



HAL
open science

Compte rendu du 3^o congrès européen d'immunologie Aude Remot

► **To cite this version:**

Aude Remot. Compte rendu du 3^o congrès européen d'immunologie. SFI Actualités, 2013, 127, pp.32-34. hal-02641822

HAL Id: hal-02641822

<https://hal.inrae.fr/hal-02641822>

Submitted on 28 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ACTUALITÉS

Société Française d'Immunologie

SOMMAIRE

EDITORIAL

Recherche, SFI : des changements imminents p.1

HOMMAGE

à Claude Carnaud p.2

SFI

Rapport moral p.3

Rapport du trésorier p.5

SFI- Assemblée Générale du 8/09/2012 p.7

PRIX SFI 2012

Prix Jacques Oudin p.9

COMPTE-RENDUS

3e Congrès Européen d'Immunologie p.15

BRÈVES

1/ La transcytose inverse des SigA médiée par les cellules M p.42

2/ DOCK8, un maillon de plus, révélé par un syndrome d'Hyper IgE, dans l'activation et la maturation des lymphocytes B, suite à la reconnaissance des CPGs par TLR9 p.45

3/ La sécrétion des cytokines par les lymphocytes T CD4+ nécessite un remaniement local de l'actine à la synapse immunologique contrôlé par Cdc42 p.47

4/ La combinaison d'inhibiteurs de la glycolyse avec une chimiothérapie permet la mise en place d'une immunité anti-tumorale efficace p.50

COURS

23e Cours Annuel p.52

CLUBS

16e Colloque Cytokines et Chimiokines p.55

4e workshop CFNI p.56

MEETINGS

Congrès Annuel de la SFI p.57

15e Congrès International d'Immunologie p.59

SFI

La vie de la SFI en 2013 p.61

EDITORIAL

RECHERCHE, SFI : DES CHANGEMENTS IMMINENTS

Par Roland Liblau, Président de la SFI

Chers amis,

Des changements notables interviendront vraisemblablement dans l'organisation et le financement de la Recherche publique à la suite des assises de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche. Des nouvelles mesures législatives corrigeant la loi relative aux libertés et responsabilités des universités (LRU) et la loi d'orientation et de programme pour la Recherche seront votées en 2013. Les champs et les modalités d'intervention de l'ANR et de AERES devraient évoluer. Certains d'entre vous se sont investis dans ce débat qui se poursuit. Veillons ensemble à ce que nos jeunes collègues aient accès à une formation, des financements et des débouchés professionnels au moins égaux à ceux dont nous avons bénéficié. C'est à mes yeux sur cette grille de lecture simple que les réformes en cours doivent être jugées.

La recherche d'un meilleur équilibre entre financements sur projets et crédits récurrents des laboratoires doit éviter toute concentration de moyens sur quelques équipes aussi performantes soient elles.

Dans ce contexte la SFI poursuit avec dynamisme son travail de structuration de la discipline, de formation en immunologie et de communication scientifique.

Le dossier de création du Conseil National Professionnel (CNP) d'Immunologie et d'Allergologie progresse grâce au travail continu, voire opiniâtre, de Jean-Pierre Farcet, membre du CA de la SFI. La formation et l'exercice professionnel des allergologues, et des médecins immunologistes cliniciens ou biologistes s'en trouvent largement améliorés.

La SFI poursuit avec une ambition toujours croissante son activité d'organisation de congrès ou de workshops, et de diffusion des connaissances. Les trois Clubs de la SFI (Vaccinologie, Cytokines & Chimiokines et Neuroimmunologie), ainsi que le Cours de la SFI, rencontrent année après année un réel succès et attirent de nombreux sponsors grâce au travail inlassable de leurs organisateurs, que je remercie vivement. Les sessions de Formation Médicale Continue en partenariat avec l'ASSIM répondent à l'attente des collègues praticiens.

Plusieurs manifestations scientifiques de qualité exceptionnelle se tiendront en 2013 sous l'égide de la SFI. A commencer par le Club de Vaccinologie, organisé par Isabelle Schwartz et Eric Tartour les 21 et 22 janvier 2013 à l'Institut Pasteur de Paris. Son programme du meilleur niveau international réunit des leaders du monde académique et des chercheurs des sociétés de biotechnologies et des compagnies pharmaceutiques en pointe dans le domaine. Le colloque Cytokines & Chimiokines se tiendra au Croisic du 27 au 29 mai 2013. Son

comité d'organisation renouvelé a concocté un superbe programme scientifique associant des intervenants français et étrangers de talent mais laissant de larges plages pour des communications orales de jeunes chercheurs. Le cours de la SFI sous l'impulsion de Sylvie Fournel portera sur la thématique des anticorps, des bases fondamentales à l'application clinique, du 13 au 15 mai 2013 à Albé en Alsace. Le congrès annuel de la SFI sera organisé entre autres par James di Santo, Philippe Bouso, et Matthew Albert dans la semaine du 4 au 8 novembre 2013 à l'Institut Pasteur de Paris. Le programme scientifique est en voie de finalisation mais je peux d'ores et déjà vous inviter à bloquer cette date, vous ne le regretterez pas !

Parmi les manifestations scientifiques internationales impliquant la SFI ou des membres de la SFI, je souhaite souligner le 15ème Congrès International d'Immunologie du 22 au 27 août 2013 à Milan et le 7ème Symposium International sur CD1 et les lymphocytes NKT à Tours du 13 au 17 septembre 2013.

La SFI engagera des moyens financiers pour encourager la participation de ses jeunes membres à ces différentes manifestations, comme elle l'a fait encore récemment avec succès lors du Congrès Européen d'Immunologie de Glasgow.

Arrivant au terme de mon mandat, je souhaite remercier les membres du CA de leur travail et de leur confiance. Cette intelligence collective et l'aide souvent déterminante de Florence Jambou permettent aux manifestations scientifiques de la SFI de vous donner satisfaction, aux actions internationales de la SFI (pays de Maghreb et d'Amérique du Sud, Espagne, EFIS, IUIS,...) de s'amplifier, et aux liens avec les autres sociétés savantes (allergologie, transplantation, médecine interne,...) de se solidifier. Nos finances s'équilibrent, notamment grâce aux efforts de Jenny Valladeau et de Jean-Luc Teillaud. Enfin je souhaite remercier Hans Yssel et Eliane Piaggio qui ont assuré avec professionnalisme le poste de secrétaire général de la SFI. Grâce à vos votes, la SFI s'est dotée d'un nouveau CA. J'ai le bonheur de céder la Présidence de la SFI à Anne Hosmalin qui a été élue à l'unanimité des membres du CA. Connaissant Anne, son dévouement, la qualité de son écoute, son sens de l'organisation et sa force de travail, je n'ai aucun doute que des chantiers ambitieux seront ouverts prochainement par la SFI.

Pour ce faire, la SFI a besoin de votre adhésion, de votre contribution, de vos propositions pour que notre discipline garde la notoriété et la productivité qui la caractérisent.

HOMMAGE à

Claude Carnaud
(1944-2012)

par
Agnès Lehuen, Directeur de
Recherche au CNRS
et
Pierre Aucouturier, Professeur à
l'UPMC

Claude Carnaud est décédé le 29 octobre 2012, des suites d'une longue maladie.

Après avoir soutenu sa thèse de docteur vétérinaire, Claude a poursuivi ses études à l'Institut Pasteur où il a obtenu un certificat d'immunologie. Après quatre années à l'Institut Weizmann et l'obtention d'un PhD., puis deux années de post-doctorat à l'Institut Karolinska à Stockholm, il a intégré l'INSERM en 1975 et rejoint l'U25 à l'hôpital Necker à Paris. Son travail était centré sur la compréhension des mécanismes cellulaires impliqués dans l'induction et le maintien de la tolérance immunitaire. Par ailleurs, Claude a été pionnier dans la mise en évidence, à l'aide de modèles animaux, des anomalies immunitaires responsables du développement du diabète auto-immun. Poussé par son intense curiosité intellectuelle, il collaborait régulièrement avec des laboratoires étrangers et avait notamment effectué deux séjours prolongés aux Etats-Unis, l'un au Sloan Kettering Institute à New York (1981-1983), l'autre à l'université de Princeton (1998-1999).

En 2002, il a rejoint l'UPMC et l'hôpital Saint-Antoine lors de la création du laboratoire «Maladies à prions et système immunitaire». Ce changement total de cap à l'âge de 58 ans reflétait son désir d'explorer un terrain scientifique nouveau, où son expertise a permis d'ouvrir des perspectives très innovantes. Claude est assez vite devenu un des meilleurs spécialistes de l'immunologie des maladies à prions, invité dans de nombreux congrès et séminaires à l'étranger. Directeur de recherche émérite à l'Inserm, il a récemment été reçu à l'Académie Vétérinaire de France, où il avait en charge la rédaction du Bulletin.

Claude était un amoureux de la science, particulièrement attaché à ses dimensions humaine et esthétique. Il admirait les philosophes, tel Spinoza, pour qui la raison et la connaissance du monde sont essentielles à l'épanouissement de l'individu.

Pour cela, son activité se démarquait assez nettement des voies «modernes» tracées ces derniers temps, et son besoin d'approfondir et de trouver du sens à ses expériences s'accommodait mal de l'évolution très «utilitariste» de la politique de la recherche.

Il faut souligner le rôle essentiel qu'il a joué auprès de ses collègues plus jeunes à qui il a transmis une éthique fondée sur la rigueur et la valeur scientifique, plutôt que sur des finalités immédiates. L'une des grandes réussites de sa carrière est le nombre et la qualité des chercheurs en immunologie qu'il a formés. C'était aussi l'une de ses principales fiertés.

REFERENCES SELECTIONNEES

Bendelac A, Carnaud C, Boitard C, Bach JF. Syngeneic transfer of autoimmune diabetes from diabetic NOD mice to healthy neonates. Requirement for both L3T4⁺ and Lyt-2⁺ T cells. *J Exp Med.* 1987 166:823-832.

Lehuen A, Bendelac A, Bach JF, Carnaud C. The nonobese diabetic mouse model. Independent expression of humoral and cell-mediated autoimmune features. *J Immunol.* 1990 144:2147-2151.

Mueller C, Held W, Imboden MA, Carnaud C. Accelerated beta-cell destruction in adoptively transferred autoimmune diabetes correlates with an increased expression of the genes coding for TNF- α and granzyme A in the intra-islet infiltrates. *Diabetes.* 1995 44:112-117

Cailleau C, Diu-Hercend A, Ruuth E, Westwood R, Carnaud C. Treatment with neutralizing antibodies specific for IL-1 β prevents cyclophosphamide-induced diabetes in nonobese diabetic mice. *Diabetes.* 1997 46:937-940.

Ballerini C, Gourdain P, Bachy V, Blanchard N, Levavasseur E, Grégoire S, Fontes P, Aucouturier P, Hivroz C, Carnaud C. Functional implication of cellular prion protein in antigen-driven interactions between T cells and dendritic cells. *J Immunol.* 2006 176:7254-7262.

Gourdain P, Grégoire S, Iken S, Bachy V, Dorban G, Chaigneau T, Debiec H, Bergot AS, Renault I, Aucouturier P, Carnaud C. Adoptive transfer of T lymphocytes sensitized against the prion protein attenuates prion invasion in scrapie-infected mice. *J Immunol.* 2009 183:6619-6628.

Iken S, Bachy V, Gourdain P, Lim A, Grégoire S, Chaigneau T, Aucouturier P, Carnaud C. Th2-polarised PrP-specific transgenic T-cells confer partial protection against murine scrapie. *PLoS Pathog.* 2011 7:e1002216.

Cette année, le Congrès Européen d'Immunologie a eu lieu à Glasgow, en Écosse entre le 5 et le 8 Septembre. Ce fut lors de cette rencontre que se tint l'Assemblée Générale (AG) de la SFI, le vendredi 7 septembre à partir de 12h45. Compte tenu des procurations adressées au secrétariat de la SFI et directement aux membres de la SFI présents, le quorum fut atteint.

Le président Roland Liblau a dressé le bilan moral de l'année 2012 à l'aide d'un diaporama. Il a d'abord évoqué la vie scientifique de la SFI en 2012. La SFI a organisé ou contribué à plusieurs manifestations :

Le 22^{ème} Cours de la Société Française d'Immunologie en partenariat avec l'ASSIM. Ce cours: «Concepts et enjeux en immunologie» a eu lieu, pour la première fois, à Albé dans le département du Bas-Rhin, du 2 au 5 avril 2012. Les sujets abordés lors du cours étaient : Immunologie : concepts et éthique ; greffe de moelle : une immunothérapie cellulaire adoptive ; mécanismes de l'hypersensibilité ; organisations lymphoïdes tertiaires ; antigènes et anticorps anti-antigènes de groupe sanguin ; développement des tissus lymphoïdes ; génétique des maladies auto-immunes ; et anticorps thérapeutiques : des origines aux enjeux médico-économiques actuels. Le comité d'organisation était constitué par Sylvie Fournel, Olivier Boyer, Sylvain Fisson et Eliane Piaggio.

Il convient de rappeler que l'esprit de ce cours implique un séjour des participants en immersion afin de favoriser les interactions entre enseignants et enseignés. Chaque conférencier est invité à donner deux séminaires d'une heure et demie chacun. Le cours s'adresse aux enseignants d'immunologie ou d'autres disciplines qui peuvent y trouver une aide à la préparation de leurs cours, aux jeunes scientifiques qui peuvent y approfondir leur connaissance en immunologie, aux chercheurs et ingénieurs de laboratoires publics et privés de recherche en immunologie ou dans des domaines en interaction avec cette discipline. Le cours est reconnu sur le plan universitaire pour la validation de certains modules d'Ecole Doctorale. Ces Cours d'Immunologie représentent une action prioritaire de la SFI portant sur la formation des

jeunes immunologistes en France et dans les pays francophones et de ce fait la SFI distribue plusieurs bourses aux étudiants désireux de participer à cet évènement.

La 2^{ème} Journée de Recherche en Allergologie (JRA) s'est tenue au Palais des Congrès de Paris le 24 avril 2012, en ouverture du Congrès Francophone d'Allergologie (CFA) auquel elle est maintenant totalement intégrée. Organisée par la Société Française d'Allergologie avec le soutien de la SFI et l'ITMO Immuno-Hématopneumologie de l'Aviesan, elle a deux objectifs : 1) promouvoir la recherche en Allergologie en France en réunissant les chercheurs travaillant dans ce domaine ; 2) permettre des échanges entre chercheurs et allergologues cliniciens. La JRA 2012 comportait des conférences de synthèse par des chercheurs de renommée internationale (conférence d'ouverture et de clôture), des présentations par les auteurs de contributions importantes pour la discipline (progrès en allergologie) et des communications par des jeunes chercheurs (allergologie de demain). Elle a été un franc succès puisqu'elle a rassemblé 120 participants composés pour moitié de chercheurs et de praticiens. La journée a démontré la qualité de la recherche en allergologie menée en France sous l'égide de la SFA et de la SFI qui encouragent les jeunes chercheurs à travailler dans ce domaine. A ce propos la SFA a reçu 18 demandes de subventions en 2012 et a pu attribuer trois bourses à des équipes françaises développant des travaux de recherche clinique et fondamentale en allergologie. La 3^{ème} JRA aura lieu le mardi 16 avril 2013 au Palais de Congrès à Paris en ouverture du 8^{ème} CFA, du 16-19 avril 2013.

La SFI a participé à la 11^{ème} Journée scientifique «Epigénétique et les maladies inflammatoires» du CRI/SFR (Club Rhumatisme et Inflammation). Cette édition consacrée à l'épigénétique a eu lieu le 15 mai 2012 à l'Institut Pasteur à Paris. Le comité d'organisation a été présidé par Jean Sibilia avec la participation pour la SFI de Joel Pestel et Gilbert Faure. Olivier Boyer a été désigné comme membre du Bureau du CRI.

La SFI a participé aux 2^{èmes} Rencontres en Immunologie et Immunothérapie Pratiques. Cette édition a eu lieu les 8 et 9 mars 2012 à l'Hôtel Pulman

RAPPORT MORAL

Fait par la Secrétaire Générale
Eliane Piaggio et approuvé par
le Président **Roland Liblau**

Rive Gauche à Paris. Le comité d'organisation a été présidé par Jean Sibilis avec la participation pour l'immunologie de Jean-Louis Martin et Olivier Boyer. Il a été décidé que le CRI et les RIIP fusionneraient leurs activités de communication scientifique en une seule réunion à partir de 2013.

La SFI a été invitée à participer au 2^{ème} Congrès Maghrébin d'Immunologie, qui s'est tenu du 3 au 6 mai 2012 à Hammamet en Tunisie. Cet événement a été organisé par Sondès Makni et Hatem Masmoudi (Société Tunisienne d'Immunologie), Jamal Hafid (Société Marocaine d'immunologie) et Mohamed Chérif Abbadi (Société Algérienne d'Immunologie). Roland Liblau, Lean-Luc Imler et Jérôme Galon ont représenté notre société. La SFI soutient cette action à la demande des sociétés maghrébines et souhaite favoriser, au travers de ces échanges, la possibilité pour les jeunes chercheurs et médecins de ces pays de se former dans nos laboratoires.

Le 15^{ème} Colloque Chimiokines et Cytokines, organisé par Hugues Gascan, Jean-Claude Lecron, Maria-Leites de Moraes, Michel Samson, Abdelilah Wakkach et Hans Yssel, s'est tenu du lundi 14 mai au mercredi 16 mai 2012 au domaine de Port aux Rocs au Croisic sur les thèmes : Cytokines et chimiokines dans l'asthme et les maladies allergiques ; le récepteur de l'Aryl Hydrocarbure : immunotoxicité et environnement ; chimiokines, inflammation et migration cellulaire; la famille de l'IL-1; cytokines et récepteurs «Toll like»; une table ronde sur les thérapies anti-cytokiniques; des points d'actualité; et des communications libres. Il comportait aussi un atelier technologique, portant sur la cytométrie en flux. Comme l'année précédente, l'événement a réuni une soixantaine de participants.

Cette année, comme tous les trois ans, selon la tradition instaurée en 2006 par Catherine Fridman, alors Présidente sortante de la SFI, et Présidente de l'EFIS de 2009 à 2012, le Congrès annuel de la SFI a eu lieu avec tous les autres congrès des Sociétés membres de l'EFIS, formant le Congrès Européen d'Immunologie. Cette édition s'est déroulée entre le 5 et le 8 septembre 2012 à Glasgow. Elle comportait une imposante cérémonie d'inauguration, avec la remise du Prix Askonas, attribué à Francesca Granucci (Milan), et du «Young Investigator Prize»

(Biolegend), attribué à Elodie Segura (Paris), et 2 Prix «Immunology Letter» 24 Symposia et 72 Workshops de très haute tenue scientifique, la remise des Prix du «Day of Immunology», une session sur les femmes dans la science, une «hand-over ceremony» relayant la présidence du prochain Congrès Européen d'Immunologie, qui aura lieu à Vienne entre le 6 et le 9 septembre 2015, et annonçant le Congrès International d'Immunologie, qui aura lieu à Milan entre le 22 et le 27 août 2013.

Le président a ensuite annoncé les autres manifestations scientifiques prévues pour la fin de l'année 2012.

La 3^{ème} Journée du Club Français de NeuroImmunologie (CFNI), organisée par Sonia Berrih-Aknin, José Boucraut, Sylvain Fisson, Stéphane Hunot, David Laplaud, Serge Nataf et Abdehadi Saoudi, planifiée pour le 19 octobre 2012. Cette journée traitera des thèmes suivants : Biologie des lymphocytes T régulateurs dans les modèles murins de sclérose en plaques ; Cellules présentatrices d'antigènes résidentes et infiltrantes du système nerveux central (SNC) ; Migrations cellulaires et SNC ; Lymphocytes B et SNC. Pour la première fois, 3 ateliers parallèles seront proposés (Treg-Th17 et maladies du système nerveux ; Vision neuro versus immuno des astrocytes ; Aspects méthodologiques/imagerie *in vivo*).

La session de la Formation Médicale Continue (FMC) intitulé «Actualités sur l'immunopathologie de l'infection liée au VIH», programmée pour le 30 novembre 2012 à Paris. Cette session était organisée par Guislaine Carcelain et Laurence Weiss sous l'égide de la SFI et de l'ASSIM. Les intervenants Guislaine Carcelain, Pierre Corbeau, Laurence Weiss et Brigitte Autran développeront les points clefs de la physiopathologie de l'infection VIH ; la physiopathologie et les marqueurs d'activation et infection VIH; le rôle des cellules T régulatrices ; et les corrélats de protection chez les patients infectés par le VIH, respectivement.

Les 4^{èmes} Journées de la Société Marocaine d'Immunologie planifiées entre le 6 et le 7 décembre 2012 à Settat, organisés par Jamal Hafid et avec la participation de la SFI. Plusieurs orateurs français sont programmés à cette journée : Antoine Toubert, Bernard Vanhove, Dominique Kaiserlian.

Finalement, du 12 au 15 décembre 2012 à Nantes une séance commune SFT/SFI est planifiée lors du 12^{ème} Congrès annuel de la Société Francophone de Transplantation, organisé par Gilles Blancho.

Prix de la SFI 2012

Pendant l'année 2012 la SFI a eu le plaisir d'attribuer plusieurs prix. Le prix Jaques Oudin SFI/LFB (15000 €) a été partagé cette année par le Dr Antoine Toubert (Paris, Saint-Louis) pour le volet immunologie clinique, récompensé pour ses travaux dans la maladie de Crohn, et Dr Victor Appay (Paris, Pitié-Salpêtrière) pour le volet immunologie fondamentale, ce dernier étant distingué pour ses travaux sur le concept d'immunosénescence notamment dans le cadre des infections à VIH. La SFI a également participé au financement et aux nominations des Prix décernés à l'ECI (voir plus haut).

Pour l'année prochaine, plusieurs activités scientifiques sont programmées. Le 8^{ème} Colloque du Club de Vaccinologie aura lieu les 21 et 22 janvier 2013 à L'Institut Pasteur de Paris, organisé par Isabelle Schwartz-Cornil et Eric Tartour.

Le 23^{ème} Cours de la Société Française d'Immunologie : «Les Anticorps : des lymphocytes B à la pratique clinique» est prévu pour le 8 au 10 avril 2013 à Albé (Alsace)*. Le comité scientifique est composé par Sylvie Fournel, Sylvain Fisson et Gilles Thibault.

Le 16^{ème} Colloque Chimiokines et Cytokines aura lieu au Croisic du lundi 27 mai au mercredi 29 mai 2013 et sera organisé par Jean-Claude Lecron, Maria Leite de Moraes, Michel Samson, Abdelilah Wakkach et Hans Yssel. Les thèmes retenus pour cette réunion sont cellules NKT, cytokines impliquées dans des nouvelles voies de mort et le cancer, migration cellulaire *in vivo*, microbiote et cellules lymphoïde innées. Le comité d'organisation espère que la qualité de ce programme, présenté par plusieurs orateurs d'une grande notoriété internationale, assurera une forte participation.

Le 4^{ème} Workshop du Club Français de Neuro Immunologie (CFNI) devrait avoir lieu aux Cordeliers, à Paris, en octobre 2013. Le comité scientifique est coordonné par Sylvain Fisson et sera composé par Sonia Berrih-

Aknin, José Boucraut, Stéphane Hunot, David Laplaud, Serge Nataf, Abdelhadi Saoudi.

En 2013, le Congrès Annuel de la SFI aura lieu entre le 4 et le 8 novembre à l'Institut Pasteur de Paris*. Le comité scientifique sera composé de James Di Santo, Gérard Eberl, Philippe Bousso, Matthew Albert, Olivier Lantz, Frédéric Rieux-Laucat, Ana-Maria Lennon-Dumenil.

Ensuite, le président s'est exprimé sur le renouvellement du Conseil d'Administration. Il a vivement remercié les membres sortants non-rééligibles, dont il fait partie lui-même, du Conseil d'Administration : Olivier Boyer, Sylvie Fournel, et Eliane Piaggio. Il a proclamé les résultats de l'élection de nouveaux membres élus au Conseil d'Administration : Philippe Bousso, François Lemoine, Benoît Salomon et Daniela Valmori.

La liste des 57 nouveaux adhérents (voir tableau page 7) et de leurs parrains a été ensuite présentée à l'assemblée pour approbation. Il est rappelé que devenir membre de la SFI est possible dès que deux membres adhérents ont donné leur caution et que la demande doit être transmise au bureau de la SFI.

Ensuite le Rapport Financier (voir rapport annuel du trésorier, page ci-contre) a été présenté et argumenté par Jean-Luc Teillaud, le trésorier de la SFI.

Les rapports moraux et financiers, approuvés par les membres présents, l'AG a été levée à 13h45.

** au moment de l'édition du bulletin n°127, nous apprenons que :*

1- le cours de la SFI aura lieu du 13 au 15 mai 2013;

2- le Congrès Annuel de la SFI aura lieu du 4 au 7 novembre 2013 à la Cité Internationale Universitaire de Paris.

RAPPORT ANNUEL DU TRÉSORIER 2011

Jean-Luc TEILLAUD

Les comptes annuels pour l'année 2011 sont caractérisés par un résultat net comptable déficitaire [indiqué comme «Perte» dans le Tableau ci-joint «Comptes annuels de la SFI - Année 2011 (en Euros)»] de 52 891 euros selon les conventions et les méthodes appliquées depuis plusieurs années par la société KPMG. Ce résultat marque donc une détérioration par rapport à 2010 où le résultat net comptable avait atteint un déficit de 4 149 euros. Comme en 2010, les charges ne sont pas équilibrées par les cotisations à la SFI, en baisse par rapport à 2010, du fait d'une érosion du renouvellement des adhésions et du faible taux d'adhésion parmi les jeunes scientifiques et médecins de notre discipline. Malgré cette conjoncture difficile, la SFI a proposé et soutenu différentes activités scientifiques en 2011, fidèle à sa mission d'animation de l'immunologie dans notre pays. Le succès scientifique de ces activités avec au premier rang sa réunion annuelle qui s'est tenu à Montpellier début novembre 2011, lui a permis de limiter ses pertes, grâce à l'implication et au travail des organisateurs de ses activités qui ont su mobiliser les moyens financiers adéquats. Elle a de plus accordé 8 bourses de voyages permettant à de jeunes scientifiques de participer à son Cours Annuel et 2 bourses de voyage qui ont permis à des immunologistes de présenter leurs travaux dans une conférence scientifique internationale. La SFI a également soutenu financièrement la participation de 5 conférenciers aux réunions annuelles de deux sociétés consoeurs d'immunologie, la Société Espagnole d'Immunologie et la Société Marocaine d'Immunologie. Finalement elle a soutenu financièrement en tant que sponsor officiel 3 congrès internationaux organisés par certains de ses membres.

Le rapport des comptes de la SFI établi par la société KPMG pour l'année 2011, ainsi que les bilans semestriels 2011 des performances des actifs financiers de la SFI, établis par notre gestionnaire financier, sont consultables par les membres à jour de leur cotisation au secrétariat de la Société.

COMPTES ANNUELS DE LA SFI - ANNÉE 2011 (EN EUROS)

Total du bilan	407 169	735 738 (2010)
Produits	149 899	490 881 (2010)
Perte	- 52 891	- 4 149 (2010)

Excédent/Déficit	2011	2010
Clubs SFI	- 4 640	- 16 302
FMC	274	17 221
Cours SFI + atelier	- 3 358	4 713
Congrès annuel SFI	- 429	15 310*
Congrès ECI EFIS	- 1766	10 550

* n'incluant ni le reversement de TVA (7 115 euros) ni l'imposition sur le bénéfice (2 360 euros), soit 5 835 euros tout inclus (excédent).

COTISATIONS SFI

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Cotisants	712	746	714	798	711	748	840	742
Tarifs Membres	60	62	65	65	65	70	70	72
	90	92	95	95	95	100	100	102
Tarifs Juniors/Séniors	20	20	23	23	23	25	25	26

COMPTE DE RÉSULTAT SUR FONCTIONNEMENT

Produits	80 503	93 449
Charges	123 476	129 089
Excédent/Déficit	- 42 973	- 35 640

SFI ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 8 SEPTEMBRE 2012

Glasgow, Ecosse

NOUVEAUX MEMBRES

Nom	Prénom	Parrains	
AMMARI	Meryem	Pascale Plence	Hans Yssel
AYYOUB	Maha	Roland Liblau	Sophie Ezine
BATTAIS	Fabrice	Jean-François Nicolas	Hans Yssel
BOHINEUST	Armelle	Mohamed El Behi	Claire Hivroz
BOUSSO	Philippe	Anne Hosmalin	James Di Santo
CARPIER	Jean-Marie	Claire Hivroz	Elodie Segura
CHASSIN	Cecilia	Roland Liblau	Jean-Luc Teillaud
COURAU	Tristan	Eliane Piaggio	David Klatzmann
CROZET	Lucile	Jean-Luc Teillaud	Marie-Caroline Dieu-Nosjean
DAHDAH	Albert	Renato Monteiro	Pierre Launay
DELIGNE	Claire	Eliane Piaggio	Jean-Luc Teillaud
DESJARDINS	Delphine	Eliane Piaggio	Michelle Rosenzweig
DJAUD	Zakia	Christelle Retière	Katia Gagne
FAVEEUW	Christelle	Anne Tscopoulos	Joël Pestel
FILIPÉ SANTOS	Orchidée	Nicolas Pasqual	Sylvia Cohen-Kaminsky
GARIDOU	Lucile	Nicolas Fazilleau	Nathalie Joncker
GASQUE	Philippe	Roland Liblau	Laure Perrin-Cocon
GIRAUD	Matthieu	Roland Liblau	Jean-Luc Teillaud
GLAUZY	Salomé	Antoine Toubert	Emmanuel Clave
GOURGOUILLON	Nadège	Eric Tartour	Corinne Tanchot
JARRY	Ulrich	Sylvain Fisson	Yves Delneste
JOFFRE	Olivier	Sebastian Amigorena	Claire Hivroz
KHAZNADAR	Zena	Antoine Toubert	Nicolas Dulphy
KNITTEL	Delphine	Michel Leonetti	Karine Adel-Patient
LELU	Karine	Julien Marie	Jean-Charles Guery
LUCAS	Bruno	Sophie Ezine	Joël Pestel
MANEL	Nicolas	Sebastian Amigorena	Claire Hivroz
MARLIN	Romain	Julie Dechanet-Merville	Jean-Francois Moreau
MARTIN-CHOULY	Corinne	Michel Samson	Claire Piquet-Pellorce
MARTINET	Jérémie	Olivier Boyer	Serge Jacquot
MEHLAL-SEDKAOUI	Souad	Pierre Galanaud	Claude Lambert
MELEY	Daniel	Florence Velge-Roussel	Hervé Watier
MERINDOL	Natacha	Nathalie Bonnefoy	Hélène Valentin
MICHEA	Paula	Sebastian Amigorena	Claire Hivroz
MORELLO	Aurore	Jean-Luc Taupin	Myriam Capone
MORIS	Arnaud	Béhazine Combadière	Sylvain Cardinaud
MRIZAK	Dhafer	Olivier Morales	Isabelle Wolowczuk
NAIL BILLAUD	Sandrine	Hervé Watier	Alain Chevailler
NEYROLLES	Olivier	Roland Liblau	Anne Hosmalin
NIZARD	Mevyn	Eric Tartour	Corinne Tanchot
PACE	Luigia	Sebastian Amigorena	Claire Hivroz
PEROL	Louis	Eliane Piaggio	David Klatzmann
PETITDEMANGE	Caroline	Guislaine Carcelain	Carole Elbim
PLANTAMURA	Emilie	Marie-Christine Michallet	Martine Tomkowiak
POMMIER	Arnaud	Yolande Richard	Armelle Prévost-Blondel
POYART	Claire	Sophie Ezine	Sylvie Fournel
REMOT	Aude	Sabine Riffault	Isabelle Schwartz-Cornil
RIQUET	Aurélien	Nathalie Bonnefoy-Berard	Hélène Valentin



ROULEAU	Matthieu	Claudine Blin	Abdel Wakkach
ROUMIER	Anne	Frederique Michel	Andres Alcover
RUOCCO	Maria-Grazia	Eliane Piaggio	David Klatzmann
SANDOVAL	Federico	Eric Tartour	Corinne Tanchot
SOHEILI	Tayebeh	Chantal Lagresle	Isabelle André-Schmutz
TERME	Magali	Eric Tartour	Corinne Tanchot
TEXTORIS	Julien	Jean-Louis Mege	Pierre Bongrand
TRIFFAUX	Emily	Nicolas Fazilleau	Joost Van Meerwijck
VALMORI	Danila	Roland Liblau	Sophie Ezine

Démission

Nom	Prénom	N°Adhérent
AMZALLAG	Nathalie	3638
DAVAN	Delphine	3667
DEVAUD	Christel	3406
DHENNIN-DUTHILLE	Isabelle	3104
FAURIAT	Cyril	3206
GUALDE	Norbert	596
KEIRALLAH	Samar	3510
LE GALL	Edouard	719
MARIN-ESTEBAN	Viviana	3346
MONERET-VAUTRIN	D. Anne	408
RUSSO-MARIE	Françoise	2055
SCHANDELONG	Aline	1969
THOMSEN	Mogens	906
VERWAERDE	Claudie	1715

Décès

CARNAUD	Claude	616
---------	--------	-----

LES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION 2013

Présidente :

Anne Hosmalin

Inserm U1016, Institut Cochin, Paris

Secrétaire Générale :

Sylvia Cohen Kaminsky

Inserm UMR S-999, Université Paris Sud, LabEx LERMIT, Le Plessis-Robinson

Trésorier :

Jean-Luc Teillaud

Inserm U872, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Conseillers :

- **Sebastian Amigorena**

Inserm U932, Institut Curie, Paris

- **Philippe Bousso**

Institu Psteur, Paris

- **Sophie Ezine**

Inserm U1020, Institut Necker, Paris

- **Jean Pierre Farcet**

Hôpital Henri Mondor, Créteil

- **Pierre Ferrier**

Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille

- **Sylvain Fisson**

GENETHON, Inserm UMRS 951, Evry

- **François Lemoine**

Inserm U959, Paris

- **Joel Pestel**

CNRS UMR 8576, IFR 147, Université Lille1, Villeneuve d'Ascq

- **Benoît Salomon**

Inserm U959, Paris

- **Corinne Tanchot**

Inserm U970, Paris

- **Danila Valmori**

Inserm U1102, Nantes

- **Abdelilah Wakkach**

Inserm U576, Hôpital l'Archet 1, Nice

LE PRIX JACQUES OUDIN 2012 DE RECHERCHE EN IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Le **Dr Victor Appay**, Chercheur à l'Inserm UMR945, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris et le **Dr Antoine Toubert**, Chercheur-Hospitalier à l'Inserm UMR940, Hôpital St-Louis, Paris ont partagé le Prix Jacques Oudin 2012 pour leurs travaux sur *Efficacité et épuisement de l'immunité cellulaire dans l'infection par VIH* et *Le récepteur NKG2D et ses ligands: une cible thérapeutique dans la maladie de Crohn?*, respectivement.

Le Prix Jacques Oudin 2012 de recherche en Immunologie et Immunothérapie attribué par la Société Française d'Immunologie avec le concours du Laboratoire Français du Fractionnement (LFB), a pour objectif de récompenser un travail original de recherche en immunologie fondamentale, translationnelle, ou clinique, ayant des applications directes en thérapeutique dans les domaines des maladies auto-immunes, maladies infectieuses, déficits immunitaires, cancer. Le montant du prix est 15000 €.

La remise du prix a eu lieu lors du Congrès Européen d'Immunologie 2012 à Glasgow, Ecosse. La rédaction félicite très chaleureusement les Drs Appay et Toubert et les remercie d'avoir préparé un résumé de leurs travaux pour cette édition du bulletin.

Docteur en médecine en 1936 et docteur ès sciences en 1949, Jacques Oudin entre à l'Institut Pasteur de Paris en 1937 où il est admis comme boursier et où il y effectue toute sa carrière : chef de laboratoire en 1944, chef du service d'immunochimie analytique en 1959 et professeur en 1970. Le CNRS le nomme directeur de recherche en 1964 et lui décerne sa médaille d'or en 1972, alors qu'il reçoit la même année le grand prix des sciences de la Ville de Paris et par la suite le prix Charles-Léopold Meyer (1973).

Jacques Oudin a été élu à l'Académie des sciences en 1979 ; bénéficiant d'un large rayonnement international, il était aussi membre de nombreuses académies étrangères. Le nom de Jacques Oudin est lié à trois découvertes parmi les plus marquantes de l'immunologie : l'analyse immunochimique en milieu gélifié, les spécificités allotypiques des immunoglobulines et l'idiotypie des anticorps.

Chacune de ces trois découvertes fondamentales aurait largement suffi à elle seule à faire reconnaître Jacques Oudin par la communauté immunologique internationale comme l'un des pionniers les plus féconds de l'immunochimie et de l'immunologie moléculaire. Homme de rigueur, d'honnêteté et de courage intellectuel mais aussi modeste et discret, Jacques Oudin aura été un des plus grands immunologistes de notre temps.



Les précédents lauréats du Prix Jacques Oudin de recherche en immunologie clinique

- | | | |
|--|--|---|
| <p>2002
Corinne Tanchot, Patrick Revy, Bruno Lucas, Hôpital Necker-Enfants malades - Paris
DÉFICITS IMMUNITAIRES</p> | <p>2007
Bahram Bodaghi, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris au sein du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
IMMUNOMODULATION DES UVÉITES SÉVÈRES</p> | <p>2010
Anne Hosmalin, Inserm U1016, Institut Cochin - Paris
CELLULES DENDRITQUES DANS L'INFECTION PAR LE VIH
Renato Monteiro, Inserm U699, Hôpital Bichat - Paris
LE MOTIF ITAM INHIBITEUR : NOUVEAU «CONTROLEUR» DE L'INFLAMMATION ET DE L'AUTO-IMMUNITE</p> |
| <p>2003
Eric Vivier, CIML, Marseille
STRATÉGIES DE RECONNAISSANCE DES CELLULES NATURAL KILLER</p> | <p>2008
Philippe Musette, CHU de Rouen
LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS PAR LE RITUXIMAB</p> | <p>2011
Sophie Brouart, Inserm U1064 - Nantes
L'IMMUNOINTERVENTION DANS LES ALLO ET XENOTRANSPLANTATIONS
Peter van Endert, U1013, Hôpital Necker, Paris
LA PRÉSENTATION DES ANTIGÈNES PAR LES MOLÉCULES DE CLASSE I DU CMH : MÉCANISMES ET IMPACT DANS LE DIABÈTE AUTO-IMMUN</p> |
| <p>2004
Siamak Bahram, Faculté de Médecine et Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
LES MOLÉCULES ATYPIQUES DE CLASSE D'HISTOCOMPATIBILITÉ</p> | <p>2009
James Di Santo, Institut Pasteur de Paris
LES SOURIS HUMANISÉES : UN OUTIL PROMETTEUR POUR L'ÉTUDES DES MALADIES HUMAINES</p> | |
| <p>2005
Jean-Laurent Casanova, Inserm U550, Hôpital Necker-Enfants malades - Paris
DÉFICITS IMMUNITAIRES</p> | <p>2009
Luc Mouthon, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes
L'AUTO-IMMUNITE AU COURS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE OU ASSOCIÉE A LA SCLÉRODERMIE SYSTEMIQUE</p> | |
| <p>2006
Frédéric Rieux-Laucat, Inserm U768, Hôpital Necker-Enfants malades - Paris
IDENTIFICATION DES BASES GÉNÉTIQUES DU SYNDROME LYMPHOPROLIFÉRATIF AVEC AUTOIMMUNITÉ CHEZ L'HOMME</p> | | |



LE RÉCEPTEUR NKG2D ET SES LIGANDS : UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE DANS LA MALADIE DE CROHN ?

Antoine Toubert

Laboratoire d'Immunologie et d'Histocompatibilité, AP-HP, Hôpital Saint-Louis
Inserm U940, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité

antoine.toubert@univ-paris-diderot.fr

1

Un de nos centres d'intérêt principal au laboratoire est l'étude chez l'homme du récepteur activateur NKG2D et de ses ligands dans différents systèmes pathologiques, notamment dans la maladie de Crohn comme nous allons le détailler ici.

Le récepteur NKG2D et ses ligands : un système de reconnaissance du stress cellulaire

L'axe NKG2D/ligand apparaît de plus en plus important en immunité anti-tumorale, autoimmunité et lors des réponses au stress cellulaire. Ce système peut être activé dans de nombreuses situations pathologiques : stress génotoxique et rôle dans le contrôle initial de la croissance tumorale, stress infectieux, viral (CMV, HCV, HIV) ou bactérien (*E. coli*, *M. tuberculosis*) et enfin stress métabolique (athérosclérose, insuffisance rénale terminale). Dans les situations tumorales ou virales notamment, de nombreux mécanismes d'échappement ont été décrits, soulignant l'importance de cette voie de reconnaissance.

NKG2D est un récepteur activateur exprimé à la surface des cellules natural killer humaines (NK), des cellules T $\gamma\delta$ et T CD8⁺. Il est très faiblement exprimé à la surface des cellules T CD4⁺ chez les individus sains. Le signal activateur est transmis par la molécule adaptatrice DAP10 chez l'homme. Les ligands du récepteur NKG2D sont induits par différents types de stress (génotoxique, infectieux, métabolique) et comprennent en particulier chez l'homme non seulement les molécules MICA (major histocompatibility complex class I polypeptide-related sequences A), mais aussi les molécules MICB et les molécules ULBP1 à ULBP4. Elles ont des structures différentes, notamment les molécules ULBP qui ont un ancrage membranaire de type glycosylphosphatidylinositol. Certaines de ces molécules sont polymorphes, en particulier MICA (75 allèles décrits) et MICB (26 allèles). Il n'existe pas d'orthologue murin mais d'autres ligands de NKG2D ont été décrits chez la souris, RAE-1 α , β , γ , δ ainsi que les molécules H60 et MULT1. Enfin, il existe des molécules solubles MICA et ULBP2 produites par clivage membranaire et qui sont impliquées dans les mécanismes de blocage fonctionnel du récepteur NKG2D.

Les molécules MICA ont une expression membranaire constitutive dans l'épithélium intestinal, ainsi que dans d'autres types cellulaires, comme des monocytes, macrophages et des cellules épithéliales thymiques. Les mécanismes d'induction de l'expression des molécules MICA et MICB en situation de stress ont été décrits et font appel à une régulation post-transcriptionnelle par le biais de micro-ARN, un processus bien documenté dans le cas d'infection virale par le CMV et de stress tumoral (1). Quant au récepteur NKG2D, certaines cytokines peuvent en augmenter l'expression et la fonction, avant tout l'IL-15 dont le signal d'activation induit la phosphorylation de DAP10, couplant les signaux via l'IL-15 et le récepteur NKG2D (2). A l'inverse, le TGF- β 1 a un effet opposé et diminue l'expression de surface et la fonction du couple NKG2D/DAP10.

Il s'agit donc d'un système très fin de la régulation de la réponse innée au stress cellulaire. Ainsi, le polymorphisme MICA influe sur le niveau d'expression du ligand, ce qui assure un «réglage» de la réponse du récepteur activateur NKG2D en fonction du niveau d'expression basal du ligand comme le groupe d'Adrien Hayday l'a récemment montré (3).

NKG2D et ses ligands au cours de la maladie de Crohn

Dans ce contexte, l'étude de ce système de réponse est particulièrement indiquée dans les pathologies inflammatoires et auto-immunes du tube digestif. Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH), sont caractérisées par une réponse immune non contrôlée vis-à-vis de la flore intestinale. Cette réponse immune excessive est sous la dépendance d'une susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux. Les gènes de susceptibilité identifiés, dont NOD2/CARD15, ont mis en avant le rôle de l'immunité innée et des cellules épithéliales dans la pathogenèse de la MC. Le système immunitaire adaptatif joue également un rôle majeur : le rôle des lymphocytes T est clairement démontré dans les modèles animaux d'inflammation intestinale chronique et dans la MC. Dans ces modèles, la stimulation antigénique par des produits d'origine bactérienne peut mener à l'activation, aussi bien de

cellules effectrices (avant tout de type Th1 et Th17) que régulatrices, ces dernières permettant le contrôle de la réponse immune. Nos travaux se sont déroulés en plusieurs étapes :

- Nous avons montré tout d'abord qu'un stress bactérien peut induire l'expression de MICA à la surface des cellules épithéliales intestinales (4). Certaines souches de *E. coli* («*Diffusely Adherent E. coli*», DAEC) induisent l'expression de MICA par la liaison de l'adhésine bactérienne au récepteur de surface cellulaire CD55. Ces souches ont été par ailleurs identifiées comme pouvant coloniser la muqueuse intestinale des patients atteints de MC.

- Nous avons ensuite documenté directement *in situ* l'expression accrue de MICA chez les patients atteints de MC. Les ligands de NKG2D ULBP1 et ULBP2 sont également surexprimés *in situ* à l'inverse des molécules MICB dont l'expression n'est pas modifiée. Surtout, nous avons identifié une sous-population de lymphocytes T CD4⁺ NKG2D⁺ ayant des propriétés inflammatoires et cytotoxiques. Cette population est présente à la fois dans la muqueuse au site inflammatoire et dans le sang périphérique chez les patients atteints de MC, mais pas chez les patients atteints d'autres formes de pathologies inflammatoires du tube digestif, RCH notamment (5).

- Nous avons montré que les cellules CD4⁺ T exprimant NKG2D peuvent produire chez les patients atteints de MC, outre des cytokines de type Th1 (IFN-γ, TNF-α), des taux élevés d'interleukine IL-17 et IL-22. Elles surexpriment le récepteur (R) aux chimiokines CCR6, l'IL-23R et le CD161, ainsi que le facteur de transcription spécifique de la lignage cellulaire Th17

le RORC (6). L'expression de NKG2D par la population lymphocytaire T CD4⁺ est plus spécifique en tant que marqueur de la population produisant l'IL-17 que l'expression de CD161, marqueur précédemment décrit des populations lymphocytaires Th17 dans la MC. L'activation de NKG2D par un de ses ligands est un signal de co-stimulation induisant la production d'IL-17 et de TNF-α. Une polarisation de type Th17 sous l'effet de l'IL-1β et de l'IL-23 est induite au sein des lymphocytes CD4⁺NKG2D⁺ de façon préférentielle par rapport à la population n'exprimant pas NKG2D.

Nous arrivons ainsi à proposer un schéma (cf. Figure) dans lequel, sous l'effet d'un facteur déclenchant environnemental d'origine bactérienne, une expansion préférentielle de lymphocytes T CD4⁺NKG2D⁺ pourrait avoir un rôle pathogénique avec une plasticité de réponse de type Th1 ou Th17 en fonction de l'environnement cytokinique. L'intégration dans ce schéma des facteurs génétiques connus dans la physiopathologie de la MC, comme les polymorphismes NOD2 et IL-23R, est une voie d'étude ouverte. Ces travaux se poursuivent au sein du groupe Inserm AVENIR, intitulé «Immunopathologie des maladies inflammatoires du tube digestif» (responsable le Pr M. Allez).

NKG2D, une cible thérapeutique potentielle en Immunopathologie ?

Ces données justifient le développement de stratégies thérapeutiques de blocage du récepteur NKG2D chez les patients atteints de MC, d'autant plus que le rôle de cette population CD4⁺NKG2D⁺ dans un modèle murin de colite a été rapporté (7). Ce type d'approche a l'avantage de cibler des populations proinflammatoires

Th1 et Th17, les résultats de blocage spécifique de la voie Th17 étant pour l'instant décevants. Par contre, un essai thérapeutique à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23 (Ustekinumab) a montré une efficacité clinique dans un groupe de patients atteint de MC modérée à sévère, en particulier chez des patients résistants au traitement ciblant le TNF ou son récepteur.

Ainsi, une étude randomisée multicentrique de phase II est actuellement en cours avec la participation de la société Novo Nordisk afin d'évaluer l'efficacité clinique d'un anticorps monoclonal recombinant humanisé spécifique du récepteur NKG2D chez les sujets atteints de MC modérément à sévèrement active.

L'impact médical d'une telle thérapie pourrait être plus large, dans la mesure où un taux élevé de lymphocytes CD4⁺ NKG2D⁺ a également été décrit dans d'autres pathologies auto-immunes, maladie de Wegener (8) et polyarthrite rhumatoïde (9). De plus, le blocage de la voie NKG2D a un effet bénéfique sur une arthrite établie dans un modèle expérimental d'arthrite induite au collagène et diminue la production d'IL-17 par les cellules T CD4⁺ au site de l'arthrite (10). Ceci suggère que les cellules T CD4⁺NKG2D⁺ pourraient être des effecteurs importants de la réponse auto-immune dans le cadre des pathologies dites «IMID» (Immune-Mediated Inflammatory Disorders) et seraient ainsi une cible thérapeutique de choix.

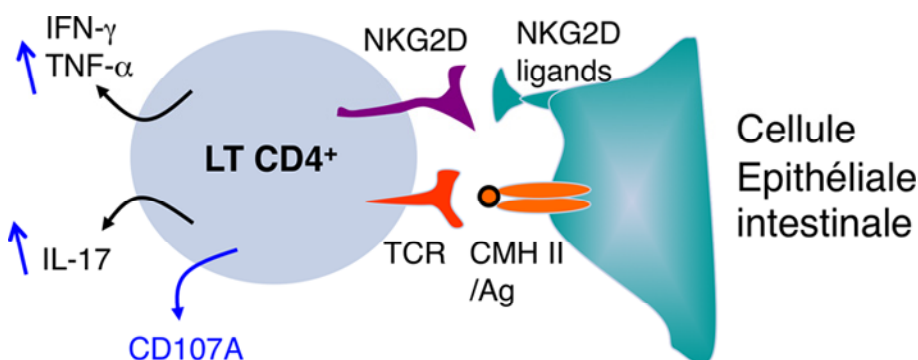


Figure
Schéma pathogénique de la population CD4⁺NKG2D⁺ dans la maladie de Crohn. Sous l'effet de l'interaction de NKG2D avec un ligand, un signal de co-stimulation est délivré au lymphocyte dont la polarisation vers une voie Th1 ou Th17 est induite.

1. Stern-Ginossar N et al 2008. Human microRNAs regulate stress-induced immune responses mediated by the receptor NKG2D. *Nat Immunol* 9:1065-1073.
2. Horng T et al. 2007. NKG2D signaling is coupled to the interleukin-15 receptor signaling pathway. *Nat Immunol* 8:1345-1352.
3. Shafi S et al 2011. An NKG2D-mediated human lymphoid stress-surveillance response with high interindividual variation. *Sci Transl Med* 2011 3:113ra124.
4. Tieng V et al 2002. Binding of *Escherichia coli* adhesin AfaE to CD55 triggers cell-surface expression of the MHC class I-related molecule MICA. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:2977-2982.
5. Allez M et al 2007. CD4⁺NKG2D⁺ T cells in Crohn's disease mediate inflammatory and cytotoxic responses through MICA interactions. *Gastroenterology* 132:2346-2358.
6. Pariente B et al 2011. NKG2D activation drives Th17 responses in Crohn's disease. *Gastroenterology* 141: 217-226.
7. Kjellev S et al 2007. Inhibition of NKG2D receptor function by antibody therapy attenuates transfer-induced colitis in SCID mice. *Eur J Immunol* 37:1397-1406.
8. de Menthon M et al 2011. Excessive interleukin-15 transpresentation endows NKG2D⁺CD4⁺ T cells with innate-like capacity to lyse vascular endothelium in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Rheum* 63:2116-2126.
9. Groh V et al 2003. Stimulation of T cell autoreactivity by anomalous expression of NKG2D and its MIC ligands in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:9452-9457.
10. Andersson AK et al 2011. Blockade of NKG2D ameliorates disease in mice with collagen-induced arthritis: a potential pathogenic rôle in chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 63:2617-2629.

EFFICACITÉ ET ÉPUISEMENT DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE DANS L'INFECTION PAR VIH

Victor Appay

Inserm UMR945,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

victor.appay@upmc.fr

2

Bien que le virus d'immunodéficience humaine (VIH) ait été découvert il y a bientôt 30 ans, de nombreux points d'ombre subsistent dans notre compréhension de l'immunophysiopathogénèse de l'infection par VIH. Ceux-ci concernent en particulier le contrôle efficace de la réplication du VIH par le système immunitaire chez certains patients, ainsi que la perte ultime de ce contrôle associée à la progression vers le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Ces points d'ombre représentent autant d'obstacles dans le développement de vaccins efficaces contre ce pathogène. Au cours des dernières années, les recherches menées par Victor Appay et son équipe ont eu pour buts (1) d'identifier des corrélats d'efficacité anti-VIH liés à l'immunité cellulaire (en particulier les lymphocytes T CD8⁺) et (2) d'éclaircir les raisons de la progression vers la maladie, en se concentrant sur le parallèle avec le vieillissement immunitaire.

Base de l'efficacité des lymphocytes T CD8⁺ anti-VIH

Le compartiment des lymphocytes T CD8⁺ est hétérogène, constitué de différentes sous populations de cellules T, présentant des propriétés fonctionnelles variées et donc des capacités distinctes à contrôler des pathogènes tels que le VIH. Des corrélats d'efficacité anti-VIH liés aux lymphocytes T CD8⁺ sont des caractéristiques ou propriétés de ces cellules qui sont associées à un meilleur contrôle du virus chez les personnes infectées. Afin d'obtenir une meilleure compréhension des facteurs reliés aux cellules T CD8⁺ importants pour le contrôle de la réplication virale, les travaux de l'équipe de Victor Appay se sont concentrés sur l'étude de la réponse T spécifique de l'épitope KK10 de Gag restreint par HLA-B*2705, qui est associé à une progression lente vers la maladie. L'étude de ces cellules a inclut : (i) l'analyse de leurs capacités fonctionnelles, telles que la production de cytokines et cytotoxines, la capacité à inhiber la réplication du VIH, et leur potentiel prolifératif ; (ii) l'analyse de leur composition clonotypique, en particulier l'identification et la quantification de des différents clonotypes, caractérisés par l'expression d'un récepteur T pour l'antigène (TCR)

spécifique et (iii) l'analyse fine de leur avidité fonctionnelle, ou sensibilité, pour l'épitope KK10 natif ou ses variants d'échappement.

La stratégie expérimentale adoptée a été de rassembler des données *ex vivo* directement obtenues à partir de l'analyse d'échantillons de patients infectés, des données *in vitro* après isolement et expansion de cellules T CD8⁺ individuelles, et des données moléculaires (pertinentes à l'expression des TCR spécifiques), afin de mieux comprendre les mécanismes fins à la base du contrôle du VIH par les cellules T CD8⁺. Avec un degré analytique jamais atteint auparavant dans des études humaines, l'équipe a apporté une compréhension approfondie des facteurs qui gouvernent la sélection et la maintenance des clonotypes lymphocytaires T CD8⁺ qui sont nécessaires pour une réponse immunitaire efficace contre le VIH. Ces travaux ont permis de montrer que (i) certains clonotypes de cellules T CD8⁺ spécifiques du VIH présentent des TCR de forte avidité pour des antigènes natives, ainsi que mutés, du virus et que (ii) ceux-ci confèrent un avantage fonctionnel qui permet une suppression efficace de la réplication du VIH au travers d'interactions fortes entre TCR et molécules du complexe majeur d'histocompatibilité présentant l'antigène.

Ces résultats ont pu être générés grâce au travail en particulier de Maria Candela Iglesias et Jorge Almeida, chercheur postdoctorante et étudiant en thèse, respectivement, en partenariat avec des équipes de recherche françaises (Brigitte Autran, Université Pierre et Marie Curie, Paris ; Gianfranco Pancino, Institut Pasteur, Paris) et étrangères (David Price, Université de Cardiff, UK ; Daniel Douek, NIH, USA ; Masafumi Takiguchi, Université de Kumamoto, Japon ; Jamie Rossjohn, Université de Monash, Australie). Ils ont conduit à plusieurs publications (1-4). Ces découvertes éclairent la complexité de l'équilibre entre le VIH et son hôte au niveau clonotypique, et apportent une meilleure compréhension des mécanismes menant à la mise en place d'une réponse lymphocytaire T CD8⁺ efficace contre un virus persistant chez l'homme. Cette connaissance est nécessaire pour guider le développement de vaccins efficaces, ayant pour but d'induire des lymphocytes T avec des propriétés

fonctionnelles supérieures. Les perspectives de ces travaux sont de mieux comprendre les facteurs importants pour la régulation fine de l'avidité des lymphocytes T CD8⁺ au niveau moléculaire et de développer des stratégies vaccinales pour induire des lymphocytes T de forte sensibilité à l'antigène à l'aide d'adjuvants.

Epuisement des ressources immunes et vieillissement immunitaire prématuré

Les causes précises de l'immunodéficience clinique qui se développe quasi inévitablement suite à l'infection par VIH restent mal comprises. Récemment, un consensus s'est établi concernant l'association entre l'activation immunitaire chronique et la progression vers la maladie dans l'infection VIH ; cependant la base de cette association n'est pas bien définie. De plus en plus d'évidences suggèrent que toutes les cellules qui constituent notre système immunitaire présentent une capacité répliquative et de régénération limitée *in vivo*. Notre hypothèse postule qu'une activation persistante ou conduirait à un épuisement global des ressources immunitaires ou une immunosénescence accélérée, caractérisé par un manque de renouvellement des cellules T et une homéostasie altérée, mise en évidence par l'accumulation de populations lymphocytaires T vieilles. Ceci amènerait à un déclin des capacités immunitaires anti-VIH au travers d'une fonctionnalité diminuée et/ou d'une perte de clones lymphocytaire T CD8⁺ anti-VIH importants pour le contrôle du virus, et qui participerait au développement de l'immunodéficience au cours de l'infection par le VIH. Pour vérifier cette hypothèse et identifier des corrélats de l'immunodéficience associés à l'immunosénescence, l'équipe a réalisé une étude comparative des propriétés liées au développement lymphocytaire, depuis la génération des lymphocytes T jusqu'à leur sénescence, et à l'activation de ces cellules en prenant en compte trois paramètres différents, l'infection par le VIH, l'âge avancé et l'activité thymique réduite due à une ablation du thymus, en étudiant de patients infectés par VIH à différents stades de progression vers le SIDA, de donneurs âgés de plus de 75 ans en bonne santé et de jeunes adultes thymectomisés à la naissance, respectivement.

Les résultats de ces travaux indiquent que l'épuisement quantitatif et qualitatif des cellules hématopoïétiques progénitrices CD34⁺, l'incapacité à renouveler le compartiment des lymphocytes T naïfs et l'augmentation de la fréquence de lymphocytes T mémoires sénescents dans la circulation forment un ensemble de paramètres qui reflète le déclin immunitaire chez les patients infectés par le VIH, de manière similaire aux observations faites chez la personne âgée. Ceci apparaît être une conséquence de l'activation immunitaire chronique dans l'infection par ce virus. Ces résultats amènent une nouvelle vision du développement du SIDA : (i) l'incapacité de patients infectés à maintenir une production adéquate de lymphocytes T est la conséquence d'un épuisement généralisé de la lymphopoïèse ; (ii) cet épuisement de la lymphopoïèse est lié à l'activation immunitaire et l'inflammation chroniques associées à des infections par des virus persistants, tels que VIH et CMV ; (iii) l'incapacité à reconstituer le compartiment lymphocytaire T en dépit de traitements anti-rétroviraux efficaces culminant en un «échec immunologique» est associée à un dommage profond et persistant du système lymphopoïétique, comme observé avec l'âge avancé.

Ces résultats ont pu être obtenus grâce au travail en particulier de Delphine Sauce et Solène Fastenackels, chargée de recherche et ingénieure d'étude, respectivement, en partenariat avec plusieurs services cliniques et laboratoires en France (Christine Katlama et Anne Simon, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris ; Daniel Sidi, Hôpital Necker, Paris ; Olivier Lambotte et Laurence Meyer, Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Bicêtre) et à l'étranger (Steven Deeks et Peter Hunt, San Francisco, Etats-Unis ; Antony Kelleher, Sydney, Australie ; Beatrix Grubeck-Loebenstein, Innsbruck, Autriche). Ils ont conduit à plusieurs publications (5-11). La démonstration que l'infection par le VIH est associée à un vieillissement immunitaire prématuré, avec l'épuisement des ressources immunitaires primaires, représente une avancée sensible dans le domaine du VIH. Cette connaissance est capitale pour le suivi clinique des patients infectés par le VIH à long terme, et ouvrent des nouvelles voies thérapeutiques dans le but de ralentir l'épuisement des ressources immunes



et/ou de renforcer la lymphopoïèse. De plus, ces travaux illuminent notre compréhension du rôle de l'activation chronique dans le développement du vieillissement immunitaire, dont l'étude est devenue une priorité en santé publique.

REFERENCES

1. Almeida J et al 2007. Superior control of HIV-1 replication by CD8⁺ T-cells is reflected by their avidity, functionality and clonal turnover. *J Exp Med* 204:2473-2485.
2. Appay V et al 2008. CD8⁺ T-cell efficacy in vaccination and disease. *Nat Med* 14:623-638.
3. Almeida J et al 2009. Antigen sensitivity is a major determinant of CD8⁺ T-cell polyfunctionality and HIV suppressive activity. *Blood* 113:6351-6360.
4. Iglesias MC et al 2011. Escape from highly effective public CD8⁺ T cell clonotypes by HIV. *Blood* 118:2138-2149.
5. Sauce D et al 2007. PD-1 expression on human CD8⁺ T-cells depends on both state of differentiation and activation status. *AIDS* 21:2005-13.
6. Appay V et al 2011. Old age and anti-CMV immunity are associated with altered T cell reconstitution in HIV-1 infected patients. *AIDS* 25:1813-1822.
7. Appay V & Sauce D 2008. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences. *J Pathol* 214:231-234.
8. Sauce D et al 2009. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest* 119:3070-3078.
9. Sauce D et al 2011. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood* 117:5142-5151.
10. Sauce D & Appay V 2011. Altered thymic activity in early life: How does it affect the immune system in young adults? *Curr Opin Immunol* 23:543-548.
11. Sauce D et al 2012. Lymphopenia-Driven Homeostatic Regulation of Naive T Cells in Elderly and Thymectomized Young Adults. *J Immunol* 189:4451-5548.



La version française est en ligne !



<http://www.inside-immunity.org/fr>

Comme chaque année la Société Française d'Immunologie offre des bourses à de jeunes immunologistes français, leur permettant de participer à des congrès internationaux d'immunologie et d'y présenter leurs travaux. En contrepartie, les bénéficiaires de ces bourses s'engagent à préparer un compte-rendu des points forts, «immunologiquement» retenus, du congrès auquel ils ont participé.

3^e CONGRÈS EUROPÉEN D'IMMUNOLOGIE

Pour le 3^e Congrès Européen d'Immunologie des bourses ont été attribuées en partenariat avec l'Académie des Sciences. Les bénéficiaires sont :

Audrey BAEYENS
 Julien CHERFILS
 Claire DELIGNE
 Salomé GLAUZY
 Jérémy GOC
 Zena KHAZNADAR
 Delphine KNITTEL
 Aurore MORELLO
 Louis PEROL
 Romain REMARK
 Aude REMOT
 Julie RUER-LAVENTIE

A

Dhafer MRIZAK
 (excusé)

Cette année a eu lieu du 5 au 8 septembre 2012, à Glasgow, le troisième Congrès Européen d'Immunologie (ECI) qui se déroule tous les 3 ans. Grâce à une bourse octroyée par la Société Française d'Immunologie (SFI) et l'Académie des Sciences, j'ai eu l'opportunité d'assister à ce congrès afin d'enrichir mes connaissances et de pouvoir discuter de mes travaux pendant les sessions posters.

De nombreux immunologistes internationalement reconnus ont été invités à présenter leurs travaux. L'ECI a été organisé autour de quatre grands thèmes principaux : maladie et système immunitaire, immunité innée, immunité adaptative et interventions immunitaires. Je vais donc vous faire un résumé de quelques présentations qui m'ont paru être particulièrement intéressantes.

Sakagushi S. a parlé du contrôle de la génétique et de l'épi génétique des lymphocytes T régulateurs (Tregs). L'expression du facteur de transcription Foxp3 a un rôle majeur dans le profil phénotypique des lymphocytes T régulateurs naturels (nTregs). Cependant, la transduction de Foxp3 dans des lymphocytes T conventionnels n'induit qu'un phénotype partiel des nTregs. Ceci s'explique par le fait que certains gènes sont sous le contrôle de Foxp3 comme CTLA4, GITR ou CD25 et d'autres non, comme Helios ou Eos. L'expression de ces derniers est dépendante de l'hypométhylation de séquences CpG dans ces gènes. Ainsi, le profil d'expression des gènes dans les nTregs est dépendant de Foxp3 et de facteurs épi génétiques qui confèrent une stabilité à ce linéage. Les Tregs induits (iTregs), dérivant de la différenciation de lymphocytes T conventionnels en Tregs en présence de TGFβ, expriment Foxp3 mais n'ont pas un profil hypométhylé. De ce fait, ces cellules sont suppressives mais peu stables dans ce linéage. Pour augmenter leur stabilité, on pourrait agir sur leur caractéristique épi génétique. En croisant différentes souris knock-in, ils ont pu identifier et purifier des cellules ayant un profil de nTregs (Foxp3⁺ hypométhylation⁺, majorité des cellules), des «pre-Tregs» (Foxp3⁺ hypométhylation⁻) et des «ex-Tregs» (Foxp3⁻ hypométhylation⁺). En effet, 30% des «pre-Tregs» mis en culture acquièrent un phénotype complet de nTregs et deviennent suppressives.



Enfin, une stimulation chronique de lymphocytes T conventionnels naïfs via leur TCR favorise un phénotype hypométhylé.

Le groupe de **Cantrell D.** étudie le rôle de mTOR dans la migration et les fonctions effectrices de lymphocyte T CD8⁺. En étudiant le phospho-protéome des lymphocytes T CD8, le complexe mTORC1 ayant une activité kinase Sérine/thréonine mTOR est augmenté au cours de leur activation. L'ajout de rapamycine (inhibiteur de mTORC1) dans une culture de lymphocytes T CD8 activés entraîne une augmentation de l'expression de CCR7 et de CD62L, un switch vers un phénotype mémoire et une augmentation de leur entrée dans les ganglions après transfert adoptif. Ainsi, un des effets immunosuppresseurs de la rapamycine pourrait s'expliquer par une rétention des lymphocytes T CD8 activés dans les ganglions qui pourraient tuer les cellules dendritiques présentant leur antigène cognitif. Par ailleurs l'activation des lymphocytes T CD8 est associée à une augmentation de la glycolyse. Celle-ci serait due à une activité augmentée de mTORC1. De façon étonnante, il semble que dans les lymphocytes T, la voie de signalisation Phosphatidylinositol-3 Kinsase / protéine kinase (PI3K/Akt) n'active pas la voie mTOR. En effet, des mutants non fonctionnels de PI3K ou d'Akt n'entraînent pas de modification du métabolisme du glucose. Dans ces cellules, mTOR semble être activé par la kinase PDK1. Dr Cantrell montre que la rapamycine entraîne une diminution du facteur de transcription «*hypoxia-inducible factor 1a*» (HIF1a) qui contrôle les enzymes de la glycolyse et l'expression de CCR7 et de CD62L. Ainsi, mTOR activerait HIF1a qui lui-même activerait la glycolyse et modifierait la re-circulation des lymphocytes T CD8. Ce facteur de transcription HIF1a contrôle également les fonctions effectrices des lymphocytes T CD8 au niveau de l'expression de la perforine et de granzyme. Elle a conclu son exposé en disant que mTORC1 induirait une activation du facteur HIF1a qui augmenterait le métabolisme du glucose, lui-même augmentant les fonctions effectrices et modifiant les fonctions migratoires des lymphocytes T CD8⁺.

Cerf-Bensussan N. a présenté ces travaux récemment publiés, sur le rôle de l'interleukine 15 (IL-15) dans l'inflammation intestinale. L'IL-15 est

une cytokine pléiotrope qui participe entre autres à la différenciation et à la survie des cellules «natural killers» (NK).

Afin de déterminer le rôle de l'IL-15 dans l'inflammation intestinale, ils ont utilisé un modèle murin d'inflammation intestinale induite par parasite appelé «*Toxoplasma gondii*». Le transfert de ce parasite à des souris C57BL/6 induit une forte inflammation conduisant à leur mort. A leur grande surprise, ils ont noté que les souris déficientes en IL-15 (IL-15^{-/-}) survivaient et ne présentaient pas d'inflammation ; ses observations montrent le rôle essentiel de l'IL-15 dans les maladies inflammatoires intestinales. Elle a identifié que l'IL-15 était produite par les cellules stromales. De plus, les souris IL-15^{-/-} présentent un défaut de recrutement des monocytes inflammatoires dans l'intestin, responsables de l'inflammation. Ce défaut de recrutement est secondaire à un défaut de sécrétion de la chimiokine CCL3 dont le récepteur est CCR1. CCR1 étant exprimé au niveau des monocytes inflammatoires. Elle décrit que l'IL-15 produite par les cellules stromales permettent l'activation et le recrutement des NK dans la lamina propria. Ces travaux mettent en évidence que l'IL-15 mais aussi l'IL-18 permettent la production de CCL3 par les NK infiltrant l'intestin. En conclusion, l'IL15 produite par les cellules stromales et l'IL-18 servent à activer les NK productrices de CCL3. La sécrétion de CCL3 va agir dans le recrutement des monocytes inflammatoires participant à la maladie de Crohn.

Roncarolo M.G. a présenté ses travaux sur le rôle des lymphocytes Treg induits (Tr1) dans les maladies auto-immunes en prenant comme exemple le diabète de type I.

En effet, ces cellules Tr1 jouent un rôle important dans l'induction et le maintien de la tolérance. Les Tr1 contrôlent les réponses immunes de deux façons : soit en produisant de fortes quantités de cytokines suppressives comme IL-10 qui vont agir sur les cellules T, soit en sécrétant du granzyme B et perforine qui va éliminer des cellules présentatrices d'antigène myéloïdes. Ceci permet une suppression de la réponse immune. Les Tr1 sont identifiés principalement sur leur profil de sécrétion cytokinique : IL-10⁺ TGFb⁺, IL-2⁻, IL-4⁻ et IL-17⁻ ce qui permet de les distinguer des TH2 et des TH17.

Ces cellules n'expriment le facteur de transcription foxp3 que de façon transitoire, et peuvent être générées chez les patients IPEX (présentant un défaut de foxp3). Dans le cadre d'un modèle murin de transplantation d'îlots, elle a mis en évidence que les Tregs foxp3 et des Tr1 permettent l'induction de la tolérance.

Dans un but thérapeutique, elle montre que les Tr1 peuvent être induits *in vitro* en utilisant une nouvelle sous-population de cellules dendritiques caractérisées par l'expression de DC-10. Elle a démontré que le transfert adoptif de ces Tr1 spécifiques générés *ex vivo* est réalisable et ne présente pas d'effet secondaire majeur pour l'homme. Cependant ces cellules sont minoritaires et ne possèdent pas de marqueurs de surface. Une autre stratégie serait d'induire l'expression ectopique d'IL-10 GFP⁺ à des lymphocytes TCD4 via un transfert de gènes avec un vecteur lentiviral. Ces cellules transduites produisent de l'IL-10 *in vitro* et *in vivo* (leur rôle a été démontré dans un modèle de xeno GVH chez des souris NOD SCID humanisées). Enfin, utilisant un transcriptôme, il semblerait qu'ils aient réussi à identifier des marqueurs des Tr1 tels que CD49b et LAG-3 et CD226.

Lors d'un «workshop» intitulé maladies métaboliques et diabète, un étudiant de Lehuen A., **Simoni Y** a présenté ses données sur le rôle des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) dans le diabète de type I (DT1). Les pDC sont des cellules présentatrices d'antigène produisant entre autre de l'IFN α , une cytokine pro-inflammatoire pouvant avoir un effet pathogène. Ils ont ainsi étudié le rôle des pDC dans le développement du DT1 en comparant différents modèles de souris ; le modèle NOD (Non Obèse Diabétique) devenant spontanément diabétique versus des souris C57BL/6 et Balb/C qui ne développent pas la maladie. Uniquement dans le modèle NOD, ils ont observé la présence de pDC productrice d'IFN α dans le pancréas chez des souris de 2 semaines. Ces données suggèrent que les pDC participeraient à l'induction du DT1. Dans le but de confirmer le rôle de ces cellules, ils ont démontré que les pDC productrices d'IFN α s'activent dans le pancréas via le TLR9. Ils supposent que la destruction précoce du pancréas serait responsable d'une augmentation de la présence d'ADN d'îlots, ce qui

activerait les pDC induisant le diabète. Pour confirmer cette hypothèse ils ont évalué le rôle de la déplétion des pDC sur l'incidence du diabète. Ainsi, la déplétion des pDC, chez les souris NOD, induit une diminution de la prolifération des lymphocytes T autoréactifs, et une prévention du diabète.

Pour conclure je remercie encore une fois l'Académie des Sciences et la SFI pour m'avoir permis d'assister à ce congrès. Bien que ce compte rendu ne soit point exhaustif, l'ECl 2012 a été un congrès très riche tant sur la qualité des présentations que sur les thèmes abordés.

Audrey Baeyens

UMR 7211

Hopital Pitié-Salpêtrière - Paris

audrey_baeyens@hotmail.fr

Le troisième congrès européen d'immunologie (ECl) a été organisé conjointement par les différentes sociétés nationales d'immunologie européennes et l'EFIS. Il s'est tenu à Glasgow (Ecosse) du 5 au 8 septembre et, grâce à la SFI et à l'Académie des Sciences, j'ai eu la chance de pouvoir y participer. Ce congrès européen fut très impressionnant, non pas parce qu'il s'est déroulé en Ecosse et que nous avons été épargnés par la pluie pendant ces quelques jours, mais surtout par la quantité et la qualité des travaux exposés, avec près de 6000 participants. Ce congrès fut extrêmement dense : 24 symposiums soit 96 conférences plénières réparties dans 4 grandes sections parallèles, 71 workshops composés chacun de 6 à 7 courtes communications orales et 1920 posters. Sans pouvoir évidemment vous résumer ici l'intégralité des conférences, j'essaierai de vous exposer quelques faits marquants et l'atmosphère générale de ce congrès.

D'un point de vue non scientifique, un des faits marquant de ce congrès concerne son organisation. En effet, vu la taille de ce type de congrès, la gestion des abstracts, des conférences, et autres posters peut devenir très rapidement compliquée pour les organisateurs et les participants. Cet ECl à Glasgow a été marqué par l'utilisation de divers supports numériques tels qu'un site web ou des applications avec moteur de recherche permettant immédiatement de retrouver une conférence, de trouver un plan du centre des congrès ou encore de retrouver un abstract ou un communiquant. En plus de l'aspect écologique (ce système a certainement permis d'économiser énormément de papier), ce système a réellement permis de mieux s'organiser et de mieux vivre ce congrès.

D'un point de vue scientifique, ce congrès impressionnait par la quantité d'excellents travaux présentés. Comme lors des autres ECl, une session entière été dédiée à l'immunité innée dont l'influence croissante s'observe à chaque ECl. Il était en effet difficile de passer outre ce large domaine de l'immunologie. Cet engouement pour l'immunité innée, probablement renforcé par le récent prix Nobel attribué à Jules Hoffman, s'est également retrouvé dans les autres sessions où il apparaît que les interactions entre l'immunité innée et

l'immunité adaptative sont impliquées dans de nombreux mécanismes régulateurs des réponses immunitaires ou physiologiques. Particulièrement intéressé par l'immunité innée, je vais vous exposer ici brièvement quelques conférences marquantes de ce congrès.

Shizuo Akira a ouvert la session «Immunité Innée» avec la présentation de ces derniers résultats sur les NET (*Neutrophiles Extracellular Trap*). Les NET sont des réseaux de molécules d'ADN sécrétés par les neutrophiles pour attraper physiquement les pathogènes. Dans sa présentation, Akira nous a détaillé une voie de régulation de ces structures. Ces NET peuvent contenir des α -defensines et des myeloperoxydases pour éliminer le pathogène. Dans le cadre de l'infection HIV, Akira a décrit que les neutrophiles pouvaient détecter le virus par les récepteurs TLR7 et TLR8. Cette stimulation de TLR7 et TLR8 conduit à la production de ROS au sein du neutrophile, favorisant ainsi des lésions de l'ADN et à la formation des NET. De plus, les DC infectées productrices d'IL-10 seraient capables d'inhiber cette formation de NET. Ces structures joueraient donc un rôle important dans les infections virales.

Bruno Lemaitre s'intéresse aux réponses immunitaires de la drosophile. Il a ainsi décrit que l'on pouvait observer deux types d'immunité face à un pathogène chez la drosophile : la résistance au pathogène conduisant à l'élimination de ce dernier et la tolérance ou l'endurance qui se traduit par la résistance au pathogène. Plus particulièrement, de nombreuses similitudes peuvent être établies entre l'intestin humain et celui de drosophile, avec une segmentation tissulaire, la présence de cellules souches et des capacités d'auto renouvellement. Ces similitudes se retrouvent aussi au niveau de l'immunité intestinale avec un rôle important des espèces réactives de l'oxygène et des peptides antimicrobiens qui peuvent être induits par des peptidoglycanes. Cependant, ces peptidoglycanes sont également présents sur les bactéries de la flore commensale. Bruno Lemaitre a alors montré que des mécanismes de tolérance sont retrouvés chez la drosophile, impliquant un rétrocontrôle négatif en fonction de la dose et de l'expression des récepteurs aux peptidoglycanes. Ces travaux ont permis



de montrer qu'en réponse à des micro-organismes non pathogènes, une forte réponse immunitaire était induite ainsi qu'une forte induction de la réparation tissulaire. En revanche, en présence de micro-organismes pathogènes, un blocage de la réparation tissulaire est observé. La réponse immunitaire est pourtant similaire en terme d'expression transcriptionnelle mais l'expression de certains gènes est bloquée au niveau traductionnel. Ainsi, le devenir de la réponse immunitaire repose sur la détection des PAMP et l'inhibition des capacités traductionnelles. La prise en compte de ces deux facteurs permet de développer le concept de «Pattern of Pathogenesis».

La présentation de **Caetano Reis e Sousa** a concerné les origines de l'inflammation stérile. Cette dernière peut être initiée par la reconnaissance de marqueurs de lésions tissulaires appelés *Damaged-Associated Molecular Patterns* (DAMP). La reconnaissance des DAMP par les cellules dendritiques joue un rôle important dans l'activation des réponses aux antigènes étrangers par les lymphocytes T dans les tumeurs ou des allogreffes par exemple. Beaucoup de DAMP sont des molécules intracellulaires qui sont libérées lors de dommages cellulaires, notamment après la nécrose. Reis E Sousa a décrit précédemment que DNGR-1 (CLEC9A, un C-Type Lectin Receptor (CLR)) est spécifiquement exprimé par les DC et reconnaît un DAMP non identifié qui est exposé par les cellules nécrotiques et est nécessaire pour l'activation des réponses cytotoxiques des cellules T contre les cellules mortes. Au cours de sa présentation Reis E Sousa est revenu sur ses récents travaux publiés dans *Cell* démontrant que le ligand de DNGR1 était fortement conservé au cours de l'évolution (de la levure à l'homme) et correspond à l'actine fibreuse du cytosquelette cellulaire. L'identification de la F-actine comme un ligand DNGR-1 suggère que l'exposition du cytosquelette est un signe universel de dommages cellulaires qui peut être ciblé par le système immunitaire inné pour induire les réponses immunitaires.

Les cellules NK étant une population immunitaire importante dans de nombreuses situations physiopathologiques, plusieurs communications étaient dédiées à ces cellules. Il est bien établi maintenant que l'activation des cellules NK repose

sur une balance entre l'engagement de récepteurs inhibiteurs et activateurs. Ainsi, une diminution des signaux inhibiteurs conduit à l'activation de ces cellules et inversement. **Eric Vivier** s'est intéressé aux conséquences de la perte de ces signaux inhibiteurs, qui devrait pousser ces cellules vers un état «super-activé». Or, les cellules NK issues de souris KO pour le CMH-I (puissant signal inhibiteur) ou de patients déficients sont «hypo-répondeurs». Le mécanisme moléculaire sous jacent à cette apparente contradiction repose sur le regroupement des récepteurs activateurs. En effet, l'équipe d'Eric Vivier a montré que les NK issues d'un hôte déficient pour le CMH-I présentaient le même niveau d'expression de récepteurs activateurs mais que ces récepteurs activateurs ne sont pas localisés de la même manière à la surface cellulaire. Les récepteurs activateurs seraient localisés dans des micro-domaines reliés à un réseau d'actine et c'est cette localisation particulière qui est déstabilisée en l'absence du signal inhibiteur. Ce remodelage de la localisation des récepteurs activateurs à la surface des NK permettrait aux cellules NK de s'adapter à leur environnement hyper activateur et de retrouver un seuil d'activation plus faible. Les cellules NK possèderaient donc une certaine plasticité qui conférerait aux cellules NK une capacité d'adaptation à l'environnement pour devenir tolérant. Eric Vivier est parti de cette constatation pour formuler une théorie qu'il développe en collaboration avec philosophe. Il propose une fusion de la «Théorie du Danger» et de la théorie du «Soi-Non Soi» vers une nouvelle théorie de la «Reconnaissance du Soi Dérégulé» où le système immunitaire serait éduqué pour reconnaître le non soi mais aussi le soi modifié et où le temps serait un facteur clef. Cette nouvelle théorie, présentée dès le premier jour du congrès, a d'ailleurs été reprise dans plusieurs autres présentations sur les cellules NK.

En ce qui concerne les voies de signalisation impliquées dans la biologie des cellules NK, **Veronika Sexl** a présenté ses travaux sur le rôle de la voie JAK-STAT. En particulier, elle a souligné le rôle important de cette voie de signalisation en réponse à diverses cytokines pour le développement et l'activité des cellules NK. Grâce à des modèles murins où différentes

molécules de la voie JAK-STAT sont spécifiquement invalidées dans les cellules NK (Souris NCR I Cre), Veronika Sexl a montré que STAT1, STAT3 et STAT5 sont particulièrement importants. Notamment, STAT1 et STAT3 sont impliqués dans la cytotoxicité et la sécrétion de cytokines médiées par les cellules NK. Par ailleurs, dans un modèle utilisant les cellules de mélanome murin B16, Veronika Sexl a montré que l'immunosurveillance exercée par les cellules NK est dépendante de la présence de STAT5. En particulier, l'invalidation de STAT5 bloque le développement des cellules NK dans la moelle osseuse mais n'affecte pas la fonction des lymphocytes T.

Plusieurs conférences ont également abordé le problème du rôle de l'inflammation dans les cancers. Parmi les différents travaux exposés, **Yinon Ben-Neriah** a présenté ses travaux sur le contrôle inflammatoire de la progression des cancers colorectaux. Dans sa présentation, Yinon Ben-Neriah a rappelé que la sénescence des cellules est un mécanisme induit par l'activation de p53 et qui bloque le développement du cancer colorectal (CRC) au stade adénome. Il apparaît que seulement 5% des cellules ayant activé leur programme de sénescence vont subir une mutation de p53 pour échapper à ce contrôle. Une des voies importantes impliquées est la voie Wnt/ β -Catenin. Il s'agit d'une des forces majeures dans le contrôle du renouvellement cellulaire de l'épithélium colique et est fréquemment mutée dans les CRC. En utilisant des souris déficientes pour la Casein Kinase I α (CKI α) (kinase importante de la voie Wnt) spécifiquement dans les cellules de l'épithélium colique, l'équipe de Ben-Neriah a montré que cet épithélium subissait une forte activation de la voie *DNA Damage Response* (DDR), une forte induction de sénescence (marquage β -Galactosidase) et une forte activation de p53 et p21. Ainsi, la suppression de cette kinase induit des voies de signalisation conduisant à l'élimination ou la sénescence de la cellule, constituant ainsi une barrière contre le développement tumoral. En revanche, lorsque ces souris sont croisées avec des souris déficientes pour p53, un fort développement tumoral est observé avec une évolution en carcinome atteinte en 10 jours ; ce qui fait de ce modèle un des plus agressifs. Il a alors été observé que

certaines gènes impliqués dans l'invasion sont induits par Wnt et réprimés par p53 (Prox1 et IFITM2/3). Ces gènes participeraient à l'activation du programme «*Senescence Inflammatory Response*» ou SIR qui, par la sécrétion de cytokines et chimiokines, permettraient de moduler l'infiltration immunitaire. Cette inflammation induite par la sénescence dans un environnement p53 déficient favorise l'invasion d'une manière dépendante d'un set de gènes activés lorsque CKI α et p53 sont mutés, appelé signature «PSIS» (*p53-suppressed invasiveness signature*). Enfin, cet effet est inhibé si on administre à ces souris un anti-inflammatoire non stéroïdien (Sulindac). Ce mécanisme pourrait expliquer l'effet bénéfique à long terme des anti-inflammatoires sur le développement tumoral.

Ce congrès fut riche pour l'immunité innée et nous avons pu assister à des conférences sur des organismes modèles très intéressants pour comprendre le rôle des réponses innées dans les processus physiologiques comme le zebrafish. Ainsi, il est tentant de rapprocher les travaux de Yinon Ben-Neriah à ceux de Yi Feng.

Yi Feng a présenté le modèle qu'il utilise pour mieux comprendre l'initiation tumorale. Pour cela, il utilise des zebrafish pour lesquels un marqueur fluorescent rouge est exprimé par les leucocytes. Ces zebrafish ont été croisés avec ceux surexprimant la protéine oncogénique RasV12-eGFP. En utilisant la transparence de ce poisson et par imagerie *in vivo*, il a ensuite étudié comment les premières cellules tumorales qui apparaissent dans un tissu sont contrôlées par les leucocytes. Il a ainsi pu montrer ces cellules tumorales induisent un recrutement rapide des macrophages et neutrophiles. Ces cellules inflammatoires vont alors favoriser le développement tumoral en exprimant les enzymes nécessaires à la synthèse de prostaglandines (PGE2). Ces PGE2 vont agir ensuite comme un signal de survie sur la cellule tumorale et favoriser son développement. Ce mécanisme de développement tumoral est bloqué par des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Pour conclure, je soulignerai le fait que les séances de posters étaient également riches d'informations (plus de 1900 posters !) et ont eu, à la vue des longues discussions animées entre les participants, un certain succès.

Ce fut un congrès particulièrement agréable malgré son nombre important de participants et riche en informations. Enfin, je tiens à remercier une nouvelle fois la Société Française d'Immunologie et l'Académie des Sciences qui m'ont alloué une aide financière me permettant de participer à ce congrès européen. Celui-ci fut très enrichissant puisqu'il a permis de mettre à jour mes connaissances dans de nombreux domaines de l'immunologie.

Julien Cherfils Vicini
CNRS UMR 7284 / Inserm U1081
/ UNS
Nice

jullen.cherfils@unice.fr

Le 3^{ème} congrès Européen d'Immunologie s'est tenu du 5 au 8 septembre 2012 au sein du Centre Ecossais d'Expositions et de Conférences, à Glasgow, au Royaume-Uni. Ce congrès a été organisé par la Fédération Européenne des Sociétés d'Immunologie (EFIS) et a réuni 24 Symposia et 72 ateliers. Il nous a offert une vue d'ensemble des plus récentes avancées dans de nombreux domaines de l'immunologie, en s'organisant autour de quatre grands thèmes : immunité innée, immunité adaptative, maladies du système immunitaire et immuno-interventions. J'ai résumé ci-dessous quelques-unes des conférences auxquelles j'ai assisté :

1. Anticorps monoclonaux.

Le congrès s'est ouvert sur une session consacrée aux anticorps thérapeutiques. Le **Dr A. Lanzavecchia** (Bellinzona, Suisse) a tout d'abord présenté ses travaux sur l'isolement d'anticorps monoclonaux humains dirigés contre des virus et contre la desmogleine, ainsi que sur l'évolution de la réponse humorale anti-virale chez l'homme. En utilisant une technique de culture cellulaire permettant de cribler individuellement un grand nombre de plasmocytes, son équipe a pu isoler un anticorps monoclonal humain reconnaissant l'hémagglutinine de 16 sous-types de virus de la grippe. Des études cristallographiques ont permis de démontrer que cet anticorps fixe un épitope conservé du sous-domaine F de l'hémagglutinine. Il neutralise les virus influenza A des groupes 1 et 2 et son transfert passif à des souris et des furets confère la résistance de ces animaux à une infection. A. Lanzavecchia a alors souligné l'intérêt de l'utilisation d'un tel anticorps neutralisant en cas d'infection (protection passive) et de son utilisation pour guider le design d'un nouveau vaccin, du fait de sa spécificité contre de nombreux sous-types viraux et de sa capacité neutralisante. Puis une étude très complète sur la diversification somatique d'anticorps produits chez des individus vaccinés contre le virus saisonnier de la grippe (contenant H1 et H3) a été discutée. Cette étude a montré que le mécanisme d'hypermutation mis en place chez ces individus au cours de la maturation de leur réponse anticorps conduit à l'apparition d'anticorps dont la spécificité est élargie, certains de ces anticorps devenant capables de se fixer également à l'hémagglutinine H5. Ces



travaux suggèrent que la définition des épitopes reconnus par de tels anticorps pourrait ouvrir la voie à la conception d'un vaccin également protecteur contre le virus hautement pathogène H5N1. Enfin, A. Lanzavecchia a présenté de nouveaux travaux portant sur les auto-anticorps anti-desmogleine isolés à partir de patients présentant un pemphigus. L'analyse des régions variables des anticorps isolés a mis en évidence une acquisition de la spécificité anti-desmogleine due à l'apparition de mutations somatiques dans des séquences germinales dépourvues d'activité contre cette molécule. Ainsi, l'apparition d'auto-anticorps dans cette pathologie serait due à la diversification d'un répertoire B initial faisant suite à une stimulation par des molécules exprimées par des agents infectieux et non par les desmogleines elles-mêmes.

Le **Prof. L. Chatenoud** (Paris, France) a ensuite discuté l'intérêt de l'utilisation d'anticorps anti-CD3 dans le traitement du diabète de type 1, une pathologie auto-immune conduisant à la destruction des cellules β des îlots de Langerhans, responsables de la production d'insuline, où les lymphocytes T jouent un rôle central. Son équipe a testé l'efficacité thérapeutique d'anticorps anti-CD3 dans le traitement du diabète de type 1 que développent les souris NOD, caractérisé par une infiltration massive de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ dans les îlots de Langerhans. Le traitement de ces animaux avec un anti-CD3 a permis d'obtenir une guérison complète (sûr?) des souris. Des expériences de transferts adoptifs de lymphocytes T régulateurs ont alors montré que ces cellules étaient responsables de la tolérance induite par le traitement avec l'anticorps anti-CD3. Ces lymphocytes T régulateurs ne sont pas affectés par le traitement par l'anticorps anti-CD3, contrairement aux autres lymphocytes T. L'induction de cette tolérance semble dépendre de la production de TGF β par des cellules présentatrices d'antigènes. Enfin, L. Chatenoud a rappelé que des essais cliniques ont montré un besoin en insuline significativement diminué à 18 mois chez des patients traités par un anticorps anti-CD3 et a souligné la nécessité de mieux comprendre les mécanismes d'action de ces anticorps pour en faire des outils thérapeutiques optimums.

2. Immunothérapie du cancer.

Cette session, consacrée aux traitements du cancer, s'est ouverte sur la conférence du **Dr. N. Haynes** (Melbourne, Australie) portant sur l'amélioration de l'efficacité des traitements par radiothérapie à l'aide d'anticorps. Un modèle murin de cancer du sein fondé sur l'injection de cellules de la lignée tumorale AT3 a montré l'efficacité thérapeutique de combinaisons d'anticorps agonistes (anti-CD137 ou anti-CD40) et antagoniste (anti-PD-L1). L'utilisation conjointe de la radiothérapie et de ces combinaisons d'anticorps a alors permis d'obtenir une rémission complète chez certains des animaux. Des expériences de réinjection tumorale ont permis de démontrer que ce type de traitement induit une réponse adaptative mémoire, les lymphocytes T CD8⁺ étant les acteurs majeurs de cette réponse. Enfin, l'utilisation de cellules tumorales exprimant l'ovalbumine a permis de démontrer que ces lymphocytes T CD8⁺ sont spécifiques. Cette étude mettant en lumière la relation complémentaire entre radiothérapie et traitement par anticorps ouvre de nouvelles perspectives cliniques pour les patients cancéreux.

Le **Dr. C. Devaud** (Melbourne, Australie) a présenté ses travaux sur l'efficacité d'un traitement par anticorps en fonction de la localisation tumorale. Avec ses collègues, elle a d'abord montré que des souris injectées par voie sous-cutanée avec des cellules de cancer du rein répondaient mieux en termes de croissance tumorale et de survie à un traitement par trithérapie (effectuée avec des anticorps anti-DR5, anti-CD40 et anti-CD137) que des souris ayant reçu une injection intra-rénale de ces mêmes cellules tumorales. C. Devaud a alors montré en analysant le micro-environnement tumoral que le pourcentage de macrophages est plus important dans les tumeurs rénales que dans les tumeurs sous-cutanées. De plus, une forte expression du récepteur CCR2 et une importante production d'interleukine 13 sont observées dans les tumeurs rénales. Ceci s'accompagne d'une concentration sérique élevée du ligand de CCR2, CCL2 (une chimiokine jouant un rôle chimio-attractant pour les monocytes), dans le sang des animaux porteurs de tumeurs rénales. Enfin, le blocage du CCL2 par un anticorps, administré aux animaux conjointement à la trithérapie, a permis une amélioration de la survie des souris

atteintes de tumeurs rénales.

3. Les cellules et leurs fonctions dans les tissus, dont l'immunité des muqueuses.

Le **Dr. N. Cerf-Bensussan** (Paris, France) a présenté une étude centrée sur le rôle de l'interleukine 15 (IL-15) dans l'inflammation intestinale aiguë. L'IL-15 est en effet produite notamment par les cellules de l'épithélium intestinal et sa surexpression chronique conduit à une inflammation intestinale. En utilisant un modèle murin d'infection orale par *Toxoplasma gondii*, un parasite intestinal induisant une inflammation aiguë et létale chez la souris, N. Cerf-Bensussan et ses collègues ont montré que des souris IL-15^{-/-} survivaient à cette infection du fait d'une inflammation très diminuée. Les animaux survivants présentent un défaut de recrutement de monocytes inflammatoires dans l'intestin. Ceci semble dû au fait que l'IL-15 et l'interleukine 18 induisent la sécrétion de la chimiokine CCL3 par les cellules NK NKp46⁺ NK1.1⁺, conduisant au recrutement des monocytes inflammatoires délétères, exprimant le récepteur CCR1. L'absence d'IL-15 chez les animaux IL-15^{-/-} bloque donc cette voie de recrutement. N. Cerf-Bensussan a alors conclu en suggérant que la manipulation de l'axe IL-15/CCL3 pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de la maladie de Crohn, où cet axe pourrait également jouer un rôle important.

4. Les vaccins du 21ème siècle.

Au cours de cette session dédiée au développement des nouveaux types de vaccins, le **Prof. C. Melief** (Leiden, Pays-Bas) a présenté ses travaux sur le développement d'un nouveau vaccin contre le papillomavirus humain (HPV). Il a tout d'abord souligné les difficultés rencontrées dans la mise au point de vaccins recombinants efficaces, fondés sur l'utilisation de cellules dendritiques ou d'ADN. L'une des hypothèses avancées pour rendre compte des faibles protections obtenues à ce jour, repose sur l'incapacité de présenter les peptides adéquats pour le recrutement d'une immunité adaptative efficace. C. Melief et son équipe ont donc d'abord analysé dans un modèle murin de tumeurs exprimant HPV16 l'efficacité de différents vaccins contre HPV-16 composé de peptides de différentes longueurs dérivés de protéines virales

(E6 et E7). Ils ont alors constaté que les peptides les plus longs conduisaient à une survie accrue des animaux, en particulier lorsque le vaccin comprenait un adjuvant activant les cellules dendritiques. Ces résultats ont conduit à un essai clinique chez des patientes présentant une néoplasie intra-épithéliale de la vulve. L'administration de ce vaccin a permis une rémission partielle ou complète à 12 mois chez 15 des 19 patientes. Cette réponse s'est accompagnée d'une production accrue d'IFN γ et d'une prolifération des lymphocytes T CD8 $^+$. C. Melief a conclu son exposé en suggérant que ce vaccin pourrait être donné non seulement à des patientes présentant des lésions pré-malignes causées par HPV16 mais aussi utilisé comme vaccin curatif chez des patient(e)s présentant des tumeurs malignes du col, de la vulve, anales et tête-et-cou.

En conclusion, ce congrès très riche a tenu ses promesses par des conférences plénières d'une grande qualité grâce à d'excellents orateurs, mais également des sessions courtes qui ont offert à de plus jeunes chercheurs l'opportunité de présenter leurs travaux devant un public international. Je tiens enfin à remercier la SFI et l'Académie des Sciences pour m'avoir soutenue financièrement en m'accordant une bourse de voyage.

Claire Deline

Equipe «Biotechnologie des anticorps»

Centre de Recherche des Cordeliers - Paris

claire.deline@gmail.com

Le 3 $^{\text{e}}$ congrès européen d'immunologie (ECI) s'est tenu à Glasgow (Ecosse) du 5 au 8 septembre 2012. Le congrès s'est organisé autour de quatre grands axes : «Immunité Innée», «Immunité Adaptative», «Les maladies du système immunitaire» et «Traitement Immunitaire». Pour chacun de ces axes, deux symposia de quatre présentations chacun étaient organisés le matin et deux workshops regroupant un nombre variable de présentations étaient organisés l'après midi. Environ 1900 posters étaient également présentés.

Mon champ de recherche m'a amené à assister à l'ensemble des symposia autour de l'Immunité adaptative. Dans la session «*Shaping Memory*», deux présentations m'ont particulièrement intéressé. **Eric Eldering** nous a présenté l'importance de la protéine Noxa comme régulateur du nombre de précurseurs mémoires formés durant l'infection aiguë. Dans l'activation immune chronique, l'absence de Noxa conduit à une accumulation de cellules «primed» qui peut déclencher une pathologie sévère. **Ton Schumacher** s'est lui posé la question de la reproductibilité de la réponse T CD8 $^+$ antigène spécifique. S'agit-il d'un contrôle au niveau de chaque cellule ou au niveau de la population? Via un système de code barre, la destinée de chaque cellule a pu être suivie. Et si la population T agit de façon prédictible, on observe un comportement des cellules T naïves en matière d'expansion et de différenciation hautement divergeant. La reproductibilité de la réponse CD8 $^+$ est donc réalisée au niveau multicellulaire.

Au cours de mon premier workshop «Lymphocyte signaling mechanisms», **Dr Robert Köchl** a présenté d'intéressants résultats sur la synapse T. Ils ont observé la nécessité absolue de Wnk1 pour le développement des lymphocytes qui suggère que la fonction de Wnk1 dans les cellules T peut aller au-delà du défaut d'adhérence/migration identifié dans les cellules T matures. Wnk1 est un régulateur négatif de l'adhésion dépendante de LFA-1 entre la cellule T et la cellule présentatrice d'antigène (CPA) qui se localise à la synapse immunologique. Sa déplétion conduit à une augmentation de l'activation de Rap1 et quant elle est réalisée aux stades précoces du développement des lymphocytes, les auteurs ont observé un

important blocage du développement au niveau du «preTCR checkpoint». Dans le talk suivant, le **Dr Peter Reichardt** s'est également intéressé à la synapse T - CPA en mesurant de façon simultanée la localisation de 25 molécules structurales et de signalisation via la méthode de multi-epitope ligand cartography (MELC) sur une période de 2 heures. Ensemble, ces données montrent le recrutement permanent de différentes protéines de signalisation à la synapse immunologique pendant 2 heures démontrant que le processus complexe de l'activation des lymphocytes T est réalisé par une adaptation moléculaire permanente de la synapse. La synapse T a été également abordée au cours de l'excellent symposium «*Physiology of adaptive responses*». **Philippe Bousso** a utilisé les techniques de microscopie bi photonique et de DISC (*dynamic in situ cytometry*) pour étudier le rôle de la dynamique cellulaire dans la régulation des réponses immunitaires. **Reinhold Förster** a, lui aussi, utilisé la microscopie bi photonique, pour visualiser des cellules infectées par un virus et des cellules T CD8 $^+$ effectrices et estimer le nombre de cellules tuées par jour soit un peu moins de 5 cellules infectées par jour par cellule T CD8 $^+$ spécifique. De plus, ces expériences ont montré qu'il faut au moins 2 contacts entre la cellule infectée et des CD8 $^+$ pour que la cellule soit tuée. Les contacts peuvent être simultanés ou consécutifs et avec une ou plusieurs CTL. Un peu plus tôt **Facundo Batista** nous avait également présenté de très beaux résultats de microscopie, cette fois dans les cellules B. Les méthodes de two-colour acquisition TIRFM (*total internal reflection fluorescence microscopy*) et l'utilisation de la microscopie multi-photon, lui ayant permis de suivre l'activation des lymphocytes B et le rôle du cytosquelette ainsi que de CD19 et CD81 dans cette activation.

Après P. Bousso et R. Forster, la session «*Physiology of adaptive responses*», a été conclu par **José Borghans** qui a traité des différences de maintenance du pool de cellules T naïves en périphérie chez l'homme et chez la souris. En particulier, alors que le pool de cellule T naïves chez la souris est maintenu quasi exclusivement par la production thymique, chez l'homme le pool de cellules T naïves est maintenu quasi exclusivement via la division des cellules T périphériques. Ces analyses n'ont pris en compte que ces deux



modes de production, excluant, pour l'analyse, la production extra thymique de cellules T naïves. Le **Dr Ana Patricia Silva** a étudié le rôle de la voie de signalisation NF-KB dans la maturation homéostatique des émigrants thymiques (RTE). La perte d'IKK1 et d'IKK2 dans les thymocytes révèle que la maturation des simples positives est dépendante de la voie de signalisation NF-KB. IKK1 et IKK2 agissent de façon redondante dans la maturation intra thymique. Au contraire IKK1 et IKK2 ont des expressions différentes au cours de l'expansion homéostatique périphérique des lymphocytes T. Son travail montre, en particulier, que la signalisation via IKK2 est cruciale pour l'induction de l'expression de l'IL7R sur les RTE. IKK2 aurait donc un rôle nouveau et spécifique dans la maturation homéostatique des RTE.

Si, au niveau symposium, j'ai assisté uniquement aux présentations sur l'immunité adaptative, j'ai profité des workshops pour élargir la diversité des présentations. J'ai ainsi pu assister au workshop de thérapie cellulaire et de transplantation pendant lesquelles ont eu lieu d'intéressantes présentations sur la maladie du greffon contre l'hôte (GvH). Le **Dr Kristina Doser** a montré que, chez la souris, la GvH diminuait la reconstitution B non seulement au niveau des organes lymphoïdes secondaires, mais déjà en affectant les cellules B immatures de la moelle osseuse, conduisant à une réduction significative des CLP (common lymphoid progenitor). **Michael Weber** a, lui, montré un rôle des cellules dendritiques CD11c⁺ non seulement pour le priming des cellules T, mais aussi pour contrer la réponse des cellules T dans la GvH. Enfin le **Dr. Gudrun Strauss** a montré qu'en inhibant les interactions entre CD95 et son ligand via APG101 (une protéine de fusion) on inhibe l'apoptose des cellules T médiée par cette voie sans affecter la prolifération et le développement des cellules T cytotoxiques allo antigènes-spécifiques. De nombreux posters abordaient également la question de la GvH. Le poster d'Erica Dander présentait la PTX3 comme potentiel bio marqueur de la GVH. Cette molécule est produite dans les sites d'inflammations et son niveau d'expression corrèle avec la gravité de la GVH. Les résultats présentés montrent une augmentation rapide de PTX3 chez les patients avec une GvH aiguë. Martin Vâth montre, dans son

poster, une régulation de la GvH aiguë par NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells). L'inactivation de NFATc1 et NFATc3 abouti à un développement de la GvH aiguë plus doux et plus lent qui serait due à une sécrétion altérée des cytokines de type Th1 telles que l'IFN γ , le TNF α , or l'IL-2. Le poster de Louis Pérol pose la question de l'utilisation thérapeutique de l'IL-2 pour booster les Treg *in vivo* et réduire la GvH. L'administration d'IL-2 à la souris donneuse résulte en une expansion dose dépendante des Treg dans la greffe mais n'a pas d'effet sur le développement de la GvH aiguë. L'administration d'IL-2 chez la souris receveuse ne permet pas de contrôler la GvH aiguë et au contraire l'augmentation des doses d'IL-2 accélère la mortalité des souris. L'IL-2 administré chez la souris receveuse active tous les sous types de cellules T et entraîne en particulier une importante augmentation de l'expression de CD25 sur les T CD4⁺ et CD8⁺ du donneur. L'auteur propose que ces cellules étant rendus plus répondeuses à IL-2, l'effet de l'IL2 perdrait de sa spécificité vis-à-vis des Treg.

J'ai, également, pu durant ce congrès également assister à l'assemblée générale de la Société Française d'Immunologie, assemblée pendant laquelle d'une part, je suis devenue officiellement membre de la SFI et d'autre part, j'ai assisté à la remise du prix Jacques Oudin à mon directeur de thèse et chef d'équipe le Pr. Antoine Toubert (ainsi qu'au Dr. Victor Appay).

Pour tout cela, je remercie la Société Française d'Immunologie et l'Académie des Sciences pour la bourse qu'elles m'ont attribuée me permettant d'assister à mon premier congrès international.

Salomé Glauzy

Inserm U940

Institut Universitaire Hématologie -
Hôpital Saint Louis, Paris

s.glauzy@gmail.com

Suite au succès des précédentes éditions à Paris (2006) et Berlin (2009), le 3ème congrès européen d'Immunologie (ECI) s'est tenu du 5 au 8 septembre 2012 au sein du Scottish Exhibition & Conference Centre (SECC) de Glasgow. L'organisation de ce congrès est le fruit d'une étroite coopération entre les différentes sociétés d'immunologie européenne regroupées sous l'égide de l'European Federation of Immunological Societies (EFIS). En temps que membre de l'EFIS, la Société Française d'Immunologie (SFI) s'est fortement impliquée dans l'organisation de ce congrès et a également assuré son rôle pédagogique en distribuant avec le soutien de l'Académie des Sciences plusieurs bourses pour des étudiants en thèse. C'est dans ce cadre que j'ai eu le privilège de participer à l'ECI 2012 où j'ai pu présenter un poster.

L'ECI 2012 a rassemblé plus de 5000 participants sous le thème «*A healthier future through research, education and innovation*». 24 symposia et 72 workshops ont couvert les quatre thématiques majeures de ce congrès : l'immunité innée, l'immunité adaptative, les maladies du système immunitaire et l'immuno-intervention. Compte tenu de la richesse du congrès j'ai choisi de résumer les conférences qui m'ont le plus marquée ainsi que celles portant sur ma thématique d'étude actuelle, à savoir l'immunologie anti-tumorale.

Dr. Federica Sallusto : «human T cell subsets in immunity, autoimmunity, and allergy»

Le congrès s'est ouvert sur une session dédiée à l'étude de la mémoire immunitaire. Le **Dr. Federica Sallusto** (Genève, Suisse) a présenté ses travaux sur les mécanismes de polarisation des LT CD4 Helper dans différents contextes infectieux.

Il est bien connu que la polarisation des LT CD4 Helper est définie par le profil de cytokines qu'ils sécrètent. Chez l'homme, l'équipe du **Dr. F. Sallusto** a démontré que le profil de polarisation des LT CD4 Helper était étroitement associé à l'expression de certains récepteurs de chimiokines (Th1/CXCR3⁺ ; Th2/CCR4⁺ ; Th17/CCR4⁺CCR6⁺ ; Th22/CCR10⁺, Tfh/CXCR5⁺). Grâce à ces profils de récepteurs, il est ainsi possible de déterminer la polarisation des LT par de simples marquages membranaires.

Prenant base sur cette découverte, l'équipe du **Dr. F. Sallusto** a développé une technique à haut débit permettant de trier les sous-populations de LT CD4 Helper (Th1, Th2, Th17, Th22), de les amplifier par stimulation polyclonale, puis de sélectionner les colonies répondant à certains agents infectieux. Cette méthode aboutit à l'obtention de véritables librairies cellulaires permettant de disséquer les caractéristiques fonctionnelles des LT spécifiques d'un pathogène donné.

Dans un travail récent publié dans *Nature*, l'équipe du Dr. F. Sallusto a utilisé cette approche pour comparer les caractéristiques des LT induits par deux bactéries, *Candida albicans* et *Staphylococcus aureus*. Aux premiers abords, les LT présentent des caractéristiques communes. En effet, la stimulation de LT naïfs par *Candida Albicans* comme *Staphylococcus aureus* se traduit par l'obtention d'une majorité de LT mémoires de type Th17. Cette polarisation s'explique par la sécrétion d'IL-6 et d'IL-23, deux cytokines pro-Th17, par les monocytes cultivés en présence de ces deux bactéries.

Cependant, l'équipe constate des différences fonctionnelles majeures en fonction de l'agent pathogène utilisé. Ainsi, les LT Th17 induits par *Candida Albicans* présentent un profil inflammatoire avec une sécrétion simultanée d'IL-17 et d'IFN γ . Au contraire, les LT Th17 induits par *Staphylococcus aureus* développent, après restimulation, un profil immunosuppresseur caractérisé par la production d'IL-10. Ces différences fonctionnelles sont directement liées au contexte infectieux. En effet, les monocytes cultivés en présence de *Candida Albicans* sécrètent une quantité significativement plus importante d'IL-1 β , comparativement à *Staphylococcus aureus*. L'équipe constate alors que l'IL-1 β joue deux rôles majeurs : 1°) en détournant les effets de l'IL-12, une cytokine pro-Th1 qui inhibe la polarisation Th17, 2°) en inhibant la production d'IL-10 par les LT Th17 mémoires.

Par cette nouvelle approche, l'équipe du Dr. F. Sallusto met ainsi en lumière l'importance de l'IL-1 β dans le mécanisme de polarisation de la voie Th17. Ces travaux qui aboutissent à l'identification de deux sous-populations distinctes de LT Th17, démontrent l'importance du contexte

infectieux dans l'étude du processus de différenciation des LT.

Dr. Caetano Reis E Sousa : «Immune recognition of cell death»

En étudiant les mécanismes permettant aux cellules dendritiques (DC) de reconnaître la mort cellulaire, l'équipe du **Dr. Reis E Sousa** (Londres, Angleterre) a identifié un nouveau récepteur, nommé DNCR-1 (aussi connu sous le nom de CLEC9A), appartenant à la famille des lectines de type C. Chez des souris C57BL/6, l'équipe du Dr. Reis E Sousa a démontré que ce récepteur était spécifiquement exprimé par deux sous-populations de DC : les DC CD8 α^+ résidant dans les tissus lymphoïdes, et les DC CD103 $^+$ CD11b $^-$ retrouvées dans les tissus non-lymphoïdes. L'équipe a également identifié leurs homologues chez l'homme, les DC BDCA3 $^+$. Ces trois sous-populations présentent de fortes homologues fonctionnelles avec notamment une forte capacité de cross-présentation antigénique.

Ces homologues fonctionnelles ont permis de mettre en lumière un rôle majeur de DNCR-1 dans le processus de présentation antigénique. En effet, un traitement par anticorps bloquant dirigés contre DNCR-1 induit une diminution significative des capacités de cross-présentation des DC. Dans un travail récent publié dans *the journal of clinical investigation*, l'équipe du Dr. Reis E Sousa démontre que DNCR-1 est une protéine cargo capable de prendre en charge des résidus nécrotiques pour les transporter vers des endosomes spécialisés dans le recyclage cellulaire. Ce processus permet de maintenir l'intégrité de l'information antigénique issue des débris cellulaires, favorisant ainsi le mécanisme de cross-présentation.

Le Dr. Reis E Sousa a achevé sa présentation en présentant des travaux récents publiés dans *Cell*. L'équipe a identifié l'actine fibreuse du cytosquelette cellulaire (F-actine) comme ligand de DNCR-1. Du fait de son rôle capital, la F-actine est caractérisé par une incroyable conservation au cours de l'évolution. Cette extrême conservation suggère que l'exposition du cytosquelette représente un signe universel des dommages cellulaires.

Dr. Nicole Haynes: «Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies.»

Le dialogue entre le système immunitaire et la tumeur est devenu un champ de recherche croissant. Ce concept peut paraître difficile à aborder car le système immunitaire possède un rôle double, en apparence paradoxal. L'inflammation constitue un facteur clé pour la promotion du cancer, tandis que l'immunosurveillance des cellules tumorales permet de prévenir ou de ralentir la progression des tumeurs. Une problématique actuelle consiste à évaluer le potentiel de certaines stratégies de traitement à induire une réponse immunitaire anti-tumorale. A ce titre, les effets immunogènes de certaines drogues de chimiothérapie ont été rapportés dans de nombreux travaux, et constituent un champ majeur d'investigation. Durant sa présentation, le **Dr. N. Haynes** (Melbourne, Australie) s'est intéressé au potentiel immunogène d'une autre stratégie de traitement, la radiothérapie.

Dans un modèle murin de cancer du sein, il a précédemment été démontré que l'injection d'anticorps monoclonaux visant à stimuler une réponse immunitaire adaptative anti-tumorale (α -CD137 et α -CD40) et à lever l'immunosuppression (α -PD1) aboutissait à de bonnes réponses thérapeutiques. En combinant cette approche à des doses de radiothérapies, le Dr. N. Haynes a obtenu des résultats impressionnants avec une rejection complète des tumeurs sur des souris Balb/C injectées avec la lignée tumorale AT-3. La présence de lymphocytes T CD8 s'avère essentielle pour parvenir à cet effet. En effet, après radiothérapie, le Dr. N. Haynes a identifié la présence de LT CD8 PD-1 $^+$ CD137 $^+$ au sein du microenvironnement tumoral. Cette sous-population présente un haut degré de fonctionnalité, avec notamment la sécrétion de granzyme B, d'IFN γ et un fort potentiel de prolifération. Ces résultats mettent ainsi en valeur un rôle potentiel de la radiothérapie dans la promotion d'une réponse immunitaire protectrice contre la tumeur.

Dr. Christel Devaud «The tumour microenvironment can vary with the anatomical site and can affect the response to therapy»

Le **Dr. C. Devaud** (Melbourne, Australie) a étudié l'influence de l'organe d'émergence d'une tumeur dans le développement du microenvironnement immunitaire tumoral.



En testant une tri-thérapie basée sur l'injection d'anticorps monoclonaux α -DR5, α -CD40 et α -CD137, le Dr. C. Devaud a ainsi démontré qu'une même lignée de tumeur du rein peut présenter des sensibilités différentes au traitement selon le site d'injection. Alors que les tumeurs injectées par voie sous-cutanée sont éradiquées, les tumeurs injectées dans le rein présentent une résistance accrue à la thérapie. Ces effets distincts sont le reflet de différences majeures dans les caractéristiques du microenvironnement immunitaire des tumeurs. Dans les tumeurs rénales, le Dr. C. Devaud observe une infiltration accrue de macrophages de type M2 et une augmentation significative de l'expression de gènes de la voie Th2 comparativement aux tumeurs sous-cutanées. Le blocage de la chimiokine CCL2 (spécialisée dans le recrutement des macrophages) et de l'IL-13 permet cependant d'améliorer significativement l'effet de la thérapie sur les tumeurs rénales. Ces travaux mettent en valeur l'importance de l'organe d'émergence dans la «sculpture» du microenvironnement tumoral et sa sensibilité aux protocoles d'immunothérapies.

Dr. Nadine Cerf-Bensussan : «Gut NKP46⁺ lymphoid cells control the recruitment of inflammatory monocytes»

L'interleukine 15 est une cytokine pleiotropique impliquée dans de nombreuses fonctions. Elle possède un rôle majeur au cours de la réponse immunitaire, en favorisant notamment la différenciation des LT CD8. Cette cytokine est également impliquée dans de nombreuses pathologies inflammatoires ou auto-immunes, tels que les maladies de Crohn ou cœliaque.

L'équipe du Dr. N. Cerf-Bensussan (Paris, France) s'est intéressée au rôle de l'interleukine 15 dans la promotion de l'inflammation intestinale aiguë. L'équipe a développé un modèle de souris C57B/6 infecté par *Toxoplasma Gondii*. L'infection par ce parasite déclenche une réponse immunitaire efficace mais excessive aboutissant à une inflammation aiguë et létale au niveau de l'ileum. Chez des souris IL-15^{-/-}, l'infection par *Toxoplasma Gondii* se traduit par un recrutement similaire de lymphocytes intra-épithéliaux mais une diminution significative de l'inflammation permettant la

survie des souris. Cette diminution de l'inflammation semble liée à un recrutement plus faible de monocytes inflammatoires, caractérisés par leurs capacités à sécréter de fortes quantités d'IL-1 β , d'IL-6 et de TNF α . Ce défaut de recrutement des monocytes serait dû à une diminution de la sécrétion de la chimiokine CCL3 par les cellules NK Nkp46⁺ NK1.1⁺. En effet, l'équipe du Dr. N. Cerf-Bensussan démontre que l'IL-15 est nécessaire au développement des cellules NK de la lamina propria, tandis que l'IL-18 s'avère clé pour induire la sécrétion de CCL3.

Ces résultats suggèrent donc un rôle majeur de l'IL15 dans le recrutement des monocytes inflammatoires via une activation indirecte des cellules NK. L'équipe identifie le couple CCR1/CCL3 comme une cible thérapeutique nouvelle et prometteuse pour le traitement de la maladie de Crohn.

Ce congrès abordait un large panel de thèmes en immunologie fondamentale et appliquée également illustré par la très grande richesse des sessions poster. Je remercie vivement la SFI et l'Académie des Sciences de m'avoir permis d'y participer.

Jérémy Goc
UMRS 872
Centre de Recherche des Cordeliers - Paris

jeremy.goc@crc.jussieu.fr

Le troisième Congrès Européen d'Immunologie ECI a eu lieu du 5 au 8 septembre 2012 à Glasgow, Écosse. Sous l'égide de la Fédération Européenne des Sociétés d'Immunologie (EFIS), ce congrès organisé par la Société Britannique d'Immunologie (BSI) et présidé par le Pr. Foo Liew, a eu pour thème «Un avenir plus sain à travers la recherche, l'éducation et l'innovation».

Il a regroupé plus de 3500 participants, 24 symposia et 72 workshops. Environ 2000 posters ont été affichés pendant toute la période du congrès. Les orateurs de partout dans le monde ont présenté les dernières avancées scientifiques en matière d'immunologie fondamentale et appliquée. Les interventions ont reposé sur 4 axes différents : L'Immunité Innée, L'Immunité Adaptive, Les Maladies du Système Immunitaire et les Interventions Immunitaires.

Le congrès s'est ouvert par une intervention de Sir Martin Evans, prix Nobel de Médecine 2007, l'initiateur de la révolution des cellules souches embryonnaires (ESC). Sir Evans a partagé avec l'assistance l'histoire de sa découverte depuis l'isolement des premiers embryoblastes de la souris en 1981, à travers l'établissement des souris chimériques et knock-out (KO), jusqu'à l'utilisation des cellules souches pluripotentes induites (iPS) par l'équipe de Jaenisch dans le traitement de la drépanocytose. Il a conclu en soulignant l'intérêt des ESC en immunologie d'un point de vue fondamental par la compréhension des rôles des gènes régulant la réponse immunitaire via les souris KO, et d'un point de vue appliqué en mettant en avant le rôle potentiel de ces cellules dans les différents type d'auto-transplantation et la régénération tissulaire.

Immunité Innée

Spécialement intéressée par la réponse innée, j'ai pu assister à un nombre important des présentations qui ont couvert tous les acteurs dans cette réponse.

Le premier aspect de la reconnaissance du soi dérégulé par les cellules dendritiques DC a été abordé par Caetano Reis e Sousa (Londres, UK) qui a parlé du récepteur DNGR-1, une lectine de type C aussi appelée CLEC9A et exprimée par les cellules

dendritiques CD8a⁺ chez la souris et leurs équivalents chez l'homme. DNGR-1 reconnaît la F-actine produite par les cellules endommagées. Dans ce cas, la F-actine présente un damage-associated molecular pattern (DAMP) hautement conservé à travers les espèces. Cette reconnaissance favorise la présentation croisée aux cellules T CD8⁺ en réorientant le recyclage des compartiments endosomaux. **Caterina Vizzardelli** (Vienna, Autriche) a montré un rôle régulateur des DC affectant les cellules T, via la sécrétion de Lipocaline 2 (Lcn2) à la phase tardive de leur différenciation. L'induction de l'apoptose dans les cellules T a été réduite dans les co-cultures *in vitro* des Lcn2^{-/-}DC/T par rapport aux co-cultures Lcn2^{wt/wt}DC/T.

Les lymphocytes Natural Killer (NK) ont bien eu leur part des présentations. **Eric Vivier** (Marseille, France) a passé en revue quelques points principaux dans le développement des cellules NK, leur éducation par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et l'obtention du répertoire de leurs récepteurs régulateurs. Il a présenté les résultats d'approches en génétique inverse qui ont permis à son équipe d'identifier une mutation dans le gène Ncr1. Les souris qui ont cette mutation montrent une diminution à la surface des cellules NK du récepteur activateur NKp46 encodé par Ncr1. Paradoxalement cette diminution augmente la réactivité des cellules NK. E. Vivier suggère donc une théorie basée sur la discontinuité du développement où le temps a une importance. Selon cette théorie un même événement (l'absence ou la présence d'un gène, la rencontre d'un virus...etc.) peut avoir des effets inverses sur le développement des cellules NK selon le moment de son occurrence. **Alessandro Moretta** (Gênes, Italie) nous a parlé du développement des cellules NK après une greffe de sang de cordon ombilical. Les résultats de son équipe montrent que dans un groupe de patients, une fraction importante des cellules NK exprime un phénotype mature caractérisé par la signature KIR⁺ NKG2A⁻ 3-6 mois après la transplantation. Chez d'autres patients, la majorité des cellules NK maintient un phénotype immature, même après 12 mois. L'observation que la maturation plus rapide des cellules NK avec l'expansion des cellules NKG2C⁺ est limitée aux patients qui ont une réactivation du cytomégalovirus CMV

suggère un rôle possible pour le CMV dans la promotion du développement des cellules NK. Dans un deuxième temps A. Moretta a centré son propos sur l'importance des interactions entre les NK et les autres cellules sanguines notamment les macrophages. Dans cette partie des résultats, le traitement *in vitro* par M-CSF a induit l'expression d'une forme liée à la membrane de l'IL-18 (mIL-18) dans une sous-population (30-40%) des monocytes du sang périphérique humain qui se différencie vers des macrophages (type MO ou M2). La stimulation par LPS des macrophages induit la libération de mIL-18, probablement médiée par l'activation des protéases cellulaires. La forme soluble de l'IL-18, à son tour, induit dans les cellules NK autologues une augmentation de l'expression de CCR7 et la production de quantités importantes d'IFN γ . **Vivien Beziat** (Stockholm, Suède) a aussi discuté l'effet de l'infection au CMV sur le répertoire KIR des cellules NK. Le phénotypage KIR à haute résolution de 204 donneurs sains lui a permis d'analyser simultanément l'expression de 7 KIRs (activateurs ou inhibiteurs) avec les marqueurs de différenciation NKG2A, NKG2C et CD57 sur les cellules NK. Les analyses des résultats mettent en évidence chez les individus infectés par le CMV de déviations dans les modèles d'expression des KIR vers des fréquences qui pourraient être classées comme des valeurs aberrantes statistiquement. Les populations montrant ces fréquences sont majoritairement des populations NKG2C⁺, mais aussi des populations NKG2C⁻ mais positives pour un KIR activateur reconnaissant le HLA du Soi. **Philippe Lang** (Toronto, Canada) a décrit une nouvelle fonction des cellules NK : une fonction régulatrice. Les souris déficientes pour les NK et exposées au virus de la chorioméningite lymphocytaire montrent une plus forte réponse T spécifique pour le virus. La déplétion NK chez les souris de type sauvage augmente la réponse T. L'équipe de **Veronika Sexl** (Vienne, Autriche) a utilisé une approche moléculaire pour étudier les NK. L'utilisation d'une lignée de souris transgéniques STAT1^{fllox/fllox} ou STAT5^{fllox/fllox} exprimant la recombinase Cre sous le contrôle du promoteur de Ncr1 (NKp46) spécifiquement activé dans les cellules NK, a permis de supprimer STAT1 et STAT5 spécifiquement dans le compartiment des cellules NK. Les souris STAT5^{-/-} sont en grande partie dépourvues de cellules NK dans les

organes lymphoïdes périphériques. Dans la moelle osseuse, la maturation des NK est abrogée à l'étape des précurseurs NK. Et la réponse anti-tumorale médiée par les NK contre les cellules de mélanome B16F10 est compromise. Les résultats préliminaires pour STAT1 montrent un rôle double, car STAT1 est déjà décrit comme étant important pour l'expression des CMH-I sur les cellules leucémiques ce qui aurait pour résultat d'induire une résistance aux cellules NK. Dans le même temps la présence de STAT1 dans les NK conduit à une diminution de leur capacité cytotoxique.

Marco Cassatella (Vérone, Italie) a exposé le rôle mal apprécié mais important des neutrophiles dans l'orchestration des réponses immunitaires. En produisant un nombre important de cytokines, les neutrophiles interagissent avec la quasi-totalité des globules blancs. Ainsi les neutrophiles cultivés en présence d'IFN γ et de LPS produisent les chimiokines CCL2 et CCL20, les ligands connus de CCR2 et CCR6 exprimés sur les Th17. Réciproquement l'IL-17 et CXCL8 produits par les Th17 induisent le recrutement des neutrophiles. De façon similaire, les neutrophiles augmentent la production de l'IFN γ par les cellules NK par un effet direct via ICAM3 et CD11a/CD18 et indirect en favorisant les interactions entre les NK et les DC.

Immunité adaptative

Les présentations qui m'ont marquée ont traité des mécanismes de signalisation et de régulation immunitaire. **Robert Köchl** (Londres, UK) après avoir dépisté le rôle de 719 différentes kinases par siRNA, a identifié Wnk1 kinase comme un régulateur négatif de l'adhérence dépendant de LFA1. **Peter Reichardt** (Magdeburg, Allemagne) a fait la démonstration de l'utilisation d'une nouvelle technique dans l'étude de la synapse immunologique (SI) : la cartographie multi-épitope des ligands (MELC). Celle-ci a permis d'observer le recrutement de différentes protéines de signalisation (ex ; phospho(p) ZAP70, pSLP76, pCD3 ζ et pLAT) à la SI pendant 2 heures démontrant que le processus complexe de l'activation des lymphocytes T nécessite une adaptation moléculaire permanente. **Helga Schneider** (Cambridge, UK) nous a rapporté ses travaux sur le rôle des adaptateurs : T cell receptor (TCR)-



interacting molecule (TRIM) et linker for activation of X cell (LAX), un membre de la famille TRAP, dans l'expression de surface du récepteur CTL-4 sur les lymphocytes T. Les deux protéines, TRIM et LAX, se lient, co-localisent et transportent TLR-4 du réseau trans-Golgi à la surface. Pour LAX ce rôle est médié par la liaison à Rab8. **Sébastien Amigorena** (Paris, France) a rapporté ses résultats sur la suppression exercée par les lymphocytes T régulateurs (Treg) au cours du priming des réponses des lymphocytes T aux antigènes infectieux, notamment dans le cas de l'infection par *Listeria monocytogenes*. Il montre qu'en absence de Treg, l'affinité relative des T CD8⁺ pour le complexe CMH/peptide au cours d'une réponse immunitaire est plus faible. L'hypothèse est que les Treg inhibent le priming des lymphocytes T de faible affinité via la réduction de la production de chimiokines (CCL3, CCL4 et CCL5 particulièrement) par les DC présentatrices de l'antigène. La production de ces chimiokines permet normalement à la DC de stabiliser l'interaction avec le lymphocyte T. En leur absence, l'interaction DC/lymphocyte T de faible affinité n'est plus productive et ne conduit donc pas à l'activation du clone lymphocytaire. Le résultat de ce mécanisme serait de privilégier le priming de lymphocytes T de haute affinité pour le complexe CMH/peptide. **Shimon Sakaguchi** (Osaka, Japon) a présenté ses résultats dans la recherche d'une signature épigénétique des Treg. L'induction de l'expression de FoxP3 dans des lymphocytes T conventionnels (Tconv) n'a pas été suffisante pour développer des Treg complètement fonctionnels. Les études épigénétiques ont montré des profils de méthylation spécifiques aux Treg par rapport aux Tconv. L'induction de ces profils chez les Tconv a donné des Treg plus fonctionnels que ceux produits via l'induction de FoxP3. Ils sont plus stables et leur développement est préservé. Cependant, l'obtention de Treg complètement fonctionnels nécessite à la fois une signature hypométhylée et l'expression de FoxP3.

Du laboratoire au chevet du patient

Une grande partie du congrès a été réservée aux applications cliniques. Les présentations ont couvert les différents types de l'immunodéficience, des maladies auto-immunes, des maladies infectieuses et des cancers.

Lucienne Chatenoud (Paris, France) a abordé l'utilisation des anticorps anti-CD3 dans le traitement du diabète type 1. Elle a exposé les avantages et les inconvénients de ce type de traitement immunosuppresseur. **Melero Ignacio** (Pampelune, Espagne) a rapporté les résultats d'une étude clinique bloquant CTL-4 par Tremelimumab® chez 21 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (HCC) et infectés par le virus de l'hépatite C (HCV). Le Tremelimumab® a été bien toléré et a montré un effet antitumoral contre le HCC. Le taux de réponse partielle était de 17,6% et le taux de contrôle de la maladie était de 76,4%. Un effet antiviral contre l'infection chronique par le VHC a aussi été observée par une baisse significative de la charge virale (médiane 3,78.10⁵ UI / ml au jour 0 vs 1,69.10³ UI / ml au jour 210, p = 0,017). Ceci justifie des recherches plus poussées.

Enfin, je voudrais clore ce rapport en présentant mes sincères remerciements à la Société Française d'Immunologie et l'Académie des Sciences qui m'ont alloué une aide financière me permettant de participer à ce congrès international. Celui-ci fut très enrichissant puisqu'il m'a permis de présenter par un poster mon travail de thèse, effectué au sein du laboratoire d'Immunologie à l'UMR 940 de l'Inserm, et de faire le point sur les connaissances actuelles concernant le monde de l'immunologie.

Zena Khaznadar
Inserm U940
Institut Universitaire Hématologie -
Hôpital Saint Louis
Paris

Zena.khaznadar@inserm.fr

Le troisième congrès européen d'immunologie s'est déroulé du 5 au 8 septembre 2012 à Glasgow (Ecosse). Cette édition a réuni environ 4000 scientifiques du monde entier. Plus de 500 chercheurs ont eu l'occasion de présenter leurs travaux sous forme de conférence et plus de 1900 posters ont été exposés. Grâce à la bourse octroyée par la SFI et l'Académie des Sciences, j'ai moi-même pu me rendre à ce congrès et exposer mon travail lors des sessions poster.

L'ouverture du congrès a été marquée par un exposé de Sir Mickael Evans, prix Nobel de Médecine en 2007, sur ses travaux sur les cellules souches embryonnaires.

Il est impossible de résumer l'ensemble des travaux qui ont été présentés lors de ce congrès qui a été très riche en informations. C'est pourquoi je vais uniquement mettre l'accent sur quelques présentations que j'ai trouvé particulièrement intéressantes ou innovantes.

Etude des synapses immunologiques

Le professeur **Gillian Griffiths** de l'Université de Cambridge nous a présenté son travail sur l'étude de cellules T cytotoxiques et sur leur capacité à détruire les cellules infectées ou cancéreuses. Elle nous a notamment expliqué, films à l'appui, les mécanismes du fonctionnement d'une synapse immunologique. Lors de la mise en place d'une synapse immunologique, les récepteurs de surface se réorganisent et la reconnaissance du TLR entraîne une polarisation de la cellule T cytotoxique (CTL). L'élimination de la cellule cible est alors très rapide et efficace. La CTL agit de manière précise grâce au déplacement de son centrosome à la membrane. Des changements dans l'organisation des microtubules d'actine avec notamment une accumulation à la surface de la cellule permettent la translocation du centrosome, le docking de la CTL sur sa cellule cible puis le largage des différents effecteurs via le sillon de sécrétion (*secretory cleft*) afin de détruire la cellule cible.

Par ailleurs, il a été montré que dans le cas de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, les patients se trouvent dans un état d'hyperinflammation sévère mais aucune des cellules infectées n'est éliminée. On trouve un défaut dans le gène de la perforine mais aussi un dysfonctionnement dans la polarisation

du centrosome, ce qui entraîne une inefficacité des CTL. La migration du centrosome est donc une étape nécessaire pour une réponse cellulaire cytotoxique efficace.

Les synapses immunologiques ont aussi été étudiées dans le cadre de l'immunodéficiência combinée sévère avec la mutation de ZAP70. ZAP70 est une protéine clé dans la signalisation du TCR. Lorsqu'il y a cette mutation, les CTL sont incapables de tuer les cellules cibles. On peut constater un changement dans la configuration de la synapse immunologique. La synapse est comme bloquée dans son état initial ce qui empêche la formation du sillon où doivent être sécrétés les éléments nécessaires à l'élimination de la cellule cible.

Etude d'un nouveau marqueur des cellules dendritiques

Lors d'un workshop sur le développement de vaccins, **Evelyn Hartung** de l'Institut Robert Koch à Berlin nous a exposé ses travaux sur l'étude d'un nouveau marqueur de cellules dendritiques spécialisées pour la présentation croisée des antigènes. Le marqueur XCR1 est exprimé exclusivement sur les cellules dendritiques spléniques CD8⁺ ou double négatives (CD4⁻, CD8⁻). Ce marqueur existe aussi bien dans le modèle murin que chez l'homme.

Il a été montré que les cellules dendritiques, CD8⁺ ou CD8⁻, qui expriment le récepteur XCR1 sont plus efficaces pour la présentation croisée que celles qui ne l'expriment pas et ce, que l'antigène soit soluble ou porté par une autre cellule.

Le but est de cibler les cellules dendritiques les plus efficaces pour la présentation croisée en ciblant le récepteur XCR1. L'unique ligand de ce récepteur connu à ce jour est une chimiokine, XCL1. Le laboratoire a également développé un anticorps monoclonal contre la forme murine de XCR1. Des tests de ciblage des DC professionnelles pour la présentation croisée à l'aide du récepteur XCR1 ont été effectués. Le modèle utilisé est une lignée cellulaire tumorale qui exprime l'ovalbumine sans la sécréter. Les résultats ont montré une amélioration de la présentation croisée de l'ovalbumine d'un facteur 50 lors du ciblage par le ligand XCR1 et d'un facteur 250 lors du ciblage par l'anticorps monoclonal. Par

ailleurs, le ciblage de XCR1 a été utilisé dans une stratégie de vaccination anti-tumorale chez la souris et a montré des résultats encourageants.

Single-cell mass spectroscopy : un nouvel outil pour l'étude des cellules du système immunitaire

L'exposé du **Pr. Garry Nolan** de l'Université de Stanford (USA) était basé sur une méthode d'analyse innovante : le CyTOF. Il s'agit d'un système de cytométrie en flux couplé à un spectromètre de masse.

A l'heure actuelle, cet appareil est utilisable pour 45 paramètres. Le principe est le suivant. Les anticorps d'intérêt sont tout d'abord marqués avec des métaux de la famille des lanthanides pour permettre l'analyse. Ce marquage présente l'intérêt de ne pas être limité en nombre de paramètres comme on peut rapidement l'être avec la fluorescence à cause de la superposition des spectres des différents marqueurs fluorescents. En effet, avec le marquage aux lanthanides, on peut analyser jusqu'à 100 paramètres en même temps.

Grâce aux données obtenues par le laboratoire du Dr. Nolan, ils ont pu construire des arbres «like near like» basés sur les similitudes entre les cellules. Toutes les cellules du système immunitaire sont représentées sur cet arbre. Lorsqu'un cancer touche ces cellules, l'arbre est déformé. On voit très clairement certaines populations de cellules qui sont surreprésentées. Cet outil pourrait se révéler très intéressant dans un contexte diagnostique grâce à l'élaboration d'une cartographie de référence du système immunitaire. Le CyTOF pourrait également s'avérer utile dans une démarche de suivi du traitement. Il serait en effet possible de suivre l'évolution des populations surreprésentées.

D'un point de vue plus fondamental, le CyTOF est un outil très puissant pour caractériser les cellules du système immunitaire. Il pourra probablement permettre de différencier les différentes sous-classes des cellules du système immunitaire et pourra donc nous aider à porter un regard plus clair sur les acteurs de la réponse immunitaire.

Le contrôle génétique et épigénétique du développement des cellules T régulatrices

Le **Dr. Shimon Sakaguchi** de l'Université d'Osaka (Japon) nous a

fait un exposé de ses résultats sur le contrôle génétique et épigénétique du développement des cellules T régulatrices (Tregs). On sait aujourd'hui que le facteur de transcription Foxp3 joue un rôle crucial dans le développement des Tregs. Seulement, l'expression de Foxp3 est nécessaire mais pas suffisante pour octroyer aux Tregs leur phénotype et leur fonction. En effet, l'expression ectopique de Foxp3 par des cellules T conventionnelles ne permet pas d'induire un phénotype et une fonction de Tregs. L'expression de CD25, de CTLA4 et de GLTR est assurée mais pas celle de Eos et Helios.

L'équipe du Dr Sakaguchi a montré qu'en plus de l'expression de Foxp3, les Tregs possèdent un modèle épigénétique spécifique. En effet, les Tregs possèdent des régions CpG hypométhylées. Afin de savoir s'il y a un lien entre l'expression de Foxp3 et l'hypométhylation constatée, des Tregs qui n'expriment pas Foxp3 ont été analysés. Ces derniers présentent toujours une hypométhylation. Ceci signifie que l'expression de Foxp3 n'induit pas l'hypométhylation. L'hypométhylation est nécessaire pour la stabilité du phénotype des Tregs.

L'expression de Foxp3 et l'hypométhylation des CgG sont deux composantes parallèles et indépendantes qui sont nécessaires lors du développement des Tregs. Elles sont toutes les deux provoquées par la stimulation des TCR. Cependant, le mode d'action n'est pas le même. En effet, la composante épigénétique est influencée par la durée du gradient provoqué par la stimulation du TCR tandis que la composante expression de Foxp3 est influencée par l'intensité de ce gradient.

En conclusion, comme essayé de le montrer ce bref résumé, la troisième édition du congrès européen d'immunologie a été très riche en nouvelles découvertes scientifiques. Nous avons pu assister à de nombreuses conférences de qualité. Je tiens à remercier la Société Française d'Immunologie et l'Académie des Sciences de m'avoir soutenue financièrement pour me rendre à ce congrès.

Delphine Knittel

CEA de Saclay
DSV/iBiTec-S/SPI/LIAS
Gif sur Yvette

delphine.matz@cea.fr

Le troisième congrès européen d'immunologie (ECI) auquel j'ai eu l'opportunité de participer avec l'aide de la bourse attribuée par la SFI, s'est déroulé à Glasgow du 5 au 8 septembre 2012. Durant ce congrès, 24 conférences plénières et 72 conférences courtes ont été présentées couvrant tous les aspects de l'immunologie fondamentale et clinique. Ces conférences ont été regroupées en 4 axes : l'immunité innée, l'immunité adaptative, les maladies du système immunitaire et l'immuno-intervention. Ce résumé décrit quelques présentations qui m'ont particulièrement intéressé portant sur l'immunothérapie et l'activation des cellules T $\gamma\delta$ et NK.

Dans la thématique de l'«immunité innée», le **Pr E. Vivier** (Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, France) nous a exposé l'implication des cellules NK dans l'élimination des cellules stressées, transformées ou infectées, ainsi que le rôle de ces cellules NK dans la modulation de la réponse immunitaire adaptative. Durant cette conférence, il a également introduit la théorie de la discontinuité, où la réponse immunitaire est déclenchée par un antigène qui diffère qualitativement et/ou quantitativement des conditions homéostatiques. Cette théorie prend ainsi en compte la dimension de l'espace-temps, dans le déclenchement d'une réponse immune. Le **Dr J. Déchanet-Merville** (UMR CNRS 5164, Université de Bordeaux 2, France) nous ensuite présenté les travaux de son laboratoire portant sur l'identification de ligand de TCR $\gamma\delta$ humain. Différents TCR $\gamma\delta$ ont été isolés à partir de clones lymphocytaires T $\gamma\delta$ issus de patients transplantés ayant fait une infection au Cytomégalovirus Humain. Par diverses approches biochimiques et cellulaires, trois ligands ont été identifiés : l'EPCR, l'EphA2 ou HLA-B/C qui interagissent spécifiquement avec le TCRV γ 4V δ 5, TCRV γ 9V δ 1 ou le TCRV γ 9V δ 3, respectivement. Deux sessions courtes présentées par le **Dr T. Bachelet**, ont permis de préciser ces résultats mais aussi de définir le rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$ non V δ 2 dans le cadre de la transplantation. Dans la session «cellules NKT et lymphocytes T $\gamma\delta$ », le **Dr M. Bonneville** (INSERM U892, Université de Nantes, France) nous a présenté les travaux récents de son laboratoire portant sur l'activation des lymphocytes T V γ 9V δ 2 humains. Les

cellules TV γ 9V δ 2 humaines sont activées les phosphoantigènes microbiens ou mammifères (dont les principaux sont l'IPP et l'HMBPP), cependant les mécanismes conduisant à l'activation des cellules T V γ 9V δ 2 par ces antigènes sont méconnus. L'équipe du Dr Bonneville propose un modèle d'activation mettant en jeu la Butyrophiline-3 exprimée à la surface de cellule cible. En effet, les résultats indiquent que des anticorps dirigés contre la BTN3A initient ou abrogent l'activation des lymphocytes T V γ 9V δ 2 par un mécanisme dépendant de la présence du TCRV γ 9V δ 2. L'implication du domaine intracellulaire de la BTN3A ainsi qu'un lien de causalité entre l'accumulation intracellulaire des phosphoantigènes et la diminution de la mobilité BTN3A1 ont également été mis en évidence dans cette étude. L'équipe du Dr M. Bonneville suppose donc le phosphoantigène accumulé dans le cytosol interagit avec le domaine intracellulaire de la BTN3A modifiant ainsi la conformation extracellulaire de la protéine BTN3A. Cette dernière modification favoriserait ainsi directement ou indirectement l'activation des LTV γ 9V δ 2 par leur TCR.

Un autre aspect encore énigmatique de l'activation des lymphocytes T V γ 9V δ 2 concerne l'activation des cellules TV γ 9V δ 2 par le phosphoantigène libéré dans le microenvironnement. Durant ce congrès, les données présentés par le **Dr M. Davey** (Cardiff Institute of Infection and Immunity, Cardiff, Royaume-Uni) permettent de répondre partiellement à cette question en proposant un nouveau modèle d'activation des lymphocytes T V γ 9V δ 2 par le phosphoantigène microbien HMBPP. Au moyen d'un dispositif expérimental de «transwell», M. Davey a montré que les neutrophiles ayant phagocyté des bactéries (comme *S. Aureus* et *E. Coli*) sécrètent dans le microenvironnement l'HMBPP capable d'activer les cellules T V γ 9V δ 2. Le contact cellulaire entre neutrophile et le lymphocyte T ne semble pas nécessaire, cependant les monocytes environnants joueraient un rôle central dans la stimulation des fonctions effectrices du lymphocyte T V γ 9V δ 2 par un mécanisme dépendant du TCR. En effet, les auteurs montrent que le phosphoantigène absorbé par le monocyte par macropinocytose stimule l'activité des cellules T V γ 9V δ 2, ce processus est méconnu mais semble à dépendant du réarrangement de cytosquelette d'actine et l'acidification du

compartiment endosomal du monocyte. L'ensemble de ces travaux suggère un modèle d'activation des LT V γ 9V δ 2 via un «crosstalk» entre les cellules de l'immunité innée du microenvironnement, où l'HMBPP sécrété par les neutrophiles infectés est ensuite présenté par les monocytes pour l'activité pro-inflammatoire des LT V γ 9V δ 2.

Durant le workshop «Biologie cellulaire des Leucocytes», le **Dr Carsten Watzl** (Leibniz Institute for Occupational Research Immunology, Dortmund, Allemagne) a démontré pour la première fois le rôle protecteur de la molécule CD107a (ou LAMP-1) les vis-à-vis des molécules cytotoxiques de type perforine, granzyme et granulysine. Ces travaux mettent en évidence que l'expression membranaire de CD107a réduit la fixation de la perforine à la surface de la cellule. De plus, *in vitro* comme *in vivo*, l'absence d'expression de la molécule CD107a augmente l'apoptose des cellules NK primaires, confirmant ainsi que la présence de la molécule CD107a limite l'auto-destruction de la cellule NK par la perforine qu'elles produisent. Bien que les résultats présentés se limitent au modèle cellulaire NK, l'effet protecteur du CD107a est probablement généralisable à tous lymphocytes T cytotoxiques.

Dans l'axe «immuno-intervention», le **Dr N. Haynes** (Peter Mac Callum Cancer Centre, Melbourne, Australie), nous a présenté l'intérêt d'une thérapie combinatoire alliant la radiothérapie et le co-traitement par d'anticorps monoclonaux utilisés en clinique, conçus pour stimuler la réponse immune (anti-CD137) ou pour réduire l'immunosuppression (anti-PD-1). Les travaux du Dr Haynes indiquent qu'un tel traitement chez des souris greffées en orthotopique par une tumeur mammaire, enrichit le microenvironnement tumoral de cellules T effectrices CD8⁺ spécifiques de la tumeur, et notamment de la sous population T CD8⁺ CD137⁺ et PD-1⁻. *Ex vivo*, cette sous-population persistante conserve ses propriétés effectrices. Ces travaux mettent ainsi en évidence que l'administration concomitante d'anticorps ciblant des molécules activatrices (CD137) et inhibitrices (PD-1) améliore l'efficacité anti-tumorale de la radiothérapie par un mécanisme dépendant des lymphocytes TCD8⁺.

Le **Dr G. Strauss** (University Medical Center Ulm, Allemagne) nous a exposé

ses travaux portant sur la capacité de la protéine recombinante CD95-Fc (aussi nommée APG101) à prévenir la réaction allogénique de greffon contre l'hôte (GVHD pour Graft Versus Host Disease). Cette réaction immunitaire induite par les Lymphocyte T dérivées du greffon représente une complication majeure après transplantation d'une moelle osseuse allogénique. La molécule APG101 est une protéine de fusion recombinante humaine actuellement utilisée en clinique, elle est constituée de la partie extracellulaire de CD95 et du domaine Fc d'un anticorps IgG1. Les résultats présentés durant cette conférence montrent que *in vitro* la molécule APG101 inhibe l'apoptose CD95L induite par les lymphocytes T, elle n'a cependant pas d'incidence sur la prolifération et le développement de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques d'antigènes allogéniques. *In vivo*, chez des souris ayant subi une greffe moelle osseuse allogénique, l'administration de l'APG101 empêche la réaction immune GVHD augmentant ainsi la survie de près de 100% des animaux traités. De manière très intéressante, la molécule APG101 ne semble pas interférer la réaction GVT (pour Graft Versus Tumor), puisque, les lymphocytes T spécifiques d'allo-antigènes sont capables d'éliminer les cellules tumorales leucémiques co-injectées chez ces souris. Ces travaux proposent ainsi une approche thérapeutique efficace par l'administration de l'APG101 pour prévenir la GVHD tout en préservant l'effet anti-tumoral des lymphocytes T.

Le congrès européen d'immunologie m'a ainsi permis d'approfondir mes connaissances scientifiques dans le cadre de mon doctorat axé sur les lymphocytes $T\gamma\delta$ et l'immunothérapie. Ce congrès a été pour moi une réelle opportunité pour présenter mes travaux sous forme d'un poster dans la session «immuno-intervention». Je tiens donc à remercier la Société Française d'Immunologie et l'Académie des Sciences qui m'ont aidé à participer à cet événement très enrichissant.

Aurore Morello

CIRID UMR CNRS 5164

Bordeaux

amorello@cirid.org

Le troisième congrès européen d'immunologie (ECI) s'est déroulé du 5 au 8 septembre 2012 à Glasgow (Ecosse). Ce congrès fédérant l'ensemble des sociétés européennes d'immunologie a été organisé par l'EFIS (European Federation of Immunological Societies) et la BSI (British Society of Immunology) et a rassemblé plus de 5000 immunologistes autour de 24 symposia et 72 workshops.

Grâce à l'aide de l'Académie des Sciences et à la Société Française d'Immunologie, j'ai eu l'opportunité de participer à ce congrès européen et de présenter mes données concernant l'utilisation thérapeutique potentielle de l'interleukine-2 dans la maladie du greffon contre l'hôte. Voici un compte-rendu des événements forts de ce congrès.

Dans un premier temps, plusieurs intervenants ont fait part de leurs récentes découvertes concernant l'utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux. Dans cette session, **A. Lanzavecchia** (Bellinzona, Suisse) a exposé ses données concernant l'isolation et la production d'anticorps humains neutralisants. En effet, son équipe a mis au point un système permettant, à partir du sang de sujets immunisés, d'extraire les lymphocytes B mémoires ou bien les plasmocytes, de les immortaliser et enfin de les cloner, et ce à très grande échelle. Ainsi, ils ont réussi à isoler à partir des plasmocytes d'un sujet sain vacciné contre la grippe saisonnière un anticorps monoclonal neutralisant à la fois les groupes 1 et 2 des virus influenza (Corti D et al, Science, 2011). Cet anticorps est spécifique de l'hémagglutinine (protéine de surface du virus de la grippe) et reconnaît les 16 sous-types différents de cette protéine. De façon impressionnante, lorsque cet anticorps neutralisant est injecté chez des souris ou des furets, les animaux sont protégés vis à vis d'une infection létale avec des virus influenza de groupe 1 ou 2. Ces données auront certainement de grandes implications thérapeutiques dans le domaine de la vaccinologie.

Dans le cadre de la session «Regulating the immune system», consacrée à l'étude des cellules immunitaires régulatrices, **S. Amigorena** (Paris, France) a exposé ses derniers travaux concernant la régulation de la réponse lymphocytaire T CD8 par les lymphocytes T régulateurs (Treg). Utilisant un modèle murin d'infection par une souche de *Listeria monocytogenes* exprimant OVA, son groupe a démontré que la déplétion des Tregs au moment

de l'infection réduit la différenciation de T CD8 spécifiques d'OVA de forte affinité au profit d'une réponse de plus faible affinité. Ainsi, la déplétion des Tregs entraîne une augmentation de la durée des interactions entre les T CD8 de faible affinité pour OVA et les cellules dendritiques, ceci ayant pour conséquence l'activation et l'expansion de ces T CD8 de faible affinité. Cet allongement de la durée d'interaction entre cellules dendritiques et CD8 de faible affinité est causée par une augmentation de la production des chimiokines CCL-3, -4 et -5. Ainsi, l'inhibition de ces chimiokines permet de restaurer le développement d'une réponse T CD8 fonctionnelle. Ces données suggèrent donc que les Tregs joueraient donc un rôle prépondérant dans le développement de la réponse T CD8 antivirale, via l'inhibition sélective des CD8 de faible affinité pour l'antigène.

D'un autre côté, plusieurs chercheurs ont fait part de leurs travaux concernant les lymphocytes B (LB). En effet, en plus de leur rôle canonique de sécrétion d'anticorps et de cellules présentatrices d'antigènes, les LB peuvent dans certains contextes pathologiques exercer d'autres fonctions. Ainsi, **T. Barr** (de l'équipe de D. Gray, Edimbourg, UK) a présenté ses travaux récents réalisés sur le modèle murin de sclérose en plaques, l'EAE (encéphalite auto-immune expérimentale). Il démontre que la sécrétion d'IL-6 par les LB est pathogène dans ce modèle ; en effet, les souris dont les LB ne peuvent pas produire d'IL-6 développent une EAE atténuée (Barr TA et al, J Exp Med, 2012). Cette réduction de la maladie est associée à une réduction de la réponse Th17 spécifique d'un antigène du système nerveux central. De façon très intéressante, les patients atteints de sclérose en plaques présentent une sécrétion d'IL-6 supérieure à celle des LB isolés à partir de sujets sains, suggérant l'existence d'un mécanisme parallèle chez l'homme. D'un autre côté, **S. Fillatreau** (Berlin, Allemagne) a discuté du rôle régulateur des LB, en prenant notamment l'exemple des LB régulateurs producteurs d'IL-10. Dans un modèle d'infection létale par *Salmonella typhimurium*, les LB activés via le Tlr2 ou le Tlr4 suppriment les réponses T, NK et neutrophiles dirigées contre le pathogène (Neves B et al, Immunity, 2010). Ainsi, les souris dont les LB sont déficients pour le TLR2 et TLR4 ou pour leur voie de signalisation (*Myd88^{-/-}*) ont une mortalité retardée par rapport aux souris contrôles. D'autre part, la sécrétion d'IL-35 par les LB semble aussi avoir un rôle prédominant

pour l'activité suppressive des LB dans ce modèle. L'ensemble de ces travaux sur les LB démontre que ces cellules ont, en fonction du contexte, des rôles suppresseurs ou pathogènes prédominants, expliquant en partie les succès des anticorps déplétant les LB (Rituximab), notamment dans la sclérose en plaques.

Dans un second temps, de nombreux intervenants ont fait part de leurs récentes données concernant la physiopathologie du diabète de type 1 (DT1), notamment obtenues chez la souris NOD (*Non Obese Diabetic*) qui développe spontanément un diabète auto-immun. L'équipe de **L. Chatenoud** (Paris, France) travaille depuis de nombreuses années sur l'effet thérapeutique de l'anticorps anti-CD3 chez la NOD et chez l'homme. Si cet effet thérapeutique chez la souris NOD est bien connu depuis 1994, le mécanisme d'action de l'anti-CD3 reste encore partiellement compris. Des modèles de chimères de moelle osseuse ont permis de confirmer que les Tregs jouaient un rôle prépondérant dans la tolérance induite par l'anti-CD3 mais aussi que les cellules dendritiques plasmacytoïdes et IDO (Indoleamine 2,3-dioxygénase) étaient essentiels au maintien de cette tolérance. En effet, l'injection d'anticorps déplétant les cellules dendritiques plasmacytoïdes ou d'une molécule bloquant IDO rompt la tolérance induite par l'anti-CD3. Toujours concernant le diabète auto-immun, l'équipe d'**A. Lehuen** (Paris, France) a démontré que la production d'interféron de type I par les cellules dendritiques plasmacytoïdes était, au moins en partie, responsable de la pathologie observée chez la souris NOD. Ces données ouvrent de nouvelles perspectives concernant la compréhension de la physiopathologie du diabète de type 1 et l'adaptation d'immunothérapies chez l'homme.

Ce congrès a aussi permis à plusieurs sociétés savantes d'immunologie, notamment la Société d'Immunologie Mucosale, d'organiser des sessions externes. Dans ce cadre, **R. Blumberg** (Boston, USA) a présenté ses données récentes portant sur les cellules iNKT («*invariant Natural Killer T cells*») et la flore intestinale. En utilisant différents modèles murins déficients pour ces cellules, il démontre que les lymphocytes iNKT s'accumulent dans les muqueuses de souris germ-free (sans flore intestinale) comparativement à des souris contrôles (Olszak T et al, Science,

2012). L'accumulation des iNKT dans les muqueuses des souris germ-free est responsable de la susceptibilité accrue de ces souris à la colite expérimentale induite par l'oxazolone ainsi qu'à l'asthme allergique. L'accumulation des iNKT est associée à une augmentation de l'expression de la chimiokine CXCL16 et le blocage de cette chimiokine réduit la gravité de la maladie. De façon très intéressante, la recolonisation microbienne des souris germ-free à un âge précoce et non à l'âge adulte prévient l'accumulation des iNKT et les pathologies associées. Ces observations suggèrent donc que l'exposition aux microbes durant l'enfance est essentielle à l'induction d'iNKT tolérants au niveau des muqueuses.

Pour conclure, plusieurs chercheurs ont discuté des récentes avancées technologiques réalisées par leurs groupes respectifs. **G. Nolan** a en effet discuté de la spectrométrie de masse, technique récente combinant la cytométrie de flux et la spectrométrie de masse permettant d'analyser une trentaine de marqueurs phénotypiques différents à la surface d'une même cellule (Bendall et al, Science, 2011). De plus, **P. Bouso** (Paris, France) a présenté un système récemment publié permettant de combiner microscopie et cytométrie en flux. Ce logiciel, appelé DISC (pour «*Dynamic In Situ Cytometry*»), permet d'analyser des données de microscopie à deux-photons à l'aide des logiciels de cytométrie en flux (Moreau H et al, Immunity, 2012). En utilisant ce système, son équipe a analysé les interactions entre cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes T. Ils mettent en évidence trois modes de reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T : les synapses (fort signal TCR), les kinapses de forte affinité et les kinapses de faible affinité. En fonction de l'interaction, la motilité, la mobilité et l'activation des lymphocytes T sont différentes. L'ensemble de ces approches permet d'introduire de nouveaux outils permettant une analyse plus profonde des différentes populations immunitaires *in vivo* ou *ex vivo*.

Pour clore ce compte-rendu, je souhaiterais encore remercier la Société Française d'Immunologie et l'Académie des Sciences pour leur soutien financier qui a permis de rendre cette expérience humaine et scientifique possible.

Louis Perol
UMR 7211
Hopital Pitié-Salpêtrière - Paris

louis.perol@gmail.com

Le 3ème congrès Européen d'Immunologie s'est tenu du 5 au 8 septembre dernier à Glasgow (Ecosse). C'est sur les bords du Clyde, au Scottish Exhibition and Conference Centre, que 5000 participants ont pu regarder quelques 2000 posters et assister à 24 symposia et 72 ateliers couvrant tous les aspects de l'Immunologie: immunités innée, immunité adaptative, maladies du système immunitaire et immuno-intervention.

Grâce à une bourse de la Société Française d'Immunologie et de l'Académie des Sciences qui m'a été octroyée, j'ai pu me rendre à ce congrès qui m'a permis d'enrichir ma culture scientifique et de m'ouvrir à des domaines de l'Immunologie que je n'ai que trop rarement l'occasion d'explorer.

Je suis étudiant en 3ème année de thèse au Centre de Recherche des Cordeliers (Paris), et mon projet de thèse couvre, d'une part, l'étude du microenvironnement immunitaire des métastases, et d'autre part, l'impact des traitements par chimiothérapie sur l'infiltrat immunitaire des tumeurs pulmonaires. Aussi, le résumé du congrès que je propose va intéresser principalement les conférences portant sur l'immunité anti-tumorale et les traitements anticancéreux.

Développement d'un modèle d'étude des interactions entre les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires : la larve du poisson zèbre (Y. Feng, Angleterre)

Le cancer est une maladie complexe qui peut toucher n'importe quelle partie de l'organisme avec une étiologie et des manifestations qui peuvent être très diverses. L'une des caractéristiques du cancer est la prolifération non contrôlée de cellules anormales au sein d'un organe à partir d'une ou de quelques cellules transformées. S'il est maintenant reconnu que les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires interagissent de manière très étroite, les étapes précoces de ce dialogue ne sont pas encore bien connues. L'équipe de **Paul Martin** (Université de Bristol, Angleterre) a ainsi pu démontrer que les cellules du système immunitaire inné (notamment les macrophages et les polynucléaires neutrophiles) étaient recrutées dès les premières étapes de la transformation

cellulaire et interagissaient avec les cellules anormales via des projections cytoplasmiques. Ce recrutement, comme dans certains processus inflammatoires, est dépendant du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), sécrété à la fois par les cellules transformées et les cellules non-transformées avoisinantes. Des expériences de blocage du recrutement des cellules immunitaires ont montré une réduction de la croissance et de la division des cellules transformées. Ainsi, cette étude révèle des homologies entre le recrutement des cellules immunitaires innées en réponse à la transformation cellulaire et les processus inflammatoires aigus. Toutes ces études ont été réalisées grâce à l'utilisation d'un modèle animal fascinant, le poisson zèbre, *Danio rerio*. Ainsi, ce poisson, translucide à l'état embryonnaire, représente un modèle tout à fait adapté pour visualiser et analyser *in vivo* (par vidéomicroscopie) le dialogue complexe existant entre les cellules tumorales et immunitaires.

La théorie de la «graine et du sol» revisitée ; implications pour les traitements anticancéreux (C. Devaud, Australie)

Le processus métastatique a, depuis plus de 100 ans, fait l'objet d'un nombre très important de publications scientifiques. L'une des plus célèbres, écrite par le chirurgien anglais Stephen Paget à partir d'observation de quelques 700 autopsies de femmes atteintes d'un cancer du sein, rapporte que la dissémination métastatique n'est pas le fruit du hasard. En 1889, il émet l'hypothèse de la «graine et du sol» pour expliquer la dissémination non-aléatoire des tumeurs dans certains organes. Une cellule tumorale (graine) aurait donc une affinité particulière pour certains organes (sol) et les métastases ne se formeraient seulement qu'en cas de compatibilité entre la graine et le sol.

En utilisant un modèle murin de croissance tumoral avec différentes lignées de cellules cancéreuses injectées dans différentes localisations (sous-cutané, rein, prostate, côlon,...), l'équipe australienne de **Phil Darcy** et **Michael Kershaw** a montré que le microenvironnement immunitaire des tumeurs pouvait varier en fonction de l'organe envahi. De plus, la réponse au traitement par anticorps (anticorps monoclonaux anti-DR5 (Death Receptor 5), anti-CD40 et anti-CD137) donne des résultats différents en fonction de l'organe où croît la tumeur : si

les tumeurs viscérales répondent peu à cette combinaison d'anticorps, les tumeurs cutanées semblent, elles, bien répondre au traitement. Cependant, si une double tumeur existe (rein et peau par exemple), la tumeur implantée au niveau du rein semble avoir un impact négatif sur la réponse au traitement de la tumeur cutanée. Ainsi, il semblerait que la nature du sol ait un impact sur la composition du microenvironnement immunitaire (notamment sur les macrophages de type M2). Ainsi, la prise en compte de la localisation tumorale (le sol), en plus des caractéristiques de la cellule tumorale (la graine), devrait participer à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer.

Radiothérapie et immunothérapie, une combinaison prometteuse pour traiter les cancers (N. Haynes, Australie)

La radiothérapie est une arme efficace et courante dans le traitement du cancer. Elle est basée sur l'utilisation de rayonnements qui produisent des ionisations dans les tissus qu'ils traversent, provoquant des cassures au niveau de l'ADN et induisant la mort cellulaire. Historiquement, ce traitement a été mis au point pour éliminer les cellules cancéreuses. Plus récemment, d'autres thérapies, ciblant plus particulièrement le système immunitaire, soit pour le stimuler, soit pour l'inhiber, ont été développées. L'équipe de **Nicole Haynes** et **Mark Smith**, en Australie, a donc eu l'idée de combiner ces deux types de thérapies pour cibler à la fois les cellules tumorales et les cellules du système immunitaire dans un modèle murin de cancer de sein «triple négatif». En comparaison aux souris traitées par radiothérapie seule ou par immunothérapie seule, ils ont montré que le traitement par radio-immunothérapie (combinaison de radiothérapie et d'anticorps monoclonaux anti-CD137, anti-CD40 et anti-PD1) induisait une réduction drastique et rapide de la masse tumorale. Chez les souris injectées avec la lignée AT-3 et traitées par radiothérapie et anticorps anti-CD-137 et anti-PD1, il est même observé une éradication totale de la tumeur chez tous les animaux. Il apparaît également que les lymphocytes T CD8⁺ jouent un rôle essentiel dans cet effet curatif.

Ainsi, un traitement immuno-modulateur associé à la radiothérapie pourrait être une combinaison

intéressante pour augmenter les taux de réponse à la radiothérapie.

Comment la malnutrition conduit à l'inflammation ? (J. Penninger, Autriche)

Plus d'un milliard d'êtres humains souffrent de malnutrition sur Terre et notamment dans les pays pauvres, ce qui en fait l'une des principales causes de mortalité dans le monde. Un travail dirigé par **Josef Penninger**, directeur de l'Institute of Molecular Biotechnology (IMBA) à Vienne, en collaboration avec Philip Rosenstiel, de l'Université de Kiel, en Allemagne, a permis de trouver le lien moléculaire entre malnutrition et inflammation intestinale. S'il est connu depuis plus d'un siècle qu'un manque de protéines dans l'alimentation ou de faibles quantités d'acides aminés, pouvaient entraîner des pathologies telles que la diarrhée ou une inflammation de l'intestin, les mécanismes moléculaires sous-jacents restaient inconnus. Ainsi, en utilisant des souris knock-out pour le gène ACE2 (*Angiotensin I converting enzyme (peptidyl dipeptidase) 2*) qui code pour une enzyme clé du système rénine-angiotensine, traitées ou non par un irritant intestinal (le Dextran Sulfate de Sodium ou DSS), ils démontrent que ACE2 contrôle l'absorption intestinale des acides aminés et en particulier du tryptophane. Une trop faible quantité de tryptophane altérerait notre système immunitaire et induirait un changement de la composition bactérienne de notre intestin et une sensibilité accrue à la diarrhée. Une augmentation du tryptophane dans l'alimentation des souris permet un retour à l'équilibre de la composition de la flore intestinale et une résolution de l'inflammation.

Cette découverte majeure pourrait être utilisée pour traiter les patients touchés par la malnutrition en leur donnant du tryptophane en complément alimentaire.

Microenvironnement des tumeurs : les cellules stromales FAP⁺, un nouvel acteur de l'immunosuppression (J. Jones, Angleterre)

Le microenvironnement immunitaire des tumeurs est riche et complexe et est composé de cellules tumorales, de cellules immunitaires, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de collagène et de cellules stromales. Ce microenvironnement joue un rôle majeur dans le développement

des tumeurs : si certains de ses composants, comme par exemple les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques, les cellules dendritiques ou les cellules natural killer qui infiltrent les tumeurs, sont souvent associés à un bon pronostic en terme de survie chez les patients et donc par extension au contrôle de la maladie, d'autres cellules, comme les lymphocytes T régulateurs, les macrophages de type M2 ou les cellules myéloïdes suppressives sont elles plus souvent associées à la progression tumorale et à un mauvais pronostic. L'équipe de **Douglas Fearon**, à Cambridge, s'est intéressée au rôle des cellules stromales dans le développement des tumeurs. Ils montrent ainsi que les cellules stromales FAP⁺ (*Fibroblast Activation Protein-α*) ont un rôle immunosuppresseur majeur et favoriseraient la croissance tumorale. En choisissant un modèle murin FAP-DTR et la lignée tumorale de cancer du poumon LL2 injectée en sous-cutané, ils montrent en effet que la déplétion des cellules FAP⁺ induit une diminution du volume tumoral. Cette réduction de la taille des tumeurs est accompagnée d'une diminution de l'hypoxie et d'une augmentation de la mort cellulaire par apoptose des cellules tumorales. En revanche, cette déplétion n'a pas d'impact sur les proportions de lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺, de lymphocytes T régulateurs ou de macrophages. La mort cellulaire induite chez les souris FAP-DTR traitées par la toxine diphtérique est dépendante du TNF-α et de l'IFN-γ. En conclusion, ces cellules stromales, bien que ne représentant qu'un faible pourcentage de toutes les cellules du microenvironnement des tumeurs, sont des acteurs majeurs de l'immunosuppression.

Romain Remark

UMRS 872

Centre de Recherche des Cordeliers - Paris

romain.remark@wanadoo.fr

Gâce à la bourse de la SFI-Académie des Sciences, j'ai eu l'opportunité d'assister au troisième congrès européen d'immunologie organisé à Glasgow du 5 au 8 septembre 2012. Le spacieux SECC (Scottish Exhibition and Conference Centre) a accueilli 3500 participants dont 500 orateurs venus de trente pays différents. Quatre sessions de conférences : immunité innée, immunité adaptative, pathologie du système immunitaire et interventions immunes, se déroulaient en parallèle les unes des autres tous les matins, et les après midi les participants se répartissaient parmi douze workshops. Chers lecteurs, vous vous en doutez, ce congrès était dense, aussi ne m'en voulez pas de ne pouvoir vous en résumer qu'une petite partie. J'ai sélectionné pour vous deux conférences plénières de la session immunité innée, une autre à l'intitulé particulièrement attractif «les vaccins du 21 siècle» dans la session interventions immunes, ainsi qu'un workshop sur l'immunité néonatale, qui m'intéresse particulièrement dans le cadre de ma thèse portant sur la réponse du nouveau né à l'infection RSV.

Les cellules et leurs réponses

Angel L. Corbi a débuté la session en nous proposant une présentation sur la plasticité des macrophages humains. Les macrophages de type 1 ou M1, pro-inflammatoires, sont capables de sécréter de l'IL-12p40 de l'IL-6 et du TNF ; les M2 quand à eux sécrètent de l'IL-10 et sont anti-inflammatoires. *In vivo* le déséquilibre entre les deux stades de polarisation peut être impliqué dans de nombreuses pathologies (cancer, autoimmunité, pathologies cardiovasculaires). La recherche de marqueurs de polarisation des macrophages a conduit à l'identification de molécules influençant l'orientation en M1 ou M2. L'activation de HTR2B (principal récepteur à la sérotonine) sur des M1 ou des monocytes conduit à la surexpression de marqueurs de M2 et la diminution des marqueurs de M1. Toujours via la stimulation sérotonine, HTR7 entraîne une sécrétion d'IL-10, caractéristique des M2. Il faut retenir de cette présentation que les macrophages sont plastiques, que la modulation de leur polarisation est un mécanisme complexe et finement régulé. A retenir également les biomarqueurs de M1 : Nox2, TNFα, CD11c et ceux de M2 : Emr1, CD163, Mgl1 et CD206.

Les macrophages sont renouvelés dans l'organisme grâce aux cellules souches hématopoïétiques (HSC). En observant la présence de macrophages au stade embryonnaire avant l'apparition de HSC, **Elisa Gomez Perdiguerro** (de l'équipe de F. Geissmann, travaux publiés dans Science en 2012) s'est intéressée au développement de ces cellules. Elle a découvert que chez des fœtus murins Myb^{-/-}, ou les HSC, les monocytes et les macrophages CD11b^{high} F4/80^{low} sont absents, les macrophages du sac vitellin F4/80b^{right} sont toujours présents dans de nombreux tissus embryonnaires. Ils peuvent également persister chez la souris adulte. Ces résultats mettent en évidence deux lignées de macrophages, l'une originaire de la moelle osseuse, qui se renouvelle à partir de cellules souches hématopoïétiques, l'autre d'origine foétale (multiplication et persistance dans les tissus périphériques) dont seraient issus notamment les cellules de Langerhans, les cellules de Kupfer et la microglie.

Marco Cassatella a replacé les neutrophiles au cœur du dialogue entre l'immunité innée et adaptative. Non seulement les neutrophiles sont capables de sécréter une variété importante de cytokines, mais ils sont aussi capables d'interagir avec des cellules immunes (DC, NK, iNKT, lymphocytes B ou T polarisés) et non immunes (mésenchymateuses). Plusieurs exemples des propriétés des neutrophiles ont été abordés durant la présentation. Via une interaction CD18/ICAM-1 ils potentialisent la sécrétion d'IL-12p70 par les DC ce qui stimule la production d'IFNγ par les NK. Cette sécrétion peut aussi être activée par une interaction directe avec les neutrophiles (CD18/ICAM-3). L'IFNγ va alors potentialiser les interactions neutro / DC et la production d'IL-12p70, constituant ainsi un rétrocontrôle positif.

Veronika Sexl a mis les STATs sous les feux des projecteurs lors de sa présentation sur la biologie des cellules NK. Une lignée de souris STAT5f/f Ncr1(p46 promoter)-iCreTg a été utilisée pour démontrer le rôle prédominant de STAT5 dans le développement des NK. Les résultats présentés ont fait l'objet d'une publication dans Blood l'année dernière.

Immunité mucoale - les cellules et leurs fonctions dans les tissus

Dans le cas de pathologie inflammatoire comme l'IBD (*Inflammatory Bowel Disease*) l'équilibre

entre le système immunitaire et la flore est rompu et une inflammation chronique contre les bactéries intestinales s'installe. De récentes études ont également révélé une prédisposition génétique aux colites intestinales sans toutefois identifier les facteurs génétiques impliqués. **Fiona Powrie** et son équipe se sont intéressées à l'homéostasie intestinale, notamment aux voies impliquant l'IL-23, cytokine clé dans le développement de réponse Th17 pathologiques. L'IL-23 induit la sécrétion de cytokines Th17/Th1 par une nouvelle population de cellules lymphoïdes innées, exprimant le facteur de transcription ROR γ t. L'IL-23 serait également impliqué dans l'apparition de colites innées en présence d'*Helicobacter hepaticus*. L'équipe de recherche a découvert une région de 1,7 mb sur le chromosome 3 qui contrôle la susceptibilité aux colites, via des réponses précoces. Ce locus Hiccs serait notamment impliqué dans la régulation de la sécrétion de cytokines et du recrutement de granulocytes par les cellules lymphoïdes innées Thy1⁺. Cette région régulerait également la fréquence de cancers associés aux colites. Ces travaux démontrent l'importance des cellules lymphoïdes innées et des composantes génétiques dans le développement des pathologies inflammatoires de l'intestin ainsi que l'apparition de cancer en lien avec ces maladies.

Les travaux de recherche de **Nadine Cerf-Bensussan** (Immunity 2012) ont pour objectif de comprendre le rôle de l'IL-15 dans les pathologies inflammatoires de l'intestin. La surexpression chronique de cette cytokine par les entérocytes induit une inflammation chronique de l'intestin grêle et une atrophie des villosités. Un modèle murin d'iléite induit par une infection par *Toxoplasma gondii* a été utilisé afin de décoder les mécanismes cellulaires impliquant l'IL-15. Il apparaît que les souris IL15^{-/-} contrôlent toujours le parasite mais avec une inflammation moins prononcée. Les cellules clés dans la réponse pathologique au parasite se sont révélées être les cellules NK de la lamina propria (CD3⁻ NKp46⁺ NK1.1⁺) qui sécrètent du CCL3 en réponse à la sécrétion d'IL-15 (et d'IL-18) par les cellules épithéliales. Cette chimiokine va alors attirer des monocytes inflammatoires CCR1⁺ qui vont participer aux dommages tissulaires via la sécrétion de TNF α , d'IL-1 β et d'IL-

6. Ces résultats mettent en évidence le rôle des NKp46⁺ dans le contrôle de l'inflammation intestinale et leur implication dans d'autres pathologies intestinales, comme la maladie de Crohn chez l'homme, est actuellement en cours d'évaluation.

Adrian Hayday nous a présentés les mécanismes de la surveillance du stress tissulaire et notamment comment les lymphocytes opèrent dans les tissus. Il nous a proposés un modèle de développement de lymphocytes T «agonist-engaged», c'est-à-dire avec un TCR constitutivement programmé pour reconnaître un ligand. Ces lymphocytes seraient maintenus dans un état d'hypo-réponse et leur activation serait finement régulée par une combinaison de plusieurs événements : une correspondance du lymphocyte avec la cellule épithéliale (TCR/ligand + NKG2D) et la surexpression de facteurs stimulants comme MICA (Rae-1 chez la souris), un antigène du stress. Ce modèle permet d'expliquer comment les lymphocytes intra-épithéliaux sont activés *in situ* par des molécules exprimées par les cellules épithéliales voisines, permettant ainsi au système immunitaire de contrôler l'intégrité des tissus.

Les vaccins du 21ème siècle

Stefan **H.E Kauffmann** nous a présentés un vaccin contre la tuberculose, actuellement en seconde phase d'essai clinique. Son équipe a construit une souche de BCG déplétée pour l'uréase mais exprimant une listeriolyse (perforine thiol-dépendante). Ce candidat vaccinal s'est montré plus protecteur qu'une souche de BCG classique et est actuellement en cours d'amélioration (suppression de gènes anti-apoptotique, expression de cytokines immunomodulatrices et d'antigènes spécifiques).

Andrew Mc Michael a abordé les difficultés de la vaccination contre le VIH, notamment la rareté des anticorps neutralisants et les problèmes d'échappement rapide du virus. Son équipe de recherche s'est intéressée aux réponses T CD8⁺, précisant que certains patients pouvaient contrôler leur charge virale pendant des années, particulièrement ceux possédant un HLA de type B57 et B27 (protecteurs car ciblant des épitopes critiques pour la fitness du virus). Dans le cadre de travaux chez le singe, un vaccin ADN

contre le SIV a entraîné une clairance virale associée non pas à la production d'anticorps neutralisants mais à une réponse T CD8⁺. Cette étude encourage le design de futurs vaccins stimulant l'immunité cellulaire.

Cornelius Melief nous a présenté les résultats d'un vaccin HPV16 SLP[®] contre les néoplasies intra-épithéliales vulvaires induites par le papillomavirus de type 16. 79% des patientes (15/19) ont constaté des réductions des lésions 12 mois après la dernière vaccination et notamment la réponse T était significativement plus forte pour le groupe de patientes avec une régression complète des lésions.

Rino Rappuoli nous a questionnés sur le rôle des vaccins du 21ème siècle. En effet durant le 20ème siècle, la majorité des maladies infantiles graves ont été éliminées, à l'exception de celles causées par les méningocoques et le virus respiratoire syncytial (RSV). Evidemment les travaux sur ces deux pathologies doivent être encouragés, mais à l'avenir les vaccins devront également s'attaquer aux problèmes de santé publique liés à l'allongement de la vie. Les vaccins devront s'adapter au système immunitaire des personnes âgées, prévenir les cancers et cibler les nouvelles maladies émergentes. Cette réflexion sur les futurs vaccins a fait l'objet d'une publication dans Nature Review Immunology fin 2011.

Immunité néonatale

Sébastien Lemoine nous a présenté une population de lymphocytes B innés, présente dans le sang de cordon néonatal, ayant des propriétés régulatrices en réponse à une stimulation par des ligands de TLR ou divers virus. Ces lymphocytes B sont capables de sécréter de grandes quantités d'IL-10, modulant ainsi le développement des lymphocytes CD4 Th1. Les cellules plasmacytoïdes, via la production d'IFN de type I, sont également capables d'amplifier cette production d'IL-10. Ces travaux décodent un nouveau mécanisme par lequel une population de lymphocytes B innés contrôle les réponses innées et adaptatives contre les pathogènes.

Les travaux de **Vanessa Venturi** sur le répertoire T néonatal ont montré que les nouveau-nés possédaient un répertoire moins diversifié, avec moins de cellules T de haute avidité. De plus,

un priming néonatal peut entraîner la formation d'un répertoire T CD8 suboptimal. Cependant lors d'une réinfection à l'âge adulte, des T naïfs peuvent augmenter la diversité de ce répertoire CD8.

Isabelle Debock s'est intéressée à l'immunité humorale, déficiente chez les nouveau-nés. Ce déficit en réponse B vient d'un retard de réaction du centre germinatif. L'équipe de recherche s'est questionnée sur le possible rôle des T helper folliculaires (Tfh) et l'éventuel lien avec les réponses néonatales Th2. Les Tfh de souris seraient biaisés vers une réponse de type Th1 si on considère leurs plus faibles expressions d'ARNm IL-4, IL-21 et Bcl6, et l'augmentation d'ARNm IFN γ et T-bet en comparaison aux souris adultes. Les auteurs ont montré que la génération de ces Tfh CXCR5⁺ PD1⁺ et leur localisation au centre germinatif était réduite en période néonatale.

Monika Brunner-Weinzierl nous a présentés deux aspects de son travail de recherche. Sa première présentation portait sur les propriétés intrinsèques des T CD4⁺ de sang de cordon. Ces T CD31⁺ CD4⁺ secrètent de grandes quantités d'IL-4 et up-régulent GATA-3 de façon STAT6 indépendante, suggérant une forte programmation Th2. Sa seconde présentation a mis en évidence le rôle de l'IL-17 pendant la période néonatale. Celle-ci est sécrétée de façon importante et stable chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. Les jeunes enfants, et notamment les prématurés, pourraient générer des Th17 comme première ligne de défense. L'IL-17 serait non seulement une cytokine clé pour l'immunité mais aussi pour la physiologie durant la première période de vie.

A partir d'une cohorte d'enfants prématurés, **Deena Gibbons** a étudié les propriétés des T CD4 néonatales. Alors que la production de cytokines est généralement sub-optimale chez les nouveau-nés, ceux-ci sont capables de sécréter beaucoup plus d'IL-8 que les adultes (40% de T CD4⁺ IL-8⁺ chez les nouveau-nés versus 5% chez les adultes). Ces CD4 producteurs d'IL-8 sont naïfs (CD45RA⁺) et ne produisent aucune autre cytokine parmi l'IL-4, IFN γ , IL-13 et IL-17. L'IL-8 étant associée à plusieurs pathologies chez le nouveau-né, la contribution des cellules T CD4 pourrait donc être plus importante que ce qui est actuellement décrit dans la littérature.

Maria Emilia Solano s'est intéressée à l'impact du stress prénatal sur le développement du système immunitaire fœtal. Chez la souris elle a mis en évidence un rôle protecteur de la progestérone. En effet le stress diminuerait le niveau de progestérone. Les conséquences sont un retard de maturation des cellules T, moins de T régulateurs et une atrophie du thymus. La supplémentation en progestérone supprime ces effets, et pourrait servir comme une protection pour le système immunitaire des bébés contre les effets du stress maternel.

Conclusion

Ce congrès était dense et la qualité scientifique était au rendez-vous. J'ai aimé les grandes sessions plénières, animées par de grands noms de l'immunologie, qui ont enrichi ma culture générale. Les workshops des après-midi, souvent plus intimistes, étaient propices aux discussions et permettaient d'interagir avec les conférenciers plus facilement. Comme lors de chaque rendez-vous de cette envergure, de nombreux posters étaient exposés et permettaient de découvrir la diversité des travaux scientifiques, majoritairement de jeunes chercheurs.

Durant le congrès j'ai eu l'opportunité d'aborder le professeur Eddy Liew, président de l'ECI2012. Je lui ai demandé s'il avait un conseil pour les jeunes scientifiques qui allaient lire ce compte rendu dans le bulletin de la SFI. Selon lui les qualités à cultiver sont la rigueur et l'organisation, mais avant tout la curiosité, alors bien sûr il vous donne tous rendez-vous au prochain congrès européen d'immunologie à Vienne en 2015 !

Aude Remot

*Unité VIM, équipe VIAM
Centre INRA de Jouy-en-Josas*

aude.remot@jouy.inra.fr

La troisième édition de l'«European Congress of Immunology» (ECI) s'est déroulée du 5 au 8 Septembre 2012 à Glasgow, au Royaume-Uni, dans l'imposant et moderne Scottish Exhibition and Convention Center qui lui était dédié pour la circonstance : un lieu à la hauteur de ce congrès rassemblant plus de 10 000 participants. Sous la direction de Eddy Liew, Professeur d'immunologie à l'Université de Glasgow et membre de l'Académie Royale des Sciences, l'ECI 2012 a été organisé par la société d'immunologie du pays hôte: la «British Society for Immunology» (BSI), sous l'égide de l'«European Federation of Immunological Societies» (EFIS).

Sur le thème «Un Futur plus Sain grâce à la Recherche, l'Education & l'Innovation», les présentations étaient divisées en 4 sessions parallèles avec une attention équivalente sur la recherche fondamentale et l'immunologie clinique : «immunité innée», «immunité adaptative», «maladies du système immunitaire», et enfin «interventions immunitaires» (thérapie cellulaire et génique, immunologie clinique, ...). Ces sessions couvrent les spécialités les plus variées en immunologie, si bien qu'il serait trop long de les énumérer autrement que par ces quelques chiffres : 24 symposiums, 72 workshops, 500 speakers de 30 pays, 2 000 posters. Cette combinaison fait de l'ECI un congrès vraiment international avec un programme très stimulant, à la pointe de la science, présenté par les leaders de leurs spécialités. Si les congrès à plus petite échelle ont leur intérêt, la large audience de l'ECI permet une importante interaction scientifique et répond au grand besoin de développer en Europe le réseau scientifique en Immunologie. C'est un lieu idéal pour tisser des collaborations puisque toutes les spécialités sont représentées, et l'occasion également de rassembler les différentes sociétés d'Immunologie européennes, au nombre de 29 cette année, sous l'aile de l'EFIS.

Le congrès divisé selon 4 thèmes scientifiques s'est décliné en différentes communications écrites (posters) et orales (sous forme de symposiums les matins et sous forme de workshop les après midis). Dans chaque sous section des 4 thématiques nous étaiement proposés notamment des focus sur plusieurs aspects

spécifiques de l'immunologie comme l'autophagie, l'épigénétique, l'évolution et plus classiques sur les différentes cellules du système immunitaire ou les traitements de biologies cellulaires développés actuellement.

De par ma formation de doctorat dans l'autoimmunité, je me suis intéressée plus particulièrement à des conférences données sur les maladies du système immunitaire.

Une présentation donnée par **Bodo Grimbacher** de Londres, portait sur l'implication de mutations dans le gène LRBA dans des cas d'hypogammaglobulinémies associés à une autoimmunité chez l'enfant. L'étude porte sur 5 enfants diagnostiqués pour un CVID (*Common Variable ImmunoDeficiency*) et sur leur famille. Ces 5 patients présentent une hypogammaglobulinémie de type A, M et surtout G, en plus de différents symptômes autoimmuns. Leurs PBMCs (cellules mononuclées du sang périphérique) ne montrent pas de différence dans les sous populations lymphocytaires T et montrent une absence de lymphocytes B mémoires. Une analyse de liaison chez ces 5 patients met en évidence un locus sur le chromosome 4 (4q), dans lequel se localiseraient les gènes candidats pour ce phénotype précoce. Huit gènes se situant dans ce locus et étant liés au système immunitaire ne portent pas de mutations chez les patients, alors qu'un gène nommé LRBA (LPS Responsive Beige-like Anchor protein) présente différentes mutations. En effet, deux patients portent une mutation faux sens, deux portent une mutation non sens et un porte une délétion. Les individus portant la mutation sous forme homozygote sont atteints de la maladie, au contraire des individus hétérozygotes. Cette mutation est absente dans les contrôles sains. Ces défauts génétiques provoquent une absence d'expression de la protéine dans les PBMCs LRBA^{-/-} et une diminution dans les PBMCs LRBA^{+/-}. Les cellules B LRBA^{-/-} ont différents défauts : de développement, d'activation *in vitro*, de sécrétion d'immunoglobulines et de prolifération. Les cellules B (CD19⁺ LRBA^{-/-}) ont notamment une diminution de l'autophagie laissant supposer une absence de régulation, par les patients, de l'élimination des déchets cellulaires des cellules B (plasmocytes) pouvant expliquer l'hypogammaglobulinémie. Ces mutations dans le gène LRBA causent des défauts immunologiques associés au

phénotype d'hypogammaglobulinémie et d'autoimmunité chez des jeunes patients. Plusieurs nouveaux cas de mutations dans ce gène chez les mêmes types de patients ont été récemment rapportés.

Une autre conférence donnée par **Reinhard Voll** de Freiburg, concernait le traitement du lupus par l'élimination des plasmocytes à longue durée de vie (LLPC) grâce à un inhibiteur du protéasome : le bortezomib. Ces cellules, résistantes au traitement par immunosuppresseurs, montent des UPR (*Unfolded Protein Response*) pour répondre au stress du réticulum. Lorsque l'on inhibe le protéasome, le stress du réticulum provoqué par l'augmentation de la présence de protéines mal repliées augmente, et s'il n'est pas régulé par l'UPR déclenche l'apoptose des cellules. Des études chez les souris BW (NZBxNZW F1) et MRL^{lpr/lpr} traitées par le bortezomib montrent une déplétion des cellules plasmiques permettant une amélioration de la néphrite et une meilleure survie des animaux. 5 patients traités montrent une diminution de l'activité de la maladie.

Enfin, un dernier exemple de présentation donnée par **Gillian Griffith** de Cambridge, a mis en avant des techniques d'imagerie permettant de rendre vivant le sujet de l'exposé. Celui-ci était la compréhension des mécanismes de sécrétion au niveau de la synapse immunologique entre une cellule T cytotoxique (CTL) et sa cellule cible. Lorsque le lymphocyte T est activé, une réorganisation des microtubules de la cellule se produit. La synapse se forme et le centrosome de la CTL se rapproche de la membrane plasmique identifiant le point de sécrétion des granzymes de la cellule à travers un pore de perforine. Des défauts de polarisation des CTL provoquent une incapacité des cellules à la formation de synapses et à la lyse de cellules cibles. On retrouve des CTL non fonctionnelles dans des maladies rares comme le FHL (*Familial Hemophagocytic lymphohistiocytosis*). Des mutations dans la protéine régulatrice de la signalisation T : ZAP 70, empêche la formation des synapses entre les CTL et les cellules cibles. Il est intéressant de mettre en relation des événements précis de la biologie cellulaire comme l'organisation microtubulaire et des défauts immunologiques.

Ces présentations scientifiques étaient articulées par des mini symposia sur

des réflexions plus générales portant par exemple sur l'avenir des étudiants en doctorat d'immunologie ou sur les carrières des femmes dans la science. Ce dernier thème était instructif car il a permis de lancer des discussions entre des femmes en début de carrière et des personnes confirmées. Plusieurs témoignages de chercheurs et mères de familles nous ont fait réaliser l'étendue du travail, de la volonté et de l'organisation nécessaires aux femmes pour atteindre leur but. Plusieurs hommes présents ont pu également donner leur avis et argumenter lors du débat suivant les témoignages. Il a été mentionné l'importance d'augmenter la présence des femmes dans les comités scientifiques, et de faire valoir leur poids dans des décisions prises pour la communauté scientifique.

En conclusion, ce congrès à grande échelle a permis de combler les attentes dans toutes les spécialités en immunologie, grâce à sa diversité mais aussi la qualité des intervenants. Les approches multidisciplinaires et innovantes sont une vraie source d'inspiration pour notre propre recherche. Cet événement européen est également une réelle opportunité de nouvelles collaborations en même temps que l'occasion de renforcer le réseau européen des chercheurs en Immunologie.

Je tiens ici à remercier vivement l'Académie des Sciences et la Société Française d'Immunologie pour leur soutien financier sans lequel je n'aurais eu la chance de participer à l'ECI 2012.

Julie Ruer-Laventie
CNRS UPR 9021
Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire
Strasbourg

j.ruer@ibmc-cnrs.unistra.fr

RETOUR SUR LE CONGRES EUROPEEN D'IMMUNOLOGIE

Dans le cadre du Congrès ECI 2012, l'EFIS a organisé le «Village de l'ECI», qui a réuni les stands de 14 Sociétés Nationales d'Immunologie, de l'IUIS, de l'ICI Milan 2013, et de l'EFIS, autour de la place centrale du hall des exhibitions. Les sociétés d'Immunologie Autrichienne, Anglaise, Tchèque, Néerlandaise, Géorgienne, Allemande, Grecque, Irlandaise, Italienne, Suédoise, Singapour, Espagnol, Turque et bien sûr Française étaient représentées.

Dans le stand de la SFI, une bannière a permis de mettre en lumière toutes les actions menées par la SFI, notamment, le Cours, les Clubs, le Congrès Annuel, les bourses SFI ... Plusieurs membres du conseil d'administration de la SFI ont assuré une permanence sur le stand afin d'accueillir et de renseigner les visiteurs. Ce stand a fait l'objet d'un réel engouement, notamment de la part de jeunes chercheurs français effectuant un stage post-doctoral à l'étranger. La SFI a eu la satisfaction de constater que ces jeunes se renseignaient sur le statut de membre de la SFI et sur la façon d'y accéder. Une centaine d'exemplaires des ouvrages «Ton étonnant système immunitaire» et «Hommage à Jean Dausset» (prix Nobel et président de la SFI de 1978 à 1981) ont été mis à disposition des visiteurs. Enfin du fait de son emplacement stratégique sur un lieu de passage, ce stand a permis de nombreux échanges entre chercheurs en immunologie de différentes nationalités ainsi qu'avec d'autres membres des sociétés savantes européennes renforçant ainsi les liens et l'échange de savoir au sein de la communauté européenne des immunologistes.

Notre objectif à la SFI a été de valoriser l'excellence de l'immunologie française sur la scène internationale, en communiquant sur les Laboratoires d'Excellence (LabEx) dédiés tout ou partie à l'Immunologie. Trois LabEx ont notamment répondu à notre appel pour sponsoriser ce stand : MAbImprove, Médalis et Inflammex. Afin de promouvoir les activités de ces LabEx, un poster décrivant structure et objectifs scientifiques a été affiché pendant la durée du congrès.



L'excellence de l'immunologie est à l'honneur en France !

Sur les 171 projets de LabEx financés par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche à l'issue des appels à projet de la première et de la seconde vague,

au moins 14 Labex sont centrés sur l'Immunologie ou développent un axe de recherche en immunologie (tableau ci-contre). Plusieurs autres projets de LabEx classés mais non financés sont bien évidemment associés à ce mérite d'excellence, et se retrouvent parfois labellisés par le biais des Idex ; Force est de constater que l'immunologie française a bien répondu à l'effort de structuration en pôles d'excellence demandée par le ministère. Ces LabEx ont des financements conséquents, à priori sur une longue durée, et pour la plupart développent des programmes d'attractivité, ce qui permet une formidable dynamique de recrutement de jeunes chercheurs en Immunologie sur les fonds des LabEx, et accroît certainement la visibilité de notre discipline au plan international. La SFI encourage ses jeunes à visiter régulièrement les sites web de ces Labex (Tableau).

**PROCHAIN EVENEMENT EUROPEEN,
ECI 2015,
VIENNE, 6-9 septembre 2015 !**

Acronyme	Porteur	Mot-clefs	Vague	Lien projet site ministère	Lien site web
DCBIOL	Sebastian Amigorena Bernard Malissen	Biologie des cellules dendritiques	2	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex_2/70/5/DCBIOL_207705.pdf	en construction
PARAFRAP	Artur Scherf	Alliance française contre les maladies parasitaires	2	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex_2/63/0/ParaFrap_207630.pdf	en construction
TRANSIMMUNOM	David Klatzmann	Phenomics en immunopathologie et inflammation : du crossphenotypage aux biothérapies	2	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex_2/60/2/TRANSIMMUNOM_207602.pdf	en construction
TRANSPLANTEX	Seiamak Barham	Nouveaux loci d'histocompatibilité et biomarqueurs en transplantation humaine, de la découverte à l'application clinique	2	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex_2/60/0/TRANSPLANTEX_207600.pdf	http://www.labex-transplantex.org/
IGO	Marc Bonneville	Immunothérapies Grand Ouest (Greffes, Cancer)	2	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex_2/66/7/IGO_207667.pdf	http://www.labex-igo.fr/
IMMUNOONCO	Guido Kroemer	Immuno-Oncologie	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/88/1/ImmunoOnco_171881.pdf	en construction
VRI	Yves Levy	Initiative pour la création d'un Institut de Recherche Vaccinale (HIV, hépatite C)	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/99/4/VRI_171994.pdf	http://www.univ-paris-est.fr/fr/vri-vaccine-research-institute-/document-1100.html
MABIMPROVE	Hervé Watier	Optimisation du développement des anticorps monoclonaux thérapeutiques : de meilleurs anticorps, mieux développés et mieux utilisés	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/91/7/MABImprove_171917.pdf	http://mabimprove.univ-tours.fr/
INFLAMEX	Renato Monteiro	Institut des maladies inflammatoires	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/88/9/INFLAMED_171889.pdf	http://www.inflamex.fr/
MILIEU-INTERIEUR	Matthew Albert	Contrôle génétique et environnemental de la variabilité de la réponse immunitaire: vers une médecine personnalisée	1		en construction
MEDALIS	Sylviane Muller	Centre de Recherche du Médicament Medalis	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/92/4/MEDALIS_171924.pdf	http://medalis.unistra.fr/
LERMIT	Rodolphe Fischmeister	Laboratoire de Recherche sur le Médicament et l'Innovation Thérapeutique (Cibles, Adressage, Résistance)	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/90/9/LERMIT_171909.pdf	http://www.labex-lermit.fr
IBEID	Philippe Sansonetti Pascale Cossart	Biologie Intégrative des Maladies Infectieuses Emergentes	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/87/1/IBEID_171871.pdf	http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/en/research/labex/integrative-biology-of-emerging-infectious-diseases--ibeid-
EGID	Philippe Frogue	Pôle français de recherche sur le diabète	1	http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Labex/84/3/EGID_171843.pdf	en construction

Tableau : LabExs centrés sur l'Immunologie ou développent un axe de recherche en immunologie



INSTITUTE FOR INFLAMMATORY DISEASES

Chronic inflammatory diseases represent the greatest collective burden of suffering and economic cost in the developed world with one-in-three person being affected and tens of billions euros in annual healthcare costs. Understand the pathophysiological mechanisms, define new biomarkers enabling early diagnosis, analyse inflammatory pathways and develop appropriate animal models as pre-clinical stages for testing new treatments of inflammatory diseases, are prime needs on the research agenda.

The goal of the **INFLAMEX project** is to create an Institute for Inflammatory Diseases (IID) that proposes a 10-year long-term project to foster research on inflammation. The IID is based on the expertise of the consortium members in inflammatory diseases affecting various organs (kidney, lung, gut, liver, pancreas, haematopoietic system and joints). These diseases share common molecular partners in their intrinsic pathogenic mechanisms, allowing the consortium to join forces in this endeavour.

The main scientific objectives of the INFLAMEX consortium are:

- 1. To define pathophysiological and immunoregulatory mechanisms involved in the initiation and the progression of inflammatory diseases as well as in fibrosis development;**
- 2. To identify key common and specific inflammatory biomarkers;**
- 3. To develop cellular and animal models for preclinical assays;**
- 4. To conceive analytical mathematical models to identify therapeutic targets;**
- 5. To develop new tools for treatment and assessment of preclinical trials.**

In order to insure continuity along the time the project is accompanied by a high level educational and training project in the field of inflammation. This will be achieved by designing an **IMI (Inflammation and Medical Inflammation) Master Programm**.

Interdisciplinary translational research in inflammatory diseases with **clinicians and industry** will be guaranteed by different programs :

Generation of an **INFLAMEX pole** to implement an industrial-University/laboratory interface for evaluation of diagnostic and therapeutic tools in inflammation and fibrosis.

Selection of innovative therapeutic tools or targets identified from the research project for direct funding into translational studies with Industry, Connect and develop program to define common research objectives;

Provision of up-to-date patient information on inflammatory diseases in collaboration with clinicians, patient association and industry

A network of 11 partners working on inflammation
inflammex@univ-paris-diderot.fr
www.inflammex.fr



MABImprove "Laboratoire d'Excellence" (LabEx) Optimization of therapeutic monoclonal antibody development

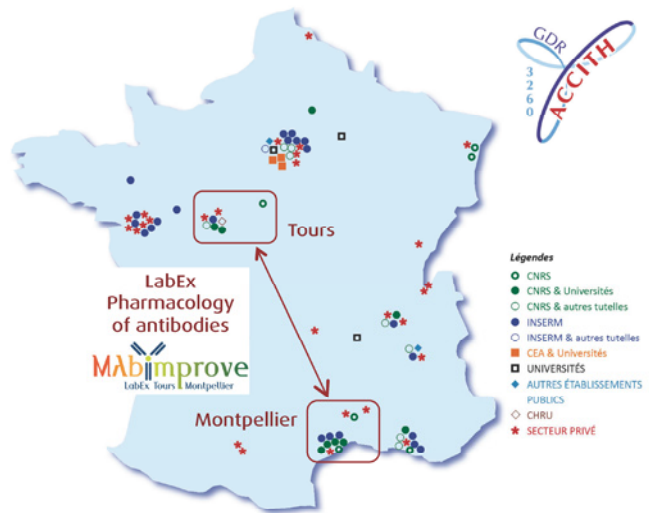
Monoclonal antibodies are already revolutionizing the treatment of many diseases, and they still contain huge potentialities for the next decades.

MABImprove was selected in 2011 within the "Laboratoire d'Excellence" call, launched by the French government as part of the "Investments for the Future" program. It is based on 2 clusters of French research teams (Tours and Montpellier), very involved in the French research network "Antibodies and therapeutic targeting". Its ambition is to improve the development and the use of therapeutic monoclonal antibodies.



**Our leitmotiv is
" Better antibodies, better
developed and better used "**

MABImprove is led by Prof. Hervé Watier (coordinator, Tours) and Dr André Pèlegri (deputy coordinator, Montpellier). The project brings together more than 200 researchers from 13 research teams.

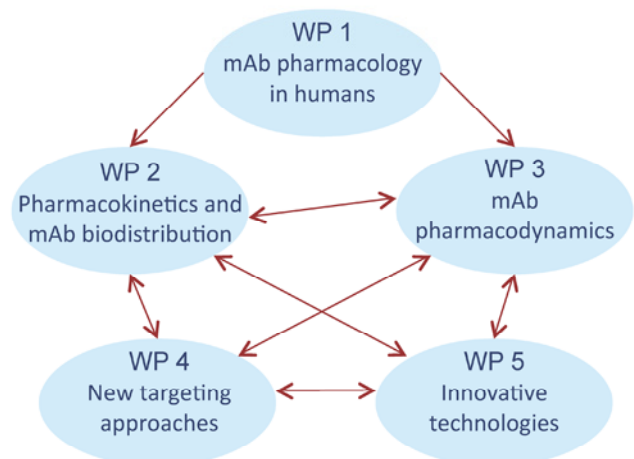


**Research network n°3260
« Antibodies and therapeutic targeting »**

Scientific project

Its goal is to generate new pharmacological knowledge about monoclonal antibodies, upon which will be based the elaboration of new pre-clinical and clinical development modalities, and the generation of new therapeutic antibodies generations. To achieve these aims, 5 workpackages (WP) were constituted.

MABImprove has also 4 priorities : anchoring the research on clinical reality, studying the mechanisms which are common to all mAbs and integrating economic as well as social aspects.



Training project

The LabEx MABImprove offers Master and PhD level training programs specialized in the field of therapeutic antibodies, as well as training programs for technicians specialized in biopharmaceuticals and bioproduction. MABImprove also supports the IFBC (French Institute for Biopharmaceuticals and Cosmetics).

Contacts

- ✓ E-mail : labex_mabimprove@univ-tours.fr
- ✓ Website : <http://mabimprove.univ-tours.fr>
- ✓ Twitter : @mabimprove

Medalis Drug Discovery Center

The number of innovative new medicines approved by the US FDA and other regulatory bodies is decreasing. Externalizing pre-clinical discovery activities allows pharmaceutical companies to concentrate their internal effort on the clinical phases while capitalizing on the scientific creativity of the larger scientific community for pre-clinical discovery. In this context, we created a fully integrated Drug Discovery Center, Medalis, with four action lines: *Drug Discovery Research* dealing with the scientific project, *Drug Discovery Platforms* providing research infrastructure, *Drug Discovery Transfer* managing the industrial exploitation, and *Drug Discovery Education* developing and running innovative education programs.

This laboratory of excellence (LabEx) has been recognized in 2011 by the French 'Investissement d'Avenir' program and funded for 10 years.

Based on strong basic research, Medalis aims to generate a drug discovery pipeline capable of taking molecules for the treatment of cancer and inflammation all the way through the pre-clinical stage and up to phase II clinical trials. These molecules will be available for licensing to established pharmaceutical or biotechnology companies, or to start-ups arising directly from the Medalis project. A percentage of the income generated from the licensed patents will be reinvested in Medalis. We intend to be financially self-sufficient after the initial period of Labex funding.

Three starting projects have been selected. They are new projects which can be developed very quickly within Medalis by combining our respective intellectual and technical skills. The projects are based on approaches where the Medalis partners have unique experience, seldom found nationally or internationally. They concern 1) *Targeting novel PARP family members* in anti-cancer strategies; 2) *Targeting supramolecular complexes* to fight cancer and inflammation; 3) *New technologies for drug screening based* on quantitative HTS using droplet microfluidics. The unique Medalis network will also have the capacity to rapidly develop exciting new projects.

Dr. Sylviane Muller is the scientific coordinator of Medalis and heads its Executive Committee, which will be co-chaired by Pr. Andrew Griffiths. Ten teams constitute the Medalis partnership. They work in 6 different academic structures located in three different Campus in Strasbourg. In total, Medalis represents **180 people** (half have tenure positions and half are PhD students/post-docs). An administrative Manager is in charge of the logistics, a full time professional Manager coordinates Medalis actions, raises funding, negotiates contracts and helps with the commercialization of results. A Scientific Advisory Boards composed of external members advises the Executive Committee on scientific strategy and evaluate projects submitted in response to annual internal calls.

Strasbourg is a central place for drug development (European Pharmacopoeia, Pôle de compétitivité Innovation thérapeutique "à vocation mondiale", Alsace BioValley), located at the heart of the European Pharmaceutical Industry in the Upper Rhine Valley. The University of Strasbourg has received the **IdEx label in 2011** together with two other French Universities only. A strong Drug Discovery Center will support this strategic position of Strasbourg.

Equipes constituantes:

Autoimmunité et Immunomodulation: Sylviane MULLER (UPR 9021 CNRS) ● Chimie Biologique: Andrew GRIFFITHS (UMR7006 CNRS-UdS) ● Chimie-Biologie Intégrative: Marcel HIBERT (UMR 7200 CNRS-UdS) ● Chémogénomique Structurale: Didier ROGNAN (UMR 7200 CNRS-UdS) ● RCPGs, Douleur et Inflammation: Frédéric SIMONIN (UMR 7242 CNRS-UdS) ● Poly(ADP-ribosyl)ation et intégrité du génome: Valérie SCHREIBER (UMR 7242 CNRS-UdS) ● RCPG en Cardiobiologie: Canan NEBIGIL-DESAUBRY (UMR 7242 CNRS-UdS) ● Systèmes Chimiques Fonctionnels: Alain WAGNER (UMR 7199 CNRS-UdS) ● Vecteurs Synthèse et Applications Thérapeutiques: Jean-Serge REMY (UMR 7199 CNRS-UdS) ● Thérapies Ciblées du Microenvironnement Tumoral: Dominique BAGNARD (U 682 INSERM) ●





LA TRANSCYTOSE INVERSE DES SIGA MÉDIÉE PAR LES CELLULES M

Nicolas Rochereau
Christian Genin
Stéphane Paul

GIMAP/EA3064, Inserm CIE3
Université de Lyon
Saint-Etienne

stephane.paul@chu-st-etienne.fr

Les IgA sécrétoires sont des acteurs importants de la réponse immunitaire humorale muqueuse. La majorité des IgA des muqueuses est produite sous forme de dimères qui sont rapidement exportés vers la lumière des muqueuses où elles sont sécrétées sous forme de SigA (Figure 1). Les SigA constituent une première ligne de défense contre l'intrusion des microorganismes qui tapissent la lumière des muqueuses et possèdent aussi la caractéristique très intéressante de pouvoir traverser la muqueuse intestinale de la lumière vers la lamina propria par un mécanisme de transcytose inverse médié par les cellules M. En effet, après s'être liés à un Ag, les complexes SigA-Ag vont être transportés à travers l'épithélium associé aux follicules et ainsi déclencher une réponse immunitaire spécifique, ou bien plutôt faciliter une tolérance vis-à-vis de certains antigènes. Ce phénomène d'adhérence aux cellules M requiert les domaines Ca1 et Ca2 de la partie constante des IgA, suggérant le rôle possible d'un nouveau récepteur spécifique des IgA à la surface des cellules M. Les interactions des SigA avec les cellules dendritiques présentes au niveau des Patches de Peyer (PPs) ont pu être mises en évidence. Elles représentent ainsi des candidats idéaux pour favoriser le passage et améliorer la stabilité d'antigènes vaccinaux à travers une barrière épithéliale. Cependant, bien que le rôle important de la transcytose des SigA à travers les cellules M dans l'immunité muqueuse

soit maintenant bien admis, les mécanismes par lesquels les SigA sont prises en charge et transportées par les cellules M sont encore mal connus.

Spécificité de la transcytose inverse des SigA2

La transcytose inverse des SigA via les cellules M a d'abord été décrite dans des PP de lapins non sevrés (1). La spécificité des SigA2 dans ce mécanisme (dont la structure est la plus proche des IgA murines), et non des SigA1, a ensuite été démontrée et notamment leur capacité à se lier sélectivement aux cellules M des PP de souris en présence ou en absence du composant sécrétoire (CS). Le transport de SigA à travers l'épithélium associé aux follicules (FAE) a été décrit par microscopie confocale, suggérant l'existence d'un phénomène de transcytose inverse par les cellules M des PP (2). La liaison semble être indépendante du type de chaîne légère et les caractéristiques structurales nécessaires à cette liaison identiques pour les SigA murines et les SigA2 humaines. La liaison aux cellules M reste très spécifique comme le démontre l'absence de fixation des anticorps d'isotype IgG ou IgM (3).

Nature du récepteur impliqué dans la transcytose inverse des SigA2

Les cellules M semblent exprimer spécifiquement un récepteur aux SigA à leur surface apicale indispensable à la transcytose inverse. L'accumulation de SigA à la surface apicale des cellules M des PP mais pas à la surface apicale

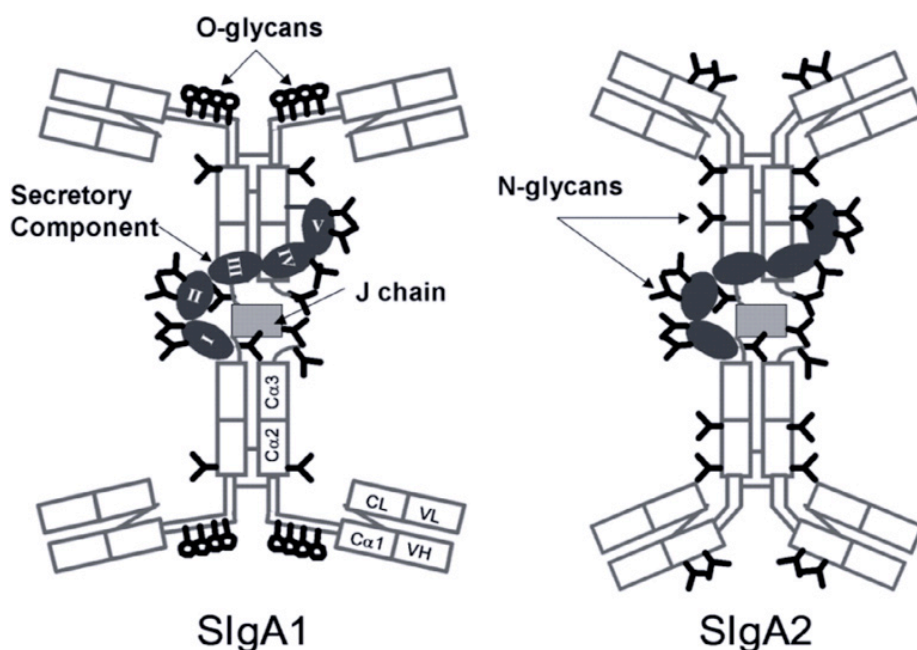


Figure 1: Représentation schématique des formes sécrétoires (SigA1 et SigA2) d'IgA humaine. D'après Royle et al. (12)

d'autres types de cellules épithéliales intestinales semble indiquer l'existence d'un tel récepteur. En effet, quelques minutes après leur injection chez la souris, des particules d'or colloïdales recouvertes d'IgA ont été détectées dans les vésicules cytoplasmiques et dans les poches de cellules M (4) *in vivo*. Cependant, aucun lien n'a encore été établi entre les récepteurs connus des cellules M, décrits et les SIgA. De plus, cette interaction ne semble pas médiée par les récepteurs aux IgA les plus communs comme le pIgR, l'ASGPR (le récepteur à l'asiaglycoprotéine), le Fcα/μR, le CD71, la glycoprotéine GP2 ou encore le récepteur CD89.

Les domaines de l'IgA2 impliqués dans la transcytose inverse

Les deux sous-classes d'immunoglobulines IgA diffèrent par une région de 14 acides aminés le long de la chaîne lourde et par les régions charnières (Figure 1). Les IgA1 possèdent une région charnière glycosylée de 16 aa entre les domaines Cα1 et Cα2 alors que les IgA2 ont une région charnière de 3 aa non glycosylés. La région charnière des IgA1 semble empêcher la liaison au récepteur des cellules M. En effet, des IgA1 dépourvues de région charnière adhèrent aux cellules M des PP *ex vivo*. La liaison au récepteur semble donc requérir les domaines Cα1 et Cα2 des SIgA dans une conformation particulière, instable en présence de la région charnière importante des IgA1. Cette région charnière pourrait ainsi masquer certains résidus des domaines Cα1 et/ou Cα2, empêchant ainsi la reconnaissance par le récepteur (2).

Implication des glycosylations de l'IgA dans la transcytose inverse

Les deux isotypes d'IgA sont donc fortement glycosylés mais diffèrent par leur type de glycosylation. En effet à l'inverse de l'IgA2, la région charnière de l'IgA1 porte trois à six motifs O-glycanes liés à des résidus Ser ou Thr. De plus, l'IgA2 contient un site de N-glycosylation supplémentaire sur le domaine Cα2 et deux sur le domaine Cα1 par rapport à l'IgA1. Dans l'ensemble, l'IgA2 contient 4 sites de N-glycosylation (Asp166, Asp263, Asp337, Asp459). Le rôle physiologique des glycosylations à la surface des IgA reste encore mal connu. Cependant, des anomalies de glycosylation des IgA sont impliquées dans différentes maladies telles que le syndrome de

Sjögren, le purpura rhumatoïde et les néphropathies à IgA comme la maladie de Berger. Les patients atteints d'une néphropathie à IgA présentent pour certains un défaut de sialylation et de galactosylation de la région charnière des molécules d'IgA1 circulantes (5). Plusieurs études ont montré que dans cette pathologie, les résidus N-glycans présents sur les IgA1 peuvent également être modifiés (6). Ces altérations sur les domaines CH2 et CH3 de la chaîne lourde pourraient altérer l'interaction de l'IgA avec ses récepteurs. En effet, des IgA provenant de patients atteints d'une telle néphropathie ont été décrites comme plus efficaces ou au contraire comme moins efficaces dans leur capacité de liaison au FcαRI (6). L'implication des glycosylations des IgA dans la transcytose inverse médiée par les cellules M pourrait donc également être importante d'autant plus que l'IgA2 possède plus de sites de N-glycosylation que l'IgA1.

Le mécanisme exact et la structure moléculaire du récepteur permettant la transcytose inverse des IgA n'ont donc toujours pas été identifiés. Cette étude a eu pour objectif principal d'identifier le récepteur spécifique des SIgA à la surface des cellules M de la muqueuse intestinale. Nous nous sommes également attachés à identifier les domaines impliqués dans la liaison au récepteur présent sur les cellules M.

Résultats

Le transport spécifique d'une IgA2 humaine, plus ou moins déplétée de sa chaîne a ou plus ou moins glycosylée, à travers les cellules M «like» a été évalué *in vitro*. Nous avons confirmé les résultats de Mantis et al. (2) en démontrant que l'IgA2, mais pas l'IgA1, l'IgG ou l'IgE, se lie sélectivement à la surface apicale des cellules différenciées de type M humaines *in vitro*. Nous avons également démontré que l'IgA2 est capable de traverser indifféremment le FAE sous forme monomérique, dimérique et sécrétoire.

Nous avons ensuite étudié le rôle des N-glycosylations, fortement présentes au niveau des IgA2, et beaucoup moins sur les IgA1. En effet, les agents pathogènes ou commensaux utilisent fréquemment leurs motifs de glycosylation pour adhérer et passer à travers un épithélium et plus particulièrement à travers les cellules M du FAE (7). Des exemples de liaison

spécifique des agents pathogènes aux cellules M sont fournis par des études menées sur les bactéries Salmonella, Shigella et Yersinia (8). Ainsi, notre hypothèse a été d'analyser si les sucres présents en grande quantité à la surface des SIgA peuvent intervenir dans le processus de reconnaissance sélective des cellules M. Nos données confirment cette hypothèse de travail, et démontrent l'influence prédominante des glycosylations et des phénomènes de sialylation, sur l'absorption des IgA2 par les cellules M.

Le rôle des domaines Cα1 et Cα2 des SIgA dans la liaison aux cellules M de la PP a été décrit *in vivo* chez la souris. Par ailleurs, une IgG chimérique contenant le domaine Cα1 à la place de Cy1 n'a aucune activité de transcytose, indiquant que les deux domaines Cα1 et Cα2 forment l'unité minimale pour la liaison avec les cellules M (2). Dans notre étude, nous avons démontré que les domaines Cα2 et Cα3 ne sont pas nécessaires au transport des IgA2 humaines dans un modèle *in vitro* confirmant l'importance du domaine Cα1. Ces différences dans la fixation aux cellules M suggèrent des modifications structurales importantes des IgA chimériques conduisant à un repliement partiel de la protéine l'empêchant ainsi de se fixer à la cellule M. De plus, il est possible qu'une densité minimale de glycans doit être présente pour assurer la transcytose, comme l'a récemment décrit Goodridge et al. dans la liaison entre la dectine-1 et des polymères de β-glucans (9). Cette étude montre que des particules contenant une grande concentration de β-glucans, se lient à la dectine-1 et induisent la formation de «synapses phagocytaires», ce qui déclenche leur phagocytose dans la cellule. D'une manière analogue à la formation des synapses immunologiques entre cellules présentatrices d'antigène et lymphocytes T, les synapses phagocytaires sont nécessaires à l'activation de la dectine-1 lorsque les cellules myéloïdes rencontrent des microbes contenant des β-glucans. En revanche, il semble que lors de la détection de β-glucans solubles, la signalisation de la dectine-1 soit interrompue.

Compte tenu de la forte implication des résidus acides sialiques et des N-glycosylations dans la transcytose, nous avons supposé que le récepteur des IgA2 sur les cellules M pouvait être un récepteur aux sucres et/ou aux acides

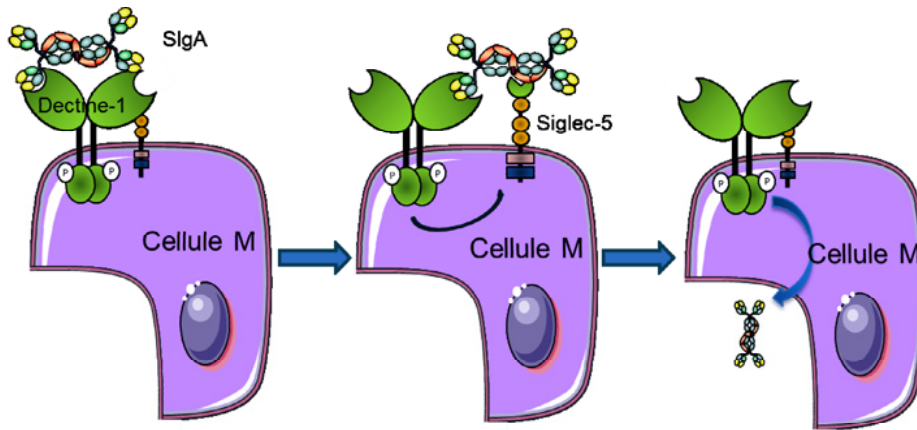


Figure 2 : Mécanisme proposé de la transcytose inverse des IgA2 médiée par les cellules M. Les récepteurs Dectine-1 et Siglec-5, exprimés à la surface des cellules M, agissent en tant que co-récepteurs dans cette transcytose.

sialiques. Nous avons ainsi démontré que les récepteurs Dectine-1 et Siglec-5 sont exprimés constitutivement à la surface des cellules M murines et humaines et sont impliqués en tant que co-récepteurs dans la transcytose inverse des SIgA à la fois chez l'homme (*ex vivo* et *in vitro*) et chez la souris (*in vivo*). L'utilisation d'un modèle de souris KO pour le récepteur Dectine-1, ainsi que de modèles chimériques, démontre très clairement le caractère indispensable de ce récepteur au niveau des cellules M intestinales dans la transcytose inverse des SIgA. Cette hypothèse est tout à fait en accord avec les données de Goodridge et al. qui montrent que la reconnaissance de ligands solubles par la Dectine-1 ne conduit pas à la formation de synapse phagocytaire et donc à l'internalisation des ligands. La présence de la Dectine-1 à la surface des cellules M est donc compatible avec la fixation et l'internalisation d'une SIgA. Il en est de même pour le récepteur Siglec-5 qui semble être masqué naturellement à la surface cellulaire mais qui, par une activation cellulaire ou une exposition aux sialidases, se démasque et serait alors capable d'interactions avec les ligands de l'environnement ou éventuellement piégés par un récepteur voisin (10). Il pourrait ainsi en résulter des interactions accrues avec des matériaux exogènes, y compris les SIgA glycosylées (Figure 2).

Conclusion

Dans cette étude, nous avons pu clairement décrire le mécanisme physiologique de la transcytose inverse des SIgA à la fois *in vitro* et *in vivo*. Nos résultats démontrent le rôle prépondérant des récepteurs Dectine-1 et Siglec-5, exprimés à la

surface des cellules M, en tant que co-récepteurs dans cette transcytose. Nos données permettent d'envisager de nouvelles stratégies de vaccination par voie muqueuse visant à cibler les cellules M contenues dans les différentes composantes du MALT comme le GALT. Notre équipe est en train d'évaluer une stratégie de vaccination muqueuse du GALT basée sur l'utilisation d'une SIgA comme vecteur d'adressage d'antigènes du virus VIH-1. Une autre approche pourrait être d'utiliser des anticorps spécifiques de la Dectine-1 ou du Siglec-5 afin de réaliser des « immunoantigènes » ciblant spécifiquement les cellules M. Ceci a été décrit par exemple pour le récepteur muqueux DEC-205 favorisant l'endocytose des DC dans les tissus lymphoïdes (11).

REFERENCES

1. Roy MJ et al 1987. Development of dome epithelium in gut-associated lymphoid tissues: association of IgA with M cells. *Cell Tissue Res* 248:645-651.
2. Mantis NJ et al 2002. Selective adherence of IgA to murine Peyer's patch M cells: evidence for a novel IgA receptor. *J. Immunol.* 169:1844-1851.
3. Blanco LP et al 2006. Antibodies enhance interaction of *Vibrio cholerae* with intestinal M-like cells. *Infect Immun* 74:6957-6694.
4. Weltzin R et al 1989. Binding and transepithelial transport of immunoglobulins by intestinal M cells: demonstration using monoclonal IgA antibodies against enteric viral proteins. *J Cell Biol* 108:1673-1685.
5. Suzuki H et al 2008. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest* 118:629-639.
6. Gomes MM et al 2008. Analysis of IgA1 N-glycosylation and its contribution to FcαRI binding. *Biochemistry.* 28:11285-11299.
7. Mathias A et al 2011. Recognition of gram-positive intestinal bacteria by hybridoma- and colostrum-derived secretory immunoglobulin A is mediated by carbohydrates. *J. Biol. Chem.* 286:17239-17247.
8. Grützkau A et al 1990. Involvement of M cells in the bacterial invasion of Peyer's patches: a common mechanism shared by *Yersinia enterocolitica* and other enteroinvasive bacteria. *Gut* 31:1011-1015.
9. Goodridge HS et al 2011. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a « phagocytic synapse ». *Nature* 472:471-475.
10. Razi N et al 1998. Masking and unmasking of the sialic acid-binding lectin activity of CD22 (Siglec-2) on B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:7469-7474.
11. Bonifaz LC et al 2004. *In vivo* Targeting of Antigens to Maturing Dendritic Cells Via the DEC-205 Receptor Improves T Cell Vaccination. *J Exp Med* 199:815-824.
12. Royle L et al 2003. Secretory IgA N- and O-glycans provide a link between the innate and adaptive immune systems. *J Biol Chem* 278:20140-20153.



DOCK8, UN MAILLON DE PLUS DANS LES VOIES DE SIGNALISATION MENANT A L'ACTIVATION ET A LA MATURATION DES LYMPHOCYTES B

Gérard Lefranc

Institut de Génétique Humaine,
UPR CNRS 1142
et Université Montpellier 2
Montpellier

glefranc@univ-montp2.fr

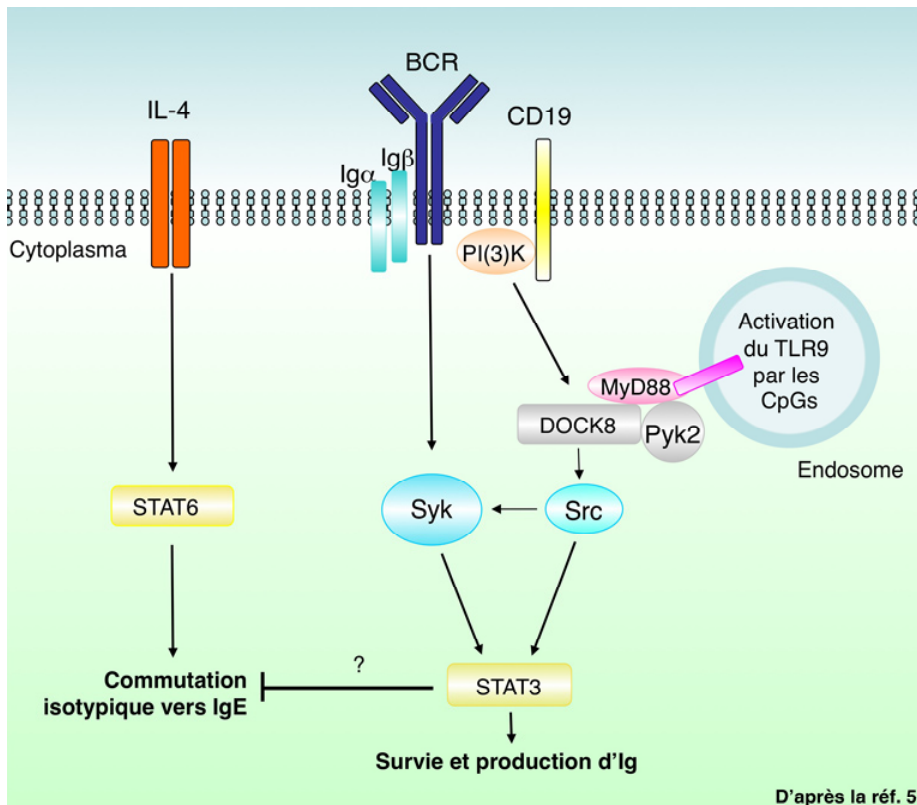
L'activation et la prolifération des lymphocytes B naïfs, leur maturation en cellules B mémoires et en plasmocytes, ainsi que le maintien de la production d'immunoglobulines contre les infections récurrentes, requièrent obligatoirement des interactions nombreuses et variées entre des récepteurs et leurs ligands, points de départ des voies de signalisation aboutissant à des réponses humorales complètes. La reconnaissance des CpGs des pathogènes par le TLR9 fait partie de cette première ligne de défense et de mise en alerte du système immunitaire en délivrant des signaux de danger appropriés.

Après la liaison à son ligand, le TLR9 interagit avec la molécule adaptatrice MyD88, activant ainsi une voie de signalisation essentielle pour une réponse humorale complète. DOCK8 (*Dedicator of cytokinesis 8*), a récemment été identifié comme un acteur supplémentaire dans ces étapes initiales (1). DOCK8 est l'un des onze membres de la superfamille DOCK180, ces protéines ayant en commun des domaines d'homologie DOCK 1 et 2 (DHR-1 et -2) : le domaine DHR-1 est important pour l'adressage des protéines DOCK aux membranes cellulaires par sa liaison au phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, alors que le domaine DHR-2 se lie aux GTPases de la famille Rac-Rho et fonctionne comme un facteur d'échange pour celles-ci (2,3). Les fonctions de DOCK8 comprennent la régulation de la migration cellulaire, de la morphologie, de l'adhérence et de la croissance cellulaire. L'importance de DOCK8, dans les réponses humorales complètes en réponse aux CpGs, est attestée par un déficit immunitaire primaire (PID) sévère chez des patients qui en sont dépourvus (1, 4-6). Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive, les malades étant, soit homozygotes pour la même mutation, soit doubles-hétérozygotes pour des mutations différentes. Ces mutations étant très rares dans les populations, les patients sont, pour la plupart, homozygotes et issus de familles consanguines.

Le déficit immunitaire est caractérisé par une plus grande susceptibilité aux infections virales de la peau, par des manifestations allergiques, de hautes concentrations d'IgE sériques, une éosinophilie, une lymphopénie T et des réponses humorales «insuffisantes». Ces patients ont des réponses IgM et

IgG diminuées de façon significative contre la toxine tétanique, contre *Haemophilus influenzae* de type B, ou contre *Pneumococcus*, ainsi qu'une réponse IgG quasi nulle contre le virus de l'hépatite B (1, 4-6).

Alors que le pourcentage de leurs lymphocytes T CD3⁺ est significativement diminué, comparé à celui d'enfants du même âge exprimant le gène DOCK8, le pourcentage des lymphocytes B CD19⁺ circulants est normal ou, même, plus élevé. Cependant, il s'agit de B naïfs CD19⁺CD27⁻, les lymphocytes B mémoires CD19⁺CD27⁺ étant quasiment absents. Le déficit en DOCK8 entraîne des anomalies fonctionnelles au niveau des synapses immunologiques des lymphocytes B et diminue la capacité des lymphocytes T et des cellules dendritiques à induire la production d'immunoglobulines par les B. Ceci se manifeste par une absence d'activation et de prolifération *in vitro* des lymphocytes B en présence des CpGs, ligands de TLR9, entraînant une incapacité à produire des IgM et des IgG (1). La prolifération des B et la sécrétion de ces deux isotypes sont, en revanche, normales dans les cellules B naïves DOCK8⁺ et DOCK8⁻ suite à la stimulation avec un anticorps (Ac) anti-CD40 en présence de l'IL-21. De même, la prolifération et la sécrétion d'IgE en réponse à une stimulation avec un Ac anti-CD40 en présence de l'IL-4 sont similaires, et à un niveau normal, dans les deux populations de lymphocytes B DOCK8⁺ et DOCK8⁻. Ces observations démontrent que les lymphocytes B déficients en DOCK8 ont un défaut intrinsèque et sélectif de réponse aux CpGs : ce défaut, responsable de l'absence de la production d'IgG, ne résulte absolument pas d'une absence de commutation des classes d'immunoglobulines et d'expression du gène AICDA, codant la cytosine déaminase induite par l'activation des cellules B. Celle-ci, essentielle pour la commutation des isotypes d'immunoglobulines, est exprimée de façon comparable chez les patients et chez les contrôles (1). De même, le CD23, récepteur de faible affinité des IgE, le CD86, molécule de co-stimulation, le facteur de transcription NF-κB et la MAPKinase p38 sont exprimés de façon similaire dans les deux populations de lymphocytes B. La sécrétion de l'IL-6 et celle de l'IFN-α, celle-ci dépendant de IRF7, sont aussi d'un niveau comparable chez les patients et les



D'après la réf. 5

Figure 1 DOCK8 relie la signalisation de TLR 9 à l'activation de STAT3. L'activation du TLR9 par son ligand CpG induit la formation et la stabilisation d'un complexe trimère de signalisation consistant en MyD88, Pyk2 et DOCK8. Cela conduit à l'activation des kinases Src qui, avec Syk, phosphorylent et activent STAT3 dont les gènes cibles sont liés à la survie des cellules de B et à la production d'immunoglobulines. DOCK8 est recruté à la membrane cellulaire par liaison de son domaine DHR-1 au phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, résultant de l'activité de la phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI(3)K). La commutation isotypique augmentée et/ou non-régulée vers la production d'IgE a été décrite en l'absence de DOCK8 ou STAT3 fonctionnel, ce qui suggère que la signalisation par l'intermédiaire de DOCK8-STAT3 interfère, de manière encore inconnue, avec l'activation de la commutation isotypique vers la production d'IgE, qui dépend aussi de l'engagement du récepteur à l'IL-4 et des chaînes Igα et Igβ.

contrôles, et l'activation de la GTPase Rac1, impliquée dans la réorganisation du cytosquelette et dans les fonctions biologiques qui en dépendent, est identique dans les deux groupes.

En ce qui concerne STAT3, alors que sa phosphorylation induite par l'IFN-α, l'IL-6 ou l'IL-21 est semblable chez les uns et les autres, celle induite par les interactions des CpGs avec le TLR9 des lymphocytes B est très réduite chez les patients (de 11 à 25% de la valeur trouvée chez les contrôles). Ce défaut de phosphorylation, et, donc de l'induction d'activité de STAT3, en réponse aux CpGs apparaît comme le point central de ce syndrome (1,7). Si on compare les résultats décrits ci-dessus avec ceux obtenus chez les patients souffrant du syndrome d'Hyper IgE (HIES) dû à des mutations dominantes-négatives de STAT3 (HIES sporadique ou à transmission autosomique dominante), on constate que les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) de ceux-ci

ont une capacité de prolifération et de production d'Ig significativement diminuée en réponse à une stimulation via le CD40 en présence d'IL-21, contrairement à ce qui est observé chez les patients dépourvus de DOCK8. En revanche, il n'y a pas de différence significative entre leurs PBMCs et ceux des contrôles en leur capacité à proliférer et à sécréter des IgE en réponse à une stimulation avec un Ac anti-CD40 en présence de IL-4 (1).

Chez les sujets DOCK8⁺, la stimulation leurs PBMCs par des CpGs via le TLR9 et son adaptateur MyD88 se traduit par la phosphorylation à la fois de Syk, cible des kinases de la famille Src, et de Pyk2, une tyrosine kinase qui interagit avec Src et MyD88, ainsi que par la phosphorylation de STAT3. Ces phosphorylations sont très diminuées dans les PBMCs des patients dépourvus de DOCK8, cette baisse significative résultant bien de mutations de DOCK8, car, chez ces patients, l'activation des lymphocytes B via

leurs immunoglobulines membranaires entraîne une phosphorylation normale de Syk, Pyk2 et STAT3 (1,7).

La reconnaissance des CpGs par le TLR9, suivie de l'interaction entre MyD88 et DOCK8, active une voie de signalisation Pyk2-Src-Syk qui aboutit à la phosphorylation de STAT3. La tyrosine kinase Lyn, exprimée dans les lymphocytes B et étroitement associée à DOCK8, est également phosphorylée par Pyk2 (1,7). L'ensemble de ces données est schématisé dans la Figure 1.

En résumé, la reconnaissance des CpGs par le TLR9 induit le recrutement et la stabilisation d'un complexe préexistant MyD88-Pyk2-DOCK8, ce qui se traduit par l'autophosphorylation et l'activation de Pyk2. Celle-ci phosphoryle ensuite DOCK8 qui recrute alors les kinases Src, dont Lyn, via leurs domaines SH2, levant ainsi leur auto-inhibition. Src active ensuite Syk qui phosphoryle et active STAT3 (1,7). Un autre modèle consisterait à concevoir une phosphorylation de Pyk2 par les kinases Src et Syk. Src et Pyk2 pourraient agir ensuite en synergie pour phosphoryler STAT3. Reste aussi la possibilité que la voie de signalisation mettant en jeu DOCK8 et MyD88 utilise d'autres récepteurs membranaires des cellules B, voire d'autres cellules. Des résultats préliminaires semblent indiquer la participation de TLR4, récepteur des lipopolysaccharides, exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes.

Le déficit en DOCK8 résulte en des anomalies fonctionnelles des synapses immunologiques des cellules B et peut entraîner l'incapacité des lymphocytes T et des cellules dendritiques à diriger la production d'immunoglobulines par les cellules B. Les informations recueillies mènent à une meilleure compréhension des voies de signalisation des lymphocytes B. Par ailleurs, les ligands de TLR9 étant des adjuvants vaccinaux et ce récepteur jouant un rôle dans les réponses autoanticorps contre l'ADN du soi, l'étude du déficit en DOCK8 est d'un grand intérêt pour le développement de vaccins plus efficaces et pour la compréhension et le traitement des maladies autoimmunes à autoanticorps.

RÉFÉRENCES

1. Jabara HH et al 2012. DOCK8 functions as an adaptor that links TLR-MyD88 signaling to B cell activation. *Nat Immunol* 13:612-621.
2. Côté JF and Vuori K 2002. Identification of an evolutionarily conserved superfamily of DOCK180-related proteins with guanine nucleotide exchange activity. *J Cell Sci* 115:4901-4913.
3. Ruusala A and Aspenström P 2004. Isolation and characterisation of DOCK8, a member of the DOCK180-related regulators of cell morphology. *FEBS Letters* 572:159-166.
4. Zhang Q et al 2009. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Engl J Med* 361:2046-2055 .
5. Engelhardt KR et al 2009. Large deletions and point mutations involving the dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) in the autosomal-recessive form of hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 124:1289-1302.
6. Randall KL et al 2009. DOCK8 mutations cripple B cell immunological synapses, germinal centers and long-lived antibody production. *Nat Immunol* 10:1283-1291.
7. Werner M and Jumaa H 2012. DOCKing innate to adaptive signaling for persistent antibody production. *Nat Immunol* 13:525-526.

LA SECRETION DES CYTOKINES PAR LES LYMPHOCYTES T CD4⁺ NECESSITE UN REMANIEMENT LOCAL DE L'ACTINE A LA SYNAPSE IMMUNOLOGIQUE CONTROLE PAR CDC42

Armelle Bohineust
Karine Chemin
Claire Hivroz

Unité Inserm U932 Institut Curie
Paris
armelle.bohineust@curie.fr
karine.chemin@ki.se
claire.hivroz@curie.fr

3

La mise en place d'une réponse immunitaire efficace contre un pathogène ou une cellule tumorale nécessite l'activation des lymphocytes T CD4⁺ aboutissant en la production de cytokines. Cette étape cruciale est initiée par des contacts directs entre lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigènes. L'interaction entre les deux cellules entraîne la formation d'une zone organisée dans le temps et l'espace : la synapse immunologique où convergent le récepteur à l'antigène présent sur les lymphocytes T (TCR), les molécules d'adhésion et les molécules de signalisation, permettant ainsi la transduction du signal d'activation au lymphocyte T.

La mise en place de la synapse induit de nombreuses modifications intracellulaires du lymphocyte T dont un remaniement du cytosquelette de la cellule. Ainsi, quelques minutes après reconnaissance par le TCR du ligand à la surface de la cellule présentatrice, l'actine du lymphocyte T se polymérise de façon dynamique au niveau de la zone de contact. Ce remaniement se traduit par un enrichissement de l'actine polymérisée dans la zone périphérique du contact et la formation d'une zone centrale pauvre en actine polymérisée. Parallèlement, les microtubules subissent également des cycles rapides de polymérisation/dépolymérisation, permettant de former un nouveau réseau autour du centre organisateur des microtubules (MTOC), qui se polarise vers la cellule présentatrice d'antigène. La polymérisation de l'actine, comme la réorganisation du cytosquelette de microtubules sont des événements induits par la stimulation du TCR et la cascade de signalisation qui s'en suit (pour revue réf 1).

Bien que les différentes étapes du remaniement du cytosquelette à la synapse aient fait l'objet de nombreuses études, leurs rôles dans la fonction des lymphocytes T CD4⁺ n'est pas clairement établi.

Ces remaniements permettent un changement morphologique de la cellule T qui s'étale sur la cellule présentatrice, augmentant ainsi la zone de contact et maximisant l'interaction entre les différents récepteurs et leurs ligands. La polarisation du MTOC pourrait permettre de relocaliser l'appareil de Golgi en face de la cellule présentatrice.



Cette polarisation assurerait ainsi la spécificité antigénique de la réponse lymphocytaire T, limitant la sécrétion de facteurs vers les cellules avoisinantes, et concentrant les facteurs sécrétés dans la zone restreinte de la synapse.

Dans les lymphocytes T CD4⁺, les cytokines produites après activation sont polarisées vers la cellule présentatrice d'antigènes (2). De nombreuses études ont porté sur la modulation de la production des cytokines, (signalisation en aval du TCR, régulation de la transcription, contrôle de la stabilité des ARNm et modifications épigénétiques). Cependant, les mécanismes de contrôle, si contrôle il y a, de la dernière étape de sécrétion, l'exocytose, sont pour l'instant mal connus. Pourtant, réguler cette étape d'exocytose paraît essentiel pour que la cellule T puisse contrôler la direction et le «timing» de relargage des cytokines, nécessaires au maintien de la spécificité antigénique de la réponse lymphocytaire T CD4⁺.

Nous avons émis l'hypothèse que le remaniement actif du cytosquelette à la synapse immunologique pouvait jouer un rôle dans l'étape d'exocytose des cytokines par les lymphocytes T. Afin de tester cette hypothèse, nous avons étudié le rôle potentiel de la petite Rho GTPase Cdc42 dans ce processus. En effet, Cdc42 joue un rôle clé dans le remaniement du cytosquelette dans de nombreux types cellulaires. De plus, dans les lymphocytes T, Cdc42 est recruté à la synapse (3) et régule la polymérisation de l'actine (4,5). Son rôle dans la polarisation du MTOC des lymphocytes T est à présent controversé (4,6).

Cdc42 contrôle le remaniement de l'actine à la synapse mais pas la polarisation du centre organisateur des microtubules

Pour cette étude, nous avons utilisé une approche d'inhibition de l'expression de Cdc42 dans des lymphocytes T primaires humains avec des lentivirus contenant des shRNA, (7). Des lymphocytes T CD4⁺ purifiés à partir de sang de donneurs sains ont été infectés avec des lentivirus contenant un shRNA contrôle ou deux shRNA inhibant spécifiquement l'expression de Cdc42. Les lentivirus exprimant également un gène de résistance pour la puromycine, nous avons sélectionné les lymphocytes T exprimant ces shRNA. Les inhibitions d'expression moyennes

étaient de 56 à 76% suivant les shRNA utilisés, permettant d'étudier «l'effet dose» de l'inhibition de l'expression de Cdc42 sur les événements d'intérêt. Nous avons tout d'abord analysé par immunofluorescence l'effet de l'inhibition de l'expression de Cdc42 sur la réorganisation des cytosquelettes d'actine et de microtubules dans des synapses immunologiques formées entre lymphocytes T et cellules présentatrices d'antigène. La polarisation du MTOC à la synapse n'était pas affectée par l'inhibition d'expression de Cdc42. En revanche, la diminution d'expression de Cdc42 par les lymphocytes T CD4⁺ induisait un défaut de remodelage de l'actine se traduisant par un défaut d'exclusion de l'actine polymérisée de la zone centrale de la synapse immunologique.

Nous avons poursuivi notre étude en analysant les effets de l'inhibition de l'expression de Cdc42 sur la production, la sécrétion et la localisation de différentes cytokines et chimiokines dont l'IFN- γ , cytokine majeure du dialogue entre lymphocytes T CD4⁺ et cellules présentatrices.

La réorganisation de l'actine à la synapse, par Cdc42, contrôle le recrutement et la sécrétion des vésicules contenant l'IFN- γ à la synapse immunologique

Nous avons montré que l'inhibition d'expression de Cdc42 dans les lymphocytes T induisait une diminution de sécrétion de nombreuses cytokines, comme l'IFN- γ , le TNF- α , le MIP1- β , et le RANTES, après activation de ces lymphocytes T par des cellules dendritiques autologues présentant des superantigènes. Cette inhibition de sécrétion n'était pas due à un défaut de formation de conjugués entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques. Elle n'était pas non plus liée à une diminution de production des cytokines, le niveau d'ARN messagers et de cytokines intracellulaires, étant le même dans les lymphocytes T contrôles et dans les lymphocytes T exprimant faiblement Cdc42.

Ainsi, la petite Rho GTPase Cdc42, qui contrôle, dans les lymphocytes T CD4⁺ primaires humains, le remodelage de l'actine à la synapse immunologique bloque l'exocytose de cytokines par ces cellules.

Afin de mieux comprendre les étapes

d'exocytose contrôlées par Cdc42, nous avons analysé la localisation intracellulaire de l'IFN- γ dans les différentes conditions. Ces expériences ont été réalisées par analyse dynamique des mouvements des vésicules contenant une chimère fluorescente de l'IFN- γ , ainsi que par analyse quantitative d'images tridimensionnelles de la synapse immunologique de lymphocytes primaires produisant de l'IFN- γ .

Ces analyses nous ont permis de montrer que l'expression de Cdc42 contrôlait l'enrichissement progressif des vésicules à la synapse immunologique et leur recrutement dans la zone centrale de la synapse immunologique. Dans des lymphocytes T dont l'expression de Cdc42 était inhibée, alors que le MTOC était polarisé vers la cellule présentatrice d'antigène, les vésicules contenant l'IFN- γ n'étaient pas concentrées autour du MTOC au centre de la synapse, mais dispersées sur toute la zone synaptique. Ainsi, en absence de Cdc42, nous avons montré un défaut de déplétion de l'actine polymérisée au centre de la synapse immunologique accompagné d'un défaut de recrutement et de concentration des vésicules contenant l'IFN- γ dans cette zone et d'un défaut de sécrétion de l'IFN- γ . Nous avons donc émis l'hypothèse que l'exclusion de l'actine polymérisée de la zone centrale synaptique, contrôlée par Cdc42, permettait la concentration des vésicules d'IFN- γ dans cette zone et la sécrétion du contenu vésiculaire à la synapse. L'actine polymérisée au niveau de la synapse agirait comme une barrière physique empêchant le relargage du contenu vésiculaire. Afin de tester cette hypothèse, nous avons induit une dépolymérisation de l'actine en ajoutant dans les toutes dernières heures de l'activation des lymphocytes T de faibles concentrations d'un agent pharmacologique dépolymérisant l'actine. Cette dépolymérisation de l'actine restaurait la sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes T invalidés pour l'expression de Cdc42 démontrant que l'exclusion de l'actine polymérisée de la zone centrale synaptique contrôlait la concentration des vésicules d'IFN- γ à la synapse et leur sécrétion dans la zone synaptique (figure 1).

Cette étude permet de proposer un modèle dans lequel l'activation du lymphocyte T par la cellule présentatrice d'antigène induit une dépolymérisation

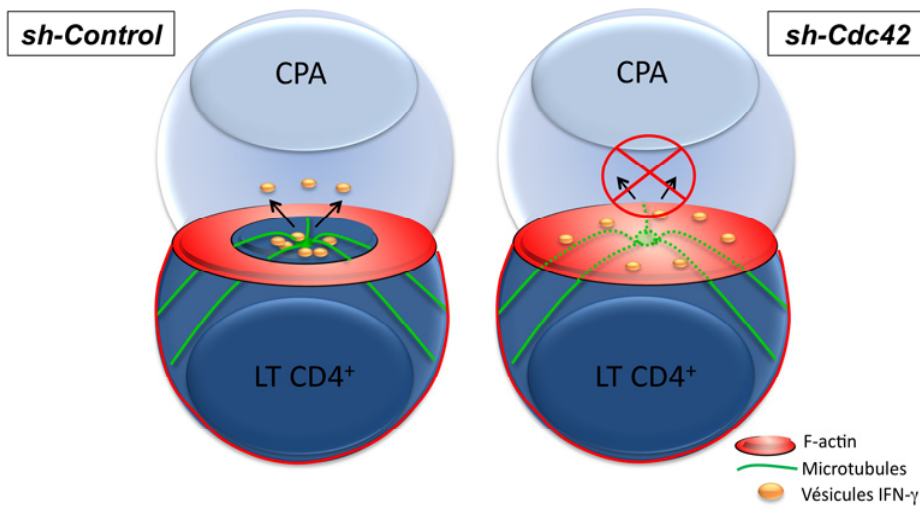


Figure 1 : La sécrétion de l'IFN-g à la synapse nécessite une réorganisation locale de l'actine, dépendante de Cdc42, mais pas la polarité du centre organisateur des microtubules.

de l'actine, dépendante de Cdc42, dans la zone centrale de la synapse, qui facilite l'accès et l'exocytose de vésicules contenant des cytokines à la zone synaptique. On peut noter que des résultats récemment obtenus dans d'autres modèles cellulaires, semblent confirmer ce modèle. Ainsi, l'utilisation de techniques de microscopie de haute résolution, a permis de montrer, dans des cellules NK, que les vésicules contenant l'IFN- γ et les granules cytolytiques s'accumulent dans une zone de la synapse où le réseau formé par l'actine polymérisé est lâche. La dynamique de la polymérisation d'actine dans les zones de sécrétion serait à la fois importante pour l'accrochage des vésicules à la membrane plasmique et pour l'ouverture des mailles du réseau d'actine, permettant le relargage du contenu vésiculaire (8).

Conclusion

Cette étude a permis de mettre en évidence un mécanisme de régulation par Cdc42 de l'exocytose, dernière étape de sécrétion des protéines produites après stimulation du TCR par son ligand. Cette étape de régulation est sans doute cruciale pour le maintien de la spécificité antigénique, car elle permettrait d'inhiber la sécrétion de cytokines produites après la mise en place, puis la dissolution, d'une synapse, ou dans le cas de contacts multiples entre un lymphocyte T et des cellules présentatrices d'antigènes. Ce recrutement de cytokines dans une région restreinte de la zone de contact entre les deux cellules permettrait également d'augmenter la concentration de cytokines et de potentialiser leurs actions.

Cette étude met également en exergue le rôle du cytosquelette dans une phase tardive de l'activation du lymphocyte T CD4⁺, rôle qui ne se limite donc plus à la déformation et à l'étalement de la cellule T sur la cellule présentatrice, à la mise en place de la synapse et à l'organisation des différents domaines contenant les molécules de signalisation, de co-stimulation ou d'adhésion. Il reste maintenant à établir quelles sont les molécules impliquées dans l'activation de Cdc42 (TCR, CD28, intégrines,...) dans les lymphocytes T et quelle est la machinerie moléculaire permettant un remodelage de l'actine à la synapse immunologique compatible avec des événements de sécrétion.

Remerciements

Ces travaux de recherche sont soutenus par la Fondation pour la Recherche Médicale et la Ligue contre le Cancer.

RÉFÉRENCES

1. Hivroz C et al 2012. Crosstalk between T lymphocytes and dendritic cells. *Critical Reviews in Immunology*. 32:139-155.
2. Kupfer A et al 1991. Polarized expression of cytokines in cell conjugates of helper T cells and splenic B cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 775-779.
3. Cannon JL et al 2001. Wasp recruitment to the T cell:APC contact site occurs independently of Cdc42 activation. *Immunity* 15:249-259.
4. Stowers L et al 1995. Regulation of the polarization of T cells toward antigen-presenting cells by Ras-related GTPase Cdc42. *Proc Natl Acad Sci USA*. 92:5027-5031.
5. Singleton KL et al 2011. Ltk controls the spatiotemporal organization of T cell activation. *Sci. Signaling* 4:ra66.
6. Gomez TS et al 2007. Formins regulate the actin-related protein 2/3 complex-independent polarization of the centrosome to the immunological synapse. *Immunity* 26:177-190.
7. Chemin K et al 2012. Cytokine secretion by CD4⁺ T cells at the immunological synapse requires Cdc42-dependant local actin remodeling but not microtubules organizing center polarity. *J Immunol* 189:2159-2168.
8. Brown AC et al 2012. Super-resolution imaging of remodeled synaptic actin reveals different synergies between NK cell receptors and integrins. *Blood* 120:3729-3740.





LA COMBINAISON D'INHIBITEURS DE LA GLYCOLYSE AVEC UNE CHIMIOTHERAPIE PERMET LA MISE EN PLACE D'UNE IMMUNITÉ ANTI-TUMORALE EFFICACE

Barbara Zunino
Jean-Ehrland Ricci

Inserm, U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M),
Université de Nice-Sophia-Antipolis,
Faculté de Médecine,
Centre Hospitalier Universitaire,
Nice.

ricci@unice.fr

4

Bien que le cancer représente un groupe hétérogène de maladies ayant une grande variété de modifications, une de leurs caractéristiques communes est la capacité des cellules cancéreuses à utiliser la voie de la glycolyse au lieu de la phosphorylation oxydative pour leur production d'énergie, un processus appelé effet Warburg (1). En effet, même en condition de normoxie, ces cellules vont utiliser le métabolisme du glucose (glycolyse) afin de produire leur énergie bien que cette voie soit 18 fois moins énergisante que la voie mitochondriale. Ce phénomène est connu depuis les années '30, cependant les raisons de cette modification métabolique sont toujours largement débattues (2). Cette particularité des cellules cancéreuses a abouti à la génération d'inhibiteurs de la voie de la glycolyse, dont le plus connu est l'analogue non-métabolisable du glucose, le 2-Deoxy-Glucose ou 2DG, dans le but principal d'augmenter la sensibilité et/ou de contrer la résistance de certaines cellules cancéreuses aux effets cytotoxiques des agents chimiothérapeutiques (3).

Sachant que les cellules tumorales ont un métabolisme très spécifique, nous nous sommes demandés si une inhibition de la voie de la glycolyse pouvait améliorer les traitements chimiothérapeutiques standard ?

Pour cela, nous avons combiné le 2DG avec un inhibiteur de topoisomérase II (étoposide), dans le modèle Eμ-Myc. Les souris Eμ-Myc surexpriment l'oncogène c-Myc sous le contrôle du promoteur des chaînes lourdes des immunoglobulines. Ces souris développent des lymphomes pré-B et B quelques mois après leur naissance (4). La pathologie développée par ces souris est semblable aux lymphomes non-Hodgkinien (NH) humain, à la fois d'un point de vue génétique, mais aussi histopathologique. Il est à noter que nous avons choisi ce modèle d'étude car les lymphomes B NH agressifs sont extrêmement glycolytiques (très fortement marqués au TEP scan) et modérément sensibles à l'effet de l'étoposide. Nos résultats ex-vivo ont pu mettre en évidence que le 2DG pouvait synergiser l'effet cytotoxique de l'étoposide. Par la suite, nous avons montré *in vivo* que le co-traitement permet d'augmenter la survie des animaux de 50% en moyenne, ainsi que le temps de rémission des animaux.

Cette dernière observation nous a conduit à émettre l'hypothèse suivante : est-ce que l'effet bénéfique apporté par le co-traitement ne dépendrait pas, au moins en partie, de la mise en place d'une immunité anti-tumorale? En effet, il faut noter que ces expériences sont réalisées par transfert de lymphomes dans des souris syngéniques NON irradiées et possédant donc un système immunitaire fonctionnel.

Les résultats de diverses expériences *in vivo* indiquent que seuls quelques agents anti-cancéreux sont en mesure de favoriser l'induction d'une mort cellulaire immunogénique, permettant la mise en place d'une réponse immunitaire anti-tumorale, un mécanisme décrit comme contribuant à l'éradication de cellules cancéreuses résistantes à la chimiothérapie ainsi qu'à l'éradication des cellules souches cancéreuses. Cette mort cellulaire immunogénique est enclenchée lorsque les cellules cancéreuses exposent ou libèrent des «danger-associated molecular patterns» (DAMPs), telle que la calréticuline (CRT) ou les protéines de choc thermique (HSP) (5). Une fois exposés et libérés, les DAMPs conduiront à la reconnaissance et la phagocytose des cellules mortes par des cellules présentatrices d'antigène, notamment les cellules dendritiques, qui, après maturation peuvent signaler au système immunitaire de réagir contre des antigènes tumoraux. Par conséquent, un défi majeur consiste à restaurer en toute sécurité la réponse immunitaire anti-tumorale en utilisant des chimiothérapies (ou une combinaison de composés), ainsi favorisant l'exposition et la libération des DAMPs permettant l'induction d'une mort immunogénique.

Afin de tester notre hypothèse, nous avons reproduit l'expérience de co-traitement en utilisant des souris immunocompromises (souris nude qui ne possèdent pas de lymphocytes B et T fonctionnels). Ainsi, nous avons transféré le lymphome à des souris nude comme précédemment : puis nous les avons traitées en présence de 2DG, d'Eto ou d'Eto+2DG.

Ceci nous a permis de démontrer que l'effet bénéfique additionnel du co-traitement 2DG+Eto par rapport à l'Eto seul était perdu dans les souris nude, ce qui suggère fortement l'implication du système immunitaire dans cet effet protecteur.

Par la suite nous avons pu établir que les tumeurs des souris Eμ-Myc traitées 2DG+Eto présentent significativement plus de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺

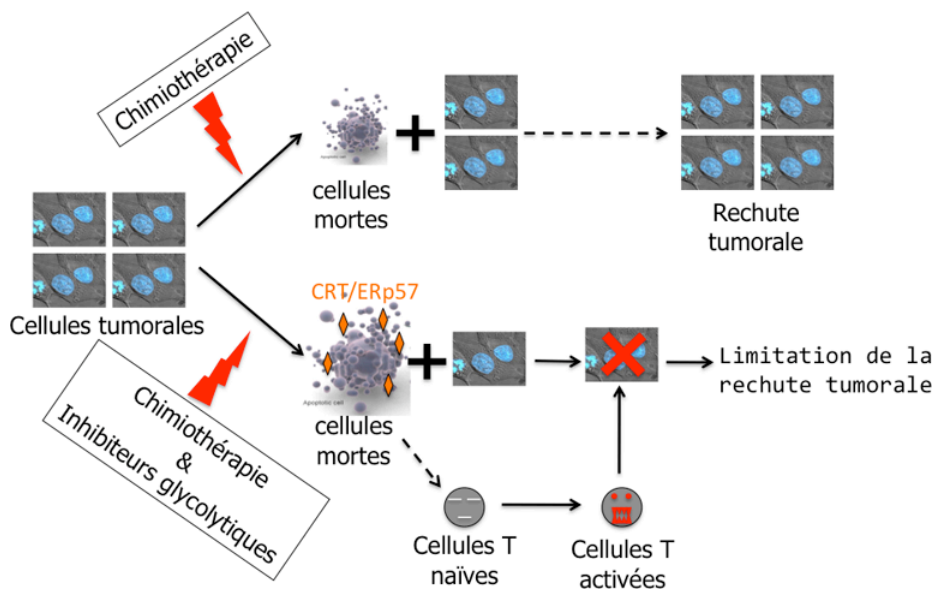


Figure 1 : Modèle illustrant le lien entre les traitements chimiothérapeutiques, le système immunitaire et la croissance tumorale. (Haut) Lorsque les cellules tumorales sont traitées par chimiothérapie, cela conduit à une mort cellulaire tolérogénique dans la grande majorité des cas. Ainsi un certain nombre de cellules tumorales échappant à l'effet cytotoxique de la chimiothérapie (résistante spontanée ou acquise) conduiront à la rechute de la maladie. (Bas) Lorsque la chimiothérapie a été associée à un inhibiteur de la glycolyse, il y a non seulement une augmentation de la capacité de ce composé à tuer les cellules tumorales, mais il y a également la mise en place d'une mort cellulaire immunogène, notamment via l'exposition à la membrane plasmique de CRT/Erp57. Par conséquent, lors du co-traitement, le système immunitaire sera éduqué à reconnaître, chasser et éliminer les cellules exprimant des antigènes spécifiques de la tumeur. Ceci contribuera à l'augmentation la durée de vie des souris en réponse au co-traitement.

infiltrants que les souris contrôles traitées à l'Eto seul. De plus, afin de montrer que le co-traitement pouvait moduler la réponse anti-tumorale des souris, nous avons isolés les lymphocytes T cytotoxiques (LTc) à partir des rates des souris traitées Eto ou Eto+2DG et nous avons démontré que les souris Eμ-Myc co-traitées présentaient significativement plus le LTc spécifiques de la tumeur que celle traitées par Eto seul. Cette expérience indique que ce traitement combiné permet d'éduquer le système immunitaire afin de reconnaître et de détruire les cellules tumorales.

Finalement, afin de démontrer définitivement que le traitement combiné permettait la mise en place de lymphocytes T spécifiques de la tumeur nous avons réalisé des expériences de vaccination. Pour cela, nous avons utilisé le modèle cellulaire CT26 (carcinome colique murin syngénique de la souche BALB/c), ceci étant un modèle de référence pour ce type d'approche de vaccination anti-tumorale. Les cellules tumorales ont été traitées en présence d'Eto, d'Eto+2DG ou de Mitoxantrone (MTX - un control positif d'induction d'une immunité anti-tumorale) jusqu'à obtenir 75% de cellules mortes dans chacune des conditions. Ces cellules mortes ont été ensuite injectées en sous cutanés à des souris syngéniques

immunocompétentes. Une semaine plus tard, ces souris ont reçu une injection IP sur le flanc opposé des mêmes cellules tumorales vivantes. Cette approche nous a en effet permis de démontrer que les cellules cancéreuses co-traitées permettent la mise en place d'une immunité anti-tumorale permettant de vacciner les souris contre la mise en place des tumeurs (Figure 1).

Ainsi l'ensemble de ces résultats démontre que le co-traitement 2DG+Eto permet : i) de synergiser l'effet cytotoxique de l'Eto envers les cellules tumorales, (ou d'apporter un effet synergique sur la cytotoxicité de l'Eto envers les cellules tumorales ; ii) d'induire une réponse anti-tumorale efficace permettant de limiter la pathologie.

Afin d'approfondir ces observations, nous avons décidé d'identifier le mécanisme mis en place par ce cotraitement. L'immunité anti-tumorale est notamment étroitement contrôlée par l'exposition et/ou la libération par les cellules tumorales de DAMPs. Parmi ces DAMPs nous nous sommes tout particulièrement intéressés à l'exposition à la membrane plasmique du complexe CRT/Erp57 (6). Ainsi, nous avons pu établir que ni l'Eto ni le 2DG ne permettait une exposition marquée de la CRT alors que celle-ci était observée

en condition de co-traitement. Enfin, une extinction de l'Erp57 a été montré pour prévenir l'exposition de la CRT à la membrane plasmique. Nous avons généré des cellules exprimant un shRNA contrôle ou un shRNA ciblant l'Erp57 et confirmé la forte diminution d'exposition de la CRT dans ces cellules. Ces cellules nous ont permis de mettre en évidence le rôle de l'exposition de la CRT dans la mise en place d'une immunité anti-tumorale, induit par le cotraitement dans le modèle de tumeur CT26, chez la souris immuno-compétente BALB/c. Il est important de noter que nous avons déterminé que les cellules CT26 transfectées avec un shRNA contrôle ou shRNA-ERp57 ont la même capacité de prolifération *in vitro* et *in vivo* que les cellules CT26 parentales.

En conclusion, nous avons pu établir que l'association entre un inhibiteur de la glycolyse et un agent cytotoxique permet non seulement de potentialiser l'effet cytotoxique de la chimiothérapie mais aussi la mise en place d'une immunité anti-tumorale efficace, notamment via l'exposition de la CRT à la membrane plasmique des cellules tumorales en train de mourir (7).

RÉFÉRENCES

1. Vander Heiden MG et al 2009. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324:1029-1033.
2. Munoz-Pinedo et al 2012. Cancer metabolism: current perspectives and future directions. *Cell Death Dis* 3:e248.
3. El Mjiyad N et al 2011. Sugar-free approaches to cancer cell killing. *Oncogene* 30:253-264.
4. Harris AW et al 1988. The E mu-myc transgenic mouse. A model for high-incidence spontaneous lymphoma and leukemia of early B cells. *J Exp Med* 167:353-371.
5. Galluzzi L et al 2012. The secret ally: immunostimulation by anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov* 11:215-233.
6. Obeid M et al 2007. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 13:54-61.
7. Beneteau M et al 2012. Combination of glycolysis inhibition with chemotherapy results in an anti-tumor immune response. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:1-6.

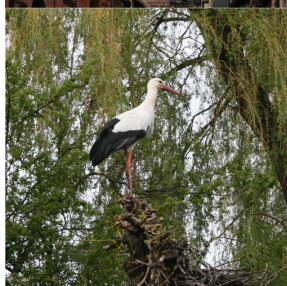
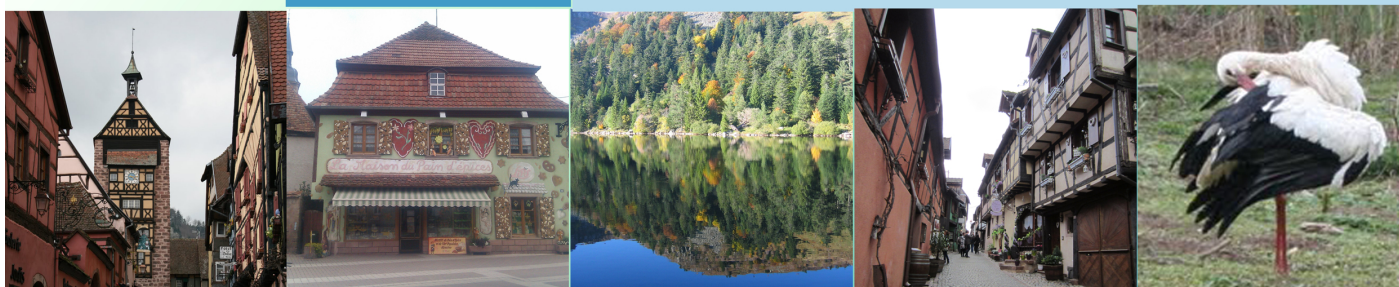


23e

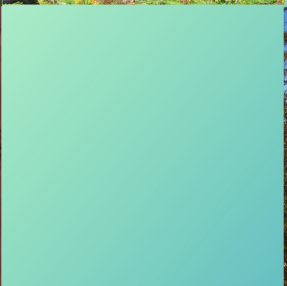
Cours Annuel
d'Immunologie

Société
Française
d'Immunologie

Les Anticorps : des lymphocytes B à la pratique clinique



Gilles THIBAUT : Introduction
Paul GUGLIELMI : Différenciation lymphocytaire B et expression des gènes d'immunoglobulines
Bernardo REINA SAN MARTIN : Génération de la diversité des anticorps
Jean-Luc TEILLAUD : Anticorps monoclonaux : histoire, succès thérapeutiques et nouveaux défis
Pierre MARTINEAU : Les différents "formats" d'anticorps
Guillaume CARTRON : Les anticorps monoclonaux en thérapie anticancéreuse
Gilles PAINTAUD : Pharmacologie des anticorps



Albé, Haut-Rhin
13-15 mai 2013



Comité d'organisation : Sylvie Fournel, Sylvain Fisson, Gilles Thibault

Société Française d'Immunologie 191, rue de Vaugirard – bureau 107, 75015 Paris
Tél. : 01 45 66 85 97 – Fax : 01 45 67 46 98 – E-mail : sfi-communication@orange.fr
Site : <http://www.sfi-immunologie.fr/>

Ce cours se déroule en immersion totale sur trois jours (lundi midi au mercredi midi).

Il s'adresse aussi bien aux enseignants d'Immunologie qui peuvent y trouver une aide à la préparation de leurs cours, qu'aux jeunes scientifiques qui peuvent y élargir la vue forcément focalisée qu'ils ont de l'Immunologie.

Chacun des six conférenciers invités donne deux séminaires d'une heure chacun, l'un correspondant à une introduction et revue générale du thème traité, l'autre approfondissant un thème d'actualité ou plus spécialisé non développé dans le cours général. Chaque séminaire est complété par des sessions de 15 min de questions-réponses interactives entre la salle et le conférencier. Différentes tables rondes sont organisées avec tous les intervenants pour favoriser les interactions avec les participants.

Un des intérêts majeurs de ce cours est la présence conjointe pendant toute sa durée de l'ensemble des orateurs et des participants, facilitant les échanges plus libres en dehors des exposés.

Ce cours est reconnu sur le plan universitaire pour la validation de certains modules d'Ecole Doctorale.

FRAIS D'INSCRIPTION

incluant deux nuits et les repas en pension complète.

Chercheurs, Universitaires*,
Doctorants / Post doctorants ** :

Membres SFI ou ASSIM : 400 euros
Non Membres : 500 euros

Industriels :

Membres SFI ou ASSIM : 800 euros
Non Membres : 900 euros

* 3 bourses permettant de couvrir la totalité des frais d'inscription et de séjours seront offertes par l'ASSIM pour des Maîtres de Conférences Universitaires adhérents à l'ASSIM. Les post-doctorants seront a priori exclus.

- ** 10 bourses de 200 € seront offertes par la SFI pour des étudiants ou post doctorants de moins de 35 ans (au 1er janvier 2013), adhérents de la SFI. Certaines bourses sont réservées aux étudiants ou enseignants étrangers des pays en voie de développement, et non affiliés à un laboratoire français.

Paul Guglielmi

FRE 3400 CNRS, Centre de Pharmacologie & Innovation dans le Diabète (CPID), Montpellier

Différenciation lymphocytaire B et expression des gènes d'immunoglobulines.

Les lymphocytes B sont définis par leur propriété de synthétiser des anticorps agents de l'immunité humorale protectrice contre les pathogènes étrangers. La production d'un récepteur d'antigène fonctionnel dépend d'abord du succès d'une série de réarrangements combinatoires des segments VDJ des gènes d'immunoglobulines pendant le développement médullaire précoce des cellules B. Il existe de nombreux points de contrôle de cette maturation où les combinaisons potentiellement dangereuses sont éliminées. Ces étapes de la maturation lymphocytaires produisent deux types de lymphocytes bien distincts : les cellules de type B1, proches de l'immunité innée, sont principalement productrices d'IgM présentant peu de mutations somatiques et dont le répertoire limité est en partie auto-réactif et les cellules de type B2 qui poursuivent leur maturation adaptative périphérique vers la synthèse d'immunoglobulines de haute spécificité et affinité. Au cours des stimulations antigéniques, certaines structures spécialisées, comme les centres germinatifs, sont les lieux où les gènes d'immunoglobuline subissent une hypermutation somatique et une commutation d'isotype des chaînes lourdes. Un processus darwinien sélectionne très efficacement les cellules B ayant une aptitude élevée à la survie et à l'expansion. Deux types lymphocytaires principaux résultent de ces réactions : les plasmocytes et les cellules B mémoires.

La production d'immunoglobuline n'est pas le seul mode de participation des cellules B aux réponses immunes. Elles sont capables présenter des antigènes et synthétisent également une grande variété de cytokines. Par ces fonctions, elles ont la capacité de réguler l'activation et les propriétés d'autres types de cellules immunitaires.

Bernardo Reina San Martin

Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), Illkirch

The generation of diversity in the antibody system

B lymphocytes are unique in that during immune responses they diversify their antigen receptor genes by somatic hypermutation (SHM) and class switch

23^e COURS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'IMMUNOLOGIE

LES ANTICORPS : DES LYMPHOCYTES B A LA PRATIQUE CLINIQUE

~~8 - 10 avril 2013~~

Albe, Haut-Rhin

ATTENTION CHANGEMENT DE DATE :

13-15 mai 2013

Avec le soutien de la Cancéropôle du Grand-Est et de la Société Peprotech, et la participation de l'ASSIM (Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française)

Pour tous renseignements :

Société Française d'Immunologie,
191 rue de Vaugirard 75015 Paris
- Tél : 01 45 66 85 97 - Email : sfi-communication@orange.fr - Site :
<http://www.sfi-immunologie.fr>

recombination (CSR). These processes occur within germinal centers, where antigen-specific B cells undergo a process of rapid somatic evolution that culminates in the generation of cells with high affinity receptors. Affinity maturation is driven by SHM, a reaction that introduces point mutations in the variable region of immunoglobulin genes and that generates families of related B cell clones bearing mutated receptors that can then be selected on the basis of antigen binding affinity. CSR is a recombination reaction that replaces the heavy chain constant region exons, thus switching the antibody isotype expressed (from IgM to IgG, IgE or IgA). This reaction diversifies the B cell repertoire by producing related B cell clones in which a single variable region is combined with different constant region exons with unique effector functions. Both these reactions are triggered by activation-induced cytidine deaminase (AID), an enzyme that induces DNA damage. A historical overview on the molecular mechanisms involved in the generation of B cell diversity will be presented, followed by a discussion on the recent achievements in understanding the function of AID.

Jean-Luc Teillaud

CRC-INSERM U.872, Paris

Les anticorps monoclonaux : de la souris à l'homme.

Ce cours décrira l'histoire des anticorps monoclonaux depuis leur découverte par Milstein et Köhler en 1975. Les racines de cette découverte seront d'abord rappelées en mettant l'accent sur l'apport des recherches académiques qui ont permis l'élaboration des anticorps monoclonaux. Puis nous aborderons les recherches technologiques qui se sont poursuivies pendant plus de deux décennies, visant à l'obtention d'anticorps monoclonaux humains à usage thérapeutique. Les techniques de génie génétique, allant de la chimérisation à l'obtention d'anticorps complètement humains par la technique dite du «phage display» ou l'utilisation de souris humanisées, seront présentées dans le contexte de leur objectif principal : diminuer l'immunogénicité des anticorps.

Les anticorps monoclonaux : utilisation clinique, modes d'action et optimisation.

Un bilan des anticorps à usage thérapeutique actuellement sur le marché sera tout d'abord présenté.

Leurs principaux modes d'action seront ensuite discutés, ainsi que les différents problèmes que leur utilisation chez les patients posent. En s'appuyant sur nos propres travaux, nous discuterons les effets à long terme que leur mode d'action sont susceptibles d'induire en oncologie. Nous aborderons ensuite les différentes stratégies d'optimisation de leur activité *in vivo* actuellement développées, allant de l'élaboration de nouveaux formats (anticorps bis-spécifiques, immuno-conjugués) à l'utilisation d'anticorps aux propriétés effectrices accrues (cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps, dépendante du complément). Enfin, les défis actuels, tant conceptuels que technologiques, que pose l'utilisation des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique seront discutés.

Pierre Martineau

IRC, Inserm U896, Montpellier

Les différents formats d'anticorps et les banques

Les anticorps sont devenus les molécules de choix pour le développement de réactifs de haute affinité et spécificité dans les applications thérapeutiques, diagnostiques et de laboratoire. Si la molécule naturelle est la mieux adaptée dans la plupart des applications thérapeutiques, des formats plus réduits ne comportant que la partie de liaison à l'antigène sont quelquefois plus intéressants et versatiles pour les applications *in vitro*. Depuis plus de vingt ans, de nombreux travaux ont démontré l'intérêt de formats tels que les scFv ou le Fab mais de nombreuses autres possibilités sont accessibles.

Le cours illustrera l'intérêt des différents formats des anticorps et leurs applications potentielles à travers quelques exemples. Nous aborderons également l'intérêt de ces formats pour la construction et la sélection d'anticorps à partir de banques naturelles ou synthétiques notamment présentées sur le phage filamentueux.

Guillaume Cartron

UMR-CNRS-5235, Montpellier

Cours N°1: Anticorps monoclonal anti-CD20: rituximab, du concept à la réalité

Cours N°2: Anticorps monoclonaux anti-CD20: rituximab, et après?

Les anticorps anti-CD20 constituent le traitement de choix des pathologies malignes du lymphocyte B. Pendant longtemps, le seul anticorps de

cette classe était représenté par le rituximab qui a révolutionné la prise en charge thérapeutique des hémopathies lymphoïdes B en permettant d'améliorer la survie des patients de manière significative. Pour autant, le développement de cet anticorps a souffert d'un certain nombre de carences et les investigateurs cliniciens et les industriels n'ont pas forcément retenus toutes les leçons des constatations cliniques. Ainsi, il est possible de tirer partie des enseignements du passé pour imaginer de nouvelles voies d'optimisation de cette stratégie thérapeutique. Cet objectif est rendu d'autant plus indispensable qu'après 10 ans de recherche de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles du lymphocyte B, leur ciblage effectif par un anticorps nu s'est retrouvé être un échec.

Gilles Paintaud

CHRU de Tours et UMR CNRS 7292, Tours

Pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques – Étude de la relation concentration-effet des anticorps thérapeutiques par modélisation PK-PD

La pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques (AcT), c'est-à-dire leur devenir dans l'organisme et la relation entre la dose administrée et les concentrations mesurées, est très différente de celle des médicaments «classiques». La distribution et l'élimination des AcT dépendent de leur structure (Fab ou IgG complète), en raison du rôle du récepteur néonatal de la portion Fc (FcRn) qui les protège contre la dégradation mais joue également un rôle important dans l'ensemble de leur pharmacocinétique. La variabilité des concentrations observés chez les patients traités avec une même dose est due notamment à la fixation des AcT sur leur antigène cible (rôle de la masse antigénique) et à l'immunisation des patients traités. Afin de sélectionner la dose thérapeutique, lors du développement clinique d'un AcT, et afin de comprendre son mécanisme d'action chez l'homme, il est nécessaire d'étudier également la relation entre la concentration d'AcT et les effets biologiques et cliniques mesurables. Ces études reposent sur la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) et permettent d'étudier les facteurs individuels de sensibilité au traitement, notamment génétiques.



16^e Colloque Cytokines et Chimiokines



27-29 mai 2013

Presqu'île du Croisic

- Cytokines, nouvelles voies de mort et cancer
- Microbiote
- Migration cellulaire *in vivo*
- Cellules lymphoïdes innées
- Table ronde clinique
- Points d'actualités
- Ateliers et nouveautés technologiques
- Communications libres

Organisateurs :

Jean-Claude Lecron
Maria Leite-de-Moraes
Michel Samson
Abdelilah Wakkach
Hans Yssel

Orateurs :

Frédéric Blanchard (Nantes)
Patrice Codogno (Paris)

Emmanuel Donnadieu (Paris)
Adrien Hayday (Londres)
Agnès Lehuen (Paris)
Philippe Sansonetti (Paris)
Emma Slack (Bern)

Richard Blumberg (Boston)
Marie-Thérèse Dimanche-Boitrel (Rennes)
Hervé Blottière (Jouy en Josas)
Luc Feller (Paris)
Andrew McKenzie (Cambridge)
Karin Serre (Lisbonne)
Peter Vandenabeele (Ghent)

Société Française d'Immunologie

Secrétariat

191 rue de Vaugirard, bureau 107

75015 PARIS

Tél. : 01 45 66 85 97

E-mail : sfi-communication@orange.fr

Inscriptions et résumés

avant le 1^{er} mai 2013

www.sfi-immunologie.fr



COMITÉ D'ORGANISATION :

Coordinateur :
· Sylvain FISSON

Membres du bureau restreint :

- Sonia BERRIH-AKNIN
- José BOUCRAUT
- Sylvia Cohen-KAMINSKY
- Guillaume DOROTHEE
- Sylvain FISSON
- Stéphane HUNOT
- David LAPLAUD
- Serge NATAF
- Abdelhadi SAOUDI

Membre d'Honneur :
· Roland LIBLAU

4e WORKSHOP du CFNI octobre 2013

Institut des Cordeliers
Paris

Renseignements : www.sfi-immunologie.fr



PRELIMINARY PROGRAM

MONDAY 4 NOVEMBER 2013

08:30	ATELIER Epigenetics of immunity: tricks of the trade	
14:00	Meeting registration	
16:00	Welcome introduction	
16:45	Pierre Grabar KEYNOTE LECTURE	
18:00	Prix Jacques Oudin	
18:20	Prix Jean Dausset	
18:45	Welcome reception	

TUESDAY 5 NOVEMBER 2013

08:30	PLENARY SESSION Innate sensing	
10:30	Coffee break - Visit of exhibition Poster session	
11:45	WORKSHOPS	
12:45	Stromal cells	Genetics of Immunity
12:45	DC mono, macs	
14:30	Lunch - Visit of exhibition area Poster session	
16:30	PLENARY SESSION Tumor Immunity	
17:00	Coffee break - Visit of exhibition - Poster session	
17:00	WORKSHOPS	
18:30	Therapeutic antibodies	Lymphocyte development selection
18:30	Autoimmunity	
19:15	SFI General Assembly	
19:15	Day ends	

WEDNESDAY 6 NOVEMBER 2013

08:30	PLENARY SESSION Lymphocyte migration	
10:30	Coffee break - Visit of exhibition Poster session	
11:45	WORKSHOPS	
12:45	Immune signaling	Neuro-immunology
12:45	Immunological memory	
14:30	Lunch - Visit of exhibition area Poster session	
16:30	PLENARY SESSION Mucosal immunity <i>Co-organized with ISI</i>	
17:00	Coffee break - Visit of exhibition - Poster session	
17:00	WORKSHOPS	
18:30	FMC session	Innate Lymphoid Cells
18:30	Lung immunity, asthma	
19:00	ASSIM General Assembly	
19:00	Conference dinner	

THURSDAY 7 NOVEMBER 2013

08:30	PLENARY SESSION Infection Immunity	
10:30	Coffee break - Visit of exhibition Poster session	
11:45	WORKSHOPS	
12:45	T/B Cooperation	Transplantation
12:45	Neutrophils mast cells	
14:30	Lunch - Visit of exhibition area Poster session	
16:30	PLENARY SESSION Immune regulation	
17:00	Coffee break - Visit of exhibition - Poster session	
17:00	WORKSHOPS	
18:30	Infections (reloaded)	Vaccination
18:30	Mechanisms of tolerance	
19:00	Prizes / Awards	
19:00	Day ends	

15th ICI

IMMUNITAS VIS NATURAE
MILAN 2013

15th INTERNATIONAL CONGRESS OF IMMUNOLOGY
MILAN, ITALY / AUGUST 22-27 / 2013



BOURSES POUR L'ICI2013

Etudiants et Post-Doctorants, membres de la Société Française d'Immunologie, vous avez 3 FOIS plus de chance d'obtenir une bourse de voyage pour vous rendre au 15e Congrès International d'Immunologie

1^{ère} étape : SOUMISSION DES RESUMES

PROLONGATION AU 28 FEVRIER 2013

<http://www.ici2013.org/abstract.html>

URGENT

URGENT

2^e étape : DEMANDES DE BOURSES

1.



BOURSES DE L'IUIS

Condition : Les candidats doivent être le premier auteur du résumé et le présenter.

Documents requis : Résumé, CV et lettre de soutien de l'institution académique à laquelle appartient le candidat.

http://www.ici2013.org/t_grants/

2.



BOURSES DE L'EFIS

L'EFIS attribuera des bourses de voyage à des scientifiques européens. Les candidats (âgés de moins de 35 ans) doivent être adhérents d'une société membre de l'EFIS et le premier auteur d'un résumé soumis et le présenter.

European Federation of
Immunological Societies

<http://www.efis.org/travel-grants/ici-2013-travel-grants>

3.



BOURSES DE LA SFI

La SFI attribuera des bourses de voyage aux étudiants et post-doctorants de moins de 35 ans, membres de la SFI à jour de cotisation, désirant se rendre à l'ICI2013 à Milan.

Pour prétendre à cette bourse, vous devez être le premier auteur d'un résumé soumis et accepté à l'ICI2013 et pouvoir nous apporter la notification du refus de l'IUIS et de l'EFIS à vous attribuer une bourse pour ce congrès.

Nous vous encourageons donc à faire dès à présent vos demandes de bourses auprès de l'IUIS et de l'EFIS.

<http://www.sfi-immunologie.fr/>



&



European Federation of
Immunological Societies

CANDIDATEZ AUPRES DE LA SFI AVANT LE 28 FEVRIER 2013 !

EFIS is delighted to announce four extraordinary new awards to recognize Europe's young talents in the fields of immunology and allergology:

- ACTERIA Doctoral Thesis Prizes
- ACTERIA Early Career Research Prizes

Thanks to a recently established partnership with the Fondation ACTERIA - ACTing on European Research in Immunology and Allergology - EFIS will grant these 4 awards, one for each prize in immunology and allergology, for the best doctoral theses defended in the last 3 years prior to the award nomination deadline and for the best early career research work of investigators with up to 10 years postdoctoral experience. These prizes carry cash awards of €15,000 and €30,000 each, respectively. In addition, awardees will automatically become eligible for 3-year research grants of up to €50,000 annually.

Nominations will be accepted exclusively from EFIS-affiliated National Societies.

The ACTERIA Prizes awarded by EFIS will be made for the first time at the 2013 International Congress of Immunology (ICI) in Milan at a special awards ceremony on August 25th, 2013, during which each of the four prize winners will be expected to speak and present his or her work. Thereafter, the awards will be presented at the tri annual European Congress of Immunology (ECI) organized by EFIS, starting in 2015 in Vienna.

EFIS-affiliated Societies are hereby invited to submit 4 nominations, one for each prize in immunology and in allergology.

To download application forms and requirements

[ACTERIA Doctoral Thesis Prizes_](#)

[ACTERIA Early Career Research Prizes](#)

For complete details visit www.acteria.ch

**Pour tous renseignements contactez-nous
sfi-communication@orange.fr ou 01 45 66 85 97**

Un guide pratique et illustré qui rend le droit des brevets accessible aux inventeurs !



Conçu par des scientifiques pour un public scientifique

Un ouvrage pratique et synthétique

Les concepts fondateurs du droit des brevets accompagnés d'exemples concrets

Une présentation ludique et illustrée

www.lavoisier.fr/livre/t1449.html

Lavoisier

Cet ouvrage est préfacé par **Yves Chauvin**, Prix Nobel de Chimie, membre de l'Académie des sciences, ancien chercheur de l'Institut Français du Pétrole. Une postface a également été rédigée par **Jacques Azema**, agrégé des Facultés de Droit.



EXTRAIT DE LA TABLE DES MATIÈRES

Histoire des brevets

Concepts généraux

- Qu'est-ce qu'une invention ?
- Quelle est la différence entre une « invention » et une « découverte » ?
- Comment déterminer la nouveauté d'une invention ?
- Quels éléments ou événements peuvent constituer une divulgation ?
- Est-il possible de protéger une invention avant le dépôt d'une demande de brevet ?
- La clause de confidentialité

Brevetable ou non brevetable : interprétation des concepts généraux au travers des exceptions

- Les inventions brevetables dans le domaine des biotechnologies

Solutions alternatives ou complémentaires au dépôt d'une demande de brevet

Forme et contenu

- Comment est structuré un brevet ?
- Que doit contenir la description ?
- Quels sont le rôle et les propriétés des revendications ?
- Quelles sont les différentes catégories de revendications ?
- Comment sont articulées les revendications ?
- Quel est le lien entre la description et les revendications ?

Droits et interdictions

- Que confère l'obtention d'un brevet d'invention ?
- Qu'est-ce que la contrefaçon ?

La procédure

Le dépôt de la demande de brevet

- Quelles sont les étapes préalables à la rédaction d'une demande de brevet ?
- Qu'est-ce qu'une recherche d'antériorité ?
- Qu'est-ce qu'une étude de brevetabilité ?
- Quel est le moment le plus propice au dépôt d'une demande de brevet ?
- Quels sont les éléments nécessaires au dépôt d'une demande de brevet ?

La recherche

- Qu'est-ce qu'un rapport de recherche ?

L'extension

- En quoi consiste l'extension de la protection de l'invention à l'étranger ?
- Que faire des résultats générés après le dépôt d'une demande initiale de brevet ?

La publication

- La publication des demandes de brevet : à quels moments et quelles implications ?
- Quel est le meilleur moment pour soumettre une publication scientifique après le dépôt d'une demande de brevet ?

L'examen de la demande

- Est-il possible de suivre le dialogue entre un examinateur et un déposant dans le cadre de l'examen d'une demande de brevet ?

La délivrance

- La délivrance du brevet : formalités à accomplir
- L'extension de la durée de validité : le CCP

Modification des revendications après délivrance : moyens et enjeux

- Pourquoi modifier les revendications après délivrance et qui peut le faire ?
- Qu'est-ce qu'une procédure d'opposition ?

Pour résumer

- Les différentes voies pour obtenir un brevet européen
- Les différentes voies pour obtenir un brevet américain

Dossier Jurisprudence

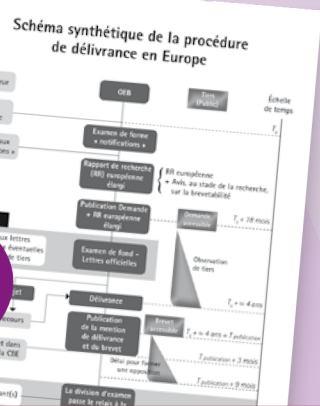
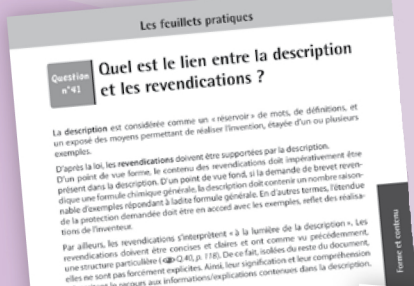
LES AUTEURS :

Catherine Grosset-Fournier est ingénieur chimiste (ENSCP), conseil en Propriété Industrielle, et mandataire auprès de l'Office Européen des Brevets ; elle exerce ce métier depuis plus de 30 ans et est également cofondatrice d'un cabinet de conseils en Propriété Industrielle.

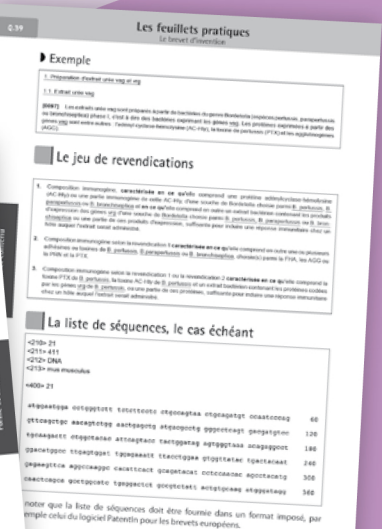
Angélique Dacheux est docteur en science (Immunologie), titulaire d'un master de droit des biotechnologies et ingénieur brevet (Cabinet et industrie pharmaceutique).

Éditions Tec & Doc – Lavoisier

384 pages, 2012, ISBN : 978-2-7430-1449-0



101 questions, des concepts théoriques aux feuillets pratiques



Ce guide sans équivalent s'adresse :

- ▶ aux scientifiques du secteur privé et de la fonction publique (CNRS, INRA, INSERM, CEA, Universités, Écoles d'ingénieurs, APHP, ...)
- ▶ à tous les acteurs de l'innovation et du transfert de technologies : cellules de valorisation de la recherche publique, incubateurs, capital risqueurs...
- ▶ aux chambres de commerce et d'industrie...
- ▶ aux enseignants universitaires en sciences ou en droit
- ▶ aux étudiants en sciences ou en droit

... pour confronter le texte juridique à des cas concrets



LA VIE DE LA SFI EN 2013

Rencontres en Immunologie et Immunothérapie Pratiques

Faculté de Médecine de l'Hôpital Saint Antoine, du jeudi 21
au samedi 23 mars 2013

Comité scientifique : Zahir Amoura, Patrick Durez, Gilbert Faure, Pierre-André
Guerne, Eric Hachulla, Joël Pestel, Xavier Puechal, Jean Sibilia

JOURNEE DE RECHERCHE EN ALLERGOLOGIE

Paris, le mardi 16 avril 2013

Organisée par la SFA avec le soutien de la SFI

23ème COURS D'IMMUNOLOGIE DE LA SFI

Albé, du lundi 13 au mercredi 15 mai 2013

Comité d'organisation : Sylvie Fournel, Sylvain Fisson, Gilles Thibault

16ème COLLOQUE CYTOKINES et CHIMIOKINES

Le Croisic, du lundi 27 au mercredi 29 mai 2013

Comité d'organisation : Jean-Claude Lecron, Maria Leite-de-Moraes,
Michel Samson, Abdelilah Wakkach, Hans Yssel

CONGRES INTERNATIONAL D'IMMUNOLOGIE ICI 2013

Milan, Italie, du jeudi 22 au mardi 27 août 2013

4ème WORKSHOP CNFI

Centre des Cordeliers, Paris, en octobre 2013

Comité d'organisation : Sonia Berrih-Aknin, José Boucraut, Sylvia Cohen-
Kaminsky, Sylvain Fisson, Stéphane Hunot, David Laplaud, Serge Nataf,
Abdelhadi Saoudi

CONGRES ANNUEL DE LA SFI

Cité Internationale Universitaire, Paris, du lundi 4 au jeudi 7
novembre 2013

Comité d'Organisation : James Di Santo, Gérard Eberl, Philippe Bousso,
Matthew Albert, Olivier Lantz, Frédéric Rieux-Laucat, Ana-Maria Lennon-
Dumenil, Anne Hosmalin, Jean-Luc Teillaud.

Comité de rédaction de SFI Actualités :

Hans Yssel, Florence Jambou

Retrouvez-nous sur le web : <http://www.sfi-immunologie.fr>

Société Française d'Immunologie

Siège Social - Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15

Correspondance et Bureaux

191, rue de Vaugirard, bureau 107 - 75015 PARIS
Téléphone : 33 (0)1 45 66 85 97 - Télécopie : +33 (0)1 45 67 46 98
E-mail : sfi-communication@orange.fr

Association reconnue d'utilité publique, loi 1901 (J.O. N°045/C du 22/02/1978)
SIRET 391 994 795 00014 APE 7219Z

