

MICA, un nouveau gène d'histocompatibilité en transplantation rénale

Raphael Carapito¹⁻⁴, Seiamak Bahram¹⁻⁴

► Dans la plupart des pays industrialisés, la possibilité d'un recours à la transplantation d'un rein permet de pallier la défaillance terminale de l'organe. Historiquement, deux événements majeurs (outre les progrès des techniques opératoires et périopératoires) sont à l'origine de cette révolution médicale : d'une part, la découverte, dans les années 1940-1950, du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aussi appelé HLA (pour *human leukocyte antigens*, ou antigènes leucocytaires humains) dans l'espèce humaine, et d'autre part, l'avènement et l'amélioration des thérapies immunosuppressives depuis les années 1970. En pratique clinique, ce sont aujourd'hui, et depuis plus de 50 ans, quasi-exclusivement les gènes HLA qui sont utilisés en tant qu'indicateurs d'histocompatibilité. Les incompatibilités HLA entre donneur et receveur conduisent notamment à la production d'anticorps spécifiques des allèles HLA du donneur (*donor-specific antibodies*, DSA), qui participent à la réduction de la survie du greffon par un mécanisme de rejet dû aux anticorps (« rejet humoral »). Ces DSA peuvent être synthétisés « *de novo* », ou après des événements de sensibilisation, tels que des transplantations antérieures, des transfusions sanguines ou des grossesses. Cependant, il arrive fréquemment (jusqu'à 50 % des cas) qu'aucun DSA anti-HLA ne soit détecté lors d'un rejet humoral [1]. Les gènes HLA ne rendent donc pas compte de tous les rejets de greffe, et c'est pour cette raison que nous avons entrepris

d'évaluer le rôle du gène d'histocompatibilité non-conventionnel de classe I *MICA* (*major histocompatibility complex class I chain-related gene A*) en transplantation rénale.

Le gène et la protéine MICA

Le gène *MICA* appartient à une famille de gènes codant des protéines d'histocompatibilité non conventionnelles de classe I. Il est situé à environ 46 000 paires de bases du locus *HLA-B* du CMH [2]. Il est très polymorphe puisqu'il comporte plus de 500 allèles, correspondant à près de 300 protéines différentes¹. La protéine MICA, à l'instar des molécules HLA de classe I (A/B/C/E/F/G), est composée de trois domaines extracellulaires, d'un domaine transmembranaire, et d'une partie intracytoplasmique. Les deux allèles du gène *MICA* présents chez un individu sont exprimés concomitamment (comme ceux des gènes HLA), principalement (mais pas exclusivement) par les cellules endothéliales et épithéliales. Contrairement aux molécules HLA de classe I, la protéine MICA ne se lie pas à la β_2 -microglobuline et ne fixe pas de peptide antigénique. MICA est un ligand de NKG2D (*natural killer group 2, member D*), un récepteur activateur exprimé par les lymphocytes *natural killer* (NK) et les lymphocytes T $\gamma\delta$ et $\alpha\beta$ CD8⁺ [3]. La première étude d'envergure ayant analysé le rôle de *MICA* en transplantation rénale date de 2007 [4]. Bien qu'elle ait montré que les anticorps anti-MICA détectés avant la transplan-

¹Laboratoire d'immunorhumatologie moléculaire, Inserm UMRS 1109, plateforme GENOMAX, Faculté de médecine, Fédération hospitalo-universitaire OMICARE, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg (FMTS), université de Strasbourg, Strasbourg, France.

²Laboratoire d'excellence (LabEx) TRANSPLANTEX, Faculté de médecine, université de Strasbourg, Strasbourg, France.

³Laboratoire d'immunologie, Plateau technique de biologie, Pôle de biologie, Nouvel hôpital civil, Strasbourg, France.

⁴Institut thématique interdisciplinaire (ITI) de médecine de précision de Strasbourg, Strasbourg, France.

siamak@unistra.fr

carapito@unistra.fr

tation étaient associés au rejet et à la perte du greffon, les auteurs de cette étude n'avaient pas pu déterminer si ces anticorps étaient dirigés contre le donneur, en d'autres termes s'il s'agissait de DSA anti-MICA, notamment parce qu'ils n'avaient pas pris en compte le génotype *MICA* des donneurs et des receveurs. Cette étude a été suivie d'un grand nombre d'autres, avec des résultats contradictoires, mais aucune n'a analysé conjointement l'appariement génotypique de *MICA* entre donneurs et receveurs et la présence (ou l'absence) des DSA anti-HLA et anti-MICA, tout en tenant compte des autres facteurs de confusion, sur un échantillon d'individus assurant une puissance statistique suffisante [5].

Les mésappariements alléliques de MICA sont associés à une réduction de la survie du greffon rénal

Afin de nous affranchir des limitations des études précédentes, nous avons tout d'abord effectué un génotypage allélique rétrospectif de *MICA* dans une cohorte de 1 356 paires de donneurs/receveurs d'allogreffes rénales. Par une analyse multivariée incluant les incompatibilités HLA de classe I et II, ainsi que tous les autres facteurs de risque connus, nous avons pu montrer que les incompatibilités génotypiques de *MICA* étaient asso-

¹ <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>



ciées à la perte du greffon (*hazard ratio* [HR]² = 2,1 ; intervalle de confiance à 95 % [IC] : 1,4 – 3,1 ; $p < 0,001$). Cet effet était similaire chez les receveurs appariés aux donneurs selon les allèles du gène *HLA-B*, ce qui a permis d'exclure un effet lié au déséquilibre de liaison génétique³ (une particularité du locus HLA compliquant toute analyse génétique causale) entre les gènes *HLA-B* et *MICA*. Il est à noter que ces résultats sont en accord avec ceux d'une étude précédente portant sur les greffes de cellules souches hématopoïétiques [6], ce qui établit le rôle du gène *MICA* en tant que gène d'histocompatibilité dans deux situations de greffe distinctes.

L'immunisation anti-MICA spécifique du donneur augmente le risque de rejet humoral en synergie avec l'immunisation anti-HLA

En analysant le taux de DSA anti-MICA avant et un an après la transplantation rénale sur respectivement 524 et 225 sérums de patients transplantés, il est apparu que la présence de ces anticorps était un facteur de risque indépendant de survenue d'un rejet aigu du greffon, en particulier de type humoral (HR = 3,8 ; IC : 1,9 – 7,4 ; $p < 0,001$ pour les anticorps préexistant à la transplantation, et HR = 9,9 ; IC : 7,4 – 13,2 ; $p < 0,001$ pour les anticorps à un an post-transplantation). De plus, la fraction des DSA anti-MICA néoformée après la transplantation était la plus délétère, car elle était également associée à une réduction de la survie du greffon (HR = 1,3 ; IC : 1,0 – 1,6 ; $p = 0,01$). Afin de différencier l'impact des DSA anti-MICA de celui des DSA anti-HLA, l'incidence du rejet humoral a été analysée en

fonction de la présence ou de l'absence de chacun de ces deux types d'anticorps. La présence de DSA anti-MICA et celle de DSA anti-HLA, avant et après la transplantation, étaient toutes deux des facteurs de risque indépendants de développement d'un rejet humoral. Par ailleurs, ce risque était maximum lorsque les deux types d'anticorps étaient présents (HR = 26 ; IC : 3 – 199 ; $p = 0,002$ pour les anticorps préexistants, et HR = 83 ; IC : 34 – 203 ; $p < 0,001$ pour les anticorps post-transplantation), indiquant un effet synergique entre ces anticorps.

La présence d'une immunisation anti-MICA spécifique du donneur lors d'un épisode de rejet impacte le taux de survie du greffon

Afin de valider ces données et d'estimer l'impact des DSA anti-MICA sur la survie du greffon, nous avons analysé un autre groupe de 168 patients transplantés ayant présenté un épisode de rejet humoral, avec (81 patients) ou sans (87 patients) DSA anti-HLA. La présence de DSA anti-MICA au moment de la biopsie diagnostique de rejet était significativement associée à une diminution du taux de survie du greffon (HR = 1,7 ; IC : 1,0 – 2,9 ; $p = 0,04$). La proportion des greffons ayant survécu six ans après la transplantation était en effet réduite de 19 % en présence de DSA anti-MICA. Il convient de noter que la survie du greffon était encore plus compromise lorsque des DSA anti-MICA et anti-HLA étaient présents conjointement, confirmant l'effet synergique défavorable de ces anticorps également sur la survie du greffon.

Perspectives

L'incompatibilité d'allèles de *MICA* entre donneur et receveur a donc un effet négatif sur la survie du greffon, indépendamment de celle des allèles des gènes HLA. De plus, la présence des anticorps anti-MICA est associée à une incidence plus élevée de rejet humoral et a un effet synergique avec celle des DSA anti-HLA. Par conséquent, en plus du typage HLA, il conviendrait de généraliser le séquen-

çage du gène *MICA* chez le donneur et le receveur au moment de la transplantation rénale pour mieux évaluer le risque de rejet du greffon. Il serait également utile d'effectuer régulièrement un dépistage des DSA anti-MICA chez les receveurs, avant et après la transplantation, pour mieux anticiper les épisodes de rejet. ♦

MICA, a novel histocompatibility antigen in kidney transplantation

REMERCIEMENTS

Notre laboratoire bénéficie d'un soutien financier de l'agence nationale de la recherche (ANR) et du programme d'investissements d'avenir (PIA) à travers le « laboratoire d'excellence » (LabEx) TRANSPLANTE (ANR-11-LABX-0070_TRANSPLANTE), ainsi que de l'institut thématique interdisciplinaire (ITI) de médecine de précision de Strasbourg, TRANSPLANTE NG, dans le cadre du programme ITI 2021-2028 de l'université de Strasbourg, du CNRS et de l'Inserm, financé par l'IdEx Unistra (ANR-10-IDEX-0002) et SFRI-STRAT'US (ANR-20-SFRI-0012). Des financements supplémentaires proviennent de l'Inserm (UMR_S 1109), de l'institut universitaire de France (IUF), de la fédération hospitalo-universitaire (FHU) OMICARE, de MSD avenir 'Autogen', des fonds européens de développement régional dans le cadre des programmes INTERREG V (projets TRIDIAG et PERSONALIS) et React-EU.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Schinstock CA, Askar M, Bagnasco SM, et al. A 2020 Banff antibody-mediated injury working group examination of international practices for diagnosing antibody-mediated rejection in kidney transplantation : a cohort study. *Transpl Int* 2021 ; 34 : 488-98.
- Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, Spies T. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 6259-63.
- Carapito R, Bahram S. Genetics, genomics, and evolutionary biology of NKG2D ligands. *Immunol Rev* 2015 ; 267 : 88-116.
- Zou Y, Stastny P, Susal C, et al. Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1293-300.
- Baranwal AK, Mehra NK. Major histocompatibility complex class I chain-related A (MICA) molecules : Relevance in solid organ transplantation. *Front Immunol* 2017 ; 8 : 182.
- Carapito R, Jung N, Kwemou M, et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood* 2016 ; 128 : 1979-86.
- Carapito R, Aouadi I, Verniquet M, et al. The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation. *Nat Med* 2022 ; 28 : 989-98.

² Le hazard ratio (HR) ou « rapport des risques » (RR), est une mesure statistique qui compare le risque de survenue d'une maladie (ou d'un autre évènement) entre deux groupes différents, par exemple exposés ou pas à un facteur de risque ou à un médicament. Une valeur de RR inférieure à 1 indique une diminution du risque (e.g., 0,8 signifie - 20 %), alors qu'une valeur supérieure à 1 indique une augmentation du risque (e.g., 1,3 signifie + 30 %).

³ En génétique des populations, un déséquilibre de liaison génétique désigne l'association préférentielle, chez les individus d'une population, de certains des allèles de deux gènes différents, mais suffisamment proches l'un de l'autre sur un même chromosome.