attaquer les cellules trophoblastiques...

Néanmoins, les cellules tueuses naturelles ne détruisent pas le trophoblaste. Cette protection du fœtus face à la lyse des cellules tueuses suggère une implication de la molécule HLA-G. Pour le montrer, nous avons réalisé deux études, *in vitro* (avec des lignées cellulaires issues de cultures) et

2. DANS LE TROPHOBLASTE, les cellules tueuses naturelles de la mère détruisent toute cellule ne portant pas d'antigènes HLA. Pourtant, elles épargnent les cellules fœtales dépourvues de ces antigènes. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs ont placé en culture des cellules tueuses et des cellules cibles ne portant pas de HLA ; la cellule tueuse libère alors de la perforine, une molécule qui troue la membrane de la cellule cible et la lyse (a). En faisant exprimer l'antigène HLA-G à la surface de la cellule cible, les auteurs ont montré que la cellule tueuse ne sécrète plus de perforine (b). Mais l'ajout d'un anticorps anti-HLA-G, qui empêche la fixation du récepteur de la cellule tueuse sur la molécule HLA-G de la cellule cible, restaure la fonction lytique de la cellule tueuse (c). Les HLA-G inhibent donc la mort des cellules qui les portent, telles les cellules fœtales.



ex vivo (à partir des produits d'interruptions volontaires de grossesse, nous avons obtenu des cellules fœtales et maternelles).

In vitro, nous avons mis en culture les cellules des lignées humaines n'exprimant aucun antigène HLA, ni HLA-G, et nous les avons mises en contact avec des cellules tueuses naturelles provenant du sang veineux d'individus sains. Ces dernières détruisent les cellules en culture (voir la figure 2). Puis nous avons introduit le gène *HLA-G* dans les lignées humaines, qui synthétisent alors des antigènes HLA-G à leur surface. Selon l'origine des cellules tueuses, prélevées dans le sang de différents individus, la présence de HLA-G sur les cellules en culture inhibe l'activité lytique des cellules tueuses avec une efficacité allant de 78 à 95 pour cent.

Dans une autre expérience, nous avons traité avec des anticorps anti-HLA-G les cellules exprimant les molécules HLA-G. Les anticorps se fixent sur les HLA-G et nous avons constaté que les cellules tueuses naturelles détruisent à nouveau la quasi-totalité des cellules en culture. Ainsi, les HLA-G inhibent bien les cellules tueuses naturelles.

Est-ce aussi le cas lors d'une grossesse ? Nous avons étudié l'activité lytique des cellules tueuses naturelles à partir de tissus fœtaux et maternels, à savoir des cellules trophoblastiques et des cellules tueuses infil-

trant la decidua utérine, obtenues après des interruptions volontaires de grossesse.

Ces cellules trophoblastiques expriment de faibles quantités d'antigènes HLA-C et ne portent ni HLA-A ni HLA-B. *In vitro*, les cellules tueuses maternelles, abondantes dans la decidua utérine, détruisent des cellules n'exprimant pas ou peu de molécules HLA classiques à leur surface, à l'instar des cellules trophoblastiques. Pourtant, les cellules trophoblastiques fœtales survivent et ne sont pas rejetées par ces cellules tueuses maternelles. Comment expliquer cet apparent paradoxe ?

HLA-G inhibe la mort des cellules fœtales

En 1999, nous avons montré *ex vivo* que la présence de la protéine HLA-G protège les cellules trophoblastiques de l'activité destructrice des cellules tueuses naturelles maternelles. La protection est particulièrement efficace puisque les cellules fœtales sont épargnées même quand nous les mettons en présence de cellules tueuses provenant de mères différentes.

En outre, quand nous avons traité avec des anticorps anti-HLA-G les cellules humaines en culture, nous avons montré que les cellules tueuses naturelles détruisent les cellules trophoblastiques. Et pour détec-

miner si les antigènes HLA-C, présents en faible quantité sur les cellules fœtales, protègent contre les cellules tueuses, nous avons réalisé des expériences semblables avec un anticorps anti-HLA-C. Ce dernier ne restaure pas la destruction des cellules trophoblastiques par les cellules tueuses. Seule la présence des antigènes HLA-G à la surface des cellules fœtales les protège.

En conséquence, la molécule HLA-G inhibe les cellules tueuses naturelles. Comment agit-elle ? Elle se fixe sur des récepteurs inhibiteurs de la cytolyse : ILT2, ILT4 et KIR2DL4. Ce dernier surtout est présent à la surface des cellules tueuses naturelles infiltrant la decidua utérine. La liaison du HLA-G au récepteur de la cellule tueuse naturelle bloque le signal intracellulaire qui déclenche la migration des granules contenant la perforine vers le site de contact. La perforine n'est alors plus sécrétée : la cellule fœtale n'est pas détruite.

Dès le début de la grossesse, à partir d'un seul gène, les cellules fœtales produisent en fait sept formes de HLA-G ; quatre sont membranaires (HLA-G1, HLA-G2, HLA-G3 et HLA-G4) et s'expriment à la surface des cellules fœtales, et trois formes solubles (HLA-G5, HLA-G6 et HLA-G7) sont sécrétées dans le plasma sanguin et le liquide amniotique. Dans le noyau, le gène