



Chaire d'Immunologie Moléculaire

Les technologies motrices de l'immunologie

3^{ème} Partie :

Les applications à l'homme

I. L'analyse du sang : molécules et cellules.

II. Maladies infectieuses et microbiomes

III. Tumeurs et cancers.

IV. Terrain génétique.



A. Cancers : Observation, prédiction

1. Génomique

a) Mutations dans les cellules cancéreuses

Stratton MR, et al. The cancer genome. Nature. 2009 Apr 9;458(7239):719-24.

➤ Catalogue des mutations somatiques :

- Ponctuelles ; insertions / délétions ; réarrangements ; nombre de copies ; additions de matériel viral.
- Acquisition de mutations : carcinogènes, phénotypes mutateurs.
- Mutations de type « conducteur » ou « passager ».
- Changements épigénétiques (mitochondries ?).

- **Le répertoire des gènes cancéreux mutés en augmentation :**
 - **5 à 7 événements : ↗ 20 % ?**
 - **350 gènes (1.6 %) : ↗ 10 % du génome ? (Prédispositions).**
 - **90 % de mutations dominantes (beaucoup de réarrangements).**
 - **10 % récessives.**
 - **Mutations ponctuelles, le plus souvent de type passager.**
 - **Intervention d'ADN viral ?**
- + Altérations épigénétiques**

b) Méthylation du génome.

- **Rôle des phénomènes épigénétiques : liens avec la diète, l'environnement, illustrés par les divergences entre jumeaux.**
- **Variation dans le temps chez un même individu : âge, ménopause, etc.**
- **Etude de la méthylation de l'ADN.**
 - **dans les cellules du sang,**
 - **Dans les tissus cancéreux.**



Teschendorff AE, et al. An epigenetic signature in peripheral blood predicts active ovarian cancer. PLoS One. 2009 Dec 18;4(12):e8274.

- Profil de méthylation du génome dans le sang : **cancer de l'ovaire.**
- **540 prélèvements → hybridation sur puce spécialisée 27.000 sites CpG**
 - **ADN traité par bisulfite et amplifié.**
 - **Hybridation (fluorescence) avec séquences (billes) méthylées ou pas.**
 - **Rapport des signaux de fluorescence → état de méthylation CpG.**



- **Recherche d'une signature pré-T prédictive de l'état de cancer post-T (cancéreux/ guéri) à partir des 100 sites CpG les plus différenciés.**

- **Contrôle + pré-T : La signature est-elle prédictive de l'émergence du cancer ?
Oui : 80 %.**
 - **2714 / 25 642 sites CpG, en majorité hypo-méthylés dans cancer.**

- **Méthylation différentielle = somme de deux signatures :**
 - **Composition cellulaire : granulocytes** ↗
 - **589 CpG associées à l'âge.**

- **Spécificité de la signature ? Gènes cibles de REST ?**



2. Analyse de tissus cancéreux par différentes approches.

Irizarry RA, et al. The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hyper-methylation at conserved tissue-specific CpG island shores. Nat Genet. 2009 Feb;41(2):178-86

Foltz G, et al. DNA methyltransferase-mediated transcriptional silencing in malignant glioma: a combined whole-genome microarray and promoter array analysis. Oncogene. 2009 Jul 23;28(29):2667-77.

- **Inactivation aberrante mais réversible des gènes suppresseurs de tumeurs.**
 - **Hyperméthylation des promoteurs.**
 - **Déacétylation des histones.**

- **Surexpression des ADN méthyltransférases (DNMT1 et 3b).**



- **Lignée de glioblastomes + suppression par RNAi de DNMT.**
 - **réexpression des gènes réduits au silence.**

- **Génomique : immunoprécipitation par mAb anti 5MC puis hybridation sur puces avec 4.6 millions oligonucléotides (25.000 promoteurs).**

- **Transcriptome + ch IP, etc.**

- **Blocage de DNMT1 ET 3B → Restauration de l'expression (308 gènes).**
 - **Méthylation des histones.**
 - **Conformation de la chromatine**

Pascal LE, et al. Gene expression relationship between prostate cancer cells of Gleason 3, 4 and normal epithelial cells as revealed by cell type-specific transcriptomes. BMC Cancer. 2009 Dec 18;9:452.

- **Tumeurs primaires de la prostate. Stratifiées (Gleason grades) G3, G4.**
- **Purification de cellules aux stades G3 et G4.**
- **Transcriptomes G3, G4 vs. témoins : cellules luminales, basales, stromales, endothéliales.**



- **Transcriptomes G3, G4 ≠ lignées en culture.**
- **Gènes exprimés différemment entre G3 et G4 : candidats pour suivi.**
- **G3 vs. Cellules luminales 121 ↗ 86 ↘ (signalisation Wnt)**
- **Gènes → protéines ↗ secrétées ou extracellulaires : biomarqueurs potentiels.**
- **G3 vs. G4 147 ↗ , 197 ↘ : marqueurs de progression.**



Johann DJ, et al. Approaching solid tumor heterogeneity on a cellular basis by tissue proteomics using laser capture microdissection and biological mass spectrometry. J Proteome Res. 2009 May;8(5):2310-8.

- **Ganglion contenant métastases du cancer du sein. Coupes sérielles (cryostat).**
- **LCM (Laser Capture microdissection) + protéomique (MS).**
- **2 x 3 prélèvements : ~ 50.000 cellules ~ homogènes (histologie).**
- **Identification > 500 protéines (164 stroma + 367 tumeurs --dont 117 communes).**
- **Un moyen d'analyser l'hétérogénéité des tumeurs solides (keratine 19, Actine alpha, E-cadherine, Vimentine, etc.)**

Pan S, et al. Quantitative proteomics analysis integrated with microarray data reveals that extracellular matrix proteins, catenins, and p53 binding protein 1 are important for chemotherapy response in ovarian cancers. OMICS. 2009 Aug;13(4):345-54.

- **Cancer de l'ovaire et chimiothérapie (carboplatine, paclitaxel).
Resistances au traitement fréquentes, probablement multifactorielles.**
- **Prélèvements chirurgicaux avant chimiothérapie → tissus identifiés rétrospectivement comme chimio sensibles ou résistants.**
- **Spécimens peu nombreux : une paire de prélèvements par protéomique, d'autres par transcriptomique.**



- **ICAT = Isotope-coded affinity tags (cysteine).**
- **1 mg de protéines = ^{12}C -ICAT (sensible) ou ^{13}C -ICAT (résistant). Trypsine → chromatographies → MS / MS → 1413 peptides uniques → 502 protéines.**
- **44 protéines ↗ et 34 ↘ dans sensible vs. Résistant.**
- **Transcriptomes de 13 sensibles et 5 résistants. 16 protéines confirmées. (mais : phénomènes post-transcriptionnels).**
- **Ontogénie et interprétation fonctionnelle.**
 - **10 protéines de la matrice extra-cellulaire surexprimée chez les résistants.**
 - **Chaperonnes, protéines de liaisons à l'ADN et 2 caténines surexprimées chez les sensibles.**



3. Approches plurielles :

a) **Bogunovic D, et al. Immune profile and mitotic index of metastatic melanoma lesions enhance clinical staging in predicting patient survival. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 1;106(48):20429-34.**

- **Mélanome :** Lésions métastatiques (44/38 patients) (39-III, 5-IV).
- **Transcriptome :** 266 gènes associés à la survie. Ontologies diverses.
 - Fonctions immunitaires,
 - Proliférations cellulaires.
- **Coupes :** Coloration et immunohistochimie.
 - % leukocytes.
 - Index mitotique.
 - Comptage des T CD3⁺



b) Chew V, Tow C, et al. Inflammatory tumour microenvironment is associated with superior survival in hepatocellular carcinoma patients. J Hepatol. 2010 Mar;52(3):370-9.

- **Groupe de 61 patients.**
- **Analyse des cellules immunitaires infiltrées.**
- **Survie associée positivement avec :**
 - **Expression élevée d'un groupe de gènes (inflammation, immunité innée).**
 - **NK, cellules T.**



c) Pagès F, et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010 Feb 25;29(8):1093-102.

Mlecnik B, et al. Biomolecular network reconstruction identifies T-cell homing factors associated with survival in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Apr;138(4):1429-40.

- **Croissance tumorale influencée par signaux issus du micro-environnement :**
 - **Cellules stromales, endothéliales, inflammatoires, immunitaires.**
 - **Infiltration par macrophages, lymphocytes, mastocytes.**

- **Infiltration de la tumeur primaire par cellules T mémoires (Th1, CTL)**
 - = facteur de pronostic majeur.**



- **Banques de tumeurs colorectales récoltées entre 1996 et 2006.**
 - **Suivi clinique de longue durée (Laennec – HEGP).**

- **108 patients : transcriptome, phénotypage des cellules, répertoire T.**
 - **Absence de récurrence : gènes immunitaires.**
 - **Intervention des chemokines et molécules d'adhésion prédite par les réseaux.**
 - **Association des chemoattractants et molécules d'adhésion avec un meilleur pronostic.**
 - **Nature des cellules immunitaires intra-tumorales et survie.**
 - **Survie corrélée à sous-ensembles indentifiables de cellules T infiltrées.**



4. Conclusions :

- **Une multiplicité d'observations spécifiques et de facteurs importants pour le développement des cancers.**
- **Le rôle croissant dévolu à l'immunologie.
Publication, il y a 10 ans, d'un article influent.**

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70

- ➔ **Orientations dominées par la biologie cellulaire.**
- ➔ **Rajouter une septième jalon : les réactions immunitaires.**



B. Maladies auto-immunes.

1. Les auto-anticorps naturels

Merbl Y, et al. A systems immunology approach to the host-tumor interaction: large-scale patterns of natural autoantibodies distinguish healthy and tumor-bearing mice. PLoS One. 2009 Jun 25;4(6):e6053.

Fattal I, et al. An antibody profile of systemic lupus erythematosus detected by antigen microarray. Immunology. 2010 Feb 26.



■ 15 patients avec néphrite en rémission.

14 patients avec néphrite active.

11 patients sans atteinte rénale.

} vs. 16 contrôles.

■ Puces avec 694 antigènes (protéines, peptides, lipides, etc.) (soi et non soi).

■ 4 Réactivités ↗

■ 4 Réactivités ↘

■ Prédicativité élevée.



2. Les protéines complexées à des anticorps « pathologiques »

Monach PA, et al. A broad screen for targets of immune complexes decorating arthritic joints highlights deposition of nucleosomes in rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Sep 15;106(37):15867-72.

- **Arthrite rhumatoïde : dépôts de complexes immuns.**
 - **Dépôts dans les articulations ≠ circulation ?**
 - **18 patients avec arthrite rhumatoïde synovie + cartilage (23)**
- Purification et MS.**



- **Auto-antigènes 24/43 protéines > 1 échantillon.**
 - **Protéines de la matrice extracellulaire du cartilage.**
 - **Protéines intracellulaires (histones, pyruvate kinase).**
(pas de protéines citrullinisées).

- **Auto-anticorps : que fixent-ils ? Micro-arrays avec 500 protéines.**

- **Homogénéité des résultats RA. Rôle des histones ?**



C. Les thérapies

1. Les anticorps thérapeutiques

Chan AC, Carter PJ., et al. Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2010 May;10(5):301-16.

Weiner LM, et al. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2010 May;10(5):317-27

Reichert JM. Antibodies to watch in 2010. *MAbs.* 2010 Jan;2(1):84-100.

- 25 Mabs approuvés.
- Plus de 240 en développement clinique.
 - Cancer.
 - Autoimmunité et inflammation.
 - Transplantation d'organes.
 - Maladies cardiovasculaires.
 - Maladies infectieuses.
 - Maladies ophtalmologiques.



2. Applications thérapeutiques potentielles des aptamères.

Oney S, et al. Development of universal antidotes to control aptamer activity. Nat Med. 2009 Oct;15(10):1224-8.

- **2005 : 15.000 morts d'effets médicamenteux adverses aux USA.**
- **Aptamères anti-facteurs de coagulation (thrombine, VEGF).**
- **Héparine-protamine (antidote).**
- **Aptamères : seuls oligonucléotides libres dans la circulation.**
- **Antidotes par capture des aptamères.**

Dassie JP, et al. Systemic administration of optimized aptamer-siRNA chimeras promotes regression of PSMA-expressing tumors. Nat Biotechnol. 2009 Sep;27(9):839-49.

- **Emploi de siRNA → inactiver gènes (PIK-1, Bcl-2).**
- **Couplage avec aptamère anti-PSMA.**
- **Injection dans la tumeur (modèle de xénogreffe).**
- **Optimisation par modifications chimiques (+ PEG).**
 - **actif in vivo (souris).**



3. Les petits ARN ?

Sioud M. Recent advances in small interfering RNA sensing by the immune system. N Biotechnol. 2010 Feb 26

4. L'immunothérapie cellulaire.

June CH, et al. Engineering lymphocyte subsets: tools, trials and tribulations. Nat Rev Immunol. 2009 Oct;9(10):704-16.

Eggermont AM. Immunotherapy: Vaccine trials in melanoma - time for reflection. Nat Rev Clin Oncol. 2009 May;6(5):256-8.

Ueno H, et al. Harnessing human dendritic cell subsets for medicine. Immunol Rev. 2010 Mar;234(1):199-212.



Chaire d'Immunologie Moléculaire

Les technologies motrices de l'immunologie

3^{ème} Partie :

Les applications à l'homme

I. L'analyse du sang et les répertoires immunitaires

II. Les maladies infectieuses et le microbiome

III. Cancers, maladies auto-immunes

IV. Le terrain génétique



A. Les réseaux d'interactions génétiques

Dixon SJ, et al. Systematic mapping of genetic interaction networks. *Annu Rev Genet.* 2009;43:601-25.

- **Définition des interactions génétiques : doubles mutants dont le phénotype dévie de la valeur attendue.**
 - **Souvent : multiplication des effets des deux mutations sur la croissance.**

- **Interprétations habituelles :**
 - **Interaction négative : 2 gènes sur des voies parallèles essentielles.**
 - **Interaction positive : complexes moléculaires ; architecture des voies.**



1. Les réseaux génétiques chez la levure.

➤ Collection de mutants de délétion

- **1000 gènes essentiels → diploïdes hétérozygotes.**
- **4800 gènes non essentiels**

➤ SGA : Synthetic genetic array analysis (automatisé)

- **1^{ère} cartographie (2004) : 132 gènes interrogés pour leurs interactions avec 4800 gènes non essentiels.**



➤ **Variantes :**

- **marquages GFP et tri.**
- **marquage des gènes mutés avec code barres.**
- **mélange de souches marquées, croissance compétitive (taille des colonies) et hybridation sur puces spécifiques des codes-barres (mesure des intensités relatives).**

Costanzo M, al. The genetic landscape of a cell. Science. 2010 Jan 22;327(5964):425-31.

- **Interrogation de 1712 gènes, dont 334 essentiels.**
- **5.4 millions de paires de gènes et 170.000 interactions génétiques.**
- **Organisation dans une carte fonctionnelle.**



➤ **Structure globale des réseaux**

- **Gènes fonctionnellement liés par ontologie : relations souvent correctes.**
- **Interactions létales entre 2 gènes non essentiels : souvent pas d'interactions physiques.**
- **Interactions physiques : souvent dans la même voie.**

➤ **Interrogation d'un gène : signature phénotypique (voies biochimiques et complexes moléculaires).**

➤ **Comparaisons entre espèces**

- **C Elegans, Drosophila, S.Pombe, S.Cerevisiae**
- **Relativement peu de chevauchement entre les réseaux génétiques.**



➤ Mammifères

- **Cellules en culture (lignées) et RNAi.**

Yang WS, Stockwell BR. Inhibition of casein kinase 1-epsilon induces cancer-cell-selective, PERIOD2-dependent growth arrest. *Genome Biol.* 2008;9(6):R92.

- **Librairie de 5760 petits ARN ciblant 1000 gènes humains
(dont 571 kinases)**

- **Souris (modèle de cancer du foie) avec RNAi;**

Zender L, et al. An oncogenomics-based in vivo RNAi screen identifies tumor suppressors in liver cancer. *Cell.* 2008 Nov 28;135(5):852-64.



➤ **Utilisation balbutiante de cette approche en immunologie, mais :**

- **utilisation croissante des bibliothèques de RNAi sur des cellules ou des lignées cellulaires murines ou humaines.**

Sharma S, Rao A. RNAi screening: tips and techniques. Nat Immunol. 2009 Aug;10(8):799-804.

- **utilisation d'approches semblables (code-barres) pour une « génétique interne » du système immunitaire.**

Van Heijst JW, et al. Recruitment of antigen-specific CD8+ T cells in response to infection is markedly efficient. Science. 2009 Sep 4;325(5945):1265-9.



B. L'analyse des gènes de sensibilité et de résistance aux maladies infectieuses

1. Les immunodeficiences spécifiques.

Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiencies of protective immunity to primary infections. Clin Immunol. 2010 May;135(2):204-9.

Puel A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Exp Med. 2010 Feb 15;207(2):291-7.

Alcaïs A, Abel L, Casanova JL. Human genetics of infectious diseases: between proof of principle and paradigm. J Clin Invest. 2009 Sep;119(9):2506-14.



2. Les traits physio-pathologiques spécifiques.

Louicharoen C, et al. Positively selected G6PD-Mahidol mutation reduces Plasmodium vivax density in Southeast Asians. Science. 2009 Dec 11;326(5959):1546-9

- **Déficiences, en G6PD (liée à l’X) : jaunisse néonatale, anémie, frémolytique, 400.10⁶ personnes.**
- **Thaïlande : 12 % de la population ; population Karen G6PD – Mahidol (5 à 32 % activité)**
- **Génotypage : 30 SNP (2.4 Mb) chez 384 individus.**
- **Protection contre P. Vivax >> P. Falciparum.**
- **Mécanisme ? Stress oxydatif dans les réticulocytes ? Température ?**
- **La mutation a commencé à se répandre depuis ~ 1500 ans.**



C. L'analyse des polymorphismes génétiques chez l'homme.

1. La géographie et l'histoire.

Coop G, et al. The role of geography in human adaptation. *PLoS Genet.* 2009 Jun;5(6):e1000500.

Patin E, et al. Inferring the demographic history of African farmers and pygmy hunter-gatherers using a multilocus resequencing data set. *PLoS Genet.* 2009 Apr;5(4):e1000448.

Laval G, et al. Formulating a historical and demographic model of recent human evolution based on resequencing data from noncoding regions. *PLoS One.* 2010 Apr 22;5(4):e10284.

Pickrell JK, et al. Signals of recent positive selection in a worldwide sample of human populations. *Genome Res.* 2009 May;19(5):826-37.

Green RE, et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science.* 2010 May 7;328(5979):710-22



2. Analyse des polymorphismes à partir des séquences des génomes entiers.

Frazer KA, et al. Human genetic variation and its contribution to complex traits. Nat Rev Genet. 2009 Apr;10(4):241-51.

- **2001 : 2 séquences de référence (plusieurs donneurs)**

- **2007 : Craig Venter**

- **2008 : James D. Watson**

- **2008 : Un Asiatique (Chinois Han)**

- **2008 : Un Africain (Niger)**

Et plus...



a) SNP = Single Nucleotide Polymorphism

- > 11 millions de SNP dont ~ 7 millions Fréquence > 5 %
- + variants de novo.
- Mesure des SNP avec des puces spécialisées.
- Corrélations entre SNP (déséquilibre de liaison).

b) Mutations autres que SNP

- Insertions, délétions, substitutions de blocs, inversions.
- Mesures plus difficiles. Moins documenté.
- GWA (Genome Wide Association) souvent limitées à SNP et souvent à 20% - 50 % des SNP.
- Chaque individu : 4 millions de variations (12 Mbases de séquence).



c) Associations avec les maladies

Manolio TA, Collins FS. The HapMap and genome-wide association studies in diagnosis and therapy. *Annu Rev Med.* 2009;60:443-56.

- Analyses sans présupposé (hypothesis-free) → Beaucoup de loci nouveaux (vs phénotype) ou inattendus.
- Identification de voies. Ex diabète de type 2.
 - formation et fonction des cellules β du pancréas.
 - métabolisme du glucose, obésité.
- Certains gènes sont associés avec plusieurs maladies. Ex : IL-R avec maladie de Crohn, sclérose multiple, lupus, arthrite, rhumatoïde.

MAIS : Diabète de type 2. 18 variants expliquent < 4 % du risque.



3. Les analyses immunologiques

a) Immunologie évolutive, comparative, écologique.

Barreiro LB, Quintana-Murci L. From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes. Nat Rev Genet. 2010 Jan;11(1):17-30.

- **Comment la sélection a-t-elle spécifiquement façonné diverses régions du génome humain ?**
- **Différences entre homme et primates (susceptibilités différentes aux infections : VIH, malaria, Flu, etc.)**
- **Les gènes annotés comme « immunitaires » évoluent plus vite que la moyenne.**
- **Ciblage de certains gènes (30/84 impliqués dans VIH) et de famille.**



➤ **Evolution récente des gènes immunitaires de l'homme**

- **5000 régions (14 % du génome) où indications de sélection positive.**
- **360 gènes immunitaires (186 vérifiés).**
- **Proportion ↗ 30.000 ans. Agriculture et démographie ?**
- **Sélection liée à la diversité des pathogènes dans certaines zones : HLA-B, Interleukines, IL17R, CCR5.**



- **Signatures de la résistance à la malaria**
 - **métabolisme des érythrocytes.**
 - **cytoadhérence des érythrocytes infectés.**
 - **gènes de réponse immune.**

- **Datation des mutations récentes < 10.000 an**
 - **date de spéciation du vecteur *A.gambiae*.**
 - **diffusion massive de *P.falciparum*.**

- **Virus et HLA-I, helminthes et IL**

- **Maladie céliaque : réaction inflammatoire à la gliadine.**
 - **consommation du blé ?**

b) L'analyse de familles de gènes.

Barreiro LB, et al. Evolutionary dynamics of human Toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genet.* 2009 Jul;5(7):e1000562.

Georgel P, Macquin C, Bahram S. The heterogeneous allelic repertoire of human toll-like receptor (TLR) genes. *PLoS One.* 2009 Nov 17;4(11):e7803.

- **Analyse des bases de données**
- **Séquençage ciblé de 40-150 individus pour les TLR.**
- **Confirmation et découvertes de polymorphismes.**
- **Répertoire allélique plus étendu (cf HLA).**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

*Professeur Philippe Kourilsky
Année 2009-2010*

Les technologies motrices de l'immunologie

CONCLUSIONS



Une poussée technologique considérable

- 1. Séquençage des génomes.**
- 2. Analyses transcriptionnelles : transcriptome.**
- 3. Analyses biochimiques : protéome ; metabolome ; etc.**
- 4. Développement de la fluorescence.**
- 5. Cytométrie de flux.**
- 6. Imagerie (surtout chez la souris).**
- 7. Réactifs spécifiques (anticorps et aptamères).**



Une poussée technologique d'une ampleur inhabituelle ?

- **De véritables sauts technologiques :**
 - **Séquençage : id loi de Moore**
 - **Optique : fluorescence, lasers.**
 - **Nanotechnologies.**
 - **Accompagnés et permis par les développement de l'informatique (acquisition, gestion, stockage des données).**

- **Trans-disciplinarité.**



Les synergies entre biologie, physique et chimie.

- Particulièrement important pour les techniques analytiques non invasives.
 - Développement de l'imagerie chez l'homme vs. souris.
cf. techniques d'imagerie cérébrale.

Le mariage de la biologie et de la chimie

- La biologie synthétique.

Gibson DG, et al. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*. 2010 May 20. [Epub ahead of print]

Weber W, Fussenegger M. The impact of synthetic biology on drug discovery. *Drug Discov Today*. 2009 Oct;14(19-20):956-63.



Impacts sur la médecine

- **Vers la médecine 4P : personnalisée, préventive, pluri-experte, prédictive.**
 - **Le génome à \$ 1000 → prédispositions génétiques.**
 - **Diagnostics d'interprétation personnalisée.**
 - **Prévention et traitement personnalisés.**

- **Vers le lit du malade et le cabinet du généraliste.**

- **Intégration et gestion globalisée des données pertinentes.**

Demongeot J. *Biologie des systèmes et applications médicales. Med Sci (Paris).* 2009 Jun-Jul;25(6-7):588-600



- **Problèmes éthiques, inégalités de soins, etc.**

- **Analyses historiques et géographiques des populations.**
 - **Révision des notions liées à l'éthnicité.**

- **Attention au « tout génétique ».**



Impacts sur la gestion de la recherche.

- **L'abord de problèmes complexes avec ou sans présupposés.**
- **Le partage mondial des données :**
 - **Multiplication des consortia internationaux.**
 - **Accords sur le formatage des données (acquisition et présentation).**
 - **Accords de partage (propriété intellectuelle, etc.).**



- **La modélisation à partir d'un grand nombre de données expérimentales.**

- **Le choix (parfois implicite) des données.**

Amit I, et al. Unbiased reconstruction of a mammalian transcriptional network mediating pathogen responses. *Science*. 2009 Oct 9;326(5950):257-63.

Hao S, Baltimore D. The stability of mRNA influences the temporal order of the induction of genes encoding inflammatory molecules. *Nat Immunol*. 2009 Mar;10(3):281-8.

- **La modularité.**

- **La modélisation multi-échelles.**

Hsueh RC, et al. Deciphering signaling outcomes from a system of complex networks. *Sci Signal*. 2009 May 19;2(71):ra22.

Meier-Schellersheim M, et al. Multiscale modeling for biologists. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2009 Jul;1(1):4-14.



**Un mouvement technologique qui concerne toute la biologie
et embrasse l'immunologie.**

- 1. L'immunologie de moins en moins séparable d'autres branches de la biologie ?**
- 2. L'immunologie garde pourtant sa spécificité.**
 - **Importance des réactifs spécifiques : anticorps et aptamères.**
 - **Importance de l'imagerie dynamique.**
 - **Souris,**
 - **Souris humanisées,**
 - **Homme ?**



- **Analyse détaillée des petites populations cellulaires.**

- **Immunologie synthétique.**

Dopfer EP, et al. Analysis of novel phospho-ITAM specific antibodies in a S2 reconstitution system for TCR-CD3 signalling. *Immunol Lett.* 2010 May 4;130(1-2):43-50.

- **Problématique des répertoires pour l'immunité adaptative.**

- **Homme vs. Souris et autres modèles animaux.**

Davis MM. A prescription for human immunology. *Immunity.* 2008 Dec 19;29(6):835-8.



<http://www.sign.a-star.edu.sg/>



Attention aux vertiges de la technologie et de la modélisation aveugle.

Brenner S. Sequences and consequences. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010 Jan 12;365(1537):207-12.

- **La science 3M : « enough Money, Machines and Management »**
- **La biologie systémique radicale et son ambition démesurée de vouloir comprendre l'organisme à partir de son génome.**
- **Déconvolution vs. reconstruction.**



- **Tout n'est pas déductible du génome : modifications post-traductionnelles, dynamique des structures, etc.**

Chen L, et al. Structural basis of immune evasion at the site of CD4 attachment on HIV-1 gp120. *Science*. 2009 Nov 20;326(5956):1123-7.

- **L'avalanche des « -omiques », l'accumulation des données et la puissance croissante des systèmes et algorithmes informatiques ne garantissent pas la compréhension des phénomènes.**
- **La résolution du « problème inverse » de la physiologie par la dérivation de modèles construits à partir de l'observation de leurs comportements, constitue une prétention inatteignable.**



- **Multiplicité de modèles (non-linéarité).**
Au mieux, on peut en invalider certains (Popper).
- **Le niveau d'abstraction correct est la cellule.**
- **La représentation la mieux adaptée est celle d'un système de communications.**
 - **Simplification par définition et modules.**
 - **Communications (interactions) entre modules.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

« ...The modular structure... reveals the great principle that biological systems solve many problems by treating them like income tax. As is well known, it is criminal to evade income tax, but there are perfectly legal means of avoidance. Thus, in this case, the problem of molecular complexity has not been directly solved, but avoided by the modular structure, which in turn simplifies and also facilitates evolutionary change”.

La structure modulaire illustre le grand principe selon lequel les systèmes biologiques résolvent de nombreux problèmes comme on le fait de l'impôt sur le revenu. Chacun sait que ne pas payer l'impôt est un crime, mais il existe des moyens parfaitement légaux de s'y soustraire. Ainsi, le problème de la complexité moléculaire n'a été pas directement résolu, mais évité par la structure modulaire, qui à son tour simplifie et facilite également le changement évolutif.

Sydney Brenner, “Sequences and consequences”.
Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2010
Jan 12;365(1537):207-12.

Prix Nobel de médecine en 2002



Beaucoup des grands problèmes de l'immunologie relèvent de la définition de modules pertinents.

- **Agrégats moléculaires intercellulaires et agrégats cellulaires au sein de l'organisme.**
- **Le trait le plus différenciant de l'immunologie :**
 - **circulations cellulaires, modules dynamiques, semi-aléatoires,**
 - **dynamique particulières, analysables chez la souris, et difficilement chez l'homme.**
- **La mise au point de techniques non-invasives, permettant d'observer les interactions cellulaires dynamiques, est une des clés du futur.**

→ La primauté reste au questionnement scientifique.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Année 2009-2010

Professeur Philippe Kourilsky

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Les technologies motrices de l'immunologie