

**Apoptose...****Les défenses du testicule greffé :  
qui s'y frotte, s'y pique**

Des allogreffes de tissu testiculaire sont rejetées beaucoup moins efficacement que les greffes d'autres tissus, même quand l'incompatibilité dans le système majeur d'histocompatibilité est importante. Les mécanismes de ce « privilège » testiculaire étaient cependant restés inconnus jusque-là ; ils viennent d'être élucidés par Bellgrau *et al.* (Denver, CO ; San Diego, CA ; Memphis, TE, USA) [1]. Normalement, un greffon incompatible est rapidement rejeté par activation de lymphocytes T cytotoxiques agissant par deux mécanismes, la stimulation du récepteur Fas de la cellule cible par le ligand Fas présenté à la surface des lymphocytes activés, et la réalisation de pores dans la membrane cellulaire sous l'action de la perforine ; des enzymes protéolytiques de la famille des granzymes sont ainsi transférées dans les cellules incompatibles où elles induisent, probablement comme la stimulation de Fas, une apoptose par activation de protéases à cystéine de la famille ICE (*m/s* n° 12, vol. 11, p. 1758) [2, 3]. Cependant, l'activation lymphocytaire s'accompagne aussi de la synthèse de récepteur Fas ; la présence du ligand de Fas et du récepteur Fas sur de mêmes cellules peut aboutir à leur apoptose par des mécanismes de type autocrine ou paracrine, encore que ces termes soient impropres pour un ligand membranaire. Un tel mécanisme assurant la destruction des cellules cytooxiques activées limite leur action et prévient probablement la survenue de manifestations auto-immunes qui pourraient, sans cela, être sévères. Or, les cellules de Sertoli du testicule synthétisent le ligand de Fas et le présentent à leur surface, ce qui leur permet de transmettre un

signal d'apoptose aux lymphocytes T cytotoxiques activés par la liaison de leur récepteur. De fait, des cellules de Sertoli murines normales greffées à une souris receveuse non compatible sont encore vivantes après 21 jours, alors que les cellules de souris *gld*, déficientes en ligand de Fas, sont rejetées rapidement. A l'inverse, un receveur *lpr*, déficient en récepteur Fas, rejette les cellules de Sertoli normales. Ces résultats identifient un nouveau type de mécanisme de tolérance aux greffes, la destruction par le greffon des cellules cytotoxiques de l'hôte. A la lecture de l'article de Bellgrau *et al.*, on ne peut manquer de poser la question de l'éventuelle efficacité de ce mécanisme sur la tolérance à des xénogreffes. En fait, le rejet suraigu des xénogreffes semble lié à des anticorps naturels dirigés contre des épitopes des cellules endothéliales qui sont attaquées et très rapidement détruites par le complément [4, 5]. Confirmant ce mécanisme, McCurry *et al.* (Durham, NC ; Princeton, NJ, USA) ont très récemment montré que, chez des porcs transgéniques synthétisant des protéines anticomplémentaires humaines (DAF, *pour decay accelerating factor*, et CD59, aussi dénommé *membrane inhibitor of reactive lysis*) au niveau de leurs cellules érythroïdes, ces protéines étaient secondairement transférées aux cellules endothéliales. Les cœurs de tels porcs greffés à des babouins survivaient pendant 4 à 30 heures, alors que les cœurs d'animaux non transgéniques sont rejetés en 60 à 90 minutes [6]. L'attaque suraiguë des cellules endothéliales de greffons xénogéniques étant ainsi évitée par des inhibiteurs du complément, reste à prolonger la

survie de la greffe par induction d'une tolérance immunologique. L'avenir dira si l'introduction d'un transgène commandant la synthèse du ligand de Fas dans les cellules de l'organe xénogénique greffé permet d'atteindre cet objectif.

A.K.

**Note ajoutée aux épreuves**

Un semblable mécanisme pourrait également expliquer les propriétés de « sites immunologiquement privilégiés », telles la chambre antérieure de l'œil. Griffith *et al.* (Saint-Louis, MO et La Jolla, CA, USA) montrent en effet que des lymphocytes T activés entrant dans ce site sont détruits par apoptose induite par l'expression du ligand de Fas à la membrane de cellules oculaires. Ce phénomène n'est observé ni chez des souris *gld*, ni lorsque des cellules dépourvues de récepteur Fas sont introduites dans l'œil.

1. Bellgrau D, Gold D, Selawry H, Moore J, Franzusoff A, Ducke RC. A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature* 1995 ; 377 : 630-2.
2. Golstein P. Deux mécanismes moléculaires pour la cytotoxicité T : perforine/granzymes et Fas. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 99-104.
3. Martinou JC. La mort cellulaire programmée. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 367-74.
4. Villiers C. C3, protéine du complément : une molécule aux multiples capacités. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1419-30.
5. Scoazex JY, Lesèche G. Immunologie des cellules endothéliales et rejet de greffe. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1094-101.
6. McCurry KR, Kooyman DL, Alvarado CG, Cotterell AH, Martin MJ, Logan JS, Platt JL. Human complement regulatory proteins protect swine-to primate cardiac xenografts from humoral injury. *Nature Med* 1995 ; 1 : 423-7.
7. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995 ; 270 : 1189-92.