

Paris, le 14 mars 2022

Information presse

Le gène MICA est un nouveau gène de réponse immune permettant de prédire l'échec d'une greffe de rein

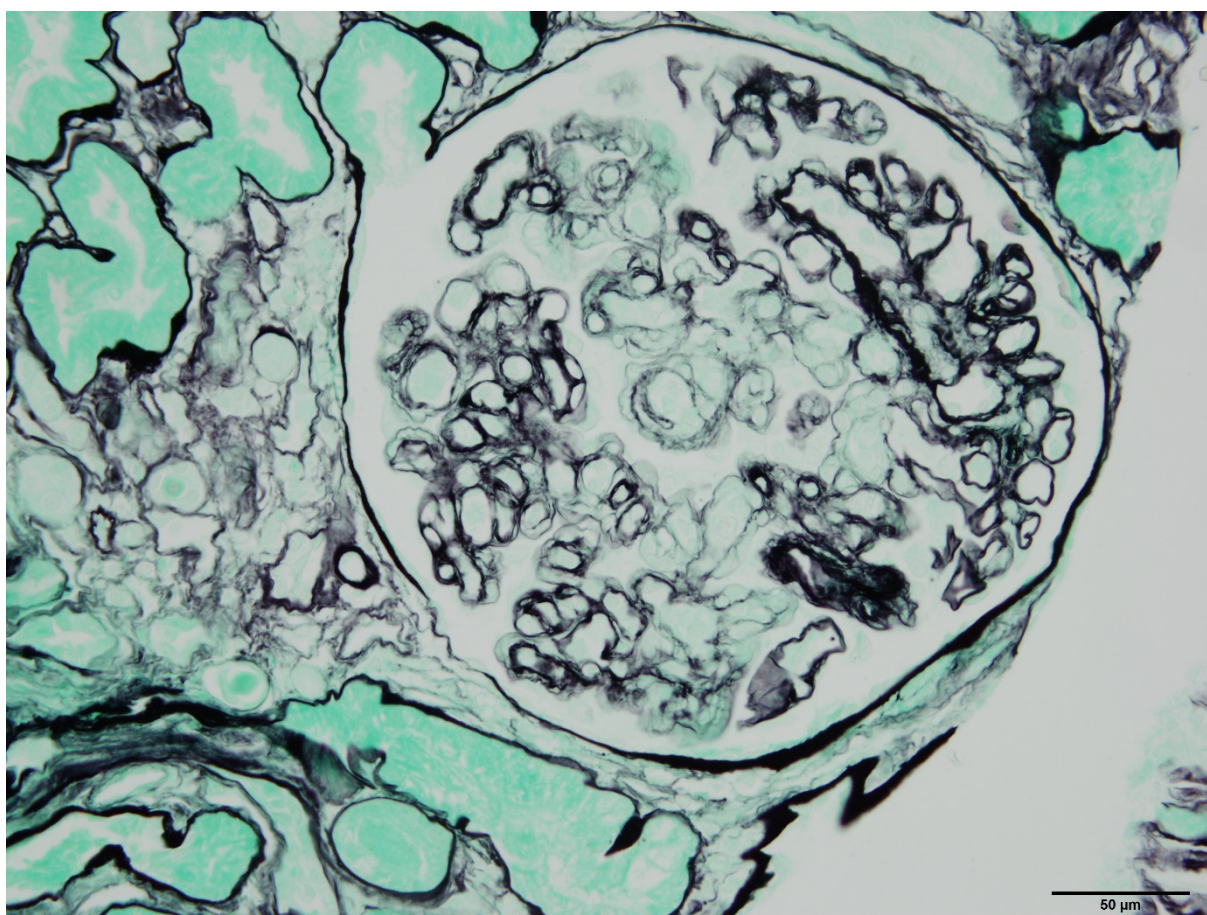


Image histologique d'un rejet de greffe rénale médié par des anticorps. Sophie Caillard/Jérôme Olgne (Inserm U1109).

La greffe de rein est l'unique traitement curatif pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale terminale, mais cette intervention n'est pas toujours un succès car le greffon peut être rejeté par l'organisme du patient. Afin de diminuer le risque de rejet, les médecins peuvent aujourd'hui s'intéresser à un certain nombre de paramètres génétiques et immunologiques pour évaluer l'histocompatibilité entre donneur et receveur, c'est-à-dire le degré de

compatibilité de leurs organes et de leurs tissus. Toutefois, les rejets sont toujours fréquents et beaucoup demeurent inexpliqués. Dans une nouvelle étude, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, de l'Université de Strasbourg et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg au sein de l'unité U1109 « Immunologie et Rhumatologie Moléculaire », et leurs partenaires du Laboratoire d'Excellence (LabEx) Transplantex, rapportent que le gène MICA est un nouveau gène d'histocompatibilité, c'est à dire qu'il permet de mieux expliquer et prédire le succès ou l'échec d'une greffe de rein. Les résultats sont publiés dans la revue [Nature Medicine](#).

La greffe de rein est aujourd'hui le meilleur traitement disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. En France, près de 4000 greffes rénales sont effectuées en moyenne chaque année (près de 20000 aux Etats-Unis). Ces greffes sont principalement réalisées à partir de donneurs décédés, même si le nombre de greffes à partir de donneurs vivants augmente progressivement chaque année depuis vingt ans.

La possibilité de rejet du greffon considéré comme « étranger » par l'organisme du receveur demeure aujourd'hui la limite principale de cette procédure. La prise de médicaments immunosuppresseurs¹ permet de réduire le risque mais ne l'élimine pas et le rejet dit « chronique » (à distance de l'acte chirurgical de la greffe) reste une problématique majeure.

La découverte du système HLA par le chercheur français Jean Dausset et ses collègues au milieu du XXe siècle a permis des avancées importantes. Il s'agit d'un ensemble de protéines codées par les gènes HLA, qui sont présentes à la surface de nos cellules notamment des globules blancs. Très diversifié et spécifique à chaque individu, ce système permet d'évaluer l'histocompatibilité entre donneur et receveur, c'est-à-dire le degré de compatibilité de leurs organes et de leurs tissus. Plus les gènes HLA entre donneurs et receveurs sont proches, plus le risque de rejet est diminué.

Cependant, il arrive que même lorsque les gènes HLA du donneur et du receveur sont compatibles, des rejets de greffes inexpliqués surviennent. Ce phénomène suggère que d'autres gènes d'histocompatibilité non encore identifiés peuvent être impliqués dans les rejets.

Un rôle pour le gène MICA

Des chercheurs et chercheuses de l'Inserm, de l'université de Strasbourg et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et leurs partenaires du LabEx Transplantex se sont donc intéressés à un gène découvert [il y a déjà presque trente](#) ans par Seiamak Bahram² qui a coordonné ces nouveaux travaux.

Ce gène, appelé MICA, code pour une protéine exprimée sur plusieurs types de cellules. De précédentes études avaient déjà suggéré que ce gène était important pour

¹ Traitements qui limitent l'action du système immunitaire utilisés pour les maladies auto-immunes ou en cas de greffe.

² Professeur des Universités-Praticien Hospitalier et directeur de l'Unité 1109 de l'Inserm et du LabEx Transplantex et chef de service d'immunologie biologique aux HUS.

prédire le devenir d'une greffe, mais elles portaient sur un nombre trop restreint de patients (entre autres limites méthodologiques) pour pouvoir affirmer qu'il s'agissait d'un gène d'histocompatibilité. Par ailleurs ces études ne s'intéressaient pas au système MICA dans son ensemble, c'est-à-dire à la fois à la génétique (histocompatibilité) et aux aspects sérologiques (présence d'anticorps anti-MICA dans le sang du receveur).

L'équipe a ici étudié le gène MICA chez plus de 1500 patients ayant reçu une greffe de rein ainsi que chez leurs donneurs. Les analyses de séquences du gène MICA révèlent que lorsque receveur et donneur présentent une version différente du gène, la survie du greffon est diminuée.

Par ailleurs, les chercheurs et chercheuses montrent que ces incompatibilités du gène MICA sont à l'origine chez les patients de la synthèse d'anticorps dirigés contre les protéines MICA du donneur, qui interviennent dans le rejet de greffe. Ces anticorps sont produits lorsque les protéines MICA du donneur sont trop différentes de celles du receveur.

Ces résultats suggèrent que le gène MICA serait un gène d'histocompatibilité pertinent à prendre en compte au moment d'une greffe, et que la recherche d'anticorps anti-MICA peut également être intéressante pour prédire le succès ou l'échec de la greffe. Ils doivent maintenant être validés dans le cadre de larges études prospectives dans laquelle MICA sera considéré au même titre que les gènes HLA classiques.

« Suite à ce travail, on pourrait d'ores et déjà envisager de généraliser en clinique le séquençage du gène MICA et l'identification d'anticorps anti-MICA chez les patients avant la greffe pour évaluer l'histocompatibilité avec le donneur et après la greffe pour mieux prévenir les épisodes de rejets. Enfin, nous envisageons aussi d'étudier le rôle du gène MICA dans la greffe d'autres organes solides, notamment le cœur, le poumon ou encore le foie », souligne Seiamak Bahram.

Sources

The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation

Raphael Carapito^{1,2,3,4,5}, Ismail Aouadi^{1,2,3,5}, Martin Verniquet^{1,2,3,5}, Meiggie Untrau^{1,2,3,5}, Angélique Pichot^{1,2,3,5}, Thomas Beaudrey^{1,2,5,6}, Xavier Bassand^{1,2,5,6}, Sébastien Meyer^{1,2,3,5}, Loïc Faucher^{2,7}, Juliane Posson⁸, Aurore Morlon^{2,9}, Irina Kotova^{2,9}, Florent Delbos^{2,10}, Alexandre Walencik^{2,10}, Alice Aarnink¹¹, Anne Kennel^{1,7}, Caroline Suberbielle^{2,12}, Jean-Luc Taupin^{2,12}, Benedict M.

Matern¹³, Eric Spierings^{13,8} Nicolas Congy-Jolivet^{2,14}, Arnaud Essaydi¹⁵, Peggy Perrin^{1,2,5,6}, Antoine Blancher^{2,14}, Dominique Charron^{2,5,12}, Nezh Cereb¹⁶, Myriam Maumy-Bertrand^{2,5,17}, Frédéric Bertrand^{2,5,17}, Valérie Garrigue^{2,18}, Vincent Pernin^{2,18}, Laurent Weekers¹⁹, Maarten Naesens²⁰, Nassim Kamar^{2,21}, Christophe Legendre^{2,22}, Denis Glotz^{2,8}, Sophie Caillard^{1,2,5,6}, Marc Ladrière²³, Magali Giral^{2,7}, Dany Anglicheau^{2,22,24}, Caner¹³ Süsal^{25,26}, Seiamak Bahram^{1,2,3,4,5}

1 Laboratoire d'ImmunoRhumatologie Moléculaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) UMR_S1109, Plateforme GENOMAX, Faculté de Médecine, Fédération Hospitalo-Universitaire OMICARE, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS), Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

2 Laboratoire d'Excellence (LabEx) TRANSPLANTEX, Faculté de Médecine Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

3 Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) Franco (Strasbourg)-Japanese (Nagano) Nextgen HLA laboratory, Strasbourg, France.

4 Laboratoire d'Immunologie, Plateau Technique de Biologie, Pôle de Biologie Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg, France.

5 Institut Thématique Interdisciplinaire (ITI) de Médecine de Précision de Strasbourg Strasbourg, France.

6 Nephrology-Transplantation Department, University Hospital, Strasbourg, France.

7 CHU Nantes, Université de Nantes, INSERM, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR 1064, ITUN, F-44000 Nantes, France.

8 Paris Translational Research Center for Organ Transplantation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), UMR_S 970, Paris, France. Kidney Transplant Department, Saint-Louis Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France.

9 BIOMICA SAS, Strasbourg, France.

10 Etablissement Français du Sang (EFS) Centre Pays de la Loire, Laboratoire HLA Nantes, France.

11 Laboratory of Histocompatibility, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Nancy, France.

12 Laboratoire Jean Dausset, Laboratoire d'immunologie et d'histocompatibilité Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) UMR_S 976 Human Immunology, Pathophysiology, Immunotherapy (HIPI), Institut de Recherche Saint-Louis Université de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France.

13 Center of Translational Immunology, HLA and Tissue Typing, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

14 Laboratoire d'immunogénétique moléculaire (LIMT, EA 3034), Faculté de médecine Purpan, Université Toulouse 3 (Université Paul Sabatier, UPS), Toulouse France. Laboratoire d'immunologie, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France.

15 Etablissement Français du Sang (EFS) Grand-Est, Laboratoire HLA, Strasbourg France.

16 Histogenetics, 300 Executive Blvd, Ossining, NY 10562.

17 Institut de Recherche Mathématique Avancée (IRMA), Centre national de la recherche scientifique (CNRS) UMR 7501, Laboratoire d'Excellence (LabEx) Institut de Recherche en Mathématiques, Interactions et Applications (IRMIA), Université de Strasbourg, 67084, Strasbourg, France.

18 Service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse péritonéale, Centre Hospitalier Universitaire Lapeyronie, Montpellier, France.

19 Division of Nephrology, University of Liege Hospital (ULiege CHU), Liege, Belgium.

20 Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, KU Leuven, Belgium

21 Departments of Nephrology and Organ Transplantation, Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, INSERM UMR1291 - CNRS UMR5051 - Université Toulouse III, Toulouse Institute for Infectious and Inflammatory Diseases (Infinity) Toulouse, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, F-31300 France.

22 Service de Transplantation Rénale Adulte, Hôpital Necker, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université de Paris, Paris, France.

23 Department of Renal Transplantation, Centre Hospitalier Régional Universitaire Nancy, France.

24 Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), UMR_S 1151 Paris, France.

25 Institute of Immunology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany

26 Transplant Immunology Research Center of Excellence, Koç University, Istanbul Turkey.

Nature Medicine, mars 2022

DOI : <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01725-2>

Contact chercheur

Seiamak Bahram

Unité U1109 Immunologie et rhumatologie moléculaire (Inserm/Université de Strasbourg)

Email : siamak@unistra.fr

Téléphone : 03.68.85.39.92

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)