

## BRÈVES

### L'actualité immunologique sous l'œil critique des étudiants de Master 2 *Recent immunological literature under scrutiny by master students*

Marine Arnaud, Skander Belhedi, Raphaëlle Dréan,  
Mounia Herrag, Marion Renaud, Fiona Routet, Charlène Trilleaud

Tous les auteurs ont contribué de façon équivalente

UPMC université Paris 6,  
master sciences et technologies,  
mention biologie moléculaire et cellulaire,  
spécialité d'immunologie,  
parcours immunothérapies et bio-ingénierie,  
Paris 6 (Sorbonne Universités),  
4, place Jussieu,  
75005 Paris,  
France.

► Cette année encore *médecine/sciences* s'associe aux enseignants de Master 2 d'universités francophones qui ont inclus dans leur enseignement un module d'analyse scientifique. Les étudiants du Master 2 « immunothérapies et bio-ingénierie » de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Université Paris 6, Sorbonne Universités, se sont confrontés au difficile exercice de transmettre de façon synthétique (sous forme de *Brèves*) les résultats d'avancées scientifiques dans différents domaines de la biologie et de la médecine. Ils ont sélectionné quatre articles d'immunologie : deux soulignent l'implication du microbiote intestinal dans des pathologies autoimmunes (le diabète et l'uvéite), un montre comment l'épigénétique contrôle une « mémoire » immunologique innée, et un décrit un modèle original de souris permettant d'analyser le rôle des lymphocytes T régulateurs dans le cancer du poumon. Une actualité passionnante sélectionnée par de jeunes chercheurs en immunologie ! Toutes les propositions de contributions d'étudiants par des enseignants de Masters d'universités francophones sont les bienvenues ! ◀

► These short notes analyse important recent findings in immunology : epigenetic control of innate immunological memory, regulatory T cells in lung cancer, and two reports underlining the role of microbiota in controlling immunity through autoreactive T cells in uveitis and immunoregulatory antimicrobial peptides in diabetes. They have been written by master students of Paris 6 university (Pierre and Marie Curie university) as part of a course on scientific analysis and writing. ◀

#### REMERCIEMENTS

à Sophie Sibénil (maître de conférence UPMC) pour avoir encadré les étudiants.

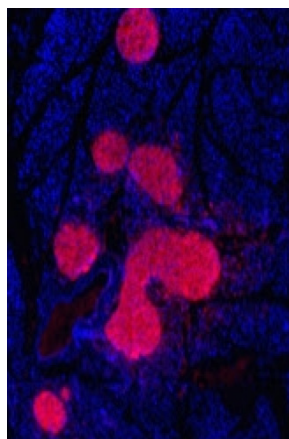
### Des CRAMP dans le diabète de type I *Interplay between immunoregulatory antimicrobial peptides, gut microbiota and diabetes development*

► Les peptides antimicrobiens (AMP), synthétisés par des cellules épithéliales dans des conditions normales et par des cellules immunitaires infiltrant les tissus au cours d'une inflammation, participent à la défense de l'hôte contre les microorganismes pathogènes. Ces peptides peuvent également avoir des effets pro- ou anti-inflammatoires selon le modèle étudié. Beaucoup d'études ont porté sur le rôle d'une famille particulière des AMP, les cathélicidines (chez l'homme, le LL-37, et chez la souris, le CRAMP [*cathelicidin-related antimicrobial peptide*]) dans la

régulation de certaines pathologies auto-immunes. Il a notamment été mis en évidence qu'une production excessive de cathélicidines par les polynucléaires neutrophiles infiltrant le pancréas de jeunes souris NOD<sup>1</sup> est associée au déclenchement d'un diabète auto-immun chez ces souris. Cependant, une diminution du taux de ces peptides est observée dans le sérum de patients atteints de diabète de type I, suggérant que ces peptides pourraient avoir, selon le stade de la pathologie et le type de cellules les produisant (immunes ou non immunes), un rôle différent dans le diabète auto-immun de type I. C'est ce qu'a exploré dans un article récent l'équipe de J. Sun [1]. Les auteurs ont montré que la sécrétion de CRAMP au niveau des îlots pancréatiques est plus faible chez des souris NOD



adultes que chez des souris C57Bl/6 et BALB/c. Cette déficience touche surtout les souris femelles NOD, suggérant un rôle de CRAMP dans le développement du diabète, puisque l'incidence de la pathologie est plus faible chez les souris mâles. Les auteurs ont également démontré que, alors que CRAMP est produit par les neutrophiles infiltrant le pancréas chez les souris NOD jeunes, sa production chez les souris adultes a essentiellement pour origine les cellules endocrines  $\beta$  du pancréas. L'injection de CRAMP chez des souris femelles prédiabétiques NOD induit une réduction du rapport macrophages pro-inflammatoires producteurs de  $\text{TNF}\alpha^1$  et d'IL-12<sup>1</sup>/macrophages régulateurs producteurs d'IL-4 et de  $\text{TGF}\beta^1$  dans le pancréas. Le diabète est une maladie auto-immune et inflammatoire, l'orientation vers un profil cytokinique régulateur module cette inflammation. Chez ces souris, les auteurs ont également observé une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs ( $\text{FoxP3}^+$  et  $\text{Tr1}^+$ ) et de cellules dendritiques caractérisées par une faible expression des marqueurs de costimulation et un profil cytokinique régulateur (IL-12<sup>-</sup>,  $\text{TGF}\beta^+$ ). Ces modifications phénotypiques, dépendantes de SHIP1<sup>1</sup> et de la



© Inserm - Patrick Collombat

voie PI3K<sup>1</sup>, sont associées à une diminution de l'incidence du diabète auto-immun. Des expériences supplémentaires ont prouvé que la production de CRAMP par les cellules  $\beta$  est contrôlée par des acides gras à chaîne courte produits par le microbiote. Le transfert du microbiote intestinal de souris saines à des souris diabétiques induit une augmentation de CRAMP et la réduction de l'incidence du diabète, suggérant qu'un déséquilibre bactérien du microenvironnement pourrait être un facteur important dans le développement de la maladie. Ces avancées dans la compréhension des interactions entre la flore intestinale et le système immunitaire ouvrent la voie à de nouvelles thérapies adaptées au diabète de type I, mais aussi à des moyens de diagnostic et de prévention. ♦

## RÉFÉRENCE

1. Sun J, et al. *Immunity* 2015 ; 43 : 304-17.

Fiona Routet

[routetfiona@yahoo.fr](mailto:routetfiona@yahoo.fr)

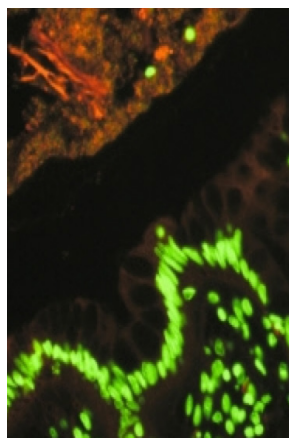
Marion Renaud

[marion.nina.renaud@gmail.com](mailto:marion.nina.renaud@gmail.com)

<sup>1</sup> NOD : non obese diabetic ; PI3K : phosphoinositide 3-kinase ;  $\text{TNF-}\alpha$  : tumor necrosis factor alpha ; IL- : interleukine ;  $\text{TGF-}\beta$  : transforming growth factor beta ; SHIP1 : SH2- containing inositol-5'-phosphatase 1.

## Uvéite : nos bactéries commensales coupables ? Microbiota activates autoreactive T cells in uveitis

> L'uvéite auto-immune est l'une des causes majeures de cécité chez l'adulte. Elle résulte de la destruction du tissu rétinien par des lymphocytes T (LT) autoréactifs qui reconnaissent l'IRBP (*interphotoreceptor retinoid binding protein*), un antigène du soi exprimé exclusivement dans la rétine, site normalement inaccessible aux cellules du système immunitaire (dit de « privilège immun ») grâce à la barrière hémato-rétinienne. Pour franchir cette barrière, les LT pathogéniques doivent être d'abord activés. Les antigènes cibles de ces LT autoréactifs étant séquestrés dans l'œil et absents en périphérie, la question se pose de comprendre où, et comment, les LT spécifiques d'antigènes rétinien sont activés. Plusieurs études récentes ont montré que le microbiote intestinal joue un rôle important dans le déclenchement de certaines maladies auto-immunes et inflammatoires, notamment en activant des LT produisant de l'IL (interleukine)-17 (Th17),



© Inserm - Thierry Pédrón

de l'uvéite est retardé, et les scores cliniques sont une cytokine identifiée comme intervenant dans la pathogénie de l'uvéite auto-immune. Récemment, R. Horai et al. [1] ont utilisé comme modèle d'étude d'uvéite des souris transgéniques (R161H) chez lesquelles la majorité des LT expriment un récepteur (TCR, *T cell receptor*) spécifique d'un peptide de la protéine IRBP. Ces souris développent spontanément une uvéite à partir de 4 semaines environ après la naissance, le pic de la maladie étant atteint aux alentours de 12 semaines. Les souris R161H âgées de 4 semaines, bien que présentant des signes cliniques faibles et un infiltrat lymphocytaire minimal dans l'œil, possèdent des taux importants de lymphocytes Th17 activés dans l'intestin, suggérant un rôle initiateur de ces LT dans la pathologie. En l'absence de bactéries intestinales (souris traitées avec des antibiotiques ou élevées en condition axénique), le développement spontané de l'uvéite est retardé, et les scores cliniques sont

atténués, suggérant un lien causal entre le déclenchement de l'uvéïte et le taux intestinal élevé de LT Th17. De plus, chez les souris ayant reçu des antibiotiques, le nombre de LT Th17 activés est diminué, alors que la fréquence des LT autoréactifs reste inchangée. Enfin, les souris R161H *IRBP*<sup>-/-</sup>, bien que ne développant pas d'uvéïte (absence de l'autoantigène cible dans la rétine), contiennent des LT Th17 activés dans l'intestin, et le transfert de ces derniers chez des souris naïves exprimant IRBP induit une uvéïte. En conclusion, cette étude suggère que l'uvéïte serait déclenchée par un mimétisme moléculaire entre la cible endogène de LT autoréactifs et un composé protéique du microbiote intestinal, qui conduirait à une activation des LT

spécifiques de l'IRBP. Compte tenu de la grande diversité du microbiote endogène, on peut supposer que ce mécanisme pourrait être mis en jeu également dans le développement d'autres maladies auto-immunes. ♦

## RÉFÉRENCE

1. Horai R, et al. *Immunity* 2015 ; 43 : 343-53.

**Charlène Trilleaud**

[charlenetrilleaud@gmail.com](mailto:charlenetrilleaud@gmail.com)

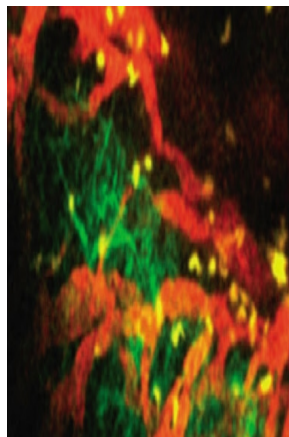
**Raphaëlle Dréan**

[raphaëlle.drean@gmail.com](mailto:raphaëlle.drean@gmail.com)

## Le côté obscur des Treg

### *Depleting Treg in tertiary lymphoid structures can boost the antitumoral immune response*

> **Chez les patients atteints de cancer, notamment de cancer du poumon, des structures lymphoïdes tertiaires associées aux tumeurs (SLT) peuvent être observées. Ces structures contiennent des cellules immunitaires activées et sont probablement des sites d'induction de réponses immunes antitumorales. De plus, leur présence est généralement corrélée à une meilleure survie des patients [1]. Cependant, les éventuels mécanismes présents au sein de ces SLT pouvant bloquer l'élaboration d'une réponse antitumorale étaient jusqu'à présent très peu documentés. Ceci est en partie dû à l'absence de ces structures dans la plupart des modèles animaux pré-cliniques de tumeurs induites par ingénierie génétique d'oncogènes. Dans une étude récente, N.S. Joshi et al. [2] décrivent un modèle d'adénocarcinome pulmonaire chez la souris dans lequel des SLT intratumorales sont présentes. Dans ce modèle de souris génétiquement modifiées appelées KP, les tumeurs pulmonaires sont induites par l'activation de l'oncogène *Kras*<sup>G12D</sup> et la délétion du gène *Trp53*. L'analyse par immunohistochimie des tissus tumoraux montre la présence de SLT dans 93 % des tumeurs analysées. Des expériences de transfert de lymphocytes T spécifiques d'antigènes exprimés par les cellules tumorales ont ensuite montré que des interactions synaptiques (synapses immunologiques) entre LT spécifiques et cellules dendritiques s'établissent au sein de ces SLT. D'autres analyses ont également montré que les LTreg sont mobilisés dans le tissu pulmonaire au niveau de ces SLT. Pour explorer le rôle**



© Inserm - Susanna Celli et Philippe Bousso

de ces LTreg présents au sein de ces structures sur la croissance tumorale, les souris KP ont été croisées avec des souris *FoxP3*<sup>DTR</sup>, chez lesquelles l'injection de toxine diphtérique - qui se lie au récepteur DTR exprimé spécifiquement sur les LTreg *FoxP3*<sup>+</sup> - permet d'induire la déplétion des LTreg. La déplétion des LTreg induit une destruction du tissu tumoral. Environ 80 % des tumeurs sont alors infiltrées par des lymphocytes T activés. De plus, en l'absence de LTreg, les auteurs ont observé une augmentation de la taille des SLT et un accroissement de l'expression des marqueurs de costimulation CD80/CD86 sur les cellules dendritiques dans les poumons. En conclusion, en l'absence de LTreg, le micro-environnement des SLT devient immunostimulateur et permet probablement l'induction d'une réponse antitumorale dépendante de LT cytotoxiques. La déplétion locale des LTreg, spécifiquement au niveau de la tumeur, constitue donc un objectif d'intérêt pour la thérapie des cancers du poumon. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Dieu-Nosjean MC, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4410-7.
2. Joshi NS, et al. *Immunity* 2015 ; 43 : 579-90.

**Marine Arnaud**

[marine.arnaud85@gmail.com](mailto:marine.arnaud85@gmail.com)

**Mounia Herrag**

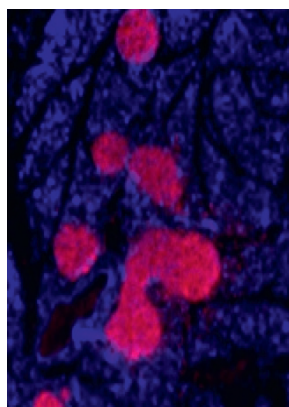
[herrag.mounia@gmail.com](mailto:herrag.mounia@gmail.com)



## L'éducation immunitaire innée grâce à l'épigénétique

### Memory in the innate immunological system relies on epigenetic alterations

> La mémoire immunologique chez les vertébrés est généralement associée au système immunitaire adaptatif. Cependant, des études récentes ont démontré que certaines cellules du système immunitaire inné, telles que les macrophages, les monocytes ou les cellules *natural killer* (NK), étaient capables de générer des réponses mémoire dites « éduquées » [1]. Les mécanismes impliqués dans cette mémoire immunitaire innée restent néanmoins mal compris. Dans une étude publiée dans *Nature Immunology*, K. Yoshida *et al.* [2] mettent en évidence le rôle important du facteur de transcription ATF7 (*activating transcription factor 7*) dans la mise en place de la réponse mémoire de certaines cellules du système immunitaire inné. L'utilisation d'un modèle de souris déficientes pour ATF7 a permis à ces auteurs de montrer que, chez ces souris, les macrophages péritonéaux expriment plus fortement certains gènes pro-inflammatoires (notamment *Cxcl2*, *Ccl3* ou *Tap1*<sup>1</sup>) que les macrophages issus de souris sauvages, suggérant un effet répressur d'ATF7 sur certains gènes du système immunitaire inné. Cet effet est dû à la capacité d'ATF7 à se lier à certains promoteurs de gènes et à recruter la protéine H3K9 diméthyltransférase G9a. Celle-ci induit alors de profonds changements épigénétiques influençant la transcription. Après activation des macrophages avec du LPS (lipopolysaccharide, un composant des parois bactériennes), les auteurs ont observé une rapide phosphorylation d'ATF7 : ce dernier se détache des promoteurs, libérant alors la transcription génique. Il faut souligner que la transcription des gènes cibles de ATF7 se poursuit pendant 3 à 7 semaines après l'injection de LPS. Ce phénomène s'explique par un défaut du recrutement d'ATF7 qui perdure durant cette période, expli-



© Inserm - Edith Heard - Institut Curie

quant en conséquence l'activation prolongée des gènes pro-inflammatoires. Le mécanisme à la base de l'exclusion d'ATF7 durant cette période n'est pas totalement élucidé, mais implique probablement des interactions entre ATF7 et d'autres protéines chromatiniques. La phosphorylation d'ATF7 dans les macrophages a été analysée en réponse à la stimulation de différents TLR (*toll like receptors*) par leurs ligands : le LPS (un ligand du TLR4), un  $\beta$ -glucane issu du champignon *Candida albicans* (un ligand du TLR2 et de la dectine-1), l'imiquimod (un ligand du TLR7 possédant une structure similaire à l'ARN viral simple brin), et le peptidoglycane PGN (ligand du TLR2). Un degré plus important de phosphorylation ainsi qu'une plus forte expression de gènes pro-inflammatoires sont observés avec le LPS et le  $\beta$ -glucane. Enfin, dans un modèle d'infection par *Staphylococcus aureus*, des souris qui ont été traitées avec du LPS trois semaines avant l'infection présentent une charge bactérienne plus faible que des souris non traitées. En revanche, en l'absence d'ATF7, cette différence n'est plus observée, confirmant ainsi l'importance de ce facteur dans la mise en place d'une immunité innée « éduquée ». En conclusion, cette étude montre que certains pathogènes peuvent induire des modifications épigénétiques dans les macrophages, participant à l'élaboration d'une mémoire immune innée. ♦

## RÉFÉRENCES

1. Narni-Mancinelli E, *et al.* *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 389-95.
2. Yoshida K, *et al.* *Nat Immunol* 2015 ; 16 : 1034-43.

Skander Belhedi

[belhedi.skander@hotmail.fr](mailto:belhedi.skander@hotmail.fr)

<sup>1</sup> CXCL2 : chemokine (C-X-C motif) ligand 2 ; CCL3 : CC chemokine ligand 3 (ou MIP-1 $\alpha$  : macrophage inflammatory protein-1 alpha) ; Tap 1 : transporter associated with antigen processing.

### LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.

