

TRAVAUX SCIENTIFIQUES du Dr. E.D. CAROSELLA

2015

Depuis 1976, E.D. CAROSELLA (EDC) s'est appliqué à l'étude des molécules HLA et plus particulièrement, sur leur rôle dans l'immunité cellulaire et la transplantation.

Tout d'abord, dans le cadre de la réponse allogénique, il a démontré l'existence des cellules suppressives induites au cours de la réponse proliférative. Cette suppression est opérée par un facteur actif sur les cellules répondantes. Il démontrera plus tard qu'elle est due à la protéine HLA-G soluble (voir *in fra*).

C'est par ses travaux sur la molécule HLA-G que EDC a contribué, de manière décisive, à la compréhension de la tolérance fœto-maternelle. Cette molécule HLA de Classe I non classique est d'abord exprimée sur l'ovocyte fécondé (ce qui permet sa nidation utérine), puis à la surface du trophoblaste placentaire où les antigènes classiques de classe I : HLA-A, -B, -C sont absents.

EDC a apporté la première démonstration *ex vivo* (prélèvements issus des IVG) du rôle protecteur de la molécule HLA-G présente à la surface de cellules cytotrophoblastiques contre 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 (provenant de mères différentes). Le blocage de cette protéine par des anticorps anti HLA-G déclenche une cytotoxicité importante envers les cellules fœtales. Ainsi le fœtus est protégé des réactions de rejet opérées par les cellules alloréactives et les cellules NK maternelles. De plus, il a démontré que l'expression de la molécule HLA-G à la surface des cytotrophoblastes permettait leur migration dans la circulation maternelle et leur infiltration dans l'épiderme où elles peuvent persister jusqu'à 27 ans après l'accouchement. Par la suite, il démontra, aussi pour la première fois, le rôle bénéfique de l'expression de cette molécule dans la greffe allogénique, et son rôle pernicieux dans les cellules tumorales.

Il a décrit ainsi et démontré les faits suivants :

- 1) *Au niveau de la fonction immunologique*, il a établi que les différentes isoformes de la molécule HLA-G (de G1 à G7), y compris les isoformes tronquées provenant d'un allèle dit « null » (HLA-G*0105N incapable de produire les isoformes G1, G4 et G5), sont des inhibiteurs des effecteurs immunitaires : lymphocytes T, cellules NK, cellules présentatrices d'antigènes (APC) et cellules B :
 - i) *Dans le cadre de la réaction cytotoxique*, toutes les isoformes de HLA-G (G1, -2, -3, -4, -5, -6 et -7) inhibent l'activité cytotoxique NK MHC non restreinte des cellules déciduales et mononucléées du sang périphérique ainsi que l'activité lytique des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'antigène, MHC restreinte et des cellules T $\gamma\delta$. En effet, pendant la synapse entre la cellule NK et sa cible l'interaction de la molécule HLA-G avec son récepteur ILT2 induit une inhibition intra cellulaire de la mobilisation du calcium avec une diminution de l'accumulation de F-actin et de la polarisation de MTOC dans la cellule NK, entraînant donc une diminution de la polarisation des granules cytolytiques vers la cellule cible ; l'interaction HLA-G\ILT2 inhibe aussi la prolifération, la transcription et la sécrétion d'IFN γ par les cellules NK et T $\gamma\delta$. En outre, les taux de granzyme B et de perforine, tous deux produits par les lymphocytes T cytotoxiques, sont eux aussi réduits après un traitement par HLA-G. Cette molécule est également capable d'induire l'augmentation de la transcription et de

l'expression de ses récepteurs inhibiteurs : KIR2DL4, ILT2 et ILT4 sur les cellules NK, les lymphocytes T et les monocytes. Celle-ci accroît la capacité d'interaction entre les cellules effectrices et les cellules cibles exprimant HLA-G, amplifiant donc l'inhibition de l'activité cytolytique.

- ii) *Dans le cadre de la réponse proliférative allogénique* et dans la continuité de sa première démonstration sur les cellules suppressives allo-sensibilisées, EDC a d'abord prouvé que l'inhibition de la réponse proliférative T allogénique était due à la sécrétion de la protéine soluble HLA-G5 par les cellules T CD4⁺ allo-réactives afin de contrôler l'ampleur de la prolifération. La molécule HLA-G agit sur la prolifération lymphocytaire T en inhibant la progression des lymphocytes T allo-réactifs dans le cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S. En effet, la molécule HLA-G induit dans les cellules T l'accumulation de la protéine de rétinoblastome (Rb), mais pas dans sa forme active phosphorylée et de l'inhibiteur du cycle cellulaire p27kip, mais pas p21cip. HLA-G5 diminue aussi la cycline D2 impliquée dans la phase G1, la cycline E régulant la transition G1/S et les cyclines A et B régulant la transition S/G2 (>80%). Puis, il a montré que lorsque HLA-G est exprimée par des APC ou sécrétée dans les fluides biologiques, elle inhibe la capacité de réponse allogénique des lymphocytes T CD4⁺ et induit un état de non-réactivité prolongé chez ces lymphocytes qui vont acquérir une fonction immuno-suppressive et se caractériser par une perte d'expression des co-récepteurs CD4 et CD8. En outre, ces cellules Treg CD3 CD4^{low} et CD3 CD8^{low} vont présenter une capacité réduite de réponse à un stimulus allogénique et seront capables d'inhiber la réponse proliférative d'autres lymphocytes T. Cette inhibition est médiée par la sécrétion de l'IL10 ; ces cellules T régulatrices jouent ainsi un rôle crucial dans l'inhibition précoce de la réaction immunitaire.
- iii) *Concernant les cellules présentatrices d'antigènes (APC)*, il a tout d'abord démontré que l'IL10 induisait l'expression de la molécule HLA-G sur les APC qui deviennent des cellules myéloïdes suppressives ; les tétramères de HLA-G1 et les dimères de HLA-G5, par interaction avec les récepteurs ILT4 des APC, à travers la voie de signalisation IL-6 et l'activation de STAT3, induisent une inhibition de la maturation des cellules dendritiques : diminution des Ag de présentation MHC II, diminution de molécules de costimulation et sécrétion d'IL12. En effet, l'interaction HLA-G/ILT4 produit le recrutement des SHP-1 et SHP-2, protéines tyrosine phosphatases qui jouent un rôle essentiel dans la différenciation des cellules dendritiques.
- iv) *Dans le cadre du transfert de membrane d'une cellule à une autre (trogocytose)*, il a d'abord démontré que des fragments membranaires contenant HLA-G sont transférés des APC aux lymphocytes T activés au cours d'un contact intercellulaire. Ceci conduit à la génération de lymphocytes T exprimant HLA-G à leur surface à partir de lymphocytes ne transcrivant pas HLA-G eux-mêmes. Les effecteurs CD4⁺ ayant capturé HLA-G arrêtent de proliférer et ne répondent plus aux stimulations antigéniques, se comportant non plus comme des effecteurs, mais comme des supresseurs agissant les uns envers les autres à travers la molécule HLA-G. En deuxième lieu, il a établi que HLA-G était transférée de cellules tumorales vers les cellules NK activées et cytotoxiques. Comme pour les lymphocytes T CD4, les cellules NK HLA-G-positives cessent de proliférer et leur activité cytotoxique est inhibée. Elles se comportent comme des cellules suppressives capables de protéger les cellules tumorales de la cytotoxicité NK. De plus, non seulement des molécules de type ligand (comme HLA-G), mais aussi son récepteur ILT2 peut être transféré d'une cellule à une autre tout en restant fonctionnel. Finalement, il démontre que la trogocytose membranaire comprenant la molécule HLA-G se produit *in vivo* chez l'homme atteint de leucémie lymphocytaire chronique à cellules B (B-CLL).

Ceci représente un mécanisme de suppression d'urgence qui utilise les cellules activées exprimant HLA-G afin d'inhiber la réponse immunitaire.

Bien que ce mécanisme soit temporaire, il pourrait durer suffisamment longtemps pour permettre la génération de cellules suppressives *via* les mécanismes de différenciation cellulaire. Ces résultats renforcent l'importance de la présence de cellules exprimant HLA-G au cours de la grossesse et de situations pathologiques, telles que la transplantation ou le cancer.

- v) *Dans le contexte de la différenciation des cellules B*, l'isoforme soluble G5 inhibe la prolifération, la différenciation et la sécrétion des Ig des cellules B normales naïves ou mémoires, dans la réponse T-dépendant ou T-indépendant. *In vitro* sur des lignées cellulaires et des cellules de moelle osseuse provenant du lymphome de Burkitt, du myélome ou de leucémie pre-B, elle inhibe la prolifération cellulaire par arrêt du cycle cellulaire en phase G1. Cette inhibition est associée à une diminution de la phosphorylation des protéines signales GSK-3 β et Raf. Cette activité de la protéine G5 pourrait être utilisée comme adjuvant de la thérapie anti cancéreuse dans l'inhibition de la croissance des cellules B malignes.

L'ensemble de ces fonctions constitue la base de la tolérance immunologique opérée par HLA-G et le non-rejet des greffes tissulaires.

2) *Au niveau de la moelle osseuse :*

a) *Différenciation des cellules souches mésenchymateuses (MSCs)*. Les cellules souches mésenchymateuses (MSCs) dérivées de moelle osseuse adulte sont des cellules multipotentes qui possèdent des propriétés immunosuppressives. Dans ce contexte, EDC a démontré que les MSCs exprimant les isoformes HLA-G1 et -G5 assurent une fonction immunologique importante, car le blocage de cette molécule a pu arrêter la capacité qu'ont les MSCs (i) de générer *in vitro* l'expansion de cellules T régulatrices CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺, (ii) d'inhiber la réponse T alloproliférative, et (iii) de supprimer la fonction cytotoxique des cellules NK. Finalement, les MSCs permettent le maintien de l'expression des récepteurs inhibiteurs ILT-2 et ILT-4 à la surface des monocytes au cours de la réaction allogénique. HLA-G contribue donc activement aux propriétés immunosuppressives exercées par les MSCs. Des implications cliniques importantes en découlent, particulièrement dans la thérapie anti-rejet.

b) *Différenciation érythroïde*. EDC démontre, qu'au cours des premières étapes du développement embryonnaire, la molécule HLA-G5 s'exprime au niveau de la lignée érythroïde depuis les progéniteurs primitifs présents dans la vésicule vitelline, puis dans la région de l'aorte-gonade-mésonephros chez le jeune embryon, enfin jusqu'au foie, rate et moelle osseuse chez le fœtus. Cette expression perdure chez l'adulte au niveau de la moelle osseuse où des cellules érythroblastiques isolées *in vitro* sécrètent la protéine HLA-G5. Cette molécule est également retrouvée au niveau des cellules endothéliales bordant les vaisseaux en formation présents dans la partie juxta-allantoïdienne de la vésicule vitelline et dans la plaque choriale. Cette expression va disparaître lors de la maturation des vaisseaux et sur les globules rouges matures. Les premiers résultats sur la fonction de HLA-G, au cours de cette érythropoïèse, montrent que HLA-G5 inhibe la voie de signalisation du récepteur à l'érythropoïétine (EPO) à travers un mécanisme de déphosphorylation de la protéine adaptatrice JAK2. En effet, la liaison de l'EPO à son récepteur induit la phosphorylation de cette tyrosine kinase, laquelle engendre une cascade de signaux activateurs conduisant à la prolifération/différenciation des progéniteurs érythroïdes.

3) *Au niveau de la régulation de l'expression des gènes*, il montre, pour la première fois :

- i) Trois nouvelles isoformes de la protéine HLA-G (G4, -5 et -7) dont 2 sont solubles (G5 et -7) ainsi que leur polymorphisme génomique avec la description de 12 allèles nouveaux sur 50, puis l'influence du polymorphisme de la région 3'NT sur l'action de miRNAs et la modulation d'expression des HLA-G solubles plasmatiques.
- ii) La caractérisation de la cible de l'IFN- β , de HSF-1 et des répresseurs RREB-1 et Gli-3 sur le promoteur de HLA-G, et la cible de HIF-1 dans l'exon 2 du gène de HLA-G.
- iii) L'association différentielle des facteurs de transcription sur la région LCR (Locus Control Region) de HLA-G en fonction de l'état d'activation du gène.
- iv) Les mécanismes épigénétiques de régulation du gène HLA-G (méthylation de l'ADN et modifications des histones).
- v) L'influence de l'AIRE, de IL-10, des interférons, du TNF- α , des glucocorticoïdes et du stress sur l'expression de la protéine HLA-G ainsi que l'activation de la transcription du gène HLA-G par le stress hypoxique (présent dans le développement placentaire et la croissance tumorale).
- vi) Enfin, que la molécule HLA-G exprimée par une cellule de mélanome induit la phosphorylation et la dégradation de I κ B- α conduisant à la translocation nucléaire de NF- κ B dans des cellules NK mises en co-culture. Cette activation est opérée par l'interaction du domaine α -1 de HLA-G avec le récepteur KIR2DL4. Il montre aussi que NF- κ B augmente le clivage protéolytique de la protéine HLA-G membranaire.

Afin d'établir la pertinence clinique de ces résultats, EDC établit pour la première fois les faits suivants :

- i) *Dans le contexte de la tolérance fœto-maternelle*, des altérations de l'expression de la molécule HLA-G conduisent au rejet du fœtus. Pour des placentas normaux, le degré d'invasivité du trophoblaste est corrélé au niveau d'expression de HLA-G, les trophoblastes provenant des avortements spontanés à répétition n'expriment pas cette molécule. Aussi, il a démontré que pour les placentas prééclampsiques (une pathologie de la grossesse conduisant à un avortement brusque au troisième trimestre de gestation), un déficit global d'expression protéique de HLA-G est associé à une absence d'expression de l'isoforme HLA-G1 et -G3. Enfin, il a relié cette altération dans les profils d'expression de HLA-G à un polymorphisme de la région 3' non traduite de l'ARNm HLA-G. Il a également mis en évidence la pertinence du rôle tolérogène de HLA-G en démontrant que l'expression de formes solubles de cette molécule par l'embryon est indispensable à son implantation. La concentration de protéines HLA-G solubles dans les surnageants de culture d'embryons issus de fécondation *in vitro* (FIV) est corrélée au succès de l'implantation et de la grossesse.
- ii) *Dans le contexte de la transplantation allogénique* et dans la continuité des résultats obtenus :

In vitro

Il montre que les molécules HLA-G1 et/ou HLA-G5 sont exprimées et/ou sécrétées par les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ allo-réactifs. La forme soluble HLA-G5 est fonctionnellement active et capable d'inhiber la réponse allo-proliférative de ces mêmes lymphocytes T CD4⁺, agissant ainsi comme un signal négatif de rétrocontrôle.

D'autre part, il confirme que les cellules mononucléées du sang périphérique provenant de patients transplantés avec un taux plasmatique élevé de HLA-G, ne répondent pas à une stimulation allogénique. De façon intéressante, le plasma de ces patients ou, plus pertinente encore, la forme soluble HLA-G5 purifiée à partir de ces plasmas et non pas les molécules HLA-A, -B, -C, et -E purifiées du plasma des mêmes patients, inhibe l'alloprolifération de cellules T. De plus, les cellules T de ces patients acquièrent une fonction régulatrice/immunosuppressive et ne présentent pas le phénotype CD4⁺CD25⁺, mais se définissent par une expression réduite des co-récepteurs CD4 et CD8 (CD3⁺CD4^{low} et CD3⁺CD8^{low}). Ainsi HLA-G contribue à une meilleure acceptation du greffon, observée chez les patients transplantés présentant des taux élevés de HLA-G dans leur sérum.

In vivo

a) chez la souris, la fonction tolérogène de la molécule HLA-G a été démontrée dans un modèle murin de transplantation de peau allogénique. Les premières études ont établi que l'expression transgénique de la molécule HLA-G chez la souris causait une diminution des réponses immunitaires cellulaires en raison de l'interaction entre HLA-G humain et un récepteur inhibiteur murin, PIR-B. L'existence d'un récepteur murin de HLA-G ayant été établie, la démonstration *in vivo* de l'intérêt de l'utilisation de HLA-G exogène fut entreprise. EDC a ainsi pu établir la fonction tolérogène de protéines HLA-G fusionnées à un fragment Fc d'immunoglobuline humaine, de protéines HLA-G stabilisées par l'incorporation de la β 2- μ dans leur séquence codante, et de protéines HLA-G tronquées. L'effet tolérogène le plus important a été démontré pour une protéine HLA-G synthétique, dimérique, constituée de seuls deux des trois domaines de HLA-G (alpha1-alpha2): quatre traitements des souris receveuses, à une semaine d'intervalle, ont été suffisants pour induire la tolérance complète de la peau greffée.

b) chez l'homme, il a démontré, chez les greffés cardiaques, que l'expression de la protéine HLA-G dans leurs biopsies de myocarde et leur sérum (expression persistant dans le temps), est corrélée à une réduction significative du nombre des épisodes de rejets aigus et à une absence de rejets chroniques. Puis, chez des patients bi-transplantés foie/rein, qu'une expression de HLA-G au niveau du greffon hépatique est corrélée à une acceptation des doubles greffes, caractérisée par une absence de rejet aigu et chronique. Cette expression se fait particulièrement au niveau des cellules épithéliales tubulaires rénales et des canaux biliaires, cibles du rejet dans les deux organes. En outre, dans une étude multicentrique comportant 711 malades greffés de rein, les résultats montrent que les patients avec un taux sérique élevé de HLA-G présentent une diminution significative du nombre de rejet et une meilleure fonction rénale. De plus, cette même étude expose pour la première fois que les patients HLA-G⁺ développent de façon significative moins d'anticorps anti-HLA, habituellement responsables du rejet aigu de la greffe, ce qui confirme les résultats obtenus *in vitro* chez les individus normaux, à savoir que l'interaction de la molécule HLA-G avec les lymphocytes B à travers le récepteur ILT2 induit une inhibition de la différenciation B et de la sécrétion des immunoglobulines. Par ailleurs, cet effet tolérogène de la molécule HLA-G a aussi été démontré dans la greffe du poumon. Il a pu observer chez les receveurs stables (51% des patients), une expression importante de la molécule HLA-G à la surface des cellules épithéliales bronchiques accompagnée d'une incidence très faible de rejet aigu. A contrario, il n'y avait aucune expression de HLA-G chez le patient atteint de rejet aigu ou souffrant d'un syndrome de bronchiolite oblitérante ou résistant à la corticothérapie.

Enfin, le traitement des patients par la molécule CTLA4-Ig (belatacept) qui interfère avec le signal d'activation du lymphocyte T, empêche le rejet aigu en transplantation rénale. Il constate que les malades traités avec CTLA4-Ig présentent des concentrations plasmatiques de HLA-G significativement plus élevées (72 ± 14 ng/ml) que les patients traités avec les inhibiteurs de la calcineurine (5 ± 1 ng/ml) ou les donneurs sains (5 ± 5 ng/ml). Cette expression de HLA-G est associée à une diminution significative de rejet aigu et à l'absence de rejet chronique. En outre, la protéine HLA-G soluble purifiée à partir du plasma des patients traités par le belatacept est capable d'inhiber *in vitro* la prolifération des cellules T allogéniques. Les cellules dendritiques ont été identifiées comme une des sources de la sécrétion de HLA-G chez ces patients. Il a aussi montré que les cellules dendritiques générées *in vitro* en présence de CTLA4-Ig, en plus de sécréter HLA-G agissaient comme des APC tolérogènes capables d'inhiber la prolifération lymphocytaire T. La sécrétion de HLA-G à travers la molécule CTLA4-Ig apparaît comme un médiateur crucial de l'inhibition de la réponse T alloproliférative contribuant ainsi à l'effet immunosuppresseur et à l'acceptation du greffon.

iii) *Dans le contexte tumoral :*

In vitro, sur des lignées tumorales provenant de malades, EDC a démontré pour la première fois le rôle de HLA-G dans la protection de cellules de mélanome contre l'action du système immunitaire (premier checkpoint décrit). HLA-G peut être exprimée à la surface des cellules tumorales ou sécrétée sous forme soluble, ou encore incluse dans des vésicules d'exosomes sécrétées par la tumeur, leur permettant d'échapper à la destruction immunitaire en inhibant la fonction des cellules immunocompétentes infiltrantes telles que les cellules NK, CTL et APC *via* l'interaction avec leurs récepteurs inhibiteurs (i.e. ILT-2, ILT-4, et KIR2DL4). Ainsi les cellules tumorales exprimant HLA-G et créant un état d'anergie immunologique autour d'elles, échappent à l'immuno-surveillance cellulaire et peuvent de la sorte métastaser. Cette démonstration a changé le schéma thérapeutique, surtout dans l'utilisation clinique des cytokines (IFN, IL10, TNF) qui induisent l'expression de HLA-G. En outre, il a démontré que le mécanisme de trogocytose (transfert de membrane) entre les cellules tumorales HLA-G⁺ vers les cellules tumorales HLA-G⁻ protège ces dernières de l'activité NK. De même, la trogocytose entre les cellules tumorales HLA-G⁺ vers les cellules effectrices NK arrête leur prolifération et leur cytotoxicité, les cellules NK se comportant alors comme des cellules régulatrices capables d'inhiber les fonctions cytotoxiques des autres cellules NK.

D'autre part, il démontre que l'interaction de la molécule HLA-G avec le récepteur ILT2 exprimé à la surface des lignées cellulaires B malignes : lymphome de Burkitt, leucémie pre-B et myélome, inhibe leur prolifération et leur croissance médiées par une augmentation du niveau de phosphorylation de PKC et une diminution de AKT, c-Raf, GSK3- β et protéines Foxo.

In vivo

a) chez la souris (immunocompétente), dans un modèle de xénotumeur et s'appuyant sur l'interaction entre la molécule HLA-G humaine et les récepteurs murins PIR-B (paired immunoglobulin-like receptor-B), il met en évidence le rôle de cette molécule dans l'expansion des cellules de mélanome humaines HLA-G⁺. Cette molécule agit au niveau de l'immunité innée et acquise : expansion des cellules sanguines myéloïdes suppressives (CD11b(+)/Gr1(+)/PIR-B(+)) ; diminution des lymphocytes T ; et augmentation des cytokines Th2 *versus* Th1/Th17. Enfin, le traitement *in vivo* par un anticorps anti-HLA-G inhibe le développement de la croissance tumorale.

Il fait la même démonstration dans un modèle tumorale syngénique (tumeur des seins murine). Ces résultats démontrent pour la première fois le rôle essentiel de HLA-G dans l'évasion tumorale *in vivo*, ce qui offre une stratégie thérapeutique innovante.

b) chez l'homme, l'expression de HLA-G dans les cancers a pu être systématiquement associée au processus de transformation maligne. Dans le cadre d'une vaste étude clinique, EDC a révélé l'expression de la protéine HLA-G membranaire et soluble dans le mélanome, le cancer du sein et du rein. Dans le cas du mélanome, il a démontré l'expression de HLA-G à la surface de cellules cancéreuses primitives et métastatiques et, par contre, son absence complète dans la peau saine et les lésions bénignes (naevus, lentigo) de mêmes patients. De plus, l'analyse simultanée de biopsies de tumeur primitive, de la métastase, d'un site de régression tumorale et de la peau saine chez un même patient, a montré une forte expression de la protéine HLA-G dans les deux premières et une absence dans les deux autres. En outre, EDC a montré chez un patient transplanté rénal ayant développé concomitamment des lésions cutanées malignes et bénignes à des endroits différents, que seules les lésions malignes présentaient une activation de l'expression de HLA-G. Finalement, il a décrit que l'expression de la molécule HLA-G dans les cancers du rein à cellule claire était caractéristique du phénotype malin et de leur agressivité.

iv) *Dans les infections virales :*

a) *Au cours d'infections par des virus neurotropes*, il a montré que deux virus – l'herpès simplex type 1 (HSV-1), virus neuronotrope provoquant une infection aiguë et une latence neuronale ; et le virus de la rage (RABV), virus neuronotrope déclenchant une infection neuronale aiguë – surexpriment l'expression neuronale de plusieurs isoformes HLA-G, y compris HLA-G1 et HLA-G5. RABV induit principalement HLA-G1 et HSV-1 HLA-G3 et HLA-G5. L'expression de HLA-G est surexprimée dans les cellules infectées et les cellules voisines non infectées. Ainsi HLA-G peut donc être impliquée dans l'évasion de certains virus à la réponse immune se développant dans le système nerveux.

b) *Dans l'infection HIV*, il a montré que l'infection par le virus HIV induisait l'expression de la protéine HLA-G à la surface de lymphocytes T CD8⁺ et des monocytes. Les malades exprimant HLA-G avaient présenté une progression rapide de la maladie tandis que l'évolution était beaucoup plus longue chez ceux ne l'exprimant pas. Cela suggère un nouveau mécanisme employé par le virus HIV afin d'échapper à la cytotoxicité des cellules immunes.

En conclusion, l'expression de la molécule HLA-G, qu'elle soit dans le contexte de la transplantation, de la pathologie tumorale ou des infections virales, constitue un mécanisme d'échappement à l'immuno-surveillance, comme les cellules fœtales se protègent de l'agression des cellules immunes maternelles.

Les travaux de E.D. Carosella apportent la réponse à une question pertinente : le non-rejet du fœtus par sa mère. Ses découvertes ont permis une avancée considérable dans la pathologie de la grossesse, dans le traitement de la greffe d'organes et dans l'immunothérapie anti-tumorale, à travers des anticorps monoclonaux anti HLA-G.

E.D. Carosella a, dès lors, introduit le concept innovant de « molécule HLA de tolérance » au sein des antigènes d'histocompatibilité décrits jusque-là, intervenant dans le mécanisme de défense et de rejet. Il a été le pionnier dans l'étude de cette molécule. Il est le leader mondial dans cette discipline, organisant et présidant en France depuis 1998 sept conférences internationales sur HLA-G. Il a réalisé plus de 290 publications dans des journaux internationaux. Il place ainsi la France à l'un des tout premiers rangs mondiaux. Il a reçu de nombreux prix internationaux, un des Grands Prix de l'Académie des Sciences en 1996 et la

médaille Blaise Pascal de la « European Academy of Sciences » en 2009. Il a été élu membre correspondant de l'Académie des Sciences en 1999, membre de la *European Academy of Sciences* en 2002 et membre de son Conseil académique en 2011 avant d'en devenir le Président en 2014, nommé *International Scientist of the Year* en janvier 2003, élu président de la « Commission des plis cachetés » de l'Académie des sciences en 2012 et membre de la Real Academia de Medicina y Cirugia de Murcia, Instituto de España en 2013 et de la Real Academia de Medicina y Cirugia de Sevilla, Instituto de España, en 2014.