

BRÈVES

L'actualité immunologique sous l'œil critique des doctorants

A students' view on the last advances in immunology

Béré Diallo, Clotilde Hennequin, Jean Jouniaux, Adrien Lassalle-Laxenaire, Marcelo Luiz Simon Sola, Gabrielle Mérite, Arthur Oheix, Cindy Orvain, Mamadou Sissokho, Olivier Thomas, Marie Wiatr

Tous les auteurs ont contribué de façon équivalente

UPMC université Paris 6 (Sorbonne Universités), Master de sciences et technologies, mention biologie moléculaire et cellulaire, parcours immunothérapies et bioingénierie, 4, place Jussieu, 75005 Paris, France.

- beredia@yahoo.fr
- clotilde.hennequin@etu.upmc.fr
- jouniaux.jean@neuf.fr
- adrien.lassalle@gmail.com
- mksimonsola@hotmail.com
- gab.merite@gmail.com
- arthuroheix04@gmail.com
- cindy.orvain16@gmail.com
- mamadou.sissokho.def@gmail.com
- olivier.thomas11@etu.upmc.fr
- mariewiatr0@gmail.com

> **médecine/sciences entame une nouvelle série de Brèves en s'associant** avec des enseignants de Master 2 d'universités francophones qui ont inclus dans leur enseignement un module d'analyse scientifique. Les étudiants se confrontent au difficile exercice de transmettre de façon synthétique (sous forme de Brèves) des avancées scientifiques dans différents domaines de la biologie et de la médecine. Toutes les propositions de contributions d'étudiants par des enseignants de Masters d'Universités francophones sont les bienvenues ! Les étudiants du Master 2 « immunothérapies et bioingénierie » de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Université Paris 6, Sorbonne Universités inaugurent cette rubrique par un regard critique sur l'actualité immunologique de ces derniers mois. <

> **médecine/sciences is starting a new series of brief reports** in collaboration with Master 2 assistant-professors and professors of french-speaking universities who have included in their courses a tutorial devoted to scientific analyses. Students should write a concise report on recently published literature in the fields of biology and medicine. Proposals for student contributions by Master 2 assistant-professors and professors are welcome! This series starts with 6 brief reports in the field of immunology, written by students of the Master 2 "immunotherapies and bioengineering" from the UPMC Paris University, Sorbonne Universities <

REMERCIEMENTS

à Sophie Sibénil pour avoir suscité ces premières brèves, et encadré les étudiants.

Pour se souvenir, à la glycolyse il faut recourir !

> **Jusqu'à récemment, l'immunité innée était caractérisée par son absence de mémoire.** De récentes études ont néanmoins montré que l'immunité innée peut développer une mémoire, appelée mémoire « éduquée ». Ce phénomène a été mis en évidence pour les monocytes, les macrophages et les cellules *natural killer* (NK), mais les mécanismes impliqués restent mal connus. Dans une étude publiée dans *Science* [1], Cheng *et al.* viennent de mettre en évidence le fait que l'immunité éduquée nécessite, outre des modifications des voies de signalisation immunologiques, des modifications du métabolisme du glucose. Ces auteurs ont d'abord montré que des monocytes, stimulés à deux reprises par un composant « sucré » des parois fongiques

(le β -glucane), présentent une production accrue de cytokines pro-inflammatoires après la seconde stimulation. De plus, utilisant un modèle expérimental chez la souris, ces mêmes auteurs ont observé qu'une stimulation préalable des souris par le β -glucane avait un effet protecteur vis-à-vis d'une infection ultérieure à *Staphylococcus aureus*, suggérant l'établissement d'une réponse mémoire chez ces animaux. De fait, la stimulation du récepteur du β -glucane à la surface des monocytes induit l'activation de protéines impliquées dans le métabolisme du glucose (mTOR [*mammalian target of rapamycin*] et HIF1 α [*hypoxia induced factor 1 α*]), ainsi que des modifications épigénétiques activatrices (méthylations et acétylations) affectant des gènes codant mTOR et des protéines impliquées



dans la glycolyse. L'activation de mTOR et de HIF1 α induit alors une importante modification métabolique : alors que dans les monocytes naïfs, le métabolisme du glucose est majoritairement tourné vers une phosphorylation oxydative produisant de l'ATP comme source d'énergie, l'acquisition d'une mémoire éduquée par les monocytes s'accompagne d'une commutation vers une glycolyse aérobie produisant du lactate (effet Warburg). Cette signature métabolique des monocytes éduqués est également retrouvée dans les macrophages, les cellules dendritiques, ainsi que dans les cellules Th1 et Th17 après activation. Ces modifications affectant mTOR et HIF1 α et cette commutation sont indispensables à l'établissement d'une mémoire éduquée assurant une réponse rapide et une production de cytokines pro-inflammatoires plus importante lors d'une seconde stimulation avec un pathogène.

Ces travaux soulignent l'implication de modifications métaboliques jusqu'alors insoupçonnées dans les processus de mémoire immunitaire éduquée. Cette régulation du métabolisme pourrait être la cible de nouvelles thérapies dans le cas de maladies infectieuses et inflammatoires. \diamond

RÉFÉRENCES

1. Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science* 2014 ; 345 : 1250684.

Jean Jouniaux,
Mamadou Sissokho

L'union de la génomique et de la bioinformatique pour découvrir de nouvelles cibles en vaccination antitumorale

> **Le concept d'immunosurveillance des tumeurs, initialement énoncé** au début du xx^e siècle, a récemment évolué vers le modèle des trois E (élimination, équilibre et échappement). Selon ce modèle, des variants tumoraux peuvent émerger et contribuer à l'échappement de la tumeur au contrôle du système immunitaire. Une stratégie de vaccination antitumorale reposant sur l'induction d'une réponse T CD8 spécifique des néoépitopes présentés par les variants tumoraux apparaît donc essentielle. Duan et ses collaborateurs ont mis au point une nouvelle méthode bio-informatique faisant intervenir deux paramètres prédictifs de l'immunogénicité de peptides correspondant à ces néoépitopes [1]. Le premier de ces paramètres est l'index d'agrément différentielle (DAI) entre le néoépitope et son équivalent sauvage non muté. L'agrément est la capacité d'un peptide à se lier à la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I qui le présente. La stabilité conformationnelle du complexe CMH I-peptide constitue le second paramètre prédictif de l'immunogénicité d'un peptide. Ainsi, parmi 14 néoépitopes présentant un haut score de DAI, les auteurs ont montré que 10 d'entre eux avaient une plus grande stabilité conformationnelle que leur équivalent sauvage ; parmi ces 10, 8 étaient effectivement capables d'induire une réponse T CD8⁺. L'observation que la vacci-

nation de souris contre un néoépitope identifié grâce à ces techniques de prédiction confère une protection après inoculation de cellules tumorales a permis aux auteurs de valider leur procédé. Il est intéressant de noter que certains néoépitopes sélectionnés selon le DAI et la stabilité conformationnelle et permettant d'induire une réponse LT CD8⁺ antitumorale efficace, ne présentent pas nécessairement un bon score de fixation aux molécules de CMH-I lorsque des méthodes de prédiction classiques sont utilisées. À l'heure où le séquençage des tumeurs des patients se généralise, ce procédé de prédiction permet d'élargir considérablement l'éventail des néoépitopes pouvant être utilisés pour une vaccination thérapeutique antitumorale, et surtout de cibler ceux qui présentent une immunogénicité réelle. \diamond

RÉFÉRENCES

1. Duan F, Duitama J, Al Seesi S, et al. Genomic and bioinformatic profiling of mutational neopeptides reveals new rules to predict anticancer immunogenicity. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 2231-48.

Olivier Thomas



Tarifs d'abonnement m/s - 2015

Abonnez-vous
à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 221 dans ce numéro de m/s





Des cellules T pas comme les autres pour combattre la LAL-B

> La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) représente 25 à 30 % des tumeurs pédiatriques et est la cause principale de décès chez l'enfant et le jeune adulte. Elle se traduit par une prolifération incontrôlée des lymphocytes pré-B ou pré-T qui peut être traitée par chimiothérapie. Cependant, 10 à 20 % des patients rechutent après traitement, et les chances de rémission diminuent alors considérablement. C'est pourquoi Maude *et al.* ont proposé une alternative thérapeutique fondée sur l'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques (CTL) autologues exprimant un récepteur de l'antigène chimérique (CAR) reconnaissant la molécule CD19, et appelés CTL019 [1]. Les auteurs ont réalisé avec ces lymphocytes un essai clinique de phase I/IIA, chez des patients présentant une rechute de LAL à cellules B (LAL-B). Cette technologie, nouvellement utilisée à des fins thérapeutiques, permet d'associer les domaines variables des chaînes lourde (VH) et légère (VL) d'un anticorps spécifique de l'antigène CD19 (exprimé exclusivement par les lymphocytes B normaux et les lymphoblastes leucémiques) avec les domaines d'activation (CD3- ζ) et de costimulation (CD137-4-1BB) du lymphocyte T. Les CTL019 peuvent ainsi cibler les cellules exprimant CD19 *via* leur CAR, et les détruire. Des CTL019 ont été générés *ex vivo* à partir des lymphocytes T de trente patients ne répondant pas aux traitements. Ces lymphocytes CTL019 ont été injectés chez les patients traités au préalable par une chimiothérapie qui a détruit les lymphocytes T endogènes

(mais pas les blastes leucémiques). Ces CTL019 ont induit une déplétion des lymphocytes B et des blastes, démontrant leur efficacité. Un mois après l'administration des CTL019, 90 % des patients étaient en rémission complète, prolongée jusqu'à 24 mois pour certains d'entre eux, et associée à une proportion élevée de CTL019 circulants. À six mois, le taux de survie sans événement était de 67 % et le taux de survie globale de 78 %. En comparaison, les traitements utilisés dans la LAL comme la clofarabine, la nélarabine (deux analogues nucléosidiques) et la vincristine induisent un taux de rémission complète inférieur à 25 %, et la réponse ne dure que de 4 à 9 semaines. Cependant, l'activation massive des CTL019 déclenche un syndrome de choc cytokinique ; ce dernier peut être traité efficacement par le tocilizumab (anticorps monoclonal anti-IL6). Ainsi, les CTL019 représentent une alternative aux traitements actuels des rechutes de LAL-B et ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses en oncologie. ♦

RÉFÉRENCES

1. Maude SL, Frey N, Shaw PA, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1507-17.

Arthur Oheix,
Cindy Orvain

Reconnaissance du non-soi : quand le système immunitaire inné s'en mêle...

> Lors d'une transplantation d'organe, quand le donneur et le receveur sont génétiquement différents - dans la majorité des cas - on parle de greffe allogénique. Sans traitement immunosuppresseur, l'organe transplanté est rejeté par des mécanismes immunitaires complexes. La transplantation d'une allogreffe génère notamment de puissantes réponses des lymphocytes T du receveur. L'activation des lymphocytes T dépend de l'activation et de la maturation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces différents mécanismes sont en règle générale régulés par des signaux spécifiques, tels que des motifs microbiens ou des molécules dites de « danger ». Dans le contexte d'une transplantation, ces signaux de danger exogènes sont absents, et les mécanismes par lesquels le greffon induit cette maturation des CPA ne sont pas clairs. L'hypothèse la plus communément admise jusqu'à présent était que les cellules lésées du greffon libèrent des signaux de danger permettant cette maturation. Dans un article récent, Oberbarnscheidt *et coll.* remettent en cause ce postulat en comparant des modèles de greffe syngénique ou allogénique [1]. En effet, ces chercheurs ont émis l'hypothèse selon laquelle si seul le stress tissulaire lors de la greffe induisait une activation de la réponse innée de l'hôte, la différenciation des CPA serait identique dans les deux types de greffe. Or, utilisant un modèle de souris immunodéficientes (où les souris receveuses sont dépourvues de lymphocytes B, de lymphocytes T et de cellules *natural killer*, NK), ils ont montré que les greffes

allogéniques et syngéniques entraînent des réponses innées qualitativement et quantitativement différentes. En effet, les cellules dendritiques dérivées de monocytes (moCD) infiltrant une allogreffe sont plus nombreuses que dans un modèle de greffe syngénique. De plus, ces moCD sécrètent de l'IL(interleukine)-12 et peuvent stimuler *ex vivo* la production d'IFN γ (interféron γ) par des lymphocytes T. En revanche, les moCD isolées à partir des greffes syngéniques ne synthétisent pas d'IL-12 et n'induisent pas de production d'IFN γ . Enfin, Oberbarnscheidt *et coll.* ont également montré, dans un modèle d'allogreffe dans des souris immunocompétentes, que la maturation des moCD joue un rôle important dans le rejet du greffon par les lymphocytes T. En conclusion, ces données suggèrent que la reconnaissance du non-soi dans une greffe allogénique par les monocytes du receveur peut se faire de façon indépendante des cellules du système immunitaire adaptatif, et qu'elle joue un rôle central dans l'établissement des mécanismes cellulaires induisant le rejet de greffe. ♦

RÉFÉRENCES

1. Oberbarnscheidt MH, Zeng Q, Li Q, *et al.* Non-self recognition by monocytes initiates allograft rejection. *J Clin Invest* 2014 ; 124 : 3579-89.

Gabrielle Mérite,
Marie Wiatr

Le microbiote : un rôle insoupçonné dans la réponse vaccinale antigrippale

> Une étude menée chez des individus vaccinés contre la grippe (vaccin antigrippal inactivé trivalent, TIV) avait mis en évidence une corrélation entre le niveau d'expression des transcrits *toll-like receptor 5* (TLR5) dans les cellules mononucléées du sang de donneurs vaccinés et le taux sérique d'anticorps anti-hémagglutinine chez les individus vaccinés [1]. TLR5, un récepteur membranaire de la flagelline bactérienne, joue un rôle très important dans la reconnaissance des pathogènes et l'activation des cellules du système immunitaire inné. Plus récemment, une seconde étude de la même équipe a permis de mieux comprendre le lien entre le TLR5 et la réponse humorale post-vaccination [2]. Les auteurs ont montré que le taux des IgG (immunoglobulines) dirigées contre les antigènes vaccinaux est fortement diminué au début de la réponse humorale chez des souris *TLR5*^{-/-}. Cet effet est concomitant d'une diminution de la fréquence des cellules productrices d'anticorps. Une altération de la réponse des lymphocytes B (LB) mémoire après une seconde inoculation du vaccin, et une diminution de la fréquence des LB à longue durée de vie sont également observées chez les souris *TLR5*^{-/-}. Les mêmes défauts de la réponse humorale post vaccination (diminution du taux d'IgG et de la fréquence des cellules sécrétrices d'anticorps à courte et longue durée de vie) sont observés chez des souris axéniques ayant reçu des antibiotiques à large spectre. Les résultats de cette étude soulignent le rôle prédominant de certaines colonies bactériennes intestinales dans la mise en place de la réponse humorale dirigée contre le virus vaccinal. Le lien entre l'inoculation par voie parentérale de vaccins sous-

unitaires sans adjuvant, le microbiote intestinal et la mise en place de la réponse humorale périphérique n'est pas encore clair. Une sous-population particulière de macrophages exprimant le TLR5 semble jouer un rôle clé dans cette réponse anti-TIV ; cependant, le vaccin n'active pas directement la voie de signalisation des TLR5. La vaccination induit probablement des modifications de la localisation de ligands de TLR au niveau de l'intestin par des mécanismes encore inconnus, ces modifications activant, indirectement, les cellules du système immunitaire inné et participant au *priming* dans les ganglions. Quel que soit ce mécanisme, ces travaux suggèrent que des modifications du microbiote dans des conditions pathologiques ou de malnutrition, ou après un traitement avec des antibiotiques, peut nuire à la mise en place de la réponse humorale post-vaccination. ♦

RÉFÉRENCES

1. Nakaya HI, Wrämmert J, Lee EK, et al. Systems biology of vaccination for seasonal influenza in humans. *Nat Immunol* 2011 ; 12 : 786-95.
2. Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014 ; 41 : 478-92.

Adrien Lassalle-Laxenaire
Marcelo Luiz Simon Sola

Anticorps neutralisants à large spectre anti-VIH : une forte protection induite par une faible quantité

> Dans les années 1980, il a été montré que le sérum de personnes infectées par le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) était capable de neutraliser le virus *in vitro*. Depuis, des recherches sont menées sur la caractérisation de ces anticorps (Ac). Ainsi, des clones de lymphocytes B ont été isolés chez des individus séropositifs. La fonction neutralisante *in vivo* des Ac produits par ces clones (qui sont donc des Ac monoclonaux, AcM) a été montrée par leur transfert passif à fortes concentrations chez l'animal. Ces transferts ont ainsi permis de protéger des macaques d'une infection par un virus chimérique, VIS/VIH (VISH, virus de l'immunité déficiente simienne/humaine). Récemment, une nouvelle génération d'AcM a été identifiée. Présents chez 20 % des personnes infectées, ils peuvent neutraliser différentes souches de VIH-1. Ces AcM sont dits à large spectre (AcMls ou bNAb pour *broad neutralizing antibody*) [1]. Dans un article récent, Shingai et al. ont montré que l'injection par voie intraveineuse d'une faible quantité de ces AcMls protège les macaques d'une infection après injection intrarectale du VISH [2]. En effet, ces AcMls sont détectés, 24 h après l'injection, dans les muqueuses rectales et vaginales à des concentrations

suffisantes (~ 20 µg/ml) pour endiguer l'infection par le VISH. L'identification des épitopes reconnus par ces

AcMls pourrait permettre le développement de vaccins induisant la production d'Ac doués d'une activité neutralisante puissante, même à de faibles concentrations plasmatiques. Les auteurs suggèrent également que des transferts annuels ou bi-annuels d'AcMls dont la demi-vie serait fortement augmentée, pourraient être une alternative à la vaccination. Ces travaux apportent de nouveaux espoirs en ce qui concerne la vaccination contre le VIH, virus dont l'extrême variabilité antigénique est une des causes d'évasion immunitaire. ♦

RÉFÉRENCES

1. Malbec M, Mouquet H, Schwartz O. Les anticorps anti-VIH-1 et la transmission virale de cellule à cellule. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 508-10.
2. Shingai M, Donau OK, Plishka RJ, et al. Passive transfer of modest titers of potent and broadly neutralizing anti-HIV monoclonal antibodies block SHIV infection in macaques. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 2061-74.

Béré Diallo
Clotilde Hennequin