

## L'actualité immunologique sous l'œil critique des étudiants de Master 2

*Recent immunological literature under scrutiny by master students*

Floriane Amrouche, Émeline Djacoto, Giovanna Fiore, Ariane Lacotte, Johara Lahssini, Stéphanie Li Chung Tong, Maureen Pettavino, Laurène Romano

> Pour la troisième année consécutive, les étudiants du Master 2 « immunothérapies et bio-ingénierie » de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Université Paris 6, Sorbonne Universités, se confrontent au difficile exercice de l'écriture de Brèves pour nous faire partager les résultats de travaux scientifiques originaux en immunologie. Ils ont sélectionné quatre articles qui révèlent une fois encore l'étonnante habileté et l'infinie diversité de notre système immunologique. Vous pourrez découvrir une stratégie originale de vaccination contre le paludisme exploitant le talent de patrouilleurs des lymphocytes hépatiques ; comment certaines bactéries commensales intestinales se révèlent des adjuvants efficaces

## Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales (6)

**Nos jeunes pousses ont du talent !**

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

de l'immunothérapie anticancéreuse ; des neutrophiles *helper* de lymphocytes B dans l'immunité humorale innée ; et encore un microARN pour contrôler la fonction suppressive des lymphocytes Treg.

Une actualité passionnante rédigée avec talent par de jeunes chercheurs en immunologie ! <

**Sophie Sibérial**

(maître de conférence UPMC, responsable du module)

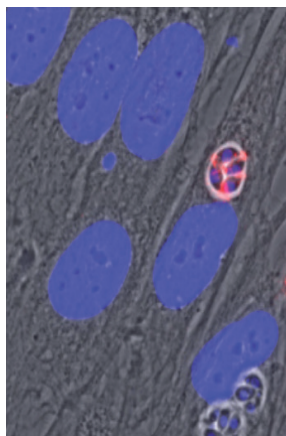
## Dans le foie, une patrouille lymphocytaire veille contre le paludisme

> Le paludisme est une maladie infectieuse causée par des parasites du genre *plasmodium*. Des sporozoïtes sont inoculés dans la peau chez l'homme lors de piqûres de moustiques infectés, ils accèdent au sang puis migrent dans le foie où ils se multiplient dans les hépatocytes. Interrompre cette phase de croissance dans le foie permet d'empêcher la progression de la maladie vers des stades plus tardifs, notamment la phase d'invasion érythrocytaire. Il n'existe pour l'heure aucun vaccin efficace bien que plusieurs essais cliniques soient en cours. Un des plus prometteurs cible le stade hépatique en utilisant des sporozoïtes atténués par irradiation. Afin d'optimiser cette stratégie de vaccination, une étude récente menée dans un modèle de souris par D. Fernandez-Ruiz *et al.* [1] a cherché à comprendre les

mécanismes immunitaires impliqués dans l'induction d'une protection contre le paludisme. Elle a analysé en particulier le rôle d'une population de lymphocytes T(LT)CD8<sup>+</sup> localisés dans le foie. Afin d'analyser les réponses T CD8<sup>+</sup> induites après vaccination chez des souris C57Bl/6, les auteurs leur ont injecté des LT CD8<sup>+</sup> exprimant un récepteur transgénique spécifique d'un antigène exprimé par les sporozoïtes (cellules PbT-I). Les souris ainsi traitées ont ensuite été vaccinées avec des sporozoïtes irradiés issus de *Plasmodium Berghei* ANKA, et le phénotype des cellules PbT-I présentes dans le foie a été analysé. Deux populations distinctes de LT CD8<sup>+</sup> issues des cellules PbT-I transférées ont été identifiées : une population de LT CD8<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>KLRG1<sup>+</sup> effecteurs mémoires<sup>1</sup> (Tem), dont le profil d'expression génique est similaire à celui des LT CD8<sup>+</sup> effecteurs mémoires présents dans la rate, suggérant que cette



population circule entre les organes lymphoïdes secondaires et le foie ; une population de LT CD8<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>KLRG1<sup>low</sup> dont l'analyse transcriptomique permet le rapprochement avec les populations de LT CD8<sup>+</sup> résidentes mémoires (Trm) préalablement décrites dans des organes comme le poumon, la peau et l'intestin. Afin de vérifier que ces cellules résident bien dans le foie, des expériences de parabiose<sup>2</sup> (permettant l'analyse des échanges physiologiques qui se font par voie sanguine) ont été réalisées entre deux souris naïves ou entre une souris ayant reçu un transfert de LT CD8<sup>+</sup> PbT-1 et une souris naïve. Les deux types d'expériences ont confirmé qu'alors que les LT naïfs, les LT centraux mémoires (Tcm) et les Tem recirculent entre les deux organismes, les LTrm ne migrant pas et restent dans le foie des souris. Des expériences de microscopie intravitale ont également montré que ces cellules - qui ont une forme amiboïde - patrouillent dans les sinusoides hépatiques. L'efficacité de cette surveillance semble dépendre en partie de la fréquence des LTrm dans les sinusoides hépatiques, comme l'indique un modèle mathématique développé par les chercheurs. Pour accroître le nombre de LTrm hépatiques, les auteurs ont développé un



© Inserm/Curt-Varesano, Aurélie/Braun, Laurence/Ranquet, Caroline/Hakimi, Mohamed-Ali/Bougdoor, Alexandre

protocole de vaccination en deux étapes (« *prim and trap* ») : des LT CD8<sup>+</sup> PbT-1 sont d'abord activés dans la rate par un peptide antigénique dérivé des sporozoïtes et couplé à un anticorps anti-Clec9A, récepteur exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigène qui présenteront ce peptide. La deuxième étape consiste à faire exprimer par les hépatocytes ce même antigène afin de piéger les LT CD8<sup>+</sup> spécifiques activés dans la rate et faciliter leur conversion en LTrm. Cette stratégie « *prim and trap* » a été testée avec des sporozoïtes et a permis de démontrer que ce protocole de vaccination induisait une protection efficace contre le parasite, dépendante de la présence des LTrm. Ces travaux, et l'efficacité de la stratégie de vaccination proposée (bien que difficilement transposable pour des études de vaccination chez l'homme), apportent de nouvelles informations sur le rôle des LT CD8<sup>+</sup> résidents du foie dans la réponse immune anti-paludéenne. ♦

## RÉFÉRENCE

1. Fernandez-Ruiz D, et al. *Immunity* 2016 ; 45 : 889-902.

Ariane Lacotte  
Maureen Pettavino

<sup>1</sup> KLRG1 (*killer-cell lectin like receptor G1*) est un récepteur co-inhibiteur exprimé par les cellules *natural killer* et certains lymphocytes T.

<sup>2</sup> Réunion chirurgicale de deux souris (sutures de la peau et des muscles) entraînant la connexion de leurs deux systèmes vasculaires.

## Les bactéries « oncomicrobiotiques », adjuvants de la lutte contre le cancer

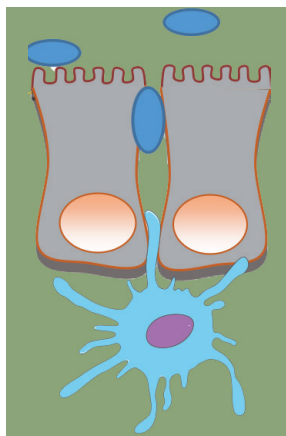
➤ De nombreuses études ont établi l'existence d'une relation étroite entre microbiote, cancer et microenvironnement tumoral (➔). Certaines bactéries résidentes de l'intestin joueraient notamment un rôle dans la carcinogenèse locale. Par ailleurs, dans une étude publiée en 2013, l'équipe de Laurence Zitvogel (Institut Gustave Roussy, Villejuif, France) a révélé un rôle bénéfique du microbiote intestinal sur l'efficacité d'un agent immunomodulateur utilisé en chimiothérapie, le cyclophosphamide (CTX) [1]. Plus récemment, une analyse détaillée, par cette même équipe (en collaboration avec d'autres), des mécanismes en jeu dans ce phénomène a mis en évidence l'implication de deux types de bactéries commensales dans la réponse immunitaire anticancéreuse [2]. Il s'agit de *Barnesiella intestinihominis* (Gram<sup>-</sup>) et d'*Enterococcus hirae* (Gram<sup>+</sup>), localisées respectivement au niveau du côlon et de la région jéjunum-iléon. Ainsi, chez des souris porteuses d'un sarcome et traitées

(➔) Voir le numéro thématique « Le microbiote, cet inconnu qui réside en nous », m/s n° 11, novembre 2016

par des antibiotiques, la recolonisation intestinale par *E. hirae* restaure l'efficacité antitumorale du CTX, que l'antibiothérapie avait abolie. Rappelons que le CTX induit une altération de la muqueuse intestinale, qui libère le passage des bactéries, facilitant un effet immunitaire systémique. Ainsi, *E. hirae* agit en induisant une prolifération de lymphocytes Th17 et T CD4<sup>+</sup> produisant de l'IFN $\gamma$  (interféron  $\gamma$ ) et de l'IL17 (interleukine 17) dans la rate des souris porteuses de tumeurs et traitées par CTX. De même, *B. intestinihominis* est capable de restaurer la réponse cytotoxique antitumorale perdue après traitement antibiotique. Dans cet article, des expériences chez des souris porteuses de tumeurs, traitées par CTX mais pas par des antibiotiques, permettent également de mieux comprendre le rôle de chaque famille de bactéries : tandis que *E. hirae* migrent du petit intestin vers les organes lymphoïdes secondaires et induisent une diminution des lymphocytes T régulateurs (LTreg), augmentant le rapport CTL (lymphocyte T cytotoxique)/LTreg dans la tumeur,



*B. intestinhominis* s'accumulent dans le côlon et induisent une augmentation de la fréquence de  $LT\gamma\delta$  producteurs d'IFN $\gamma$  dans les lésions tumorales. Des expériences supplémentaires montrent que l'activité antitumorale du CTX est accrue chez les souris *Nod2*<sup>-/-</sup> par comparaison avec celle des souris contrôles (ou *Nod1*<sup>-/-</sup>). Le récepteur cytoplasmique NOD2, un des récepteurs de l'immunité innée (présent dans les cellules épithéliales intestinales et reconnaissant le muramyl dipeptide, un peptidoglycane présent à la surface des bactéries), agit comme un point de contrôle immunitaire intestinal en réduisant, dans les conditions normales, la translocation de *E. hirae* et l'accumulation de *B. intestinhominis*, en modulant donc indirectement l'efficacité anti-tumorale du CTX. Ces bactéries qualifiées « d'oncomicrobiotiques » (ou OMB) sont donc capables de moduler l'immunité tumorale locale et systémique, et influencent l'équilibre hôte-cancer en présence de CTX. Ces résultats



© Laurence Zitvogel

ont déjà une traduction en cancérologie humaine : chez des patients atteints de cancers du poumon ou de l'ovaire et traités par chimiothérapie, l'existence de réponses Th1 mémoire spécifiques de *E. hirae* et *B. intestinhominis* est un facteur prédictif d'une plus longue survie sans progression de la maladie. Ces oncomicrobiotiques pourraient donc s'avérer de précieux auxiliaires dans les thérapies anticancéreuses. ♦

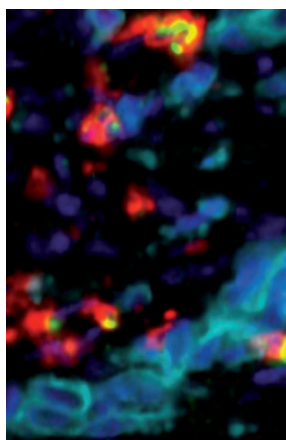
## RÉFÉRENCES

1. Viaud S, et al. *Science* 2013 ; 342 : 971-6.
2. Daillère R, et al. *Immunity* 2016 ; 45 : 931-43.

Laurène Romano  
Stéphanie Li Chung Tong

## Pentraxine 3, un talent caché d'activateur de la réponse humorale innée

► **Pentraxine 3 (PTX3) est un récepteur soluble de l'immunité innée**, aux propriétés proches de celles des anticorps. Il est capable de se lier à certaines bactéries et champignons, et d'induire, dans les cellules effectrices du système immunitaire inné, des mécanismes de phagocytose et d'activation cellulaire après son interaction avec des protéines du complément comme le C1q et des récepteurs de la région constante des IgG (immunoglobulines G) - ou RFc $\gamma$  - exprimés à la surface de ces cellules. Dans un article récent, Chorny et al. décrivent une fonction jusque-là inconnue de PTX3 dans l'induction même de la réponse anticorps [1]. Les auteurs montrent que PTX3 peut être produit par une population particulière de polynucléaires neutrophiles localisés autour de la zone marginale dans la rate, les *neutrophils B-helpers* (NBh). Les NBh se différencient à partir de neutrophiles circulants, notamment en présence du facteur de croissance GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Ils expriment une signature moléculaire particulière, différente de celle de neutrophiles circulants, caractérisée par une augmentation de molécules d'activation, de facteurs de survie et de différents facteurs antimicrobiens (molécules recrutant le complément, opsonines, chimiokines et cytokines pro-inflammatoires). Le PTX3 est abondamment



© Inserm/Galon, Jérôme

sécrété par cette population de NBh et se fixe à des lymphocytes B (LB) naïfs et à des LB de la zone marginale de la rate (MZB) par un mécanisme indépendant des RFc $\gamma$  et des récepteurs du système immunitaire inné TLR (*Toll-like receptors*), mais qui est potentialisé par la présence de C1q. Les cellules B de la zone marginale sont souvent considérées comme faisant partie du bras inné de l'immunité humorale, car elles sont activées rapidement et de manière indépendante des lymphocytes T au contact d'antigènes de type carbohydrate ou lipide. Les auteurs montrent que la fixation de PTX3 à des cellules MZB humaines induit des modifications transcriptionnelles se traduisant notamment par une augmentation de l'enzyme AID (*activation-induced cytidine deaminase*) impliquée dans le mécanisme de commutation de classe qui permet de moduler les fonctions effectrices des anticorps en changeant l'isotype des anticorps produits (remplacement des IgM et IgD en IgG, IgA et IgE). Une expansion de cellules sécrétant des anticorps (ou plasmocytes), liée à une augmentation du facteur de transcription BLIMP-1 (*B lymphocyte-induced maturation protein-1*), est également observée en réponse à la fixation de PTX3 aux cellules MZB. Dans des modèles murins, ces effets de PTX3 augmentent la production homéostatique, ou après immunisation, d'IgM et d'IgG dirigées contre

des polysaccharides des capsules microbiennes. Ces travaux révèlent une fonction supplémentaire de PTX3, activatrice de la composante innée de la réponse humorale, qui s'ajoute aux fonctions proches de celles des anticorps. Cette dualité d'action fait de cette molécule un bon candidat comme adjuvant naturel dans la vaccination contre les bactéries encapsulées. ♦

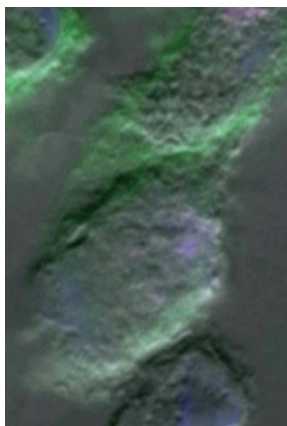
## RÉFÉRENCE

1. Chorny A, et al. *J Exp Med* 2016 ; 213 : 2167-85.

Floriane Amrouche  
Émeline Djacoto

## La fonction suppressive des LTreg en ligne de miR-17

► **Essentiels au maintien de l'homéostasie immunitaire, les lymphocytes T régulateurs (LTreg) le sont aussi à la régulation de l'inflammation et à la prévention des maladies auto-immunes.** Ils peuvent être éduqués dans le thymus ou se différencier en périphérie à partir de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> naïfs. Les LTreg sont dotés d'une certaine plasticité phénotypique et peuvent notamment se différencier en lymphocytes effecteurs producteurs d'IL(interleukine)-17 (Th17) dans un environnement inflammatoire en présence d'IL-6. Cependant, les mécanismes de cette plasticité ne sont pas entièrement élucidés. Dans une étude récente, Yang et al. [1] montrent que, dans un contexte inflammatoire, le micro-ARN (miR)-17, qui appartient au locus des miR-17-92, est capable – par le recrutement de complexes enzymatiques permettant le clivage des ARNm cibles – d'éteindre l'expression des facteurs de transcription Eos et IRF4 (*interferon regulatory factor 4*). Ces facteurs sont des corégulateurs de FoxP3 (*forkhead box P3*), un gène maître de la différenciation en Treg, et sont impliqués dans la modulation de l'expression de gènes associés aux fonctions immunosuppressives des LTreg. Les auteurs de cette étude ont évalué le rôle de miR-17 sur la fonction des LTreg, dans un modèle de sclérose en plaques inflammatoire induite chez la souris (EAE - *experimental autoimmune encephalomyelitis*). Ils ont observé que les souris chez lesquelles le locus miR-17-92 a été invalidé (*miR-17-92<sup>-/-</sup>*) développent une maladie moins sévère que les souris contrôles, et que l'infiltration dans le système nerveux central de cellules productrices des cytokines pro-inflammatoires IL-17 et IFN(interféron) $\gamma$  est plus faible. Le nombre de LTreg chez ces souris n'est cependant pas différent de celui chez les souris contrôles, mais la fonction suppressive des cellules est



© Inserm/Boix, Charlotte

augmentée. De façon intéressante, chez les souris contrôles, l'inflammation induite par l'EAE aboutit à une augmentation progressive des taux de miR-17 au cours du développement de la maladie associée à une diminution des taux d'Eos, alors que chez les souris *miR-17-92<sup>-/-</sup>*, les taux d'Eos restent élevés et stables. L'injection d'un anticorps bloquant l'IL-6 lors du développement de l'EAE permet de réduire l'expression de miR-17 dans les LTreg et de maintenir des taux d'Eos similaires à ceux qui sont observés chez les souris *miR-17-92<sup>-/-</sup>*. Les auteurs ont également étudié le rôle de miR-17 dans un modèle murin de colite induite par le transfert de lymphocytes T effecteurs chez des souris immunodéficientes. Dans ce modèle, le cotransfert de LTreg avec les cellules effectrices est suffisant pour prévenir le développement de la maladie. En revanche, le cotransfert de LTreg surexprimant miR-17 abolit cette protection. Néanmoins, cette dernière peut être restaurée par la cotransduction dans ces LTreg d'une construction codant un transcrit d'Eos résistant à l'effet inhibiteur de miR-17. Si ces résultats contribuent à une meilleure compréhension des mécanismes qui gouvernent la plasticité des LTreg, ils suggèrent également que les micro-ARN pourraient être de nouvelles cibles pour des approches d'immunothérapie dans les maladies auto-immunes. ♦

## RÉFÉRENCE

1. Yang HY, et al. *Immunity* 2016 ; 45 : 83-93.

Giovanna Fiore  
Johara Lahssini



Tarifs d'abonnement m/s - 2017

**Abonnez-vous  
à médecine/sciences**

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

**Bulletin d'abonnement  
page 450 dans ce numéro de m/s**

