



## PLAN DU COURS

- I. La réaction antigène - anticorps.
- II. Les récepteurs de l'immunité innée et la transduction des signaux immunologiques.
- III. La reconnaissance spécifique entre deux cellules.
- IV. L'inflammation
- V. Trafics cellulaires et rencontres spécifiques.
- VI. La discrimination entre le soi et le non-soi.**
- VII. L'intégration du système immunitaire dans l'organisme.



## PROBLEMATIQUE

- Une question clé de l'immunologie.
  - Le non-soi est une figure dynamique du hasard (agents infectieux, etc.)
  - Comment atteindre une spécificité élevée et robuste de discrimination ?
  - Tolérance = incapacité du système immunitaire à répondre à un antigène.
- Tolérance au soi = tolérisation au soi ?
- apprise ?
  - concerne la totalité du soi ? (cf. antigènes de tumeurs).



- **Conceptions initiales dominées par plusieurs idées trop simples.**
  - **Reconnaissances moléculaires ultra-spécifiques de type clé-serrure.**
    - peu ou pas de réactions croisées.
      - entre soi et non-soi,
      - entre agents infectieux.
  - **Le système immunitaire reconnaît uniquement ce qui est différent et étranger.**
    - pas d'auto réactivité.
    - tolérance au soi = délétion de tout ce qui est auto-réactif.
  - **L'immunité innée est strictement spécifique du non-soi. Elle n'a pas de mémoire et elle est distincte de l'immunité adaptative qu'elle ne fait que précéder.**



■ Mais :

- Problèmes de frontières entre soi et non-soi.
  - Flores intestinales et mucosales.
  - Ressemblances (mimiques moléculaires).
- Co-évolution des pathogènes et du système immunitaire de l'hôte.
- Evolution de l'hôte lui-même (vieillissement).
- Réactivités croisées et auto-réactivité sont, en fait, communes.
- Détection {
  - des agents infectieux.
  - des anomalies internes (signaux de stress, cancers)



■ **Discrimination entre soi et non-soi :**

- **Fondements structuraux et biochimiques (apanage de l'immunité innée ?).**
- **Fondements cognitifs : apprentissage du soi à partir d'un échantillonnage du soi fait au hasard (apanage de l'immunité adaptative ?).**

■ **L'identité immunologique de l'organisme :**

- **Polymorphismes génétiques multiples.**
- **Polymorphisme du Complexe Majeur d'Histocompatibilité.**
- **Rapport entre l'identité et le soi ?**



## A. Discriminations structurales et biochimiques des agents infectieux.

### 1. Les effets de taille

• Tailles en microns :	virus	0.01 – 0.4
	bactéries	0.5 – 2
	levure	3 – 4
	[cellules humaines]	5 – 20
	parasites	10 – 100 et plus.

→ La taille influe sur la pénétration et la circulation dans l'organisme.



## ■ Le sang et la lymphe ( 7 – 8 % et 15 – 20 % du poids du corps)

- Partitions selon la taille → régulation des modes d'entrée dans les ganglions.
- Dans les ganglions, exclusion des particules et des grosses molécules de la zone corticale.
- Les protéines < 80 KDa pénètrent dans les ganglions par la lymphe, les autres sont véhiculées par les DC.

Clement ND, et al. *The lymph as a pool of self-antigens*. Trends Immunol. 2011 Jan;32(1):6-11.

Grigorova IL, et al. *Lymph node cortical sinus organization and relationship to lymphocyte egress dynamics and antigen exposure*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Nov 23;107(47):20447-52.



## ■ Vitesse et capacité de circulation

- Globules rouges infectés par *Plasmodium vivax* : évitement de la destruction dans la rate ( $\neq P. falciparum$ ).

*Handayani S, et al. High deformability of Plasmodium vivax-infected red blood cells under microfluidic conditions. J Infect Dis. 2009 Feb 1;199(3):445-50.*

- Morphologie des cryptocques (10  $\nearrow$  100 microns : phagocytose  $\searrow$ ).

*Okagaki LH, et al. Cryptococcal cell morphology affects host cell interactions and pathogenicity. PLoS Pathog. 2010 Jun 17;6(6):e1000953.*

- Formation des biofilms (ex. infections urinaires).

*Hunstad DA, Justice SS. Intracellular lifestyles and immune evasion strategies of uropathogenic Escherichia coli. Annu Rev Microbiol. 2010;64:203-21.*



## 2. Les effets de géométrie

- **Les structures habituelles du soi sont peu répétitives.**
  - Mécanismes de contrôle de l'agrégation.
  - Agrégations pathologiques (Alzheimer).
- **Espacement et densité des épitopes B à la surface des pathogènes.**
  - Géométrie des capsides virales.
  - Peptidoglycans bactériens.
  - Espacement des épitopes B et isotypes des anticorps.
  - Hétéroligation.
  - Cellules B-I (T-indépendantes) (polysaccharides).



### 3. Discriminations biochimiques par des récepteurs spécifiques

- Problématique de l'immunité innée, en partie partagée avec l'immunité adaptative.
  - Multiplicité de récepteurs cellulaires : TLR, RLR, NLR, CLR + molécules de l'immunité innée humorale (complément, IgM naturelles, pentraxines, etc.)
  - Décomposition de l'agent infectieux en motifs.
  - Analyse combinatoire des motifs.
  - Analyse de leur localisation dans les territoires intracellulaires.
  - Fonctions effectrices (inflammation).
- ➔ Spécificité de la discrimination souvent dépendante de la topologie.



## 4. Implications pratiques pour la vaccination

### ■ Propriétés des antigènes :

- Taille, forme, charge, hydrophobicité, etc.
- Structure particulière : vaccins cellulaires, virosomes, VLP.
- Adjuvants particulaires : liposomes, microparticules.
  - Manipulation de la taille,
  - " de la structure,
  - " de l'hydrophobicité, etc.

### ■ Arrivée directe d'antigènes de dimension ~ virus dans le ganglion.

- Facilite l'activation des B
- 15 – 20 molécules d'haptène espacées de 5 – 10 nm.

**FIG 2 Bachmann MF, Jennings GT. Vaccine delivery: a matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns. Nat Rev Immunol. 2010 Nov;10(11):787-96.**



## ■ Vaccins bactériens vivants ou tués

- Vaccination par E-coli vivant : induction de IL-1 $\beta$ , pas avec E-coli tué par la chaleur.
- Vita – PAMP de bactéries vivantes  $\neq$  mortes = mRNA
  - structure secondaire,
  - addition de poly A inhibitrice.

*Sander LE, et al. Detection of prokaryotic mRNA signifies microbial viability and promotes immunity. Nature. 2011 May 22;474(7351):385-9.*



## B. Les sélections des cellules T

### 1. Présentation des peptides et des lipides aux cellules T

- Les molécules « classiques » du CMH : présentation des peptides.
  - CMH-I et CMH-II.
  - CMH-I protéines surtout endogènes, CMH-II surtout exogènes, internalisées (cytosol vs. endosomes) → TCD8<sup>+</sup> et TCD4<sup>+</sup>
  - Mais : présentation croisée (exogène → CMH-I → TCD8<sup>+</sup>).
  - Systèmes de dégradation des protéines (protéasome et protéases) → production de peptides.
  - Nombreux mécanismes d'évasion des pathogènes, qui cartographient les voies de présentation.



## ■ Le cas des lipides

*De Libero, G., Mori L. Novel insights into lipid antigen presentation (2012) Trends in Immunology (in press).*

- 5 gènes CD1 chez l'homme. Chaque molécule CD1 a un trafic particulier et surveille un territoire intracellulaire particulier.
- Association et transport des lipides extracellulaires par LDL, HDL, VLDL + LTP.
- Reconnaissance par iNKT.
- Mécanismes d'évasion des pathogènes : HIV-I (Vpu), Herpes I, M. Tuberculosis.



## 2. Sélection positive et négative des T $\alpha\beta$ dans le thymus.

- Cellules T immatures confrontées au hasard aux complexes CMH + peptides du soi.
  - Sélection positive : signal de survie si interaction faible → cortex.
  - Sélection négative : inactivation des T auto-réactives (délétion clonale) si interaction forte.
    - cortex et medulla (cellules présentatrices issues de la moelle).
    - peptides ubiquitaires.
  - Rend compte de l' « apprentissage » du soi (self MHC – self peptide) vis-à-vis du polymorphisme du CMH.



## ■ Les sources des peptides du soi

*Derbinski J, Kyewski B. How thymic antigen presenting cells sample the body's self-antigens. Curr Opin Immunol. 2010 Oct;22(5):592-600.*

- Peptides endogènes des cellules thymiques.
- Antigènes périphériques et DC porteuses d'Ag extra thymiques véhiculés par le sang.
- Apport préférentiel par la lymphe.

*Clement CC, et al. An expanded self-antigen peptidome is carried by the human lymph as compared to the plasma. PLoS One. 2010 Mar 26;5(3):e9863.*



- AIRE : expression stochastique de gènes normalement exprimés à la périphérie, par des cellules stromales de la medulla.

*Abramson J, et al. Aire's partners in the molecular control of immunological tolerance. Cell. 2010 Jan 8;140(1):123-35.*

*Akirav EM et al. The role of AIRE in human autoimmune disease. Nat Rev Endocrinol. 2011 Jan;7(1):25-33.*

- ➔ AIRE et APECED
- ➔ Sélection négative vs. peptides de protéines périphériques.
- ➔ Même répertoire de peptides dans le cortex et la medulla ?



## ■ Le cas des Treg

*Lio CW, Hsieh CS. Becoming self-aware: the thymic education of regulatory T cells. Curr Opin Immunol. 2011 Apr;23(2):213-9.*

- Développement (induction de Foxp3) facilité par cellules épithéliales médullaires et DC.
- Idée initiale : avidité du TCR intermédiaire entre sélection positive et négative.
- Mais le même TCR peut faciliter ou non le développement de Treg.
- Alternative : les TCR des Treg reconnaissent de rares antigènes spécifiques de tissu plutôt que les antigènes ubiquitaires.
- Répertoire des Treg et localisation anatomique.
- Antigènes ubiquitaires et rencontres cellulaires multiples : force et /ou répétition du signal.



### 3. Sélection thymique des $\gamma\delta$ et iNKT

- $\gamma\delta$  : Skint-I (fonction effectrice plutôt que spécificité ?).

*Barbee SD, et al. Skint-1 is a highly specific, unique selecting component for epidermal T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 22;108(8):3330-5.*

*Turchinovich G, Hayday AC. Skint-1 identifies a common molecular mechanism for the development of interferon- $\gamma$ -secreting versus interleukin-17-secreting  $\gamma\delta$  T cells. Immunity. 2011 Jul 22;35(1):59-68.*

- NKT cells : Mono-alkyl-Glycerophosphates

*Facciotti F, et al. Peroxisome derived lipids are self antigens stimulating invariant Natural Killer T cells in the thymus. Nat. Immunol (2012). In press.*



## 4. Les sélections périphériques

### ■ Caractéristiques générales :

- Les sélections thymiques négatives ne sont pas 100 % efficaces et les protéines des tissus périphériques ne sont pas complètement représentées dans le thymus.
  - dispositifs périphériques complémentaires pour la tolérance au soi.
- La lymphe est plus représentative que le sang de l'univers des peptides du soi → rôle dans l'entretien de la tolérance au soi.
- Importance des mécanismes de suppression.



## ■ Diversification des lignages

- Développement et expansion de sous-populations dérivées des TCD4+ et T CD8+.

*Zhu J, et al. Differentiation of effector CD4 T cell populations Annu Rev Immunol. 2010 Mar;28:445-89.*

- Les sous- populations dérivées des TCD4+
  - Th 1
  - Th 2
  - Th 17
  - Th fh (follicular helper)
  - Th 9 ?
  - T reg



■ **Maturation post-thymique des émigrants thymiques récents :**

- Facilement détectables (même chez la souris âgée).
- Rôle majeur chez le nouveau-né.
- Phénotype distinct des cellules T naïves matures.
- Polarisation Th2, plutôt que Th1 et Th 17.

*Fink PJ, Hendricks DW. Post-thymic maturation: young T cells assert their individuality.  
Nat Rev Immunol. 2011 Jul 22;11(8):544-9.*

■ **Le contrôle de qualité périphérique des sélections thymiques.**

- Rappel de sélection positive des T naïves (interaction faible) → survie.
- Rappel de sélection négative des T naïves.  
Interaction forte → apoptose / anergie.

*Takada K, Jameson SC. Self-class I MHC molecules support survival of naive CD8 T cells, but depress their functional sensitivity through regulation of CD8 expression levels. J.Exp Med. 2009 Sep 28;206(10):2253-69.*



## 5. Tolérance et suppression en périphérie

- Les T reg sont très largement distribuées dans l'organisme.

- Organes lymphoïdes et non lymphoïdes.
- Nombreux de récepteurs de « homing ».
  - Exemples : CCR7 → ganglions
  - CCR2,5 → tissus enflammés
  - CCR4,8 → peau
  - CCR6 → tissus enflammés TH17 et foie.
  - CCR9 → ganglions
- Spécificité tissulaire, homéostase, etc.

*Campbell DJ, Koch MA. Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells. Nat Rev Immunol. 2011 Feb;11(2):119-30.*



## ■ Intervention des Treg dans la régulation des réponses anti-infectieuses

***Belkaid Y, Tarbell K. Regulatory T cells in the control of host-microorganism interactions.***  
***Annu Rev Immunol. 2009;27:551-89.***

- Treg contrôlent l'ampleur des réponses effectrices.
  - réponses anti-infectieuses parfois incomplètes.
  - effets paradoxaux possibles sur la mémoire  
(infections chroniques à bas bruit).
  - Limitation des dommages collatéraux.
- Rôle général, y compris dans l'inflammation.



■ Intervention des Treg dans de très nombreuses maladies auto-immunes et de pathologies.

- diabète de type I, lupus, sclérose en plaques, arthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires de l'intestin, psoriasis, etc.

- dérèglements quantitatifs (développement, prolifération, migration, persistance) et/ou qualitatifs des Treg.
- résistance des cellules T cibles aux Treg.

*Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. Nat Rev Immunol. 2010 Dec;10(12):849-59.*

● Asthme

*Strickland DH, Holt PG. T regulatory cells in childhood asthma. Trends Immunol. 2011 Sep;32(9):420-7.*



■ La « tolérance infectieuse » :

*Kendal AR, Waldmann H. Infectious tolerance: therapeutic potential. Curr Opin Immunol. 2010 Oct;22(5):560-5.*

*Chappert P, Schwartz RH. Induction of T cell anergy: integration of environmental cues and infectious tolerance. Curr Opin Immunol. 2010 Oct;22(5):552-9.*

*Collison LW, et al. IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. Nat Immunol. 2010 Dec;11(12):1093-101.*

■ Le parallèle entre les cellules B et les cellules T :

*Basten A, Silveira PA. B-cell tolerance: mechanisms and implications. Curr Opin Immunol. 2010 Oct;22(5):566-74.*

*Mauri C, Bosma A. Immune Regulatory Function of B Cells. Annu Rev Immunol. 2011 Mar 24. [Epub ahead of print]*



## C. Une vision systémique de la discrimination entre soi et non-soi

### 1. Les nombreux mécanismes de la tolérance au soi

Immunité innée :

- **inaccessibilité des antigènes du soi (cellules apoptotiques / TLR...).**
- **absence de récepteurs sur cellules de l'immunité innée.**
- **effets de seuil (antigènes du soi peu abondant).**
- **suppression (contrôle de l'action du complément).**

Immunité adaptative :

- **inaccessibilité des antigènes du soi (antigènes peptidiques spécifiques de tumeurs).**
- **absence de cellules T auto-réactives.**
- **effet de seuil (sélection thymiques).**
- **suppression (Treg, IL-10 etc.).**



## 2. La réponse au non-soi

- L'antigène est perçu comme « étranger » parce que :
    - il se trouve là au mauvais moment au mauvais endroit.
    - il a des caractéristiques structurales et biochimiques particulières.
    - il est présent en quantités supérieures à la normale (effet de seuil).
    - il existe des cellules capables de le reconnaître.
  - Finesse de la discrimination :
    - réactions croisées possibles avec le soi.
    - réactions croisées possibles entre agents étrangers.
- Contrôles de qualité indispensables.



### 3. La réponse adaptative est remarquablement robuste.

- La fonction identitaire du CMH

- Polymorphisme du CMH.
- Identité immunologique de l'individu.
- Le soi et le non-soi vis-à-vis des greffes.

- La dimension du répertoire T et le nombre des cellules T spécifiques de chaque antigène.

- Différences d'espèces (souris TdT KO).
- L'absence de « trou » dans le répertoire T.



## ■ La question de l'avidité des cellules T.

- Recrutement clones T de haute et basse avidité dans une réponse primaire.
- Réajustement de l'avidité et variation quantitative des seuils de réaction.  
→ cellules T ~ automates dotés d'une certaine autonomie.

Grossman Z, Paul WE. Autoreactivity, dynamic tuning and selectivity. *Curr Opin Immunol.* 2001 Dec;13(6):687-98.

## ■ Systèmes complexes : modules et protocoles.

- Modules = éléments matériels.
- Protocoles = règles (virtuelles) d'interaction entre ces éléments.  
→ Importance relative des modules et des protocoles ?

Csete ME, Doyle JC. Reverse engineering of biological complexity. *Science.* 2002 Mar 1;295(5560):1664-9.

Kourilsky P. - “Quality control of immune. self non-self discrimination”. *The biology of complex organisms - creation and protection of integrity.* Klaus Eichmann (ed.). Birkhauser, 2003 (p. 53-59).



→ La discrimination entre soi et non-soi est une affaire de règles.

- Ajustement des seuils de réaction par les cellules T.
- Quand les seuils sont établis, le système peut évoluer.

→ Le polymorphisme du CMH n'a peut-être pas de signification immunologique particulière.

- Il est permis par un système de règles plus qu'il ne les détermine.
- La raison du polymorphisme du CMH doit sans doute être cherchée ailleurs que dans la discrimination immunologique entre soi et non-soi.



## CONCLUSIONS

### 1. Les cellules T

- Quadruple exploitation du hasard dans le thymus :
  - Echantillonnage des peptides du soi par le CMH.
  - Rencontres aléatoires des complexes CMH-peptide avec les T immatures.
  - Expression stochastique de gènes non thymiques via AIRE.
  - Hasard lié au nombre des rencontres.
- Processus de sélection et d'adaptation extra-thymiques.
  - Multiplication des opportunités de reconnaître et d'« apprendre » le soi jusqu'à saturation du hasard (cf. anticorps).



## 2. Pourquoi l'apprentissage du soi est-il nécessaire ?

- Pourquoi le seul processus de délétion des cellules auto-réactives ne suffit-il pas ?
  - parce qu'il est imparfait (taux d'erreur et robustesse) et ne peut être parfait (reconnaissance clé-serrure).
  - parce que l'économie du système l'exige (TCR et apprentissage du CMH).
  - parce que la stabilité évolutive du système adaptatif en dépend.
  - parce que les réactions avec le soi (et non contre le soi) participent à de nombreuses biosynthèses et donnent la mesure des équilibres homeostatiques.
- Toutes les opportunités sont mises à profit pour « apprendre » le soi, ce qui permet aussi un ajustage dynamique.



### 3. Le rôle particulier du Treg (et Breg).

- L'existence nécessaire de boucles de réactivation.
  - L'importance majeure des rétroactions dans l'organisme.
- 
- Association des Treg à un nombre croissant de pathologies.
  - Connexion avec les traitements immunsupresseurs (rapamycine).
  - Mécanismes de suppression (ATP, TGF-B etc.), spécificité d'antigène, territorialité.



## 4. La discrimination entre soi et non-soi est une propriété systémique.

- Les inventaires moléculaires et cellulaires ne suffisent pas.
  - Le « soi peptidique » (Kourilsky P, Claverie JM. 1986).
  - Les répertoires des cellules T et B.
- Ce sont les règles d'interaction qui comptent le plus.
- A partir de quoi, des évolutions peuvent se produire dans les molécules telles que le CMH.
  - Gestion du hasard des réactions croisées.
  - Maladies auto-immunes : déficiences primaires ou défaillance des dispositifs de contrôle de qualité.



## PLAN DU COURS

- I. La réaction antigène - anticorps.
- II. Les récepteurs de l'immunité innée et la transduction des signaux immunologiques depuis la surface cellulaire.
- III. La reconnaissance spécifique entre deux cellules.
- IV. L'inflammation
- V. Circulation et rencontres entre cellules spécifiques
- VI. Spécificité de la discrimination entre le soi et le non-soi.
- VII. L'intégration du système immunitaire dans l'organisme.



## PROBLEMATIQUE

- C'est l'organisme, pas le système immunitaire qui est exposé.
    - aux hasards de l'environnement,
    - Aux dysfonctionnements internes.
  - Le système immunitaire est forcément articulé avec :
    - les situations locales dans les organes.
    - les autres fonctions majeures (endocrines...).
- Pas de réflexion intégrée possible sur le système immunitaire et sa coordination sans prise en compte de l'organisme.



## A. Organes et réponses immunitaires locales.

- Dans les organes et tissus, c'est leur fonction première qui domine, le système immunitaire s'y adapte.
- Spécialisation correspondante de cellules immunitaires résidentes (ex. microglie) et circulants.
- Infections spécifiques (agents infectieux adaptés aux organes).

*Matzinger P, Kamala T. Tissue-based class control: the other side of tolerance. Nat Rev Immunol. 2011 Mar;11(3):221-30.*



## 1. Le sang

- Réseau de transport de l'oxygène de l'énergie des éléments nutritifs et l'information immunologique.

*Vickers KC, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. Nat Cell Biol. 2011 Apr;13(4):423-33.*

- Un organe sujet à des infections spécifiques.
  - Septicémies bactériennes.
  - Infection par EBV (voie orale, mais cellules B) (mononucléose infectieuse, lymphome etc.).

*Long HM, et al. Immune defence against EBV and EBV-associated disease. Curr Opin Immunol. 2011 Apr;23(2):258-64.*



## 2. Le foie

*Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. Nat Rev Immunol. 2010 Nov;10(11):753-66.*

- Organe métabolique qui extrait du sang les produits nutritifs venant de l'intestin (veine portale).
  - Le foie est tolérogène :
    - éléments nutritifs étrangers.
    - débris cellulaires antigéniques.
    - produits de détoxification.
- « privilège » immunitaire des greffes hépatiques ;
- maintien de l'immunité innée et restriction de l'immunité adaptative.



### 3. Autres organes.

#### ■ Les poumons.

- Site anatomique particulier, très vaste.
- Intervention des cellules NKT dans l'asthme.

*Iwamura C, Nakayama T. Role of NKT cells in allergic asthma. Curr Opin Immunol. 2010 Dec;22(6):807-13.*

#### ■ La peau

- Rôle des T gamma-delta.

#### ■ Les os

- Ostéoblastes et ostéoclastes.
- Rôle de la voie Wnt.
- Rôle de l'inflammation et arthrite rhumatoïde.

*Walsh NC, Gravallese EM. Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. Immunol Rev. 2010 Jan;233(1):301-12.*



## ■ L'œil

*Forrester JV, et al. Dendritic cell physiology and function in the eye. Immunol Rev. 2010 Mar;234(1):282-304.*

## ■ Les testicules

*Meinhardt A, Hedger MP. Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. Mol Cell Endocrinol. 2011 Mar 15;335(1):60-8.*

## ■ Le cerveau

*McGavern DB, Kang SS. Illuminating viral infections in the nervous system. Nat Rev Immunol. 2011 May;11(5):318-29.*

## ■ Le cœur

*Vogelgesang A, Dressel A. Immunological consequences of ischemic stroke: immunosuppression and autoimmunity. J Neuroimmunol. 2011 Feb;231(1-2):105-10.*

## ■ Le fœtus et l'immunologie de la grossesse



## 4. Le microbiome de l'intestin

- Intestin : Architecture très spécifique : cellules de Paneth, cryptes.
  - Site anatomique exposé à la flore intestinale, à ses pathogènes et aux métabolites qu'elle relâche.
- Progrès considérables dans l'étude du microbiome de l'intestin

*Blaut M. Ecology and Physiology of the Intestinal Tract. Curr Top Microbiol Immunol. 2011 Nov 26.*

*Holmes E, et al. Understanding the role of gut microbiome-host metabolic signal disruption in health and disease. Trends Microbiol. 2011 Jul;19(7):349-59.*

*Wells JM, et al. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 15;108*



→ Corrélation avec un nombre croissant de maladies et d'états pathologiques.

- Arthrite rhumatoïde

*Greenblum S, et al. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jan 10;109(2):594-9.*

- Obésité et diabète

*Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. J Clin Invest. 2011 Jun 1;121(6):2126-32.*

*Kau AL, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. Nature. 2011 Jun 15;474(7351):327-36.*

*Musso G, et al. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. Annu Rev Med. 2011 Feb 18;62:361-80.*



- **phosphatidylcholine et maladies cardiovasculaires**

*Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature. 2011 Apr 7;472(7341):57-63.*

*Kaddurah-Daouk R, et al. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment. PLoS One. 2011;6(10):e25482.*

- **infections entériques**

*Fukuda S, et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. Nature. 2011 Jan 27;469(7331):543-7.*

- **colites et cancer colorectal**

*Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. Nat Rev Immunol. 2011 Jan;11(1):9-20.*



## 5. Les infections simultanées dans plusieurs organes :

- Un domaine difficile, mal connu, trop peu exploré :
  - Immunité « territoriale » ? Interférence ? Mémoire ?

*Abruzzi A, Fried B. Coinfection of schistosoma (trematoda) with bacteria, protozoa and helminths. Adv Parasitol. 2011;77:1-85.*

*Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. Curr Opin HIV AIDS. 2011 Nov;6(6):478-82.*

*Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? Infect Immun. 2011 Apr;79(4):1407-17.*
  - Analyse des « champs » de réponse immunitaire.

*Kourilsky P, Truffa-Bachi P. Cytokine fields and the polarization of the immune response. Trends Immunol. 2001 Sep;22(9):502-9*



## B. Quelques facteurs systémiques

### 1. Le sexe et l'âge

*Nussinovitch U, Shoenfeld Y. The role of gender and organ specific autoimmunity. Autoimmun Rev. 2011 Nov 7.*

*Shaw AC, et al. Aging of the innate immune system. Curr Opin Immunol. 2010 Aug;22(4):507-13.*

*Wang J, et al. Immunoaging induced by hematopoietic stem cell aging. Curr Opin Immunol. 2011 Aug;23(4):532-6.*

*Sauce D, Appay V. Altered thymic activity in early life: how does it affect the immune system in young adults? Curr Opin Immunol. 2011 Aug;23(4):543-8.*

### ➔ Vieillissement et infections : Quid du CMV ?

*Pawelec G, Derhovanessian E. Role of CMV in immune senescence. Virus Res. 2011 May;157(2):175-9.*

*Simanek AM, et al. Seropositivity to cytomegalovirus, inflammation, all-cause and cardiovascular disease-related mortality in the United States. PLoS One. 2011 Feb 17;6(2):e16103.*



## 2. Les prédispositions génétiques

- Rôle du HLA
- Autres prédispositions génétiques « conventionnelles »  
(ex : maladies auto-immunes).

*Rai E, Wakeland EK. Genetic predisposition to autoimmunity--what have we learned?  
Semin Immunol. 2011 Apr;23(2):67-83.*

- Les prédispositions génétiques « subtiles » : combinaisons de SNP

*Ansari A, et al. Differential Combination of Cytokine and Interferon- $\gamma$  +874 T/A Polymorphisms Determines Disease Severity in Pulmonary Tuberculosis. PLoS One. 2011;6(11):e27848.*



### 3. Les liens trop négligés du système immunitaire avec le métabolisme

- Circulation et diffusion dans tout l'organisme : médiateurs systémiques.
- Cas des métabolites essentiels, non produits par l'organisme, apportés par l'alimentation.
- Acide rétinoïque :

*Hall JA, et al. The role of retinoic acid in tolerance and immunity. Immunity. 2011 Jul 22;35(1):13-22*

- Sphingosine – 1 - phosphate

*Pinschewer DD, et al. Impact of sphingosine 1-phosphate modulation on immune outcomes. Neurology. 2011 Feb 22;76(8)*



## a) Les acides aminés

*Grohmann U, Bronte V. Control of immune response by amino acid metabolism. Immunol Rev. 2010 Jul;236:243-64.*

### ■ L-tryptophane

- Expression de l'IDO inductible par IFN et hormones.
- Immunosuppression (ex : placenta).
- Induction des Treg par les DC.

*Trabanelli S, et al. Induction of regulatory T Cells by dendritic cells through indoleamine 2,3-dioxygenase: a potent mechanism of acquired peripheral tolerance. Curr Med Chem. 2011;18(15):2234-9.*

- Expression préférentielle dans les ganglions, plaques de Peyer, neutrophiles.
- Mécanismes d'échappement : agents infectieux et tumeurs.



## ■ L- Arginine

- Origine : citrulline (intestin) → L. Arg (rein).
- ARG hydrolyse L. Arg → L ornithine + urée.
- Effet immuno-supresseur (granulocytes).

## ■ Citrullination et arthrite rhumatoide.

*Klareskog L, et al. Smoking, citrullination and genetic variability in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Semin Immunol. 2011 Apr;23(2):92-8.*



## b) L'ATP

*Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. Nat Rev Immunol. 2011 Mar;11(3):201-12.*

- ATP, rôle de m TOR (mammalien target of rapamycin) et T reg.

*Powell JD, et al. Regulation of Immune Responses by mTOR. Annu Rev Immunol. 2011 Mar 24.*

## c) L'immunologie circadienne ?

*Bellet MM, Sassone-Corsi P. Mammalian circadian clock and metabolism - the epigenetic link. J Cell Sci. 2010 Nov 15;123(Pt 22):3837-48.*

- Mémoire immunitaire de long terme et sommeil

*Lange T, et al. Sleep after vaccination boosts immunological memory. J Immunol. 2011 Jul 1;187(1):283-90.*



## C. Les liens entre système immunitaire et système nerveux.

### 1. Des molécules et cellules partagées :

- TNF  $\alpha$  , IL-6
- C1q , pentraxins , Dscam, agrine.
- certains CMH-I et leurs récepteurs PIRB, ly49, DAP 12, CD3  $\zeta$
- plexines et sémaphorines.

Boulanger LM. Immune proteins in brain development and synaptic plasticity. *Neuron*. 2009 Oct 15;64(1):93-109.

Shatz CJ. MHC class I: an unexpected role in neuronal plasticity. *Neuron*. 2009 Oct 15;64(1):40-5.

Fourgeaud L, et al . MHC class I modulates NMDA receptor function and AMPA receptor trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Dec 21;107(51):22278-83.

Ginhoux F, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010 Nov 5;330(6005):841-5.



## 2. Les effets immunologiques du stress

- Souris stressées → Immunité et mémoire accrues contre influenza.
  - Implique les DC.
  - Transférable à des souris non stressées.

*Powell ND, et al. Immunogenic dendritic cells primed by social defeat enhance adaptive immunity to influenza A virus. Brain Behav Immun. 2011 Jan;25(1):46-52.*

*Grebe KM, et al. Cutting edge: Sympathetic nervous system increases proinflammatory cytokines and exacerbates influenza A virus pathogenesis. J Immunol. 2010 Jan 15;184(2):540-4.*



## ■ Chez l'homme : conditions sociales adverses.

- solitude chronique,
- deuil,
- dépression,
- statut socio-économique bas.

→ Analyse du transcriptome des leucocytes (solitude chronique) → 209 gènes.

→ Analyse des principaux types cellulaires → pDC et monocytes.

*Cole SW, et al. Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Feb 15;108(7):3080-5*



- Expression accrue de gènes pro-inflammatoires.
  - Diminution de l'expression des gènes :
    - impliqués dans les réponses antivirales ( IFN ).
    - Impliqués dans IgG (réponse Th2).
- Sensibilité réduite du récepteur des gluco-corticoïdes.
  - activation de NF – xB (pro-inflammatoire).
- Individus socialement stressés : risque accru vs. maladies liées à l'inflammation chronique.
- Spéculation évolutive :
  - limitation des transmissions virales par éloignement.



## ■ Rôle de l'IL-6

- Polymorphismes dans le promoteur de l'IL-6
- Norépinephrine ↑ GATA-I ↓ IL-6
- Activité transcriptionnelle liée à GATA-I dans souris stressées.
- Niveau plus élevé de GATA-I dans tissus d'individus déprimés vs. non déprimés.

*Cole SW, et al. Computational identification of gene-social environment interaction at the human IL6 locus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Mar 23;107(12):5681-6.*



## ■ Modèle de cancer chez la souris

- Stimulation du système nerveux sympathique par le stress chronique.
  - Peu d'effet sur la tumeur primaire,
  - Fort accroissement des métastases.
- Stimulation et blocage par des agents pharmacologiques : isoproterenol et propranolol.
- Effets liés aux macrophages;

*Sloan EK, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer. Cancer Res. 2010 Sep 15;70(18):7042-52.*



### 3. Les effets du système immunitaire sur le système nerveux

*Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. Nat Rev Immunol. 2011 Aug 5;11(9):625-32.*

*Spooren A, et al. Interleukin-6, a mental cytokine. Brain Res Rev. 2011 Jun 24;67(1-2):157-83*

*Derecki NC, et al. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a key role for IL-4. J Exp Med. 2010 May 10;207(5):1067-80.*

*Dantzer R, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 2008 Jan;9(1):46-56.*



## 4. La psycho-neuro-immunologie :

- Sensibilité aux maladies « psychosomatiques » : zona, asthme, intestinales.
- Cancers.
- Effet placebo.
- Rôle de l'exercice et du sport.

Broadbent E, Koschwanez HE. *The psychology of wound healing*. Curr Opin Psychiatry. 2011 Dec 12.

Segerstrom SC, et al. *Vulnerability, distress, and immune response to vaccination in older adults*. Brain Behav Immun. 2011 Oct 29.

Lutgendorf SK, Sood AK. *Biobehavioral factors and cancer progression: physiological pathways and mechanisms*. Psychosom Med. 2011 Nov-Dec;73(9):724-30.

Vits S, et al. *Behavioural conditioning as the mediator of placebo responses in the immune system*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2011 Jun 27;366(1572):1799-807.

Zhang W, et al. *The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials*. Ann Rheum Dis. 2008 Dec;67(12):1716-23.

Irwin MR, et al. *Major depressive disorder and immunity to varicella-zoster virus in the elderly*. Brain Behav Immun. 2011 May;25(4):759-66.

Elsenbruch S, et al. *Abdominal pain in Irritable Bowel Syndrome: a review of putative psychological, neural and neuro-immune mechanisms*. Brain Behav Immun. 2011 Mar;25(3):386-94.

Gleeson M, et al. *The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease*. Nat Rev Immunol. 2011 Aug 5;11(9):607-15.



## CONCLUSIONS

- Un sérieux problème de frontières entre le système immunitaires et le reste de l'organisme.
  - de même nature que la définition des modules dans les systèmes complexes.
- Problème particulièrement pertinent dans 3 secteurs :
  - Territoires définis par les organes et les tissus.
  - Métabolisme et énergie : pilotage global du système ?
  - Interactions avec le système nerveux.
  - Liens avec les comportements?



# *Immunité : Le hasard et la spécificité*

## LECON DE CLOTURE

« L'AVENIR DE L'IMMUNOLOGIE ET DE SES APPLICATIONS »

*Lundi 13 février 2012*

*17h – 19h*

*Amphithéâtre Marguerite de Navarre*