

La xénogreffe chez l'homme : acquis et perspectives

Christine Pourcel
Béatrice Charreau
Brigitte Le Mauff
Jean-François Bouhours
Ignacio Anegon
Jean-Paul Soullillou

La transplantation d'organes animaux à l'homme a été tentée à de multiples reprises depuis le début du siècle mais s'est toujours soldée par des échecs. La xénogreffe avec des organes de porc suscite cependant un très grand intérêt. En raison de l'éloignement phylogénique des deux espèces, un greffon porcin vascularisé ne peut résister à l'intensité du rejet plus de quelques dizaines de minutes. On a récemment identifié les acteurs de la réaction immédiate de rejet suraigu : antigènes de l'endothélium du donneur, anticorps naturels et complément de l'hôte. Les réactions du rejet secondaire commencent aussi à être analysées. Parallèlement, l'isolement et l'utilisation d'îlots de Langerhans porcins comme alternative à l'insulinothérapie chez les patients diabétiques sont l'objet de recherches intensives. La xéno-transplantation nécessite non seulement la mise au point de traitements spécifiques du rejet, mais aussi la production d'animaux, modifiés par transgénèse, dont les organes seraient, à terme, tolérés par l'homme.

ADRESSES

C. Pourcel : *chef de laboratoire à l'Institut Pasteur*. B. Charreau : *chercheur postdoctoral*. B. Le Mauff : *maître de conférences des universités, praticien hospitalier*. CHRU, 44000 Nantes, France. J.F. Bouhours : *directeur de recherche à l'Inserm*. I. Anegon : *chargé de recherche à l'Inserm*. J.P. Soullillou : *professeur des universités, praticien hospitalier*. CHRU, 44000 Nantes, France. *Directeur de l'U. 437*. Inserm U. 437, 30, boulevard Jean-Monnet, 44035 Nantes Cedex 01, France.

La xénotransplantation, ou transplantation entre espèces animales différentes, se heurte à des problèmes différents suivant les espèces en cause, et plus généralement en fonction de leur distance phylogénique. En 1970, R. Calne [1] proposa de distinguer les combinaisons dites concordantes, pour lesquelles la survie de la greffe est proche de celle d'une allogreffe, et les espèces dites discordantes pour lesquelles un rejet suraigu est observé. L'expérience clinique de la xéno-transplantation est très limitée et porte essentiellement sur des greffes ayant utilisé des organes de pri-

mates. Les premiers essais ont été effectués chez des patients atteints d'insuffisance rénale, alors que balbutiait la mise au point de la dialyse (1964), par le groupe de Reemtsma qui effectua sept transplantations de rein de babouins. Ces organes furent rapidement rejetés après une brève phase de fonction (mesurée par le débit urinaire et la chute de la créatinine); seul un rein fonctionna 6 mois [2]. D'autres greffes, rares, ont été plus récemment rapportées : d'une part celle, très médiatisée, d'un cœur de babouin ABO incompatible, à un nouveau-né (Baby Fae), rejeté au 20^e jour vraisemblablement

RÉFÉRENCES

1. Calne RY. Organ transplantation between widely disparate species. *Transplant Proc* 1970; 2: 550-6.
 2. Reemtsma K, McCracken BH, Schelgel JO, Pearl MA, Pearce CW, Dewitt CW. Renal heterotransplantation in man. *Ann Surg* 1964; 160: 384-410.
 3. Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Conception W, Jolley WB. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *J Am Med Ass* 1985; 254: 3321-9.
 4. Starzl TE, Fung JJ, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ, Manez R, Marino IR, Valdivia L. Baboon to human liver transplantation. *Lancet* 1993; 341: 65.
 5. Chaline J, Cardoso J, Houssin D. Organ xenografting between rodents: an evolutionary perspective. *Transpl Int* 1994; 7: 216-22.
 6. Alexandre GPJ, Latinne D, Gianello P, Squifflet JP. Preformed cytotoxic antibodies and ABO-incompatible grafts. *Clin Transpl* 1991; 5: 583.
 7. Cooper DKC, Good AH, Koren EE, Oriol R, Malcom AJ, Ippolito RM, Neethling FA, Ye Y, Romano E, Zuhdi N. Identification of α -galactosyl and other carbohydrates that are bound by human anti-pig antibodies: relevance to discordant xenografting in man. *Transpl Immunol* 1993; 1: 198-205.
 8. Bouhours D, Pourcel C, Bouhours JF. Simultaneous expression by porcine aorta endothelial cells of glycosphingolipids bearing the major epitope for human xenoreactive antibodies (Gal α 1-3Gal), blood group H determinant and N-glycolylneuraminic acid. *Glycoconj J* 1996; 13: 947-53.
 9. Holzknacht ZE, Platt JL. Identification of porcine endothelial cell membrane antigens recognized by human xenoreactive natural antibodies. *J Immunol* 1995; 154: 4565-75.
 10. Thibaudeau K, Borché L, Soullou JP, Blanchard D. Characterization of porcine platelet glycoproteins recognized by human natural anti-Gal antibodies. *Blood* 1996; 87: 4636-42.
 11. Sandrin MS, Vaughan HA, Dabkowski PL, McKenzie IFC. Anti-pig IgM antibodies in human serum react predominantly with Gal α (1-3) Gal epitopes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11391-5.
 12. Inverardi M, Samaja M, Motterlini R, Mangili F, Bender JR, Pardi R. Early recognition of a discordant xenogeneic organ by human circulating lymphocytes. *J Immunol* 1992; 149: 1416-23.
 13. Latinne D, Soares M, Havaux X, Cormont F, Lesnikoski B, Bach FH, Bazin H. Depletion of IgM xenoreactive natural antibodies by injection of anti- μ monoclonal antibodies. *Immunol Rev* 1994; 141: 95-125.
- du fait d'un rejet vasculaire [3], et d'autre part deux greffes de foie de babouin sur des sujets présentant une insuffisance hépatique terminale due à une infection par le virus de l'hépatite B (le babouin n'est pas infectable par le VHB ou le VIH) [4]. Ces deux dernières greffes ont abouti à des rejets à 26 et 70 jours. Dans les deux cas, des épisodes infectieux graves ont été incriminés, alors que ni la clinique, ni l'histologie, n'appuyaient l'hypothèse d'un rejet incontrôlable. Actuellement, dans un autre contexte, le groupe de Ildstad conduit une expérience visant à transplanter des cellules souches de moelle de babouin (résistant au VIH) à des sujets atteints de SIDA. Il semble cependant qu'un consensus soit maintenant établi pour limiter la pratique des xéno-greffes (des organes de primates ou d'autres espèces) aux modèles expérimentaux, en particulier pour des raisons de sécurité. En outre, l'essentiel des efforts porte sur le porc, animal donneur physiologiquement proche de l'homme mais assez éloigné du point de vue phylogénique, afin de diminuer les risques de transmission de maladies infectieuses. Le porc est, à l'heure actuelle, l'animal considéré comme le plus apte à fournir des organes à l'homme mais ce choix nécessite la maîtrise du rejet suraigu.
- Le rejet vasculaire suraigu, caractérisé par le développement de thromboses au niveau des microvaisseaux, d'hémorragies interstitielles et d'un œdème, est observé lorsqu'existent chez le receveur des anticorps naturels dirigés contre des antigènes présents sur l'endothélium du donneur. C'est le cas en allotransplantation, lors d'une greffe entre individus de groupes sanguins ABO incompatibles ou montrant un *crossmatch* lymphocytaire (anti-HLA de classe I) positif. De la même manière, on a pu mettre en évidence entre espèces discordantes, l'existence d'anticorps naturels préformés (xénoanticorps) dirigés contre des antigènes du receveur (xénoantigènes).
- Bien que de nombreuses études sur les mécanismes du rejet suraigu en xénotransplantation aient été effectuées sur des combinaisons d'espèces discordantes telles que cobaye/rat [5], nous aborderons principalement dans cette revue les problèmes liés à la combinaison porc/primate. Les premières indications sur la nature du rejet sont venues de l'analyse d'organes de porcs perfusés avec du sang humain ou transplantés chez le singe. Certains organes rejetés de manière suraiguë montrent clairement un détachement de l'endothélium vasculaire; pour d'autres, l'aggrégation plaquettaire et l'œdème ne sont pas nécessairement associés à des dommages importants des cellules endothéliales. La perfusion d'organe de porc par du sang humain entraîne l'arrêt fonctionnel du greffon en 15-30 minutes, et l'on observe sur l'endothélium un dépôt d'IgG et d'IgM, de composants du complément et de fibrine, ainsi que l'infiltration du greffon par des neutrophiles, des macrophages et des cellules T, B et NK (*natural killer*). A l'évidence, les acteurs principaux du rejet vasculaire de xéno-greffes sont donc les xénoanticorps et le complément, mais aussi certaines cellules recrutées très tôt sur l'endothélium de l'organe greffé.
- Si les xénoanticorps naturels de l'hôte sont adsorbés, neutralisés ou éliminés, ou si le complément est inactivé, la réaction de rejet suraigu est évitée et un rejet vasculaire aigu retardé se manifeste quelques jours après la greffe. Dans quelques cas, le greffon n'a pas été rejeté, même après le retour des anticorps et/ou du complément dans la circulation. Ce phénomène, appelé « accommodation », a déjà été décrit dans des cas d'allogreffes de reins entre sujets ABO incompatibles [6].
- La greffe de cellules isolées, secondairement vascularisées, telles que les îlots de Langerhans, ne pose pas le problème du rejet suraigu et les études faites avec ces tissus permettent d'aborder les caractéristiques du rejet cellulaire.

Identification de la nature des anticorps naturels humains xénoréactifs

Par analogie avec le rejet suraigu consécutif aux allogreffes entre individus de groupes sanguins ABO incompatibles, plusieurs groupes ont étudié les interactions entre les xénoanticorps humains et des structures oligosaccharidiques sur les cellules endothéliales de porc. Effective-

ment, il apparaît que les anticorps naturels reconnaissent essentiellement le motif Gal α 1-3Gal à l'extrémité des chaînes oligosaccharidiques des glycoprotéines et des glycolipides

[7]. Ce déterminant est structurellement apparenté au déterminant du groupe sanguin B, bien que sa biosynthèse mette en jeu des enzymes de spécificités différentes (figure 1).

Des analyses histochimiques ont montré que l'épitope Gal α 1-3Gal est exprimé sur toute la surface de l'endothélium vasculaire du porc, quel que soit l'organe, de façon ana-

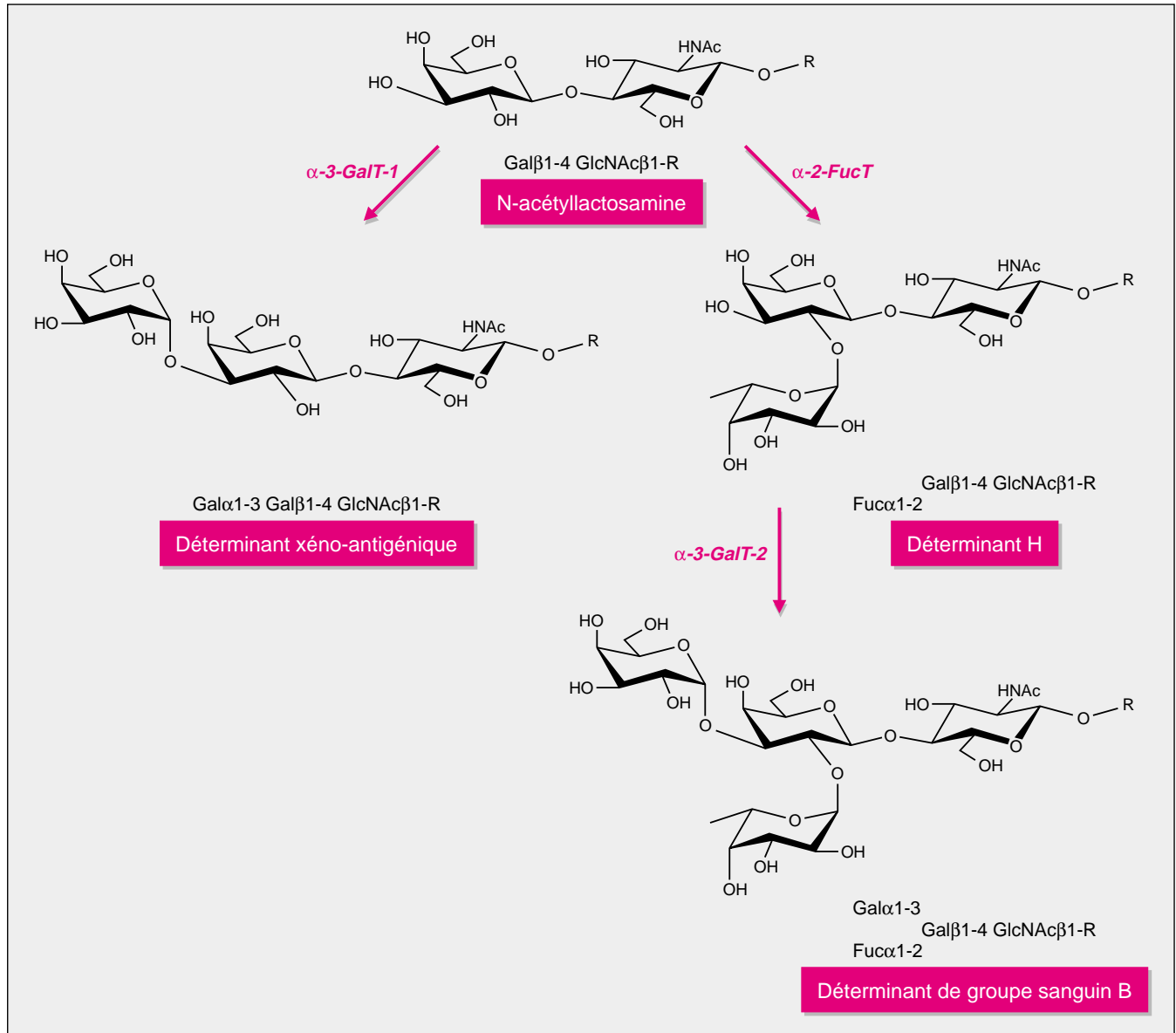


Figure 1. **Structure et biosynthèse du déterminant xénogénique Gal α 1-3Gal- et du déterminant de groupe sanguin B.** Le déterminant non humain Gal α 1-3Gal- est synthétisé par une α -3-galactosyltransférase (α -3-GalT-1) qui transfère un résidu galactose sur le carbone 3 du galactose de la N-acétyllactosamine non fucosylée (Gal β 1-4GlcNAc). A partir de cette structure, le déterminant B est synthétisé par addition séquentielle d'un résidu α -fucose, par une α -2-fucosyltransférase (α -2-FucT), puis d'un résidu α -galactose par une α -3-galactosyltransférase (α -3-GalT-2 ou enzyme B). Le déterminant A est synthétisé de façon similaire au déterminant B, mais contient un résidu α -N-acétylgalactosamine au lieu du résidu α -galactose. D'un point de vue biochimique, l' α -2-fucosyltransférase (qui, chez l'homme, synthétise le déterminant H des individus de groupe sanguin O) utilise le même substrat accepteur que l' α -3-GalT-1 murine, bovine ou porcine. Tous les mammifères ont un gène fonctionnel pour l' α -2-FucT mais ce gène n'est exprimé in vivo, dans les cellules endothéliales, que chez l'homme et les singes de l'Ancien Monde. Le gène de l' α -3-GalT-1 est exprimé dans l'endothélium de tous les mammifères, à l'exception de l'homme et des singes de l'Ancien

RÉFÉRENCES

14. Vaughan HA, Oldenburg KR, Gallop MA, Atkin JD, McKenzie IFC, Sandrin MS. Recognition of an octapeptide sequence by multiple Gal α (1,3)Gal-binding proteins. *Xenotransplantation* 1996; 3: 18-23.

15. Tearle RG, Tange MJ, Zannettino ZL, Katerelos M, Shinkel TA, Van Denderen BJW, Lonie AJ, Lyons I, Nottle MB, Cox T, Becker C, Peura AM, Wigley PL, Crawford RJ, Robins AJ, Pearse MJ, D'Apice AJF. The α -1,3-galactosyltransferase knockout mouse. *Transplantation* 1996; 61: 13-9.

16. Sharma A, Okabe J, Birch P, McClellan SB, Martin MJ, Platt JL, Logan JS. Reduction in the level of Gal(α 1, 3)Gal in transgenic mice and pigs by the expression of an α (1, 2)fucosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7190-5.

17. Rother RP, Fodor WL, Springhorn JP, Birks CW, Setter E, Sandrin MS, Squinto SP, Rollins SA. A novel mechanism of retrovirus inactivation in human serum mediated by anti- α -galactosyl natural antibody. *J Exp Med* 1995; 182: 1345-55.

18. Dalmaso AP. The complement system in xenotransplantation. *Immunopharmacology* 1992; 24: 149-60.

19. Leventhal JR, Dalmaso AP, Cromwell JW, Platt JL, Manivel CJ, Bolman-Morton R, Matas AJ. Prolongation of cardiac xenograft survival by depletion of complement. *Transplantation* 1993; 55: 857-66.

20. Pruitt SK, Kirk AD, Bollinger RR, Marsh HC, Collins BH, Levin JL, Mault JR, Heinle JS, Ibrahim S, Rudolph AR, Balwin WM, Sanfilippo F. The effect of soluble complement receptor type 1 on hyperacute rejection of porcine xenografts. *Transplantation* 1994; 57: 363-70.

21. Ripoché J, Demares M, Julien N, Lemerrier C, Dauchel H, Daurinche C, Daveau M, Fontaine M. Les protéines régulatrices du complément. *Med Sci* 1989; 5: 234-43.

22. Azimzadeh A, Wolf P, Fabre B, Odeh M, Charreau B, Thiébaudeau K, Beller JP, Souillou JP, Anegón I. Assessment of hyperacute rejection in a rat-to-primate xenograft model. *Transplantation* 1995; 61: 1305-13.

23. Charreau B, Tesson L, Souillou JP, Pourcel C, Anegón I. Transgenesis in rats: technical aspects and models. *Transgenic Res* 1996; 5: 1-13.

24. Fodor WL, Williams BL, Matis LA, Madri JA, Rollins SA, Knight JW, Velander W, Squinto SP. Expression of a functional human complement inhibitor in a transgenic pig as a model for the prevention of xenogeneic hyperacute organ rejection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11153-7.

25. McCurry KR, Kooyman D, 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.

logue à l'expression des déterminants de groupe sanguin A, B ou H chez l'homme et les primates de l'Ancien Monde. Par ailleurs, tous les porcs étudiés à ce jour, quelle que soit leur souche, expriment l'épitope Gal α 1-3Gal, bien qu'il existe des différences individuelles dans les niveaux d'expression.

Parmi les molécules de surface des cellules endothéliales porcines présentant le déterminant Gal α 1-3Gal, on trouve des glycolipides avec des chaînes de cinq et sept résidus osidiques [8] et des glycoprotéines. Parmi les glycoprotéines identifiées, on compte le facteur von Willebrand (vWF), le fibrinogène et un certain nombre d'intégrines (α 1, α V, α 2/ α 3, β 1, β 3) [9, 10]. Bien que la liste ne soit probablement pas close, il est intéressant de noter que toutes ces glycoprotéines interviennent dans des processus de reconnaissance cellulaire.

Les résultats obtenus par de nombreuses équipes depuis cinq ans, tant *in vitro* qu'*in vivo*, indiquent que les anticorps anti-Gal α 1-3Gal sont importants dans la réaction de rejet suraigu. Ces anticorps, de classe IgA, IgG et IgM, constituent jusqu'à 1% de leur classe respective, bien que les variations soient importantes d'un individu à l'autre. Cependant, seules les IgM sont responsables de la fixation du complément et du déclenchement de la réaction de rejet suraigu *in vivo* [11]. Les IgG anti-Gal α 1-3Gal, se fixent sur les cellules endothéliales mais n'activent pas le complément *in vivo*. Il est possible que les IgG soient à l'origine de réactions de rejet par un mécanisme de cytotoxicité cellulaire (NK, macrophage, granulocyte) dépendante des anticorps (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) [12]. Les IgA anti-Gal α 1-3Gal pourraient, en outre, favoriser l'activation de la voie alterne du complément.

Stratégies permettant d'inhiber la réaction xénoantigène/xénoanticorps

La fixation des xénoanticorps sur l'endothélium étant la réaction initiale déclenchant le rejet suraigu des xéno greffes, il est important de l'éviter, soit en neutralisant les anticorps de l'hôte, soit en empêchant l'expression des antigènes du don-

neur. La première stratégie peut être mise en œuvre en pratiquant une immunoadsorption totale: le plasma du patient est purifié sur des colonnes contenant de la protéine A sur un support de sépharose, ou des anticorps anti-immunoglobulines humaines totales, selon des protocoles déjà utilisés à d'autres fins cliniques. Une alternative consisterait à adsorber seulement les IgM à l'aide de colonnes d'anticorps anti- μ , ou bien à injecter des anticorps anti- μ au patient avant la greffe de façon à neutraliser les IgM circulantes [13]. Une autre approche, dont l'efficacité a déjà été prouvée en transfusion sanguine avec les anticorps anti-ABO, consiste à effectuer une immunoadsorption sélective à l'aide de colonnes contenant, soit des oligosaccharides immobilisés terminés par le motif Gal α 1-3Gal, soit des analogues structuraux de nature peptidique [14].

La manipulation génétique de l'animal donneur pour qu'il synthétise moins ou pas du tout de Gal α 1-3Gal est également entreprise. La voie la plus directe, l'inactivation du gène de l' α -3-galactosyltransférase (*GalT knock out*) a été effectuée chez la souris [15] mais n'est pas accessible chez le porc pour lequel on ne dispose pas actuellement de cellules souches embryonnaires. Une voie alternative consiste à faire des animaux transgéniques pour le gène de l' α -2-fucosyltransférase. Cette enzyme doit entrer en compétition avec l' α -3-galactosyltransférase pour le substrat N-acétyllactosamine (*figure 1*), synthétiser le déterminant H et provoquer une diminution ou une suppression de l'expression de l'épitope Gal α 1-3Gal. Cette manipulation a été effectuée, *in vitro*, sur des cellules porcines et, *in vivo*, sur des souris et des porcs transgéniques [16].

La modification génétique de l'expression du Gal α 1-3Gal peut avoir plusieurs inconvénients. Elle suppose que, chez le porc, ce motif est purement « décoratif », comme les groupes sanguins ABO chez l'homme, et exclut toute participation de ce motif à des réactions de reconnaissance cellulaire de type lectine-ligand. Par ailleurs, le déterminant Gal α 1-3Gal est emprunté naturellement par certains virus animaux, les rétrovirus de type C, ce qui permet à

l'homme et aux primates de l'Ancien Monde de les neutraliser avec les anticorps naturels anti-Gal α 1-3Gal [17].

Le complément

L'analyse des organes de porc rejetés après transplantation chez des singes Rhésus, a révélé que le dépôt d'IgM à la surface de l'endothélium porcine est associé au dépôt des fractions C3, C4, C5 du complément [18]. L'absence des composants de la voie alterne du complément (Facteur B, properdine) sur les tissus analysés indique que, dans ce modèle, l'activation du complément se fait essentiellement par la voie classique. Il convient cependant de noter que des travaux effectués *in vitro* suggèrent que la voie alterne participerait également, mais à un moindre degré, à la lyse des cellules endothéliales porcines par le sérum humain.

Les conséquences de l'activation du complément sur l'endothélium du greffon, dont les effets proinflammatoires ou procoagulants sont multiples, reflètent l'activité des différents fragments (*figure 2*). Les anaphylatoxines C3a et C5a sont de puissants vasoconstricteurs, et C5a a

une activité chimioattractante qui pourrait favoriser la migration des polynucléaires dans l'organe xénogénique. La fixation des xénoanticorps et du fragment C5a, dont le récepteur est exprimé sur les cellules endothéliales, provoque le relargage des héparane sulfates de la membrane. L'étape ultime de cette cascade d'activation conduit à l'assemblage du complexe d'attaque membranaire (CAM) qui peut entraîner la lyse des cellules ou, en concentration suboptimale, l'activation des cellules endothéliales.

Le traitement du receveur par des facteurs anticomplémentaires tels que la protéine régulatrice soluble sCRI ou le «facteur de venin de cobra» (CVF, analogue structural et fonctionnel du C3b bloquant les voies alterne et classique) est l'une des approches thérapeutiques testées pour limiter le rôle du complément en xénotransplantation. Ainsi, dans un modèle préclinique de transplantation hétérotopique de cœur de porc chez le babouin, la déplétion du complément par le CVF prolonge la survie du greffon de 90 minutes à quatre jours. Le rejet vasculaire observé survient malgré l'absence de dépôt de C3, de facteur B ou C9 sur

l'endothélium et il est associé à une forte augmentation du titre en xénoanticorps antiporc du sérum ainsi qu'à un important infiltrat lymphocytaire [19]. Néanmoins, les effets secondaires du CVF, liés à la production des anaphylatoxines C3a et C5a et à son immunogénicité, limitent son application à l'homme. Une forme soluble, recombinante, du récepteur du complément de type I humain (sCRI), a également été utilisée pour l'inactivation du complément (*figure 3*). La perfusion d'un cœur de porc avec du sang humain contenant une forte dose de sCRI permet le maintien des fonctions cardiaques pendant quatre heures alors qu'aucune fonction n'est observée 34 minutes après perfusion avec du sang normal. *In vivo*, une seule injection de sCRI mais également à forte dose, au moment de la reperfusion, permet de retarder le rejet de 48 à 90 heures par rapport au témoin [20]. Le rejet survient après l'élimination du sCRI et le retour d'un complément sérique fonctionnel, avec toutes les caractéristiques du rejet suraigu.

Ces traitements systémiques ont l'inconvénient d'inhiber totalement les mécanismes de défense contre les agents pathogènes et leurs effets à long terme sur le rejet n'ont pas été analysés. La synthèse locale de protéines régulatrices du complément [21] devrait permettre de limiter l'inhibition du complément au site d'interaction entre xénoanticorps et xénoantigènes, c'est-à-dire, aux cellules endothéliales du greffon, tout en gardant intact le système complémentaire du receveur. Le choix des molécules candidates s'est porté sur les protéines membranaires CD55 (*decay accelerating factor* ou DAF) et CD59 (*figure 3*) dont la relative spécificité d'espèce est l'une des hypothèses avancées pour expliquer l'absence de régulation de l'activation du complément sur les cellules endothéliales xénogéniques. Les expériences *in vitro* montrant la possibilité d'utiliser ces molécules régulatrices pour protéger des cellules hétérologues de la lyse par le complément humain, ont eu pour conséquence le développement de stratégies visant à faire synthétiser ces molécules par les cellules endothéliales du greffon.

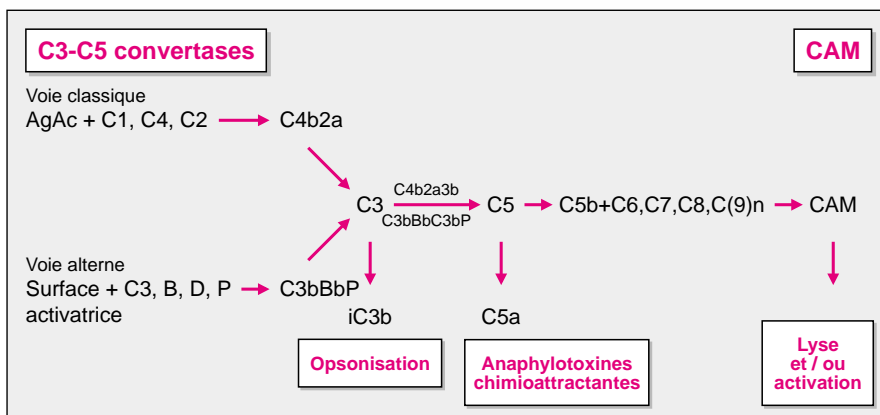


Figure 2. Le système complémentaire comprend deux voies d'activation. Les deux voies d'activation, classique et alterne, conduisent chacune à la formation d'enzymes clivant spécifiquement le C3 et le C5 : les C3/C5 convertases. Des fragments sont produits, en particulier C3a et C5a, aux puissantes actions pro-inflammatoires à travers des modifications de la perméabilité vasculaire et du recrutement des polynucléaires. La fixation de C3b sur les cellules xénogéniques, et son inactivation par le facteur I produisent des fragments qui seront reconnus et déclencheront des fonctions effectrices par des leucocytes exprimant des récepteurs pour ces fragments (opsonisation). Ces deux voies d'activation aboutissent à une voie effectrice commune conduisant à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM), formé des composants terminaux C5 à C9, qui provoque la lyse et/ou l'activation des cellules cibles.

RÉFÉRENCES

26. White DJG, Langford GA, Cozzi E, Young VJ. Protective effects of human DAF in transgenic pigs. *Xenotransplantation* 1995; 3: 48-51.
27. Pober JS. Cytokine-mediated activation of vascular endothelium. *Am J Pathol* 1988; 133: 426-33.
28. Bach FH, Robson SC, Ferran C, Winkler H, Millan MT, Stuhlmeier KM, Vanhove B, Blakely ML, Van der Werf WJ, Hofer E, de Martin R, Hancock W. Endothelial cell activation and thromboregulation during xenograft rejection. *Immunol Rev* 1994; 141: 5-30.
29. Platt JL, Lindman BJ, Geller RL, Noreen HJ, Swanson JL, Dalmaso AP, Bach FH. The role of natural antibodies in the activation of xenogenic endothelial cells. *Transplantation* 1991; 52: 1037-43.
30. Saadi S, Platt JL. Transient perturbation of endothelial integrity induced by natural antibodies and complement. *J Exp Med* 1995; 181: 21-31.
31. Vabres B, Goret F, Pourcel C. Activation of primary and immortalized pig endothelial cells by human serum. *Transplant Proc* 1996; 28: 2920.
32. Vanhove B, de Martin R, Lipp J, Bach FH. Human xenoreactive antibodies of the IgM isotype activate pig endothelial cells. *Xenotransplantation* 1994; 1: 17-23.
33. Wrighton CJ, Hofer-Warbinek R, Moll T, Eytner R, Bach FH, de Martin R. Inhibition of endothelial cell activation by adenovirus-mediated expression of IkBa, an inhibitor of the transcription factor NF- κ B. *J Exp Med* 1996; 183: 1013-22.
34. Bach FH, Robson SC, Winkler H, Ferran C, Stuhlmeier KM, Wrighton CJ, Hancock WW. Barriers to xenotransplantation. *Nature Med* 1995; 1: 869-73.
35. Miranda V, Le Mauuff B, Cassard A, Huvelin JM, Boeffard F, Faivre A, Soullilou JP, Anegon I. Intact pig pancreatic islet function in the presence of human xenonatural antibody binding and complement activation. *Transplantation* 1997 (sous presse).
36. Satake M, Kumagai-Braesch M, Korsgren O, Andersson A, Möller E. Characterization of humoral human anti-porcine xenoreactivity. *Clin Transplant* 1993; 7: 281-8.
37. Hamelmann W, Gray DWR, Cairns TDJ, Ozasa T, Ferguson DJP, Cahill A, Welsh KI, Morris P. Immediate destruction of xenogeneic islets in a primate model. *Transplantation* 1994; 58: 1109-14.
38. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollemar J, Möller E, Bolinder J, Östman J, Reinholdt FP, Helleström C, Anderson A. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994; 344: 1402-4.
39. Lanza RP, Chick WL. Encapsulated cell transplantation. *Transplant Rev* 1995; 9: 217-30.
40. Hancock WW, Blakely ML, Van Der Werf W, Bach FH. Rejection of guinea pig cardiac xenografts post-cobra venom factor therapy is associated with infiltration by mononuclear cells secreting interferon-gamma and diffuse endothelial activation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2932.
41. Auchincloss HJ. Xenogeneic transplantation. *Transplantation* 1988; 46: 1-20.
42. Lacy PE, Ricordi C, Finke EH. Effect of transplantation site and alpha L3T4 treatment on survival of rat, hamster, and rabbit islet xenografts in mice. *Transplantation* 1989; 47: 761-6.
43. Lenschow DJ, Zeng Y, Thistlethwaite JR, Montag A, Brady W, Gibson MG, Linsley PS, Bluestone JA. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4Ig. *Science* 1992; 257: 789-91.
44. Morris CF, Simeonovic CJ, Fung MC, Wilson JD, Hapel AJ. Intra-graft expression of cytokine transcripts during pig proislet xenograft rejection and tolerance in mice. *J Immunol* 1995; 154: 2470-82.
45. Simeonovic C, Wilson J, Ramsay A. Role of IL-4 in pig proislet xenograft rejection in mice. *Transplant Proc* 1995; 27: 3571.
46. Kirk AD, Li RA, Kinch MS, Abernethy KA, Doyle C, Bollinger RR. The human antiporcine cellular repertoire. *Transplantation* 1993; 5: 924-31.
47. Rollins SC, Kennedy SP, Chodera AJ, Elliott EA, Zavoico GB, Matis LA. Evidence that activation of human T cells by porcine endothelium involves direct recognition of porcine SLA and costimulation by porcine ligands for LFA-1 and CD2. *Transplantation* 1994; 57: 1709-16.
48. Dorling A, Lombardi G, Binns R, Lechler RI. Detection of primary direct and indirect human anti-porcine T cell responses using a porcine dendritic cell population. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1378-87.
49. Sachs DH, Sykes MS, Greenstein JL, Cosimi AB. Tolerance and xenograft survival. *Nature Med* 1995; 1: 969.

L'obtention de souris transgéniques pour le DAF et/ou le CD59 humain a permis de valider cette approche en montrant une diminution significative, par rapport aux témoins, de la fixation de C5b et du CAM sur les organes transgéniques perfusés avec du sérum humain. Cependant, la difficulté d'effectuer des expériences de greffe d'organes de souris constitue une limite à son utilisation comme animal modèle pour la xénotransplantation. Le rat, grâce à sa taille, permet plus facilement la réalisation de techniques de microchirurgie. Ainsi, la démonstration que des cœurs de rat greffés chez le singe sont rejetés par des mécanismes comparables à ceux décrits dans la combinaison porc-primate [22] a justifié la création de rats transgéniques pour des molécules inhibitrices du complément [23]. Plusieurs groupes travaillent à l'obtention de porc transgéniques pour les molécules régulatrices du complément humain et leurs travaux ont fait l'objet de publications récentes. Ainsi, des résultats préliminaires concernant l'expression du CD59 humain chez des porcs transgéniques, ont montré que les leucocytes isolés de ces animaux sont moins sensibles à la lyse par le sérum humain que ceux d'un porc non transgénique [24]. Chez des porcs transgéniques exprimant le DAF et le CD59 humains dans les érythrocytes, le transfert passif de ces molécules à la membrane des cellules endothéliales du greffon a permis d'obtenir la protection temporaire de cœurs de porc greffés chez des babouins, prolongeant la survie de la greffe de 60-90 minutes à 11-30 heures [25]. L'avancée la plus prometteuse dans le domaine a certainement été obtenue par le groupe de D. White (Cambridge, GB). Leurs travaux montrent que la transplantation hétérotopique d'un cœur de porc transgénique pour le minigène DAF humain, chez des macaques soumis à un traitement immunosuppresseur conventionnel, conduit à la survie de l'organe transplanté pendant plusieurs semaines [26]. En l'absence de tout traitement, la survie de l'organe transgénique est prolongée, de 1,6 jour pour le témoin, à 5,1 jours. Ces résultats préliminaires sont des arguments majeurs en faveur de l'intérêt de

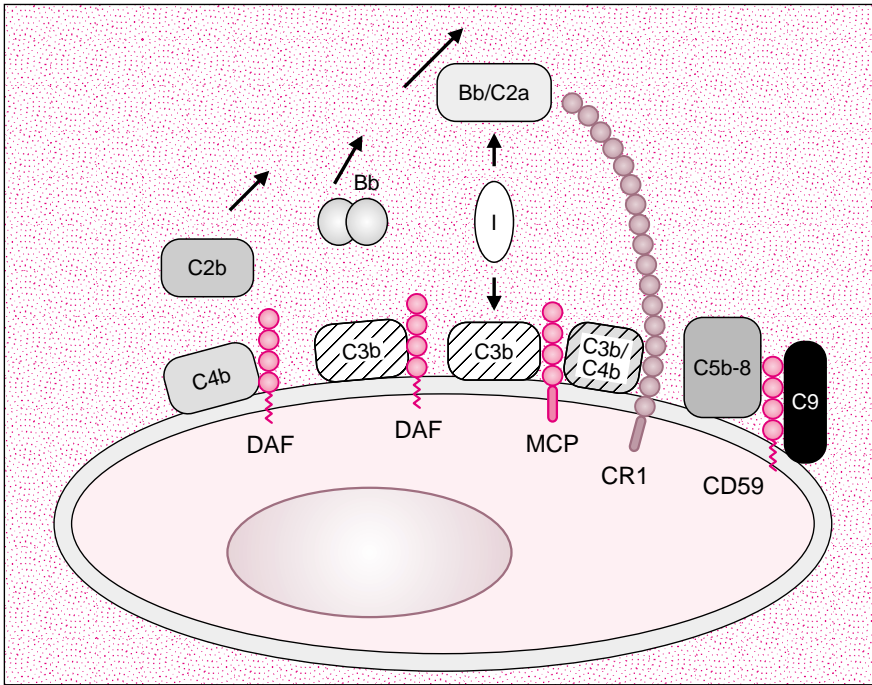


Figure 3. **Il existe un certain nombre de protéines membranaires dont la fonction est de protéger les cellules de l'activation du complément.** La plupart de ces protéines régulatrices contrôlent l'activité des C3/C5 convertases : decay accelerating factor (DAF, CD55) inhibe l'activation du C3 en accélérant la dissociation du complexe C4b2a (C3/C5 convertase classique) et règle également l'activation de la voie alterne en favorisant la dissociation du fragment Bb du complexe C3bBb (C3/C5 convertase alterne); membrane cofactor protein (MCP, CD46) ne participe pas à la dissociation des convertases mais exerce une activité de cofacteur pour le clivage du C3b par le facteur I. Le récepteur du C3b, CR1 (CD35) a une activité de dissociation des C3/C5 convertases ainsi qu'une activité de co-facteur pour la dégradation de C3b et de C4b par le facteur I. Le contrôle de l'assemblage du complexe lytique terminal C5b-9 est assuré par le CD59 qui se lie spécifiquement au C8 et au C9 au sein du complexe C5b-9 fixé à la membrane et empêche l'insertion de la partie C-terminale du C9 dans la membrane inhibant ainsi sa polymérisation.

l'expression des inhibiteurs du complément pour la protection des xéno-greffes.

Activation des cellules endothéliales et thrombose

Au repos, les cellules endothéliales des vaisseaux forment une barrière au passage des cellules sanguines et produisent une surface anticoagulante par le jeu de molécules telles que l'antithrombine III fixée aux héparane sulfates, ou les complexes thrombomoduline-protéine C. Les héparane sulfates fixent également la superoxyde dismutase impliquée dans l'élimination des radicaux libres.

En réponse à des cytokines pro-inflammatoires, telles que IL1 ou TNF α , à des lipopolysaccharides (LPS), ou à des facteurs du complément tels que C5a et le CAM en quantités sublétales, les cellules endothéliales subissent un certain nombre de modifications morphologiques et transcriptionnelles décrites sous le terme d'activation [27]. Celle-ci se manifeste par la production de chimiokines telle que l'IL-8, de molécules d'adhérence (E et P sélectine, ICAM-1 et VCAM-1) et de facteurs d'agrégation plaquettaire et de coagulation.

L'activation des cellules endothéliales peut être décomposée en deux phases: dans la phase I, d'une durée de 0 à 30 minutes, on observe des

modifications morphologiques de la cellule et l'expression membranaire de molécules préformées; dans la phase II qui se poursuit pendant quelques heures, on observe l'induction de la transcription d'un certain nombre de gènes (figure 4) [28].

La toxicité d'un sérum, liée à la formation du complexe d'attaque membranaire dans la phase I d'activation, est classiquement évaluée *in vitro* par la pénétration d'un colorant dans la cellule en suspension ou le relargage de chrome radioactif. Cette toxicité montre d'importantes variations d'un individu à l'autre. Le nombre de cellules endothéliales lysées et/ou le relargage des héparane sulfates à une concentration donnée de sérum dépend du titre en IgM xénoréactives [29]. Sur des cellules adhérentes, la formation d'espaces intercellulaires, qui dépend de l'assemblage de complexes C5b-7, est observée en quelques dizaines de minutes. Ces changements qui, *in vivo*, pourraient contribuer à l'établissement d'une interface procoagulante en exposant le facteur tissulaire, le vWF et le collagène du sous-endothélium, ne sont pas cytotoxiques et sont réversibles [30]. Des modifications morphologiques évoquant l'apoptose, d'intensité très variable suivant le sérum utilisé, ont également été décrites. Cependant, lorsque les cellules sont laissées au contact du sérum plus de six heures, elles semblent reprendre un aspect normal [31]. Cette capacité de la cellule endothéliale adhérente de résister à l'effet du complément pourrait être un élément important dans l'établissement de l'accommodation.

Dans la phase II d'activation, la cellule endothéliale répond aux stimulus extérieurs par la synthèse *de novo* de différentes molécules, dont la fonction est de promouvoir la coagulation et la thrombose. Les travaux de Vanhove *et al.* suggèrent le rôle direct des IgM dans l'activation de plusieurs gènes (*IL-8*, *PAI1*) et montrent cependant que, contrairement à l'activation par le LPS ou le TNF α , le gène de la E sélectine n'est jamais activé dans des cellules porcines en réponse aux xénoanticorps [32].

Le développement de stratégies permettant de prévenir l'activation de phase II nécessite la connaissance du mécanisme de transmission du signal

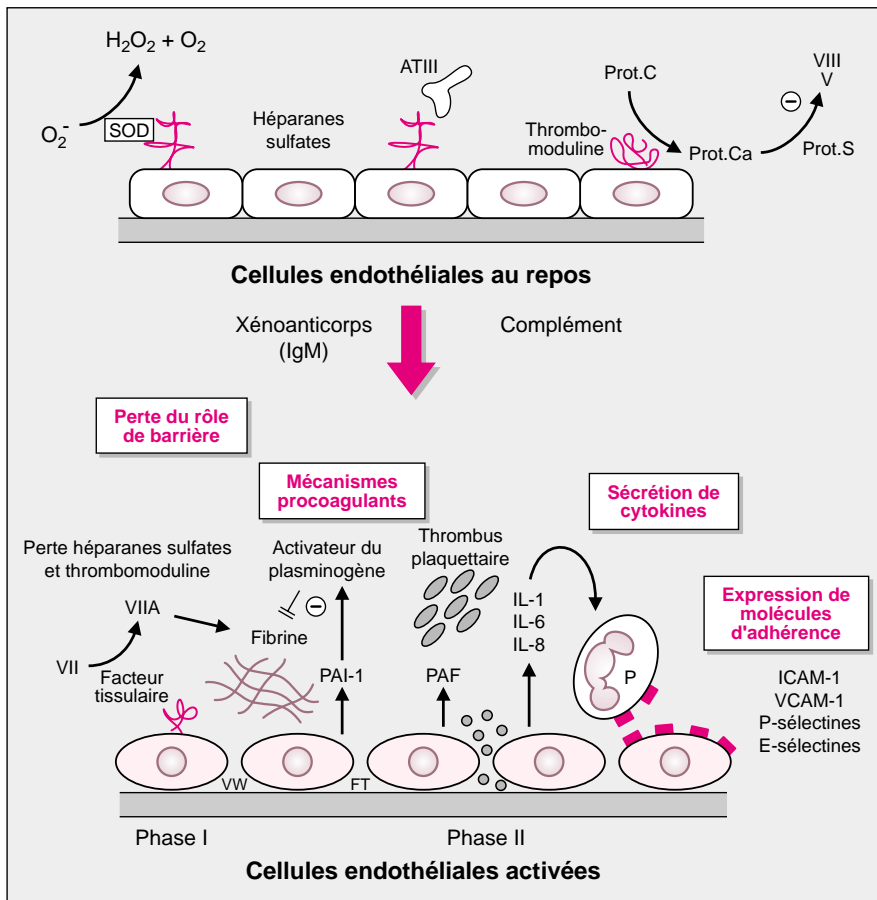


Figure 4. **Les cellules endothéliales forment au repos une barrière et exposent des molécules dont la fonction est d'inhiber la coagulation et de protéger la cellule des oxydants.** L'endothélium activé établit une interface procoagulante (perte des héparane sulfates, production de thrombine), favorise l'activation plaquettaire, le recrutement de monocytes, et l'adhérence des neutrophiles. Le facteur tissulaire (FT) et le facteur de von Willebrand (vWF), produits par le muscle lisse du sous-endothélium, sont exposés lorsque les cellules endothéliales se rétractent dans la phase I d'activation. Le FT se fixe au facteur plasmatique VIIa. Le vWF porcine, à la différence du vWF humain, agglutine les plaquettes humaines au repos; il est sécrété par les cellules endothéliales après fixation des xénoanticorps et activation du complément et il représente une des cibles majeures des xénoanticorps humains. Dans la phase II d'activation, des gènes sont activés et produisent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6), la chimiokine IL-8, des molécules d'adhérence (VCAM-1, ICAM-1), des facteurs procoagulants (PAI-1, PAF). ATIII: antithrombine III, HS: héparane sulfate, IL: interleukine, ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1, PAI: inhibiteur de l'activateur du plasminogène, PAF, platelet activating factor, P: polynucléaire, Prot.C: protéine C, Prot.Ca: protéine C activée, Prot.S: protéine S, SOD: superoxyde dismutase, TM: thrombomoduline, VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1.

d'activation. Si celui-ci fait intervenir le facteur NFκB, comme c'est le cas pour l'activation par le LPS, la surexpression dans des cellules endothéliales d'un mutant d'IκB empêchant la dissociation du complexe NFκB-IκB devrait diminuer la réponse des cellules au sérum d'une autre espèce

[33]. La synthèse de ce mutant d'IκB dans les cellules endothéliales d'un animal transgénique pourrait peut-être permettre d'agir, *in vivo*, sur l'activation.

Si l'activation des cellules endothéliales ne peut être inhibée, il est éventuellement possible d'agir direc-

tement sur la coagulation ou la thrombose. L'utilisation d'antithrombine, telle que l'hirudine, au moment de la revascularisation d'un greffon xénogénique a été envisagée. De même, on peut essayer de produire par transgénèse la thrombomoduline ou l'antithrombine III pour pallier la disparition de ces molécules au cours de l'activation [34].

Enfin, la greffe d'organes de porcs naturellement déficients en vWF pourrait peut-être permettre de prolonger la greffe en ralentissant le processus d'agrégation plaquettaire.

Greffe de cellules xénogéniques: îlots pancréatiques

Outre l'utilisation de divers organes porcins vascularisés, la greffe d'îlots de Langerhans isolés du pancréas est une application possible de la xéno-transplantation, l'insuline de porc ayant été longtemps utilisée chez l'homme pour le traitement du diabète. Mise en balance avec l'immunosuppression nécessaire par une greffe d'îlots, même allogénique, limite l'application de cette technique à son association avec une greffe d'organe (rein ou foie par exemple). Le nombre d'îlots obtenus à partir d'un pancréas humain, du fait de la difficulté de la technique, est souvent à peine suffisant pour obtenir un greffon fonctionnel et l'utilisation de plusieurs pancréas de porc serait donc plus facile. De plus, les îlots porcins, contrairement aux îlots humains, pourraient être protégés de la récurrence du processus auto-immun.

Lorsque des préparations d'îlots porcins sont mises en présence d'un sérum immun anti-Galα1-3Gal, un marquage est observé au niveau des cellules endothéliales résiduelles (que confirme le marquage par le vWF) mais les cellules β ne semblent pas exprimer les résidus Galα1-3Gal (figure 5). La culture d'îlots porcins dans du sérum humain complet n'altère ni leur viabilité, ni leur caractère fonctionnel, mesuré par la production d'insuline après stimulation par du glucose [35]. Les îlots semblent donc, *in vitro*, protégés des effets des xénoanticorps humains, *via* le complément, ou *via* l'ADCC [36]. Néanmoins, *in vivo*, des îlots de

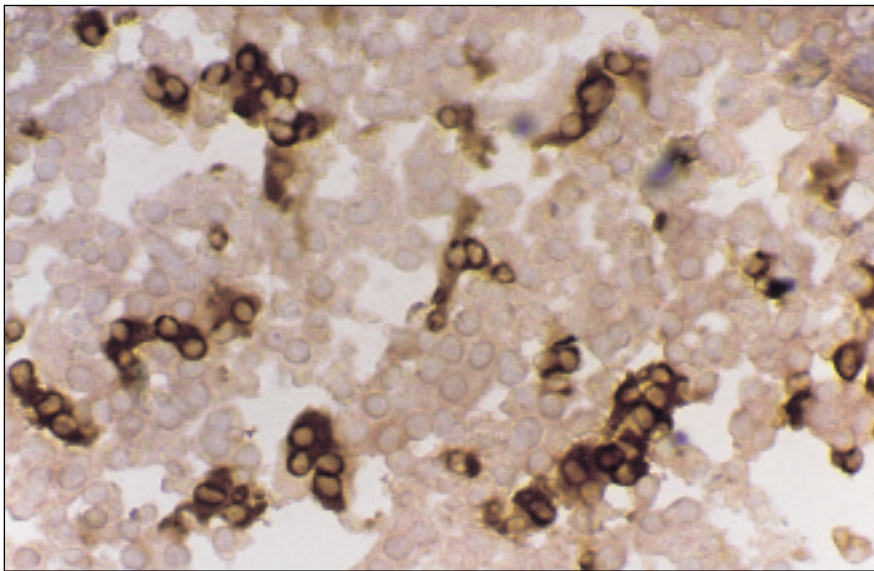
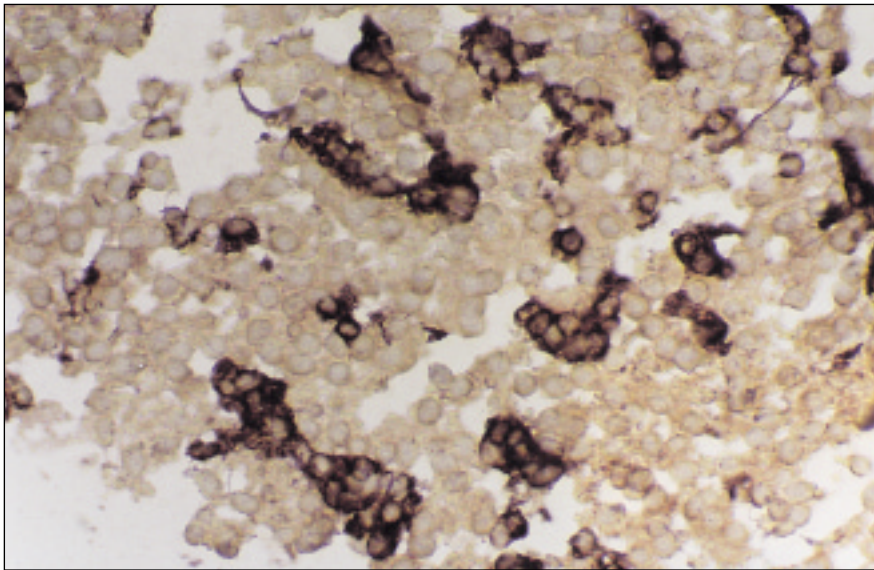


Figure 5. **Expression du Gal α 1-3Gal dans les îlots porcins.** Les îlots pancréatiques purifiés sont placés sous la capsule rénale d'une souris, et le rein est immédiatement prélevé. On recherche sur les coupes au cryostat la présence du vWF (A) localisé au niveau des cellules endothéliales ou la fixation d'un sérum immun dirigé contre les résidus Gal α 1-3Gal (B). La distribution tissulaire des deux marqueurs est équivalente et se superpose en double marquage (non montré).

lapin, greffés à des singes, ont été très rapidement détruits par des polynucléaires, peut être par des mécanismes d'activation du complément et/ou d'ADCC [37]. Après implantation, en général intrahépatique chez l'homme, le greffon n'est que secondairement revascularisé limitant ainsi les effets liés à la fixation des xénoanticorps sur l'endothélium.

Un essai clinique a été effectué chez des diabétiques recevant un allo-greffé de rein, avec des îlots fœtaux porcins, sous le couvert d'une immunosuppression conventionnelle [38]. Chez aucun patient la greffe n'a permis de diminuer les doses d'insuline. Le peptide C n'était pas détectable dans le sang, mais de faibles quantités en étaient parfois présentes dans les

urines (4/10 patients), suggérant que les îlots n'auraient non seulement pas été rapidement détruits mais seraient restés viables plus d'un an. Ces patients ont, en outre, présenté une immunisation intense contre diverses molécules porcines, essentiellement dirigée contre les épitopes Gal α 1-3Gal, avec apparition d'anticorps capables d'induire une cytotoxicité, tant par le complément que par ADCC [36].

L'encapsulation est une stratégie de protection vis-à-vis du rejet, étudiée pour diverses cellules xénogéniques, notamment les îlots [39]. La microencapsulation avec des molécules de type alginate semble la plus prometteuse bien que des problèmes d'absence d'innervation nécessaire à la trophicité β , de colmatage et de fibrose persistent à long terme et que les temps de réponse à la stimulation glucidique soient augmentés. À l'évidence, cette protection serait aussi intéressante pour limiter la réponse cellulaire, même si elle est sans effet sur les médiateurs solubles (cytokines, radicaux libres) et n'empêche par la libération d'antigènes porcins immunogènes [39].

Mécanismes cellulaires de rejet

In vivo, les phénomènes cellulaires précoces ont été étudiés dans un modèle de greffe de cœur de cobaye chez le rat, après prévention du rejet suraigu par le CVF [40]. Un infiltrat de cellules mononucléées, macrophages et NK, apparaît dès quatre heures et s'accompagne de la production de cytokines et d'une activation des cellules endothéliales. Dans un système de perfusion de cœur de rat avec des cellules circulantes humaines [12], il a été montré que de nombreuses cellules étaient retenues dans l'organe, lymphocytes T et cellules NK, de façon dépendante et aussi indépendante des IgG. Cette fixation est associée à une altération fonctionnelle de l'organe et, *in vitro*, ces cellules NK sont capables de tuer des cellules endothéliales de rat même en absence de sérum humain. Le rôle de cette étape cellulaire précoce dans la combinaison porc/primate reste à évaluer, et sera différent selon que les stratégies de prévention utilisées bloqueront la fixation des xénoanticorps ou inhiberont les effets d'activation liés à cette fixation.

Le rejet d'un organe allogénique est lié à l'activation de mécanismes cellulaires dépendant des cellules T, et il est assez bien contrôlé par la pharmacopée actuelle incluant des immunosuppresseurs tels que la ciclosporine A ou les anticorps poly ou monoclonaux. En l'absence de xénoanticorps, c'est-à-dire dans des modèles concordants ou en prévenant le rejet suraigu, les xéno greffes ont une survie inférieure aux allogreffes, malgré des immunosuppressions comparables [41].

La greffe d'organes non vascularisés, protégés du rejet suraigu, comme les îlots de Langerhans ou la peau, a permis d'explorer la composante cellulaire. Cependant, la plupart des données ont été obtenues sur des greffes effectuées chez la souris. Dans ce modèle, l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD4 permet une survie prolongée des greffons [42], et une tolérance peut même être obtenue par blocage des signaux de stimulation *via* le CD28 (CTLA4-Ig) [43]. L'efficacité de ces traitements s'est avérée meilleure que pour des allogreffes. Contrairement au rejet allogénique, le rejet xéno génique dépend plus des cellules CD4 qui expriment de manière prépondérante les cytokines de type TH2 (IL-4, IL-5) et non TH1 (IL-2 et IFN γ) au moment du rejet d'îlots [44]. Néanmoins, chez des souris dont le gène *IL-4* est inactivé par recombinaison homologue, les îlots sont également rejetés [45].

L'intérêt de ces études *in vivo* effectuées chez la souris doit être tempéré par les différences que montrent les résultats obtenus *in vitro* dans la combinaison homme/porc. Alors que la réponse xéno génique *in vitro* des cellules de souris est faible et liée à une présentation indirecte, les cellules T humaines ont la capacité de proliférer en culture mixte en présence de cellules de porc [46]. Cette stimulation, essentiellement des cellules CD4, se fait par reconnaissance directe des antigènes du CMH classe II du porc; mais il existe aussi une activation directe des cellules CD8 par les molécules de classe I du porc [47]. En outre, l'expansion des cellules NK a pu être mise en évidence dans ce type de culture [46]. D'autres expériences ont pu montrer une réponse cellulaire importante suite à

une présentation indirecte par des cellules dendritiques [48]. Ces résultats suggèrent donc que la réponse cellulaire xéno génique homme/porc serait aussi intense que la réponse allogénique, d'autant plus que les cellules de porc peuvent être activées par certaines cytokines humaines.

Conclusion

L'avancée des connaissances dans le domaine de la xéno greffe, et en particulier de la greffe d'organe de porc chez le primate, a été très importante et il semble désormais possible de combattre le rejet suraigu, responsable de la perte d'un greffon vascularisé en quelques dizaines de minutes. La transgénèse chez le porc est opérationnelle et devrait permettre de produire un animal modifié dont les organes, tels ceux des humains, n'exprimeront plus les xénoantigènes majeurs Gal α 1-3Gal et résisteront, en outre, au complément humain. On peut également imaginer que l'activation des cellules endothéliales soit inhibée chez ces porcs et que l'endothélium sécrète des facteurs anticoagulants de façon constitutive. En outre, les xénoanticorps du receveur pourraient être neutralisés avant la greffe et des molécules anticoagulantes être administrées au moment de la greffe.

En revanche, il sera plus difficile de définir le traitement immunosuppresseur le plus efficace pour contrôler la réponse immune induite par les antigènes porcins. Les résultats de D. White semblent suggérer qu'une immunosuppression classique suffirait à éviter le rejet d'un organe de porc exprimant le DAF. Cependant, il n'est pas certain que ces résultats, obtenus sur des macaques, puissent être directement extrapolés à l'homme. A long terme, on peut s'attendre à observer un rejet chronique du greffon nécessitant un traitement immunosuppresseur particulier. Des études sont en cours dans plusieurs laboratoires sur l'induction d'une tolérance au greffon xéno génique, en particulier par le biais de l'établissement d'un chimérisme hématopoïétique par greffe de moelle ou de thymus [49].

Les questions auxquelles on ne peut pas encore répondre sont d'ordre physiologique car très peu de sys-

tèmes expérimentaux ont analysé le fonctionnement d'une xéno greffe *in vivo*, en particulier placée de manière orthotopique. Comment et combien de temps vont fonctionner un rein ou un cœur de porc chez l'homme? Comment va évoluer un organe de jeune porc dont la taille, au moment de la greffe est compatible avec un receveur adulte? Ces questions se posent moins pour les îlots de pancréas porcins, et l'absence d'expression des épitopes Gal α 1-3Gal par les cellules endocrines, évitant le rejet suraigu, suggère que leur intérêt pourrait être plus rapidement évalué. De nombreux problèmes restent donc à analyser et nécessitent de poursuivre l'expérimentation dans des systèmes *ex vivo* ou chez l'animal avant d'envisager la xéno greffe chez l'homme ■

ABBREVIATIONS

NK: natural killer.
ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity.
vWF: von Willebrand factor.
CVF: cobra venom factor.
CAM: complexe d'attaque membranaire.
sCRI: récepteur du complément de type 1 soluble.
DAF: decay accelerating factor.
LPS: lipopolysaccharide.

Remerciements

Les auteurs expriment leurs remerciements à Bernard Vanhove pour ses commentaires. Cette synthèse est inspirée de recherches financées en partie par la Fondation Transvie. C. Pourcel est boursière de la Fondation pour la recherche médicale.

TIRÉS À PART

C. Pourcel.

Summary

Xenotransplantation. The state of the art

Since the turn of the century, multiple attempts to transplant animal organs to man have failed, due to hyperacute rejection which irretrievably damages the graft within minutes to hours. Interest for xenotransplantation was revived during the late eighties as a mean to alleviate the shortage of human organs resulting from the success of allotransplantation and the decrease of available human organs. Pig is considered as the more suitable organ donor because of ethical, physiological and economical considerations. However, transplantation between members of discordant (or distantly related) species, such as pig to human, results in hyperacute rejection in unmodified recipients. Hyperacute rejection is associated with codeposition of recipient xenoreactive natural antibodies and complement on the endothelium of the donor organ, and endothelial cell activation. During recent years, a partial deciphering, at the molecular and cellular level, of the complex mechanisms of xenograft rejection has led to the development of strategies aimed at making pig organs compatible to man. Such strategies include treatment of the host and engineering of transgenic pigs. The control of hyperacute rejection, which may be considered a near reality, opens the way for new research, and makes possible new attempts of xenografts to man with realistic chances of temporary success.

m/s ANNIVERSAIRE EN VIDÉO-CASSETTES

Les conférences de la journée
du 10^e anniversaire de médecine/
sciences du 16 mars 1995 sont
disponibles sur vidéo-cassettes
auprès de :

ASSOCIATION DIFFUSION
DES CONNAISSANCES
2, avenue Léon-Bernard,
35043 Rennes Cedex, France.

INTERACTIONS STRUCTURALES ET FONCTIONNELLES ENTRE LES CELLULES ÉPITHÉLIALES ET LA MATRICE EXTRACELLULAIRE : RÔLE DES PROTÉINES D'ADHÉSION

PARIS, 23-24 AVRIL 1997

Mercredi 23 avril 1997

INTRODUCTION (9.00-9.15)

SESSION 1 : BASES MOLÉCULAIRES DES INTERACTIONS ENTRE LES CELLULES ÉPITHÉLIALES ET LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

- 9.15-10.00. Les membranes basales épithéliales
B. Clément, Rennes, France
- 10.00-10.45. Les intégrines : structure, expression et régulation
A. Sonnenberg, Amsterdam
- 10.45-11.30. Intégrines et signalisation intracellulaire
K.M. Yamada, Bethesda, USA
- 11.30-12.15. Biologie moléculaire des contacts focaux et des hémidesmosomes
F.G. Gianciotti, New York
- 12.15-13.00. Les protéoglycans : rôle à l'interface entre cellules épithéliales et matrice extracellulaire
B. Lelongt, Paris, France

SESSION 2 : MATRICE EXTRACELLULAIRE ET PROTÉINES D'ADHÉSION : RÔLE DANS LA MORPHOGENÈSE ET LA DIFFÉRENCIATION ÉPITHÉLIALES

- 15.00-15.45. Adhésion et morphogenèse : mécanismes généraux
L. Larue, Paris, France
- 15.45-16.30. L'exemple de l'organogenèse intestinale
M. Kedinger, Strasbourg, France
- 16.30-17.15. L'exemple de l'organogenèse rénale
I. Virtanen, Helsinki, Finlande
- 17.15-18.00. Matrice extracellulaire, intégrines et différenciation cellulaire
M.J. Bissell, San Francisco, USA

Jeudi 24 avril 1997

SESSION 3 : IMPLICATIONS EN CANCÉROLOGIE

- 9.00-9.45. Intégrines et contrôle de la prolifération cellulaire
L.R. Languino, Boston, USA
- 9.45-10.30. Intégrines et régulation de l'apoptose
P. Möller, Ulm, Allemagne
- 10.30-11.15. Intégrines et cancérogenèse : rôle dans l'invasion et la dissémination métastatique
M. Pignatelli, Londres, Grande-Bretagne
- 11.15-12.00. Protéines CD44 et cancérogenèse
P. Lustenberger, Nantes, France
- 12.00-12.45. Interactions entre cellules tumorales et cellules mésenchymateuses pour la production du stroma tumoral
J. Rosenbaum, Bordeaux, France

SESSION 4 : RÔLE DANS LA FIBROGENÈSE

- 14.30-15.15. Rôle des cellules épithéliales dans la fibrose tissulaire : l'exemple des cellules biliaires
S. Milani, Florence, Italie
- 15.15-16.00. Interactions entre intégrines et protéases
L. Rémy, Lyon, France
- 16.00-16.45. Intégrines et fibrogenèse : l'exemple du foie
J.-Y. Scoazec, Paris, France
- 16.45-17.30. Intégrines en physiopathologie rénale
D. Droz, Paris, France
- 17.30-18.15. Stratégies thérapeutiques anti-intégrines
J. McGregor, Lyon, France

CONCLUSIONS (18.15-18.30)

**IFR - Faculté de Médecine Xavier Bichat, B.P. 416, 16, rue Henri-Huchard
75870 Paris Cedex 18, France
Tél. : 33 (0) 1 44 85 63 97 - Fax : 33 (0) 1 44 85 63 98**