



HAL
open science

Fonctions non immunologiques associées au CMH

M. Pla

► **To cite this version:**

M. Pla. Fonctions non immunologiques associées au CMH. *Annales de Recherches Vétérinaires*, 1989, 20 (3), pp.343-350. hal-00901895

HAL Id: hal-00901895

<https://hal.science/hal-00901895>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Exposé de synthèse

Fonctions non immunologiques associées au CMH

M. Pla

INSERM, Immunogénétique de la souris, U93, Hôpital Saint-Louis, 2, place du Dr. A. Fournier, 75010 Paris, France

(reçu lors des journées d'animation scientifique du département de pathologie animale de l'INRA, Le complexe majeur d'histocompatibilité : structure et fonctions dans les différentes espèces, Maisons-Alfort, 14-15 septembre 1988)

complexe majeur d'histocompatibilité — réunion scientifique — structure — fonction

Non immunological functions associated with MHC

major histocompatibility complex — scientific meeting — structure — function

Introduction

Il a été établi que les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ont comme fonction principale de fournir le contexte de reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire. Cependant, un certain nombre de théories, mais aussi d'expériences, laissent supposer un rôle plus étendu du CMH. Ces autres fonctions du CMH empièteraient bien au-delà de l'immunologie, jusqu'à des domaines aussi divers que l'embryologie, l'endocrinologie, la pharmacologie, etc., et peuvent être classées en deux grandes catégories :

— Les fonctions non immunologiques exercées par les produits de gènes liés aux gènes du CMH,

— Les fonctions non immunologiques impliquant directement les produits connus des gènes du CMH.

Les spéculations relatives à ces fonctions non immunologiques du CMH reposent sur l'hypothèse que les produits de celui-ci ont évolué à partir d'un système général de reconnaissance à la surface cellulaire. Cette théorie semble aujourd'hui soutenue par la découverte d'homologies de séquences entre les molécules du CMH et un grand nombre d'autres protéines appartenant à la «superfamille des immunoglobulines». Les membres de cette «famille», dont la liste ne cesse de s'allonger, ont en commun une structure de base composée d'une séquence d'environ 100 acides aminés caractérisée par un pont disulfure central, stabilisant une série de feuillets antiparallèles. La super-

famille des immunoglobulines comprend, non seulement, des protéines du système immunitaire (immunoglobulines, récepteurs des cellules T, molécules de classe I et de classe II du CMH, β 2-microglobuline, Thy-1, CD3, CD4, CD8), mais aussi des facteurs de croissance (CSF-1R), un oncogène (V-kit), et des molécules d'adhésion (NCAM) exprimées sur les cellules du système nerveux. D'un point de vue évolutif, il est concevable que si plusieurs protéines du système immunitaire et certaines protéines du système nerveux sont des membres éloignés de la même famille, la fonction la plus probable du membre originel de cette famille ait concerné les phénomènes d'adhésion cellulaire.

Rôle du CHM au cours du développement

Chez la souris, a été identifié un complexe de loci, le complexe t, situé sur le chromosome du CMH (chromosome 17) à 13,5 cM de celui-ci. Certaines mutations au niveau de ces loci peuvent causer une mortalité embryonnaire, et certains auteurs ont suggéré que le complexe t était responsable du contrôle de l'embryogénèse par l'intermédiaire de structures présentes à la surface cellulaire. Il a également été suggéré que le complexe t pourrait être l'ancêtre du CMH.

Par ailleurs, il a été montré que le gène *Ped* («preimplantation embryo development»), influençant la vitesse de division des cellules embryonnaires avant l'implantation, est lié au CMH. De récents travaux suggèrent que le gène *Ped* pourrait être situé dans la région Qa du complexe H-2, et coder pour une molécule de classe I porteuse du déterminant Qa-2.

Effet du CMH sur le contact cellulaire

Adhésion cellulaire

L'influence du complexe H-2 sur l'adhésion cellulaire a été démontrée à l'aide d'une technique consistant à mesurer l'adhésion de cellules radiomarquées en suspension, à une mono-couche cellulaire. Il a été observé que les cellules compatibles pour H-2 avec celles de la mono-couche, adhèrent plus efficacement à celle-ci que des cellules incompatibles. D'autres auteurs n'ont pas trouvé de différence à ce niveau, mais ont en revanche observé que l'haplotype H-2 de la mono-couche cellulaire est important en soi : les mono-couches porteuses de certains haplotypes H-2 semblent «récolter» les cellules en suspension (quel que soit l'haplotype de celles-ci) à un taux plus élevé que les mono-couches porteuses d'autres haplotypes.

Inhibition de contact cellulaire

L'inhibition de contact est un processus visant à prévenir la formation d'agrégats cellulaires dans les tissus en culture. Deux cultures de tissus provenant de souris porteuses d'haplotypes H-2 différents ont moins tendance à s'interpénétrer lorsqu'elles sont mises en contact que des cultures de tissus syngéniques.

Migration lymphocytaire («homing»)

Le terme de «homing» est utilisé pour désigner la migration des lymphocytes circulants dans le sang ou la lymphe vers les organes lymphoïdes. L'influence du CMH sur ce processus a été étudiée dans

deux espèces : la souris et le rat. Dans ces expériences, des lymphocytes marqués au ^{51}Cr ont été injectés par voie intraveineuse et le taux de radioactivité déterminé dans les différents organes lymphoïdes du receveur à différents temps après l'inoculation. Nos travaux (Degos *et al.*, 1979), ont montré que le «homing» était compromis lorsque le receveur et les lymphocytes injectés portaient un haplotype H-2 différent. Les résultats suggèrent que le homing nécessite une identité pour les molécules H-2K ou H-2D entre le donneur et le receveur des cellules.

Métastases tumorales

La capacité d'une tumeur à former des métastases traduit une augmentation de sa malignité, et s'accompagne de changements à la surface de la cellule tumorale. L'implication du CMH dans la progression d'une tumeur est suggérée par la découverte de différences dans l'expression du CMH sur les tumeurs locales (primaires) et leurs métastases. Plusieurs travaux suggèrent que les molécules du complexe H-2 sont impliquées dans l'interaction entre les cellules tumorales et les cellules normales de l'hôte, cette interaction déterminant le comportement de la tumeur.

Influence du CMH sur le niveau d'AMP cyclique

L'AMP cyclique (AMP-3', 5' cyclique ou AMPc) est un nucléotide qui agit de façon unique comme second messager de l'activité de plusieurs hormones. L'action hormonale peut augmenter ou diminuer la quantité d'AMPc, cet effet étant variable selon les tissus. Certains travaux ont mis

en évidence un contrôle génétique lié au complexe H-2 du niveau d'AMPc dans les cellules hépatiques. Ce phénomène reflète en réalité un contrôle de la liaison des hormones à leurs récepteurs (voir plus loin : récepteur au glucagon).

Interactions des molécules du CMH avec les récepteurs membranaires

Des spéculations sur le rôle possible du CMH en tant que partie structurale d'une multitude de récepteurs exerçant diverses fonctions biologiques, ont émergé d'une série d'études portant principalement sur l'interaction des molécules du CMH avec des récepteurs hormonaux. Les molécules de classe I et de classe II du CMH interagissent de façon réversible avec d'autres molécules ou peptides (les antigènes et leurs fragments); ces associations sont détectables par les lymphocytes T cytotoxiques et «helper» et constituent la base de la restriction par le CMH de la reconnaissance de l'antigène. Il est donc concevable que les molécules du CMH puissent interagir aussi avec d'autres molécules à la surface cellulaire.

Récepteur à l'insuline

Il a été observé que le «capping» (regroupement à un pôle de la cellule) des molécules H-2K induit par des anticorps anti-classe I réduit la fixation de l'insuline à son récepteur dans les mêmes proportions qu'un «capping» effectué avec des anticorps spécifiques du récepteur de l'insuline lui-même. D'autres expériences montrent que l'addition d'un excès de β 2-microglobuline aux cellules en culture provoque une diminution de la fixation d'insuline, suggérant que la β 2-microglobuline et le récepteur à l'insuline entrent en com-

pétition pour l'interaction avec la chaîne lourde de classe I à la surface cellulaire. Par ailleurs, certaines observations chez l'homme indiquent une influence de l'haplotype HLA sur l'affinité de la liaison de l'insuline à son récepteur.

Récepteur au glucagon

L'influence du CMH sur la fixation du glucagon a été découverte lors de travaux portant sur la concentration d'AMPc chez plusieurs souches de souris H-2 congéniques, c'est-à-dire ne différant que par leur complexe H-2. Les différences d'haplotype H-2 étaient reflétées par des activités adénylate-cyclase différentes après stimulation des cellules hépatiques par du glucagon. Il a aussi été démontré que la fixation de glucagon radiomarqué à son récepteur était fonction de l'haplotype H-2. Une analyse génétique montre que les deux régions K et D sont importantes pour la fixation du glucagon et de l'insuline, la région D semblant, cependant, jouer un rôle prédominant dans le cas du glucagon.

Récepteur au facteur de croissance épidermique

Le facteur de croissance épidermique («Epidermal Growth Factor» ou EGF) est une protéine isolée à partir des glandes sous-maxillaires de souris mâles. L'injection de ce facteur à des souriceaux nouveau-nés accélère l'ouverture des yeux et l'éruption des dents, et stimule la croissance épidermique et la kératinisation; cependant, utilisé à forte dose, il inhibe le développement corporel et la croissance des poils. Certains travaux ont mis en évidence que l'incubation de fibroblastes humains avec des anticorps spécifiques

d'antigènes HLA de classe I diminue la fixation d'EGF à son récepteur de 30-40%. Des expériences de «cocapping» entre les molécules HLA et les récepteurs à l'EGF ayant échoué, les auteurs suggèrent que l'association entre les récepteurs à l'EGF et les chaînes lourdes HLA de classe I entraîne un changement conformationnel des deux molécules, ces modifications pouvant moduler la sensibilité des cellules à l'hormone.

Récepteur de l'endoperoxydase thromboxane

Des anticorps dirigés contre la $\beta 2$ -microglobuline humaine sont capables d'inhiber le processus d'agrégation plaquettaire intervenant après lésion des vaisseaux sanguins. Les expériences suggèrent que les anticorps agissent en bloquant les récepteurs à l'endoperoxydase thromboxane sur les membranes plaquettaires. Ce blocage pourrait être dû à la proximité des molécules HLA de classe I et de ces récepteurs sur la membrane, ou bien au fait que les molécules HLA, elles-mêmes, pourraient être les récepteurs à l'endoperoxydase thromboxane.

CMH et hormones stéroïdes

Susceptibilité à l'induction de la fente palatale par les stéroïdes

La fente palatale est une malformation congénitale survenant spontanément, à une fréquence très faible, chez l'homme, la souris et d'autres mammifères. Cependant certaines souches de souris ont une incidence plus élevée de fentes palatales spontanées que d'autres, cette variation étant contrôlée par plusieurs gènes. L'étu-

de de cette malformation a été grandement facilitée par la découverte qu'elle peut être induite expérimentalement par l'administration intramusculaire de cortisone à des souris gestantes entre le 11^e et le 13^e jour de gestation. Des expériences effectuées sur des souches de souris H-2 congéniques ont montré que des gènes du CMH sont impliqués dans le contrôle de la susceptibilité à l'induction de la fente palatale par la cortisone. Cette observation a été complétée par l'étude d'autres facteurs influençant cette susceptibilité, tels que la vitamine A.

Susceptibilité des cellules thymiques aux corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des agents lympholytiques connus, spécialement chez la souris dont les lymphocytes sont très sensibles à leur action. Cependant des différences de sensibilité aux corticostéroïdes ont été mises en évidence parmi les différentes populations lymphocytaires, particulièrement dans le thymus où les lymphocytes corticaux (immunologiquement immatures) sont corticosensibles, alors que les lymphocytes médullaires (immunologiquement matures) sont corticorésistants. Une étude portant sur les effets *in vivo* et *in vitro* des corticostéroïdes sur des cellules thymiques provenant de différentes souches de souris H-2 congéniques, montre que les cellules des souches porteuses de certains haplotypes H-2 sont plus sensibles à l'action lytique des corticostéroïdes que celles d'autres souches. Ces résultats suggèrent l'existence de facteurs génétiques liés à H-2, susceptibles d'influencer la composition de la population cellulaire dans le thymus (Pla *et al.*, 1976). Il a été montré récemment que la suppression, induite par la testostérone, de la réponse immunitaire à un antigène T-dépendant était régulée par un ou plusieurs gène(s) lié(s) à H-2.

Effet du CMH sur le taux des hormones stéroïdes dans le sérum

Les deux aspects de la réponse immunitaire — spécifique de l'antigène et non spécifique — sont profondément influencés par les hormones stéroïdes. De nombreux travaux ont mis en évidence, chez la souris, une influence de gènes liés au CMH sur plusieurs paramètres physiologiques en rapport avec les hormones sexuelles. Ivanyi et ses collègues (revue dans Ivanyi, 1978) ont montré une implication du complexe H-2 dans le contrôle génétique du poids des testicules et de la concentration de testostérone et d'androgènes sériques. Récemment, des résultats similaires ont été obtenus chez l'homme. L'étroite liaison entre CMH et gènes influençant la concentration des hormones sexuelles, suggère à certains auteurs que la modulation de la réponse immunitaire par les hormones sexuelles pourrait être exercée par les gènes du CMH eux-mêmes.

CMH et récepteurs de stéroïdes

Les stéroïdes peuvent se fixer sur différents types cellulaires par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Après fixation du stéroïde, le complexe activé récepteur — stéroïde acquiert la capacité de se fixer à l'ADN où il interagit avec un «accepteur nucléaire» du gène cible. Quelques indications sur le mécanisme du contrôle génétique de la susceptibilité à la fente palatale ont été obtenues par des études sur l'expression des récepteurs de glucocorticoïdes. Des différences dans l'expression des récepteurs de glucocorticoïdes (notamment sur des cultures primaires de cellules palatales) ont été démontrées entre souris H-2 congéniques, ces différences étant corrélées avec la susceptibilité à l'induction de la

fente palatale. Une influence du complexe H-2 sur l'expression des récepteurs de glucocorticoïdes a aussi été rapportée pour les cellules thymiques et pour les cellules pulmonaires. Les souches de souris exprimant le plus de récepteurs présentent une réponse biochimique aux glucocorticoïdes plus élevée. Ces observations confirment également nos résultats évoqués plus haut (Pla *et al.*, 1976), puisque les haplotypes des souris exprimant un niveau élevé de récepteurs correspondent aux haplotypes des souris les plus sensibles au traitement *in vivo* et *in vitro* par les corticostéroïdes.

D'autres travaux vont dans le sens d'une influence du complexe H-2 sur le nombre de récepteurs des stéroïdes, notamment sur la concentration de la «testosterone binding globulin» et sur l'expression des récepteurs des œstrogènes dans l'utérus. De récents travaux montrent qu'en plus de l'association physique observée entre les chaînes lourdes de classe I et les récepteurs des hormones peptidiques, il existe une situation similaire pour les récepteurs de l'hormone lutéinisante, cette association étant induite par la fixation de l'hormone à son récepteur.

Interaction entre le CMH et les substances pharmacologiques

Le sérum de patients ayant été traités par le cotrimoxazole contient des anticorps réagissant avec les plaquettes et les neutrophiles du donneur, si ceux-ci ont été exposés à ce même médicament. Une étude plus approfondie a permis de découvrir qu'en plus de la présence de la molécule médicamenteuse, la réaction de ces anticorps avec les cellules nécessite l'expression par celles-ci d'un déterminant antigénique polymorphe; ce déterminant

n'est pas contrôlé par le complexe HLA. Cependant, d'autres substances pharmacologiques peuvent interagir avec les molécules HLA : la chlorpromazine et la pénicilline. La chlorpromazine interfère avec l'adsorption d'anticorps spécifiques de HLA-A1 sur les lymphocytes humains positifs pour A1, mais n'a aucun effet dans le cas d'autres déterminants HLA. En revanche, la pénicilline affecte la réactivité d'anticorps dirigés contre plusieurs déterminants HLA. Il a été montré que la pénicilline et les anticorps spécifiques de HLA entrent en compétition pour la fixation sur les molécules HLA, leurs sites de liaison étant par conséquent identiques ou très proches.

Il nous semble intéressant de mentionner dans ce paragraphe les cytochromes P-450, qui constituent un système de défense de l'organisme contre les agresseurs chimiques exogènes. Il s'agit d'enzymes impliquées dans la désintoxication de l'organisme des polluants chimiques extérieurs (bien que dans certains cas, elles puissent être responsables de la production de métabolites exerçant des effets toxiques graves), ainsi que dans le métabolisme d'hormones endogènes. Récemment a été mise en évidence une influence du complexe H-2 sur l'induction d'une famille de cytochromes P-450 par les hydrocarbures aromatiques. Cette découverte est en accord avec des travaux précédents montrant une influence du complexe H-2 sur la concentration des récepteurs interagissant avec ces substances chimiques.

CMH et taux de cations plasmatiques, érythrocytaires et intratissulaires

Les concentrations en magnésium et en zinc contenus dans les globules rouges sont contrôlées par plusieurs gènes. Des

travaux effectués chez l'homme et la souris ont permis de déterminer que les gènes impliqués dans le contrôle des taux de magnésium érythrocytaire, plasmatique et tissulaire sont liés au CMH. Par contre, aucune influence du CMH n'a pu être mise en évidence sur le taux de zinc dans les globules rouges chez l'homme, comme chez la souris. Des résultats similaires ont été obtenus sur les concentrations de zinc hépatique. En revanche, des variations, significatives selon l'haplotype du CMH, ont été récemment observées concernant le taux de zinc dans les splénocytes. Les auteurs suggèrent que la transferrine, protéine capable de fixer le fer et le zinc, pourrait être impliquée dans l'association avec le CMH. Ceci semble d'autant plus probable que la transferrine joue un rôle dans l'immunorégulation, ainsi que dans la régulation de la croissance et de la prolifération cellulaires.

Rôle du CMH dans le contrôle du comportement au cours de l'accouplement

L'une des hypothèses les plus inattendues concernant les caractères associés au CMH avait suggéré, dès 1974, que les chiens seraient capables de différencier les êtres humains par l'odorat en fonction de leur CMH. Une étude concernant le contrôle génétique du comportement au cours de l'accouplement, est venue corroborer cette idée. Le protocole consistait à mettre en présence deux femelles en phase d'œstrus et un mâle vasectomisé, l'une des femelles étant syngénique avec le mâle et l'autre H-2 congénique. Après avoir testé plusieurs combinaisons de souches, les auteurs en sont venus à la conclusion que, mises à part quelques exceptions, la préférence du mâle est fonction de l'haplotype H-2 de la femelle. Ce caractère a été dénommé «préférence

de souche». La discrimination semble être exercée par la reconnaissance de signaux chimiosensoriels (olfactifs) émis par les urines. Il a en effet été montré que les souris étaient capables de différencier, par leur odeur, les urines provenant d'individus différents pour H-2 et que les régions H-2K et T1a étaient impliquées dans cette reconnaissance. De même, des rats peuvent être entraînés à discriminer l'odeur d'urines provenant de souris H-2 congéniques. L'association CMH-odorat semble être impliquée également dans le contrôle de la fertilité : il a été observé que 90% des femelles gestantes au stade embryonnaire, avant implantation, avortent si elles sont exposées à l'odeur d'urines provenant de mâles H-2 congéniques. Chez l'homme, une tentative pour démontrer l'association du système HLA avec la sensibilité à l'odeur de l'androstérone a échoué. Mais d'autres résultats laissent supposer une influence du complexe HLA sur la sélection dans l'accouplement.

La nature des substances odoriférantes contrôlées par le CMH est encore inconnue. Cependant, de récents travaux effectués chez le rat indiquent que les molécules de classe I peuvent être sécrétées par les cellules hématopoïétiques dans les fluides de l'organisme, et excrétées dans les urines. Les auteurs ont montré, de plus, que des rats non entraînés peuvent distinguer l'odeur d'échantillons d'urine provenant de donneurs ne différant que par leurs gènes de classe I et excrétant, par conséquent, des formes alléliques différentes de molécules de classe I dans leurs urines. Il est cependant peu probable que les molécules de classe I elles-mêmes soient les composants odoriférants présents dans les urines. Les auteurs émettent deux hypothèses : la première suppose que ce sont de petits fragments volatiles provenant de la dégradation des molécules de classe I

qui seraient détectés, la seconde fait intervenir les molécules de classe I comme protéines de transport de composants volatiles présents dans le sérum et excrétés dans les urines.

L'observation que les molécules du CMH peuvent agir en tant que marqueurs olfactifs du soi, permettant de distinguer les différents membres d'une population, révèle une autre voie par laquelle les gènes du CMH pourraient être impliqués dans la reconnaissance du soi et du non soi. Certains auteurs suggèrent même que ces marqueurs génétiques quasiment uniques de l'individu que constituent les produits du CMH seraient sécrétés dans l'environnement, et pourraient agir comme signaux de reconnaissance régulant les interactions entre individus à l'intérieur d'une espèce. Une conséquence intéressante de la préférence dans l'accouplement associée au CMH est que ce phénomène favorise la persistance du polymorphisme du CMH.

Les fonctions non immunologiques décrites ici ne représentent qu'une partie de l'ensemble des manifestations phénotypiques qui ont été attribuées ou associées au CMH. La diversité et l'apparente confusion de la liste de ces manifestations l'avaient faite baptiser du nom de «Théâtre de l'absurde». Ces phénomènes ont peut-être, en fait, été découverts trop tôt pour être correctement envisagés. Bien que l'analyse des mécanismes en cause ne fasse que commencer, il apparaît possible que leur compréhension élargisse notre vision des molécules actuellement connues du CMH. Il est également vraisemblable que des gènes liés au CMH, comme certains gènes récemment découverts et de fonction inconnue,

soient impliqués. L'analyse de ces fonctions non immunologiques du CMH pourrait enfin se révéler très importante pour l'élucidation des associations CMH et maladies.

Remerciements

Je voudrais remercier mes collègues, en particulier Anna Rocca et Bernard Frangoulis, pour les discussions très utiles que nous avons eues au cours de la préparation du manuscrit.

Références

Nous avons résumé ici les principales données relatives aux fonctions non immunologiques du CMH. Une bibliographie détaillée sur ce sujet pourra être trouvée dans les revues d'Ivanyi (1978), Meruelo et Edidin (1980), Klein (1986) et Pla et Rocca (1989).

Degos L., Pla M. & Colombani J.M. (1979) H-2 restriction for lymphocyte homing into lymph nodes. *Eur. J. Immunol.* 9, 808-814

Ivanyi P. (1978) Some aspects of the H-2 system, the major histocompatibility system in the mouse. *Proc. R. Soc. Lond. Biol. Sci.* 202, 117-158

Klein J. (1986) *Natural history of the major histocompatibility complex*. Wiley, New York

Meruelo D. & Edidin L. (1980) The biological function of the major histocompatibility complex : Hypotheses. *Contemp. Top. Immunobiol.* 9, 231-253

Pla M., Zakany J. & Fachel J. (1976) H-2 influence on corticosteroid effects on thymus cells. *Folia Biol.* 22, 49-50

Pla M. & Rocca A. (1989) Fonctions non immunologiques associées au CMH. In : *HLA, complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme*. Flammarion, Paris (J. Dausset et M. Pla, ed.)