

Edgardo Delfino CAROSELLA

*Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre National du Mérite
Commandeur de l'Ordre des Palmes Académiques*

Edgardo D. Carosella commence sa carrière scientifique à l'Institut de Recherche Hématologique de l'Académie Nationale de Médecine à Buenos-Aires (1971). Sa recherche porte d'une part, sur l'étude de la régulation des fonctions lymphocytaires chez les malades atteints de lymphome et d'autre part, sur l'étude de l'immunité cellulaire chez les malades atteints de lèpre. Il établit pour la première fois une corrélation parfaite entre l'activité lymphocytaire T et les différentes formes de lèpre (lépromateuse indéterminée et tuberculoïde), prouvant son rôle fondamental dans la lèpre indifférenciée et son évolution vers la forme lépromateuse ou tuberculoïde. En outre, il décrit, en même temps qu'une équipe canadienne (E. Storrs et al.), la reproduction du lépromes chez les *tatous* après inoculation du bacille de Hansen provenant d'un malade (jusqu'alors cette inoculation chez tous les animaux testés ne reproduisait pas la maladie). Il a été ainsi le premier à étudier le système immunologique humoral et cellulaire de trois espèces différentes des *tatous* (*Chaetophroctus Villosus*, *Dasypus Hybridus*, *Septesintus et Zaedus Pichei*) qui, très primitives dans l'échelle zoologique, lui ont permis de standardiser et préconiser l'espèce la plus appropriée à l'obtention des lépromes chez l'animal (*Septesintus et Zaedus*). Celle-ci a été utilisée depuis, comme modèle de reproduction de la maladie et pour l'obtention des lépromes. Il est nommé Senior Scientific de l'OMS.

En 1976, invité par le Pr. Jean Bernard, il rejoint l'équipe du Pr. Jean Dausset à l'Institut Universitaire d'Hématologie à l'hôpital Saint-Louis. Il s'applique à l'étude des antigènes HLA, leur rôle dans l'immunité cellulaire et la transplantation allogénique. L'objectif est de mettre en évidence le contrôle génétique de la réponse proliférative allogénique, l'existence de lymphocytes suppresseurs et cytotoxiques ainsi que les facteurs responsables de cette activité. Le contrôle génétique de l'alloprolifération avait été attribué jusqu'alors aux antigènes HLA-A, -B, -C du complexe HLA. Mais l'étude réalisée par E.D. Carosella sur des familles informatives a modifié ce concept et démontré l'existence d'un système autonome proche de la série HLA-B situé à 1% de recombinaison de celle-ci et responsable de la prolifération allogénique. Ce système s'appellera par la suite région HLA-D, ce qui laisse présager l'existence de plusieurs loci. Pendant la réponse allogénique, il observe également la production de cellules mémoires immunes capables de proliférer rapidement en cas de re-stimulation par des cellules ayant servi à

l'immunisation primaire, cette production étant contrôlée par un nouveau type d'antigènes appelés HLA-DR. C'est aussi durant cette réaction qu'il constate la différenciation d'une population lymphocytaire T capable d'inhiber la réponse allogénique. Cette inhibition observée au cours des études familiales ségrège avec l'haplotype porteur de l'antigène HLA-B/D recombiné, la suppression suit la partie D de cet haplotype. Ce résultat suggère que les cellules suppressives sont spécifiques de l'antigène HLA-DR présenté par les cellules stimulantes. De plus, ces cellules sont capables de sécréter un facteur suppresseur qui inhibe la prolifération allogénique de façon non spécifique. Il démontre par la suite que cette inhibition est due à la molécule HLA-G.

C'est par ses travaux sur la molécule HLA-G qu'E.D. Carosella fait une remarquable découverte qui a totalement changé la compréhension de la tolérance fœto-maternelle. Il a été le premier à répondre de façon décisive à la question de savoir pourquoi une mère ne rejette pas son fœtus semi-allogénique (puisqu'il porte des antigènes paternels). Il fait la première démonstration *ex vivo* du rôle protecteur de la molécule HLA-G présente à la surface des cellules cytotrophoblastes vis-à-vis de la lyse exercée par les cellules NK infiltrant la decidua utérine, tant dans des conditions semi-allogéniques (cytotrophoblaste et cellules NK provenant de la même mère) qu'allogéniques (cellules NK utérines et cytotrophoblastes de mères différentes). Le blocage de cette protéine par des anticorps spécifiques anti-HLA-G déclenche une cytotoxicité importante pour ces cellules fœtales. Ainsi le fœtus est protégé des réactions de rejet médiées par les cellules T et NK maternelles. De plus, il démontre que la molécule HLA-G est un inhibiteur des cellules immuno-compétentes : NK, T, cellules présentatrices des antigènes (APC) et cellules B productrices de Ac. Il décrit trois conséquences cliniques majeures de l'expression de cette protéine : a) dans le contexte de la grossesse, HLA-G est la condition préalable à l'implantation embryonnaire ; b) en transplantation d'organe, elle induit une absence de rejet ; c) dans le contexte tumoral, son expression a un impact fonctionnel négatif sur la réponse anti-tumorale.

Études et Titres Universitaires

1968 : Ecole Normale Supérieure de Professeurs Mariano Acosta, Buenos Aires (Argentine).
1975 : Médecin, diplôme de la Faculté de Médecine de l'Université du Salvador^{s,j}, Buenos Aires (Argentine). 1980 : Médecin, Interne des Hôpitaux de Paris. 1997 : Professeur Honoraire de Médecine de l'Université du Salvador^{s,j}, Buenos Aires, Argentine. 2014 : Profesor extraordinario Consultor titular en el Vicerrectorado de la Universidad del Salvador.

Publications

302 articles parus dans des journaux internationaux à comité de lecture (index **h 61** selon GoogleScholar Database)

Ouvrages

23 livres dont

Nature et Artifice - l'homme face à l'évolution de sa propre essence, éditions Hermann, octobre 2014.

L'identité, la part de l'autre - Immunologie et Philosophie, avec T. Pradeu, éditions Odile Jacob, février 2010.

L'identité changeante de l'individu - La constante construction du Soi, avec B. Saint-Sernin, Ph. Capelle, S.E. M. Sánchez Sorondo, éditions L'Harmattan, juillet 2008.

L'identité ? Soi et non-soi, individu et personne, avec T. Pradeu, B. Saint-Sernin, C. Debru, éditions PUF, Collection Science, Histoire et Société, mars 2006

Brevets

24 déposés dont 13 délivrés

Distinctions

Membre élu de la *Real Academia de Córdoba de Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes*, Instituto de España, novembre 2015.

Membre élu de la *Real Academia de Medicina y Cirugia de Sevilla*, Instituto de España, 2015.

Membre élu de la *Real Academia de Medicina y Cirugia de Murcia*, Instituto de España, 2013.

Doctor Honoris Causa de la *Universidad del Salvador*, Buenos Aires (Argentine), 2006.

International Scientist of the Year, International Biographical Centre, Cambridge, Royaume-Uni, janvier 2003.

Membre élu de la *European Academy of Sciences*, Bruxelles, Belgique, octobre 2002.

Membre Correspondant élu de l'Académie des Sciences de l'Institut de France, France (Section Biologie Humaine et Sciences Médicales), juin 1999.

Hôte Officiel de la *Autoridad Regulatoria Nuclear*, Buenos Aires (Argentine), novembre 1999, résolution n° 168/99.

Professeur Honoraire de la *Universidad del Salvador*, Buenos Aires (Argentine), résolution rectorale n° 49/97 du 9 avril 1997.

Prix

2009 *Blaise Pascal Medal in Medicine*, European Academy of Sciences, The Blaise Pascal Medal for Science and Technology, 6 novembre 2009, Bologne (Italie).

Merit Award of 13th International Congress of Histocompatibility and Immunogenetics, May 18, 2002, Seattle Washington (USA).

Lauréat de l'Académie des Sciences, *Grand Prix C.E.A. de l'Académie des Sciences, Institut de France*, mai 1996, Paris (France).

Prix of International Society of Experimental Hematology, *Evidence for the presence of the alternatively spliced HLA-G mRNA forms in human mononuclear cells from peripheral blood and umbilical cord blood*, août 1995, Düsseldorf (Allemagne).

Prix Européen de la Fundacion Balear Transplant, *Functional role of pecam-1/cd31 molecule expressed on human blood progenitors*, juin 1995, Baléares (Espagne).

Prix of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *In situ rt-pcr: expression of cd34 gene in individual cells*, mars 1995, Davos (Suisse).

Prix 'Juan M. Fernandes', *Exploracion de la inmunidad mediada por celulas en pacientes de lepra*, juin 1977 (*Federacion del patronato del enfermo de lepra de la República Argentina*), Buenos Aires (Argentine).