



La naissance de l'immunologie systémique

7 mars	17H00	Qu'est ce que la biologie systémique ?
	18H00	Les outils de la biologie systémique.
14 mars	17H00	Les concepts de la biologie systémique.
	18H00	La robustesse dans les systèmes biologiques.
21 mars	17H00	Qu'est-ce que l'immunologie systémique?
	18H00	Conférence d'Ana Cumano, Prix Lacassagne 2005 « Développement des cellules hématopoïétiques chez l'embryon ».
28 mars	17H00	Les outils de l'immunologie systémique.
	18H00	Conférence d'Ana Cumano, Prix Lacassagne 2005 « Développement des précurseurs lymphoïdes dans le foie fœtal et dans la moelle osseuse » .
4 avril	17H00	Quelques résultats d'immunologie systémique.
	18H00	Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

La naissance de l'immunologie systémique

- I. **Qu'est ce que la biologie systémique ?**
- II. **Les outils de la biologie systémique.**
- III. **Les concepts de la biologie systémique.**
- IV. **La robustesse dans les systèmes biologiques.**
- V. **Qu'est-ce que l'immunologie systémique ?**
- VI. **Les outils de l'immunologie systémique.**
- VII. Premiers résultats d'immunologie systémique.**
- VIII. **Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Premiers résultats d'immunologie systémique.

- I. Le bornage génétique du système immunitaire.
- II. Transcriptome et protéome de groupes homogènes de cellules de l'immunité innée.
- III. Transcriptome et protéome de cellules de l'immunité adaptative.
- IV. Comparaison de types cellulaires.
- V. Signatures et pathologies.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

I. LE BORNAGE GENETIQUE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.

Fahrer AM, et al. : A genomic view of immunology. Nature. 2001 Feb 15; 409(6822):836-8.

Ortutay C, et al. : Molecular characterization of the immune system: emergence of proteins, processes, and domains. Immunogenetics. 2007 Feb 9. 1: Immunogenetics. 2007 Feb 9; (doi:10.1007/s00251-007-0191-0)

- Définition du périmètre :

- Les processus qui opèrent dans de nombreux types cellulaires ne sont pas classés comme « immunologiques » même s'ils sont essentiels.
- Activités et processus, qualification par les « pairs ».
- Les pseudogènes.



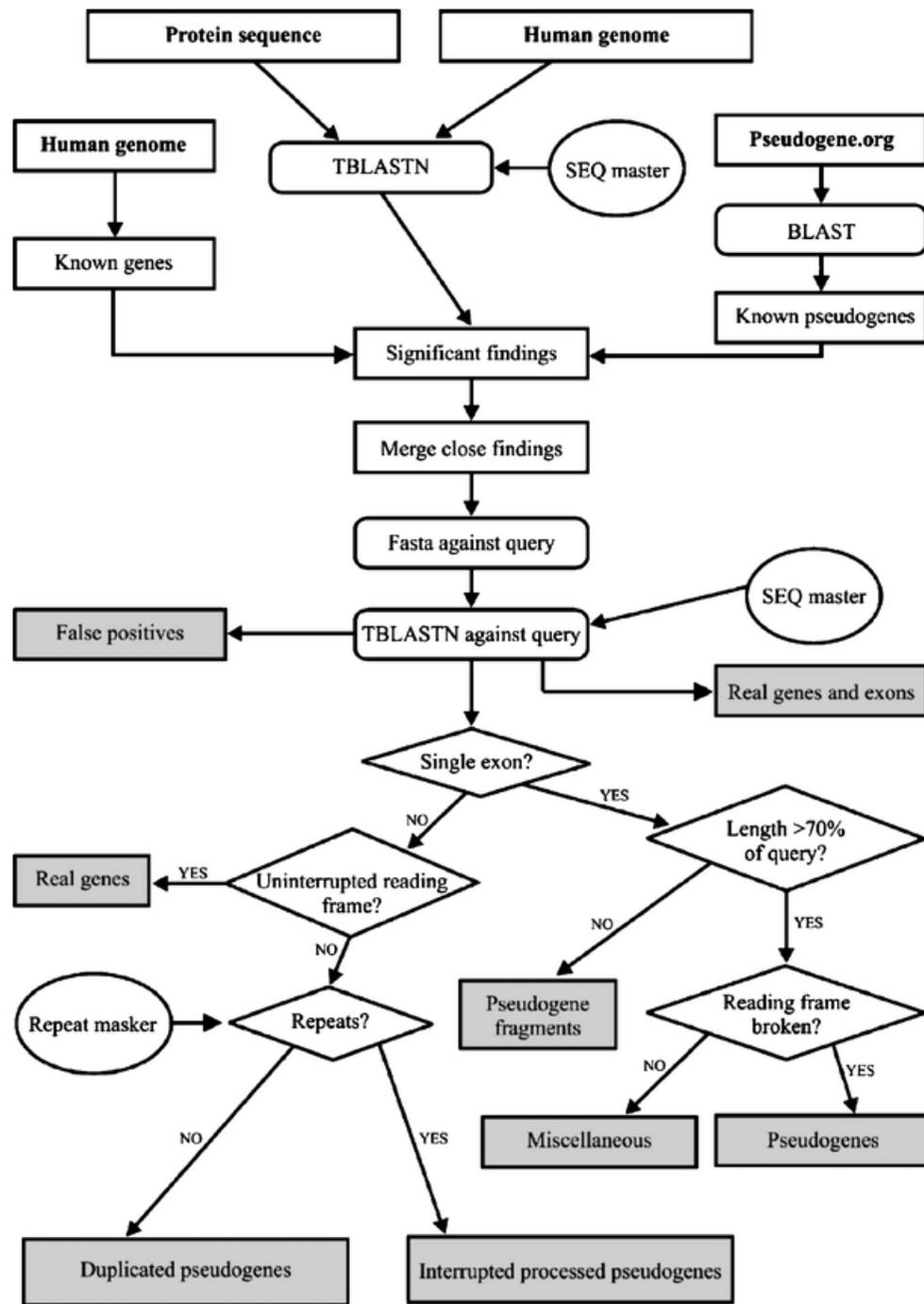
COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Comment faire ?**

- **Transcription (puces, microarrays).**
- **Exploiter la littérature.**
- **Homologies de séquence (explorations intra –et inter– génomes).**

- **Comment traiter le cas des pseudogènes ?**





- **L'immunome de l'homme :**

- **847 gènes :** 236 protéines membranaires.
160 protéines extracellulaires.
228 récepteurs.
47 chemokines.
177 protéines liées à des immunodéficiences.
- **4 816 pseudogènes pour 313 gènes.**
- **603 gènes orthologues chez la souris sur les 847 de l'homme.**

- **L'analyse sémantique :**

- **1083 termes dont 786 différents :**
 - 108 décrivent un constituant cellulaire.
 - 392 décrivent une fonction.
 - 583 décrivent un processus.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Analyse et classification :

- **en domaines des protéines :**

- le domaine Ig est présent dans 175 protéines.

- **en groupes fonctionnels :**

- 9 groupes : facteurs de transcription, CD, etc.

- La distribution sur les chromosomes n'est pas aléatoire.

- Toutes ces observations sont déclinables dans une perspective évolutive.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

II. TRANSCRIPTOME ET PROTEOME DE GROUPES HOMOGENES DE CELLULES DE L'IMMUNITE INNEE .

- Il s'agit principalement d'études visant à analyser la différenciation ou l'activation.

A. Cellules dendritiques.

Edwards AD, et al. - Relationships among murine CD11c(high) dendritic cell subsets as revealed by baseline gene expression patterns. *J Immunol.* 2003 Jul 1;171(1):47-60.

- CD4+ et CD8 alpha+ diffèrent par l'expression de plus de 200 gènes.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Vizzardelli C, et al. - Effects of dexamethazone on LPS-induced activation and migration of mouse dendritic cells revealed by a genome-wide transcriptional analysis. Eur J Immunol. 2006 Jun;36(6):1504-15.

- **Effet suppressif des glucocorticoides sur DC induites (maturation et migration) par le LPS.**
- **Cinétique : 24 h.**
- **Expression de la lipocaline sécrétée (apoptose des T).**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Monocytes et macrophages.

Sironi M, et a. Differential regulation of chemokine production by Fcγ receptor engagement in human monocytes: association of CCL1 with a distinct form of M2 monocyte activation (M2b, Type 2). *J Leukoc Biol.* 2006 Aug;80(2):342-9.

- **CCL1 est une chemokine inflammatoire qui interagit avec le récepteur CCR8.**
- **Profil transcriptionnel de monocytes humains dans divers états de différenciation.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

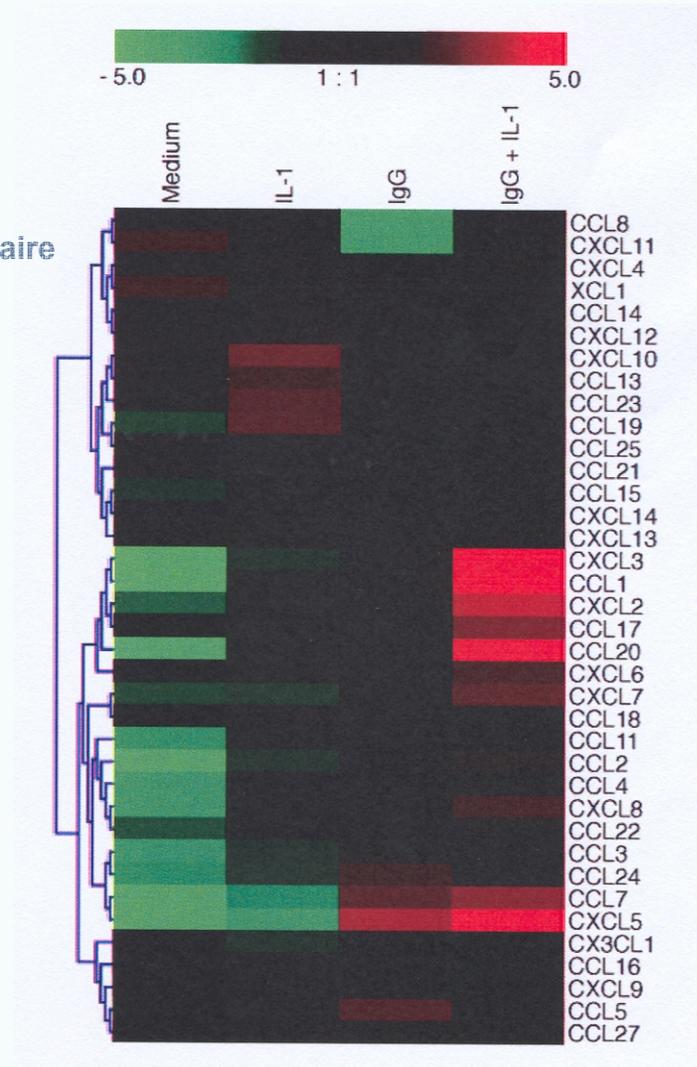


Fig. 1. Hierarchical clustering of chemokine genes in monocytes stimulated by Fc γ R engagement and IL-1. Samples were clustered using Pearson correlation; each row corresponds to a gene of interest, and each column represents the relative level of expression of the gene in a given sample. Red indicates a high level of expression of mRNA, and green indicates a low level of expression. Dendrogram links genes according to their expression similarity. [Sironi M, et al.](#)



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- La production de CCL1 est dépendante de l'engagement du récepteur Fc pour les IgG avec exposition au LPS ou l'IL1.
- Ceci vaut pour les monocytes M2 (activation alternative par l'IL-4), distincts des macrophages classiquement activés (M1).
- Les M2 interviennent dans les réponses inflammatoires, les réponses Th2, la voirie, l'angiogénèse, la réparation des tissus.
- L'étude aboutit à mieux cerner un sous-type de macrophages M2b (capables d'attirer des Th2, Treg, eosinophiles, qui expriment CCR8) et une boucle d'amplification et de régulation.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Zhang X, et al. - Proteomic analysis of macrophages stimulated by lipopolysaccharide: Lipopolysaccharide inhibits the cleavage of nucleophosmin.

- **Gels à 2 dimensions, spectrométrie de masse.**
- **10 protéines différentes : 7 (-) et 3 (+).**
- **Dont la nucleophormine, sans changement de mARN.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Gilchrist M, et al. - Systems biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Toll-like receptor 4. Nature. 2006 May 11;441(7090):173-8.

- **L'activation de macrophages par les TLR modifie l'expression de plus de 1.000 gènes.**
- **Cinétique d'activation de TLR4 (par le LPS) : 11 groupes de gènes, variations en plusieurs vagues.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Groupes co-régulés ? Éléments cis en commun ?**
- **Sur-représentation d'un élément reconnu par ATF / CREB.**
- **AFT3 : candidat évident parce qu'induit par LPS ; rôle jusqu'à présent obscur.**
- **La recherche informatique des partenaires protéiques via « cytoscope » oriente vers p50(Rel) et AP-1.**
- **La recherche informatique de sites dans l'ADN, enrichis pour les 3 motifs, et liés au groupe 2 (exprimé après 6), identifie 30 gènes.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

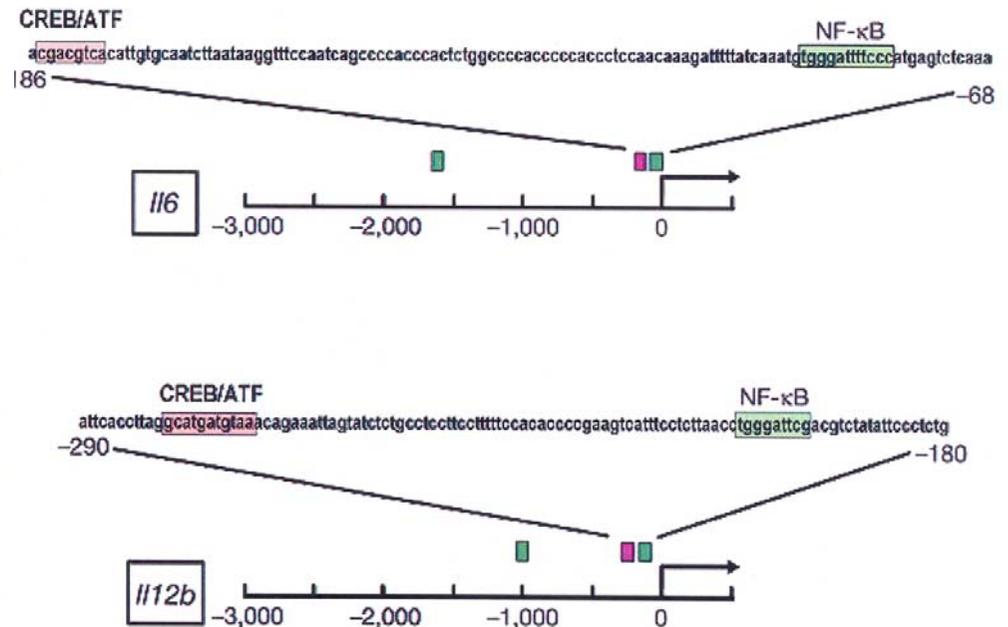
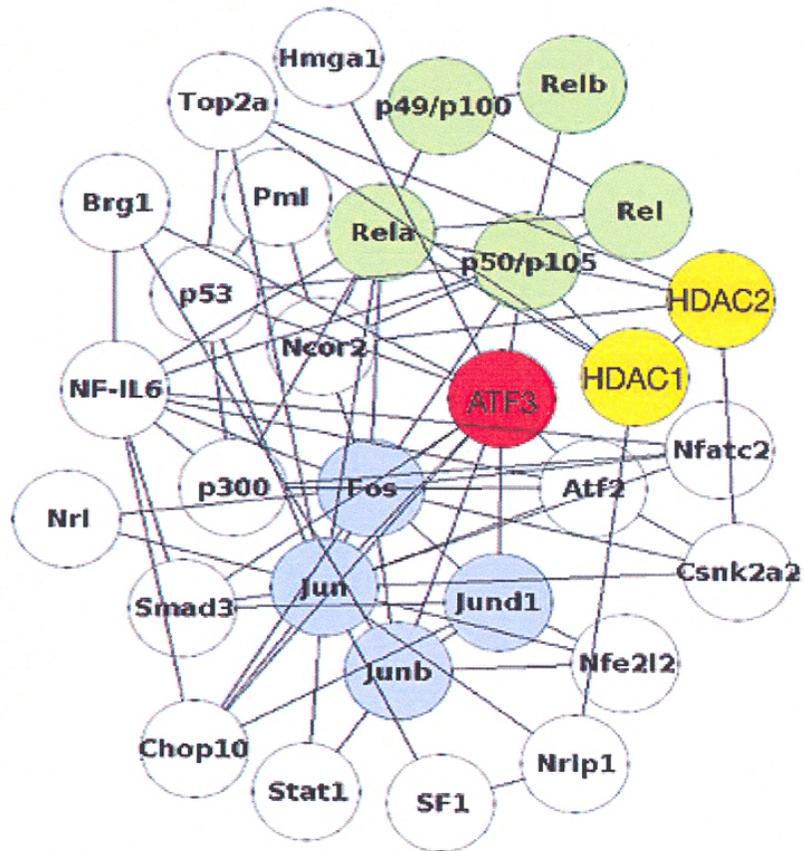


Figure 2: Predicting ATF3 target genes using protein interaction network and promoter analysis. Gilchrist M, et al. - Systems biology approaches identify ATF3 as a negative regulator of Toll-like receptor 4. Nature. 2006 May 11;441(7090):173-8.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Retour à la biologie humide (ChIP) IL-6 et IL-12b**
- **Les souris ATF-3 KO avaient été produites en 2004.**
- **Le rôle inhibiteur de ATF3 est expérimentalement confirmé.**
- **Détermination du réseau transcriptionnel.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

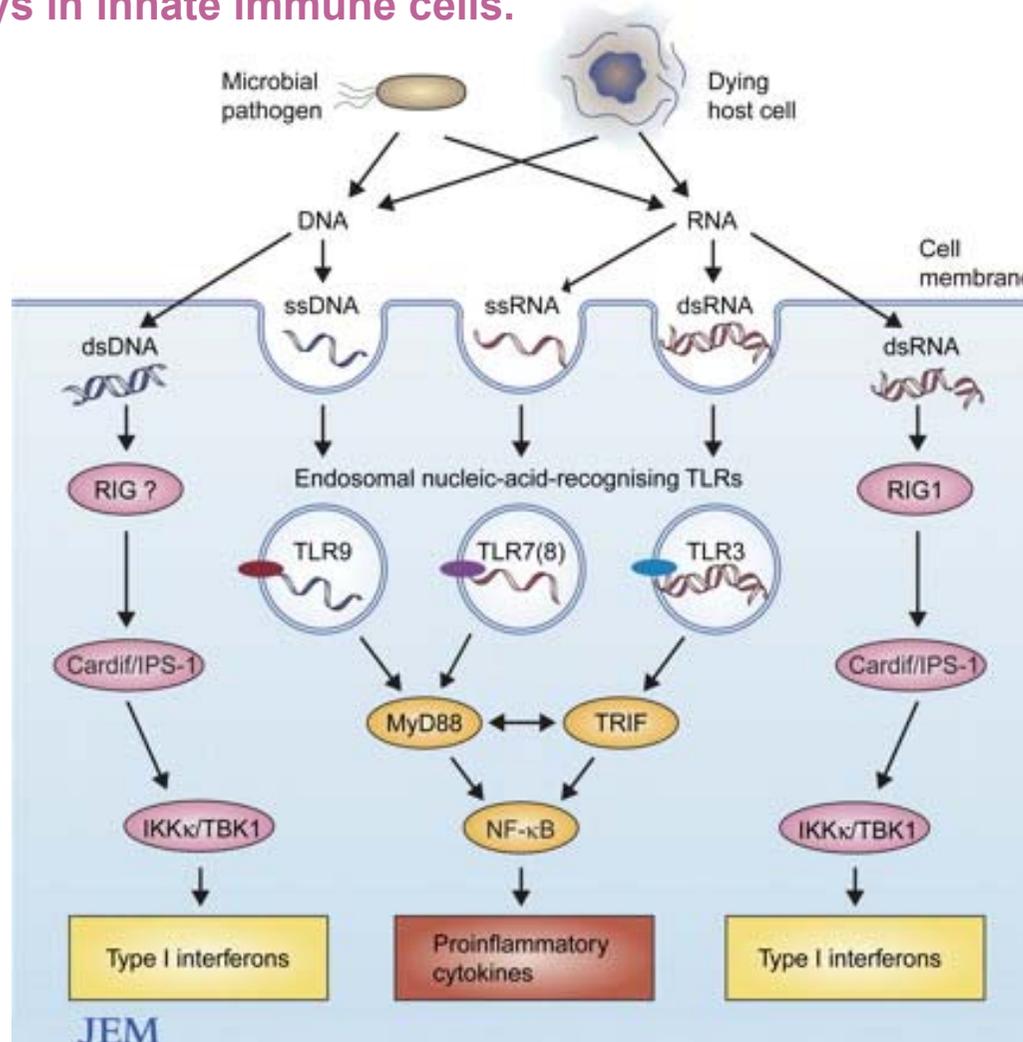
C La différenciation des neutrophiles.

Theilgaard-Monch K, et al. Systems biology of neutrophil differentiation and immune response.

- La phagocytose de bactéries induit la sur-expression de 305 gènes et la sous-expression de 297 autres.
- Le programme transcriptionnel se déroule en au moins deux étapes (précoce, tardive).
- Après migration dans des lésions cutanées, activation d'un programme analogue à la phagocytose (mais anti-apoptotique)

D. Un exemple important de réseau intracellulaire : les récepteurs de type Toll (TLR)

Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. *J Exp Med.* 2006 Feb 20;203(2):265-8. Fig 1. Nucleic acid recognition pathways in innate immune cells.





COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

O'Neill LA. - How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. Curr Opin Immunol. 2006 Feb;18(1):3-9.

- **La problématique traverse l'immunité innée et l'immunité adaptative.**

Creagh EM, O'Neill LA. - TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. Trends Immunol. 2006 Aug;27(8):352-7.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Premiers résultats d'immunologie systémique.

- I. Le bornage génétique du système immunitaire.
- II. Transcriptome et protéome de groupes homogènes de cellules de l'immunité innée.
- III. Transcriptome et protéome de cellules de l'immunité adaptative.**
- IV. Comparaison de types cellulaires.
- V. Signatures et pathologies.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

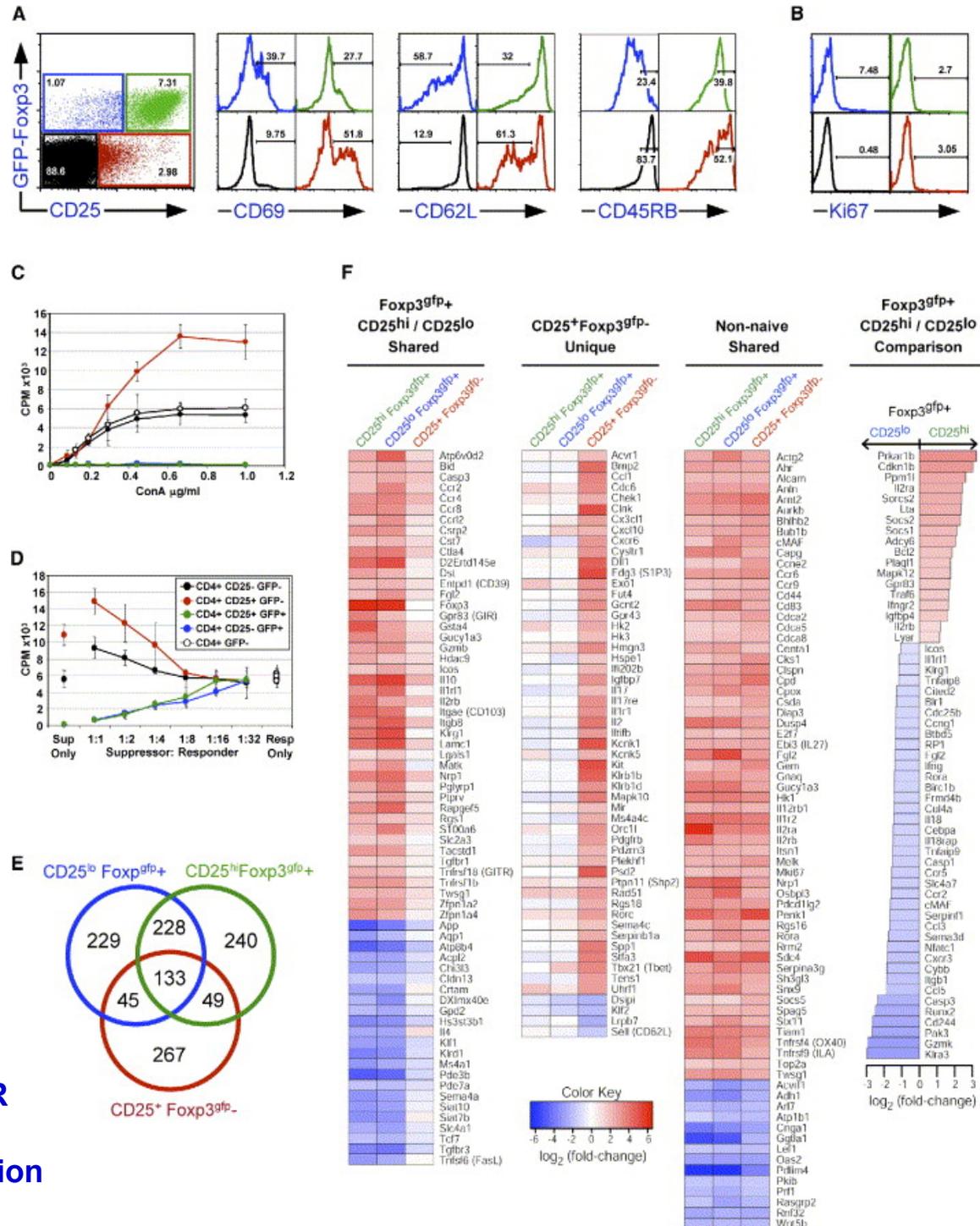
Chaire d'Immunologie Moléculaire

III. TRANSCRIPTOME ET PROTEOME DE CELLULES DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE.

A. Cellules T

Mick VE, et al. - The regulated expression of a diverse set of genes during thymocyte positive selection in vivo. J Immunol. 2004 Nov 1;173(9):5434-44.

Fontenot JD, et al. - Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. Immunity. 2005 Mar;22(3):329-41.



Fontenot JD, et al. Figure 4. TR Cell Phenotype and Function Correlates with Foxp3 Expression



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Cellules B

Basso K, et al. - Reverse engineering of regulatory networks in human B cells. Nat Genet. 2005 Apr;37(4):382-90.

1. L'ingénierie inverse (ou déconvolution)

- **Déchiffrer la structure des interactions à partir des profils d'expression.**
 - **Méthodes d'optimisation (d'un score attribué à des modèles alternatifs).**
 - **Technique de régression (adéquation des données à un modèle à priori).**
 - **Approches de bioinformatique intégratives (combinaison des données).**
 - **Méthodes statistiques (fondées sur les mesures de compression de paires de gènes).**



ARACNe =

Algorithm for the reconstruction of accurate cellular networks.

- a) Identifie les co-régulations gène-gène statistiquement significatives par information mutuelle (théorie de l'information).**
- b) Elimine les relations indirectes (i.e. les intermédiaires de régulation) (via DPI = Data processing inequality, utilisée en théorie de la transmission) (autorise les interactions directes médiées par des acteurs post-transcriptionnels)**
- c) Comme toute autre approche, requiert un grand nombre de données collectées dans des états de perturbation variés pour disposer d'une échelle dynamique suffisante.**

Margolin AA, et al. - ARACNe: an algorithm for the reconstruction of gene regulatory networks in a mammalian cellular context. BMC Bioinformatics. 2006 Mar 20.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Le réseau cellulaire B a un comportement « scale-free » hiérarchisé.

- Déconvolution à partir de **336 profils d'expression**.

- **Cellules B normales** : au repos ou non, centres germinatifs ou non, mémoires.
- **Cellules transformées** : lignées, biopsies.
- **Cellules expérimentalement perturbées** : traitées in vitro, transfectées, etc.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

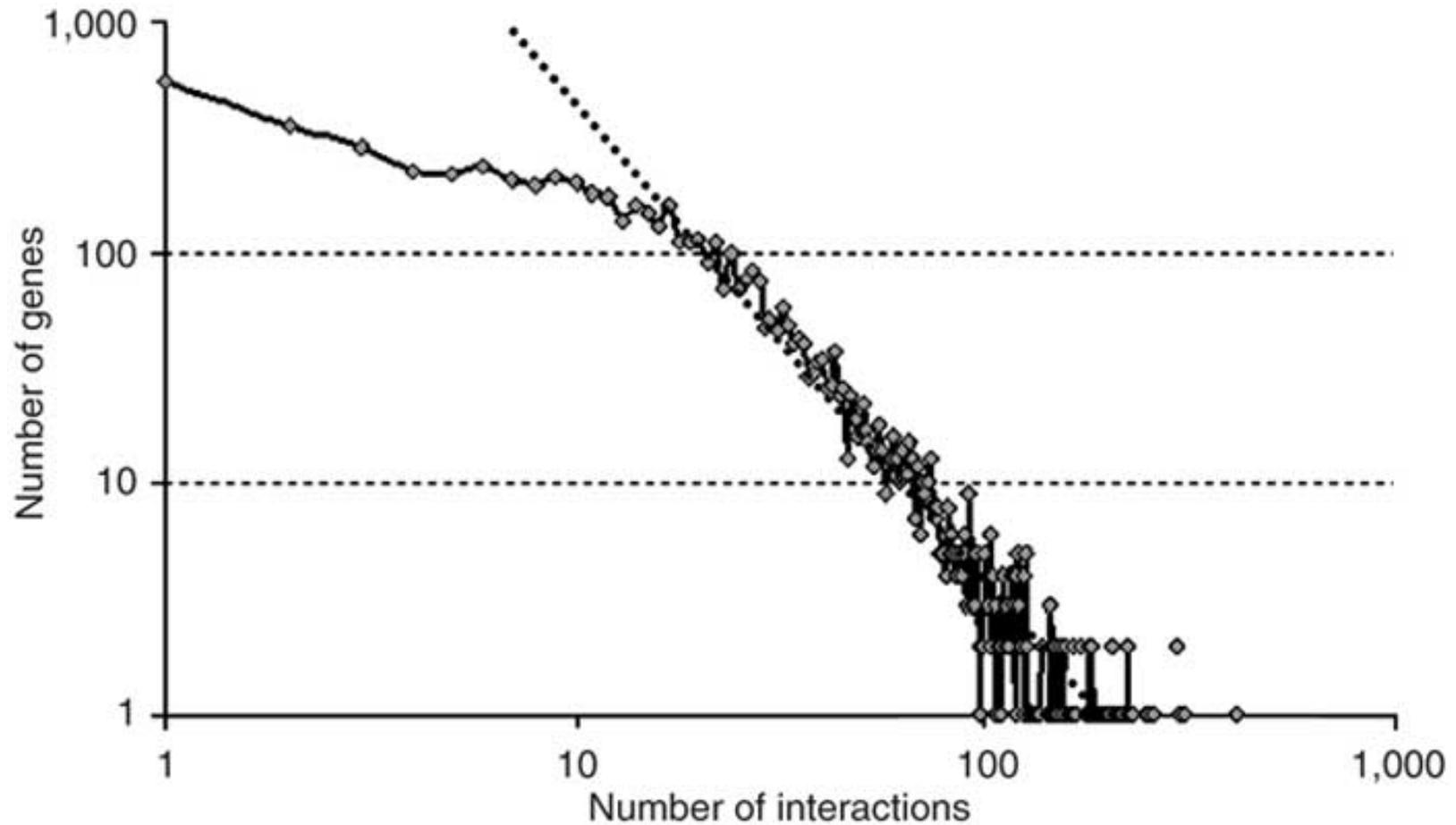
Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **ARACNe infere un réseau comprenant 129.000 interactions.**
- **Nombre de gènes vs nombre d'interactions : linéarité log-log : structure « scale free ».**
- **Une centaine de gènes (sur 6 000) concentrent le maximum d'interactions.**
- **Les 5 % supérieurs participent à 50.000 interactions, presque autant que les 95 % restant.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire



Basso K, et al. - FIG 3 : Reverse engineering of regulatory networks in human B cells



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **L'efficacité provient probablement de sa simplicité, de sa faible complexité algorithmique et de l'absence de règles empiriques (attribution de scores).**
- **Sa caractéristique est de distinguer « premier et seconds voisins ». Introduction d'une connexion directe seulement si c'est le plus probable dans l'ensemble des chemins.**

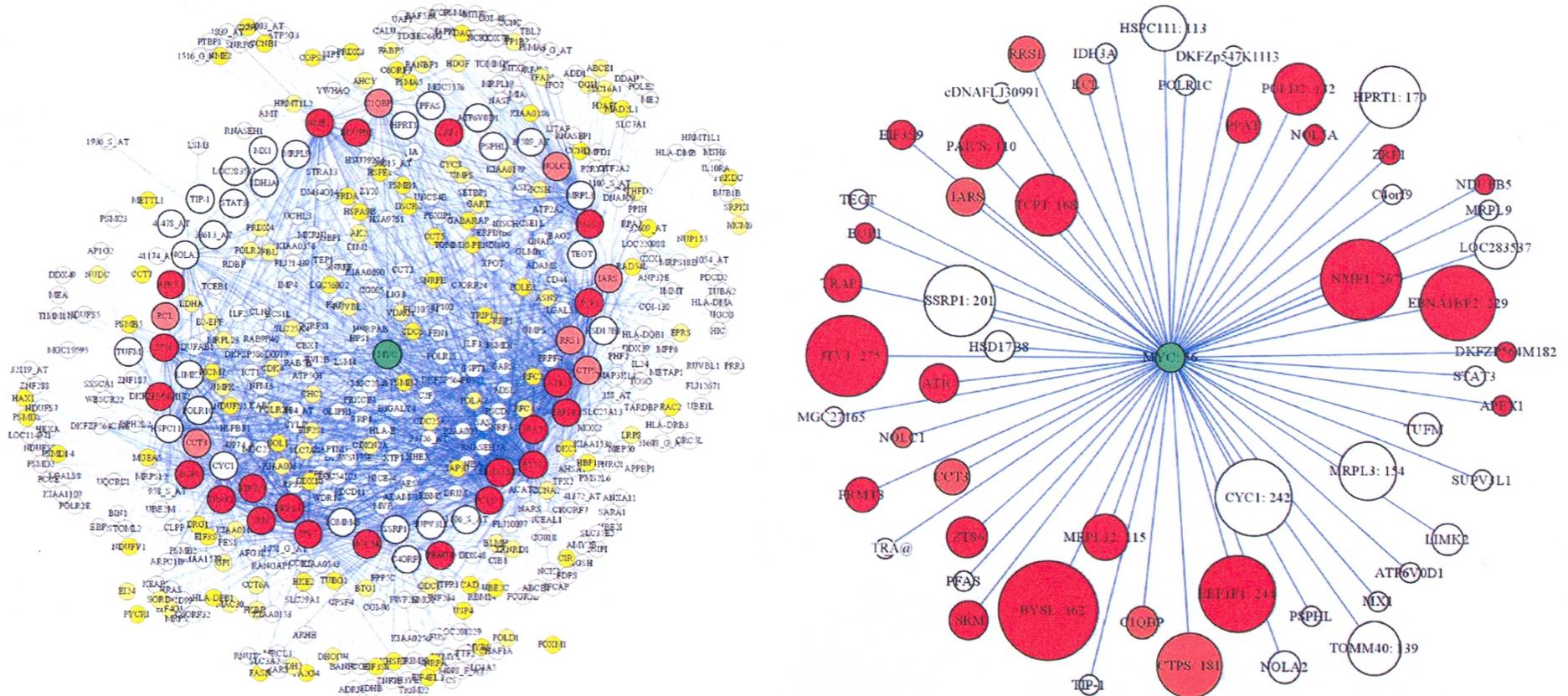


COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. Le sous-réseau du proto-oncogène MYC.

- 2 063 gènes dont :
 - 56 directement connectés (« first neighbours »).
- Une fraction des données est validée (littérature et ChIP) :
 - 29 / 56
 - 419 / 2 063
- 11 / 12 gènes sélectionnés sont validés par ChIP
- Le sous-réseau MYC est lui-même hiérarchisé :
 - 17 des 56 premiers voisins sont eux-mêmes des têtes de réseaux



Basso K, et al. - FIG 3 : Reverse engineering of regulatory networks in human B cells



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

4. La structure globale du réseau des cellules B.

- « Scale free », hiérarchisée :
 - redondance et robustesse distribuée.
 - modularité : le réseau MYC comprend des sous-réseaux dont la plupart ne sont pas centrés sur des facteurs de transcription.

- Le réseau le plus connecté est celui du BYSL
 - pourrait être impliqué dans le métabolisme des acides nucléiques, la synthèse des ribosomes et la prolifération cellulaire.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

IV. COMPARAISON DES TYPES CELLULAIRES.

A. Comparaisons générales.

Hyatt G, et al. : Gene expression microarrays: glimpses of the immunological genome. Nat Immunol. 2006 Jul;7(7):686-91.

- **Analogue au système nerveux : 73.4 % d'expression.**
- **Entre divers types de cellules du système immunitaire, beaucoup de gènes sont exprimés par tous les types et une minorité (~ 9.5 %) est exprimée par un seul type cellulaire.**
- **Donc : les profils d'expression sont très larges, peu « spécifiques », beaucoup de modulation.**

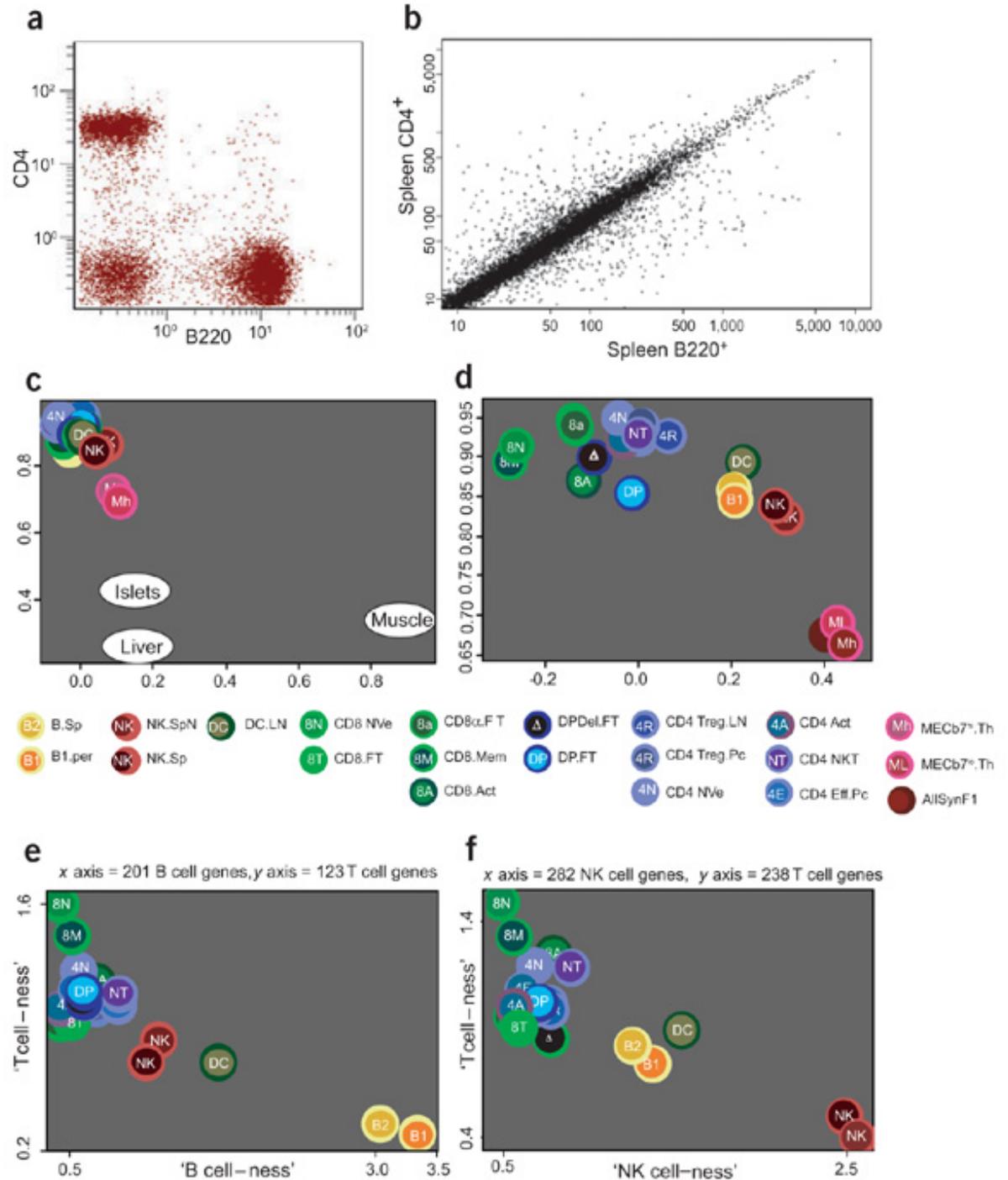


COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Hyatt, G. et al.

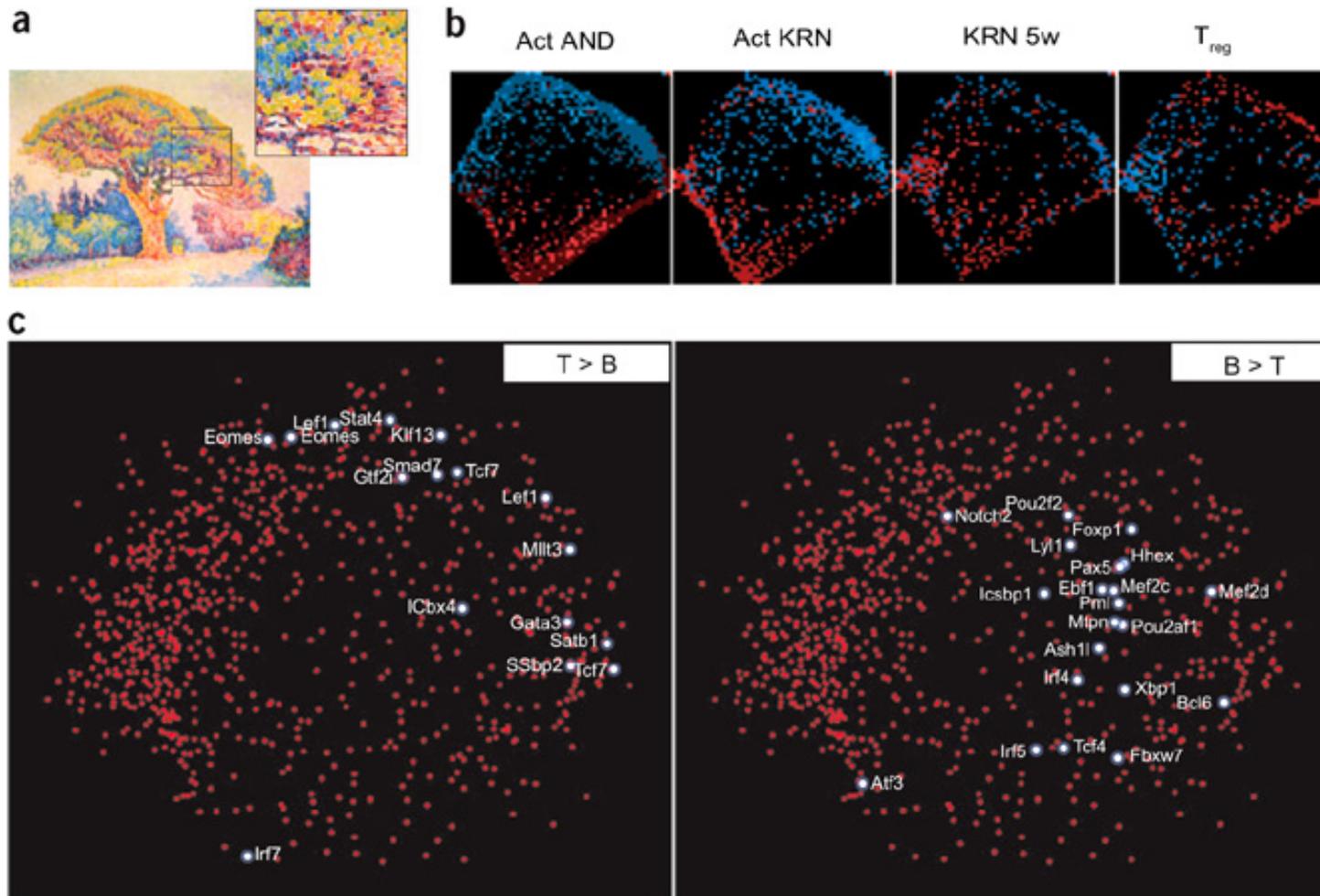
Figure 1.
Differentiating cells by
microarray analysis.





COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire



Hyatt, G. et al. [Figure 3](#). Complex data representations in art and immunogenomics.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Cellules participant à l'immunité innée

Yamagata T, et al. - A shared gene-expression signature in innate-like lymphocytes. *Immunol Rev.* 2006 Apr;210:52-66.

- Cellules « proches » de l'immunité innée :
 - Cellules B1.
 - Cellules B de la zone marginale.
 - Cellules T gamma-delta.
 - Lymphocytes intra-épithéliaux de l'intestin (IEL) (y compris des cellules TCD8+ alpha alpha).



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Propriétés :**
 - récepteurs invariants ou peu variables bien que réarrangés somatiquement,
 - reconnaissent des structures moléculaires « simples » (microbiennes ou soi) (ex. : lipides),
 - résident dans les tissus plutôt que dans les organes lymphoïdes,
 - exhibent un phénotype « mémoire »,
 - déclenchent des fonctions effectrices rapides.

- Recherche d'une signature par comparaison avec l'homologue adaptatif (CD8 alpha alpha vs CD8 alpha beta) : **cf. Fig 3 Yamagata T.**

CD8 $\alpha\alpha$ T versus CD8 $\alpha\beta$ T	Gene	Affy ID	Entrez ID	Annotation
8.81	Car2	92642_at	12349	Carbonic anhydrase II
8.73	Cd244	95380_at	18106	Natural killer-cell receptor 2B4
7.44	Idb2	93013_at	15902	Inhibitor of DNA binding 2
7.33	Napsa	101972_at	16541	Aspartic peptidase
7.16	Klrb1a	94772_at	17057	Killer cell lectin-like receptor
6.71	FceR1g	162181_f_at	14127	ITAM signaling
5.82	Anxa2	100569_at	12306	Annexin A2
5.82	Mdfic	102644_at	16543	MyoD family inhibitor domain containing
5.61	Serpina3g	102860_at	20715	Serine/cysteine proteinase inhibitor
5.35	Wbscr5	161899_f_at	56743	Williams-Beuren syndrome
5.30	Tbl1xr1	103889_at	81004	Transducin (β)-like 1X-linked receptor 1
5.13	Ccl5	98406_at	20304	Chemokine (C-C motif) ligand 5
5.08	Ahnak	160255_at	66395	AHNAK nucleoprotein (desmoyokin)
4.84	EST	103090_at	56046	
4.69	Spock2	104375_at	94214	Calcium ion binding
4.60	Cxcr3	94173_at	12766	Chemokine (C-X-C motif) receptor 3
4.50	Xdh	97950_at	22436	Xanthine dehydrogenase
4.41	Kit	99956_at	16590	Transmembrane receptor tyrosine kinase
4.33	Klrb1c	93380_at	17059	Natural killer-cell-mediated cytotoxicity

- Fig 3 : Yamagata T. Genes most differentially expressed in CD8 $\alpha\alpha$ relative to CD8 $\alpha\beta$ T cells.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Analyse des B1 vs B, NKT vs T.
- Analyse des 6 populations :
 - gènes à expression différentielle : 19 (+) et 5 (-),
 - examen des annotations (GO = gène ontology), indiquant des fonctions moléculaires.
- Une signature innée qui inclut aussi NK, DC, etc.

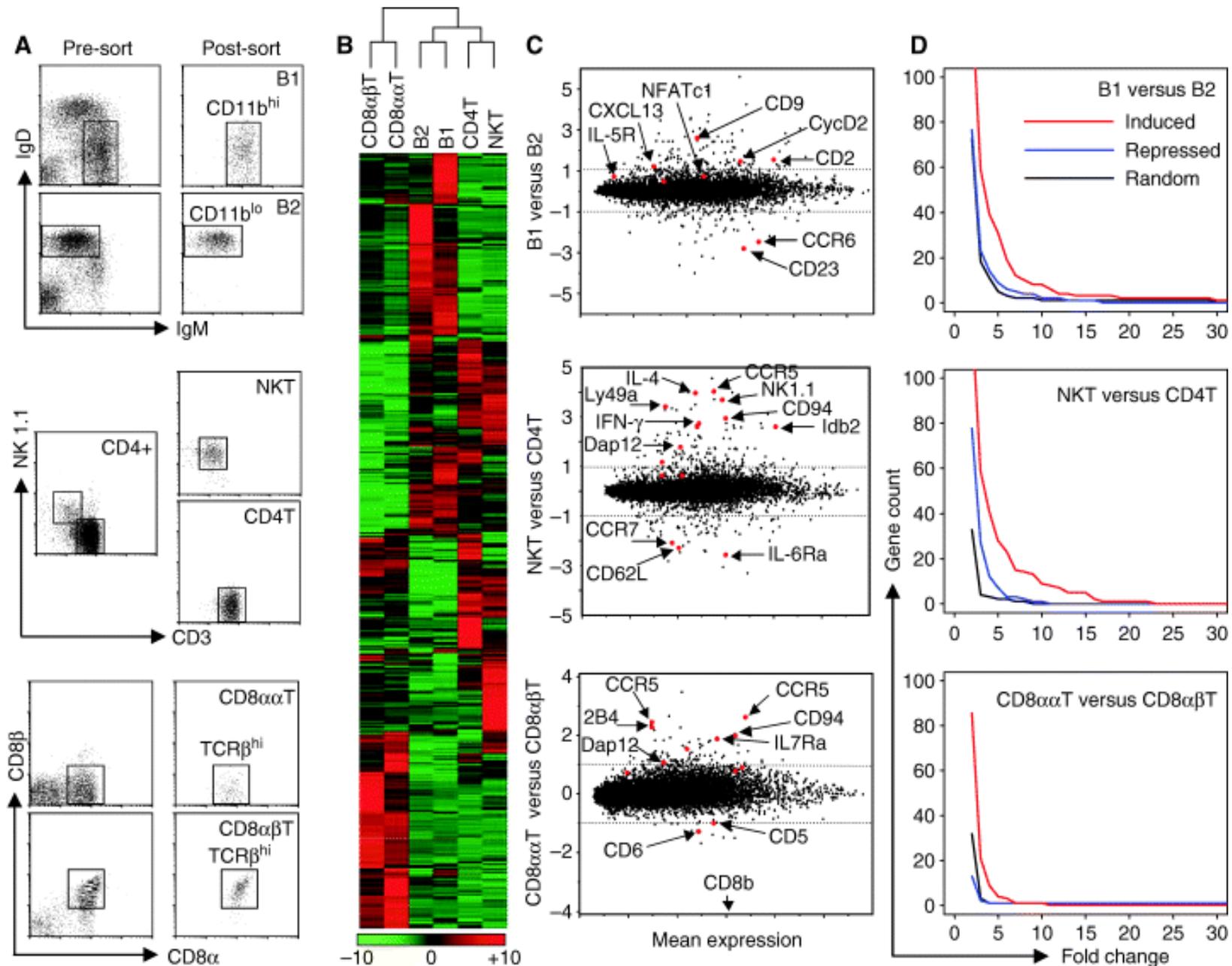


Fig 4 : Yamagata T. Differential gene expression in innate-like lymphocytes relative to their adaptive counterparts.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La famille des IFN – GTPases :**
 - **de découverte récente, 4 sous-groupes (dont 3 anti-infectieux) ;**
 - **la famille p47 : défense contre les pathogènes vacuolarisés (bactéries, virus, protozoaires) ;**
 - **nouveau mode de reconnaissance intracellulaire du non-soi, ou du soi altéré dans les vésicules ?**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

C. Cellules T et B

Hoffmann R, et al. - Rules for gene usage inferred from a comparison of large-scale gene expression profiles of T and B lymphocyte development. *J Immunol.* 2003 Feb 1;170(3):1339-53.

- 7 stades consécutifs du développement des thymocytes de la souris (1 304 des 13.000 gènes varient en expression).
- 5 stages consécutifs pour les B (1 204 gènes).
- 546 gènes partagés par les deux lignages.
- La plupart des gènes sont utilisés dans des situations non strictement comparables, probablement dans des contextes fonctionnels distincts.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Luckey CJ, et al. - Memory T and memory B cells share a transcriptional program of self-renewal with long-term hematopoietic stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Feb 28;103(9):3304-9.

- **Dans le sang, certaines cellules mémoires B et T matures « ré-acquièrent » la propriété d'auto-renouvellement de leurs lointains précurseurs (les Lt-HSC).**
- **Pour les B, 2 types : les cellules de longue durée de vie, qui sécrètent indéfiniment leurs anticorps, et les cellules qui s'auto renouvellent.**
- **B, T mémoires et Lt-HSC conservent une capacité de différenciation.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Puces, normalisations, vérifications, etc.**
 - **98 gènes non exprimés dans T CD8+ mémoires.**
 - **102 gènes sous exprimés dans T CD8+ mémoires.**
 - **Forte corrélation avec gènes sur- et sous-exprimés dans les Lt-HSC et perdus lors de la différenciation.**
 - **272 et 481 gènes sur- et sous exprimés dans les B mémoires.**
- ➔ **au total, un noyau commun d'une trentaine de gènes, non retrouvé dans les cellules souches embryonnaires ou neurales.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

V. SIGNATURES ET PATHOLOGIES

A. Les cancers

Chen DS, et al. - Marked differences in human melanoma antigen-specific T cell responsiveness after vaccination using a functional microarray. PLoS Med. 2005 Oct;2(10):e265.

- **Puces avec complexes CMH-peptides et anticorps de capteurs de cytokines.**
- **Vaccination avec peptide gp100 (10 patients).**
- **La sécrétion élevée de TNF alpha et d'IFN gamma correlative (4/4) avec l'absence de récurrence.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Biswas SK, et al. - A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-kappaB and enhanced IRF-3/STAT1 activation). Blood. 2006 Mar 1;107(5):2112-22.

Bradford TJ, et al. - Cancer immunomics: using autoantibody signatures in the early detection of prostate cancer. Urol Oncol. 2006 May-Jun;24(3):237-42.

- **Il est bien établi que les patients atteints de ces cancers développent des auto-anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux.**
- **Puces avec phages porteuse d'épitopes : identification d'un jeu de 22 peptides que détectent le cancer de la prostate avec une spécificité de 88 % et une sensibilité de 82 %.**

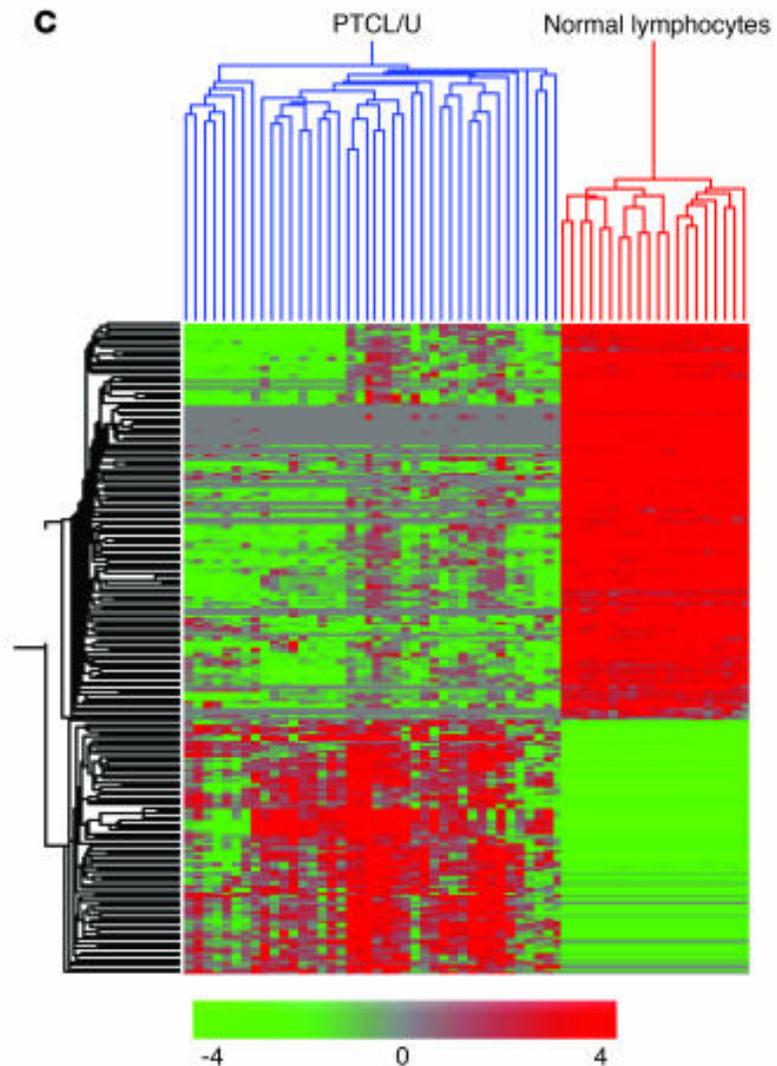
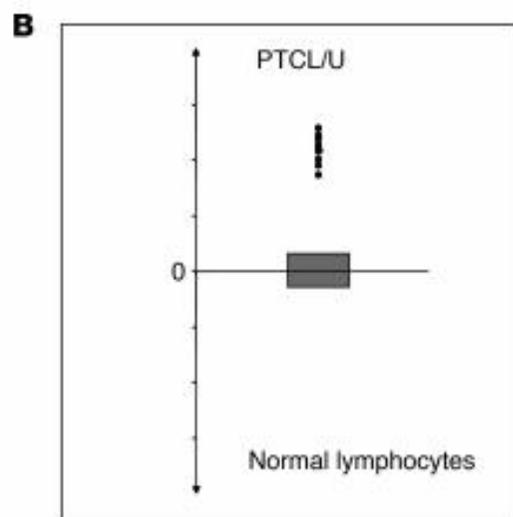
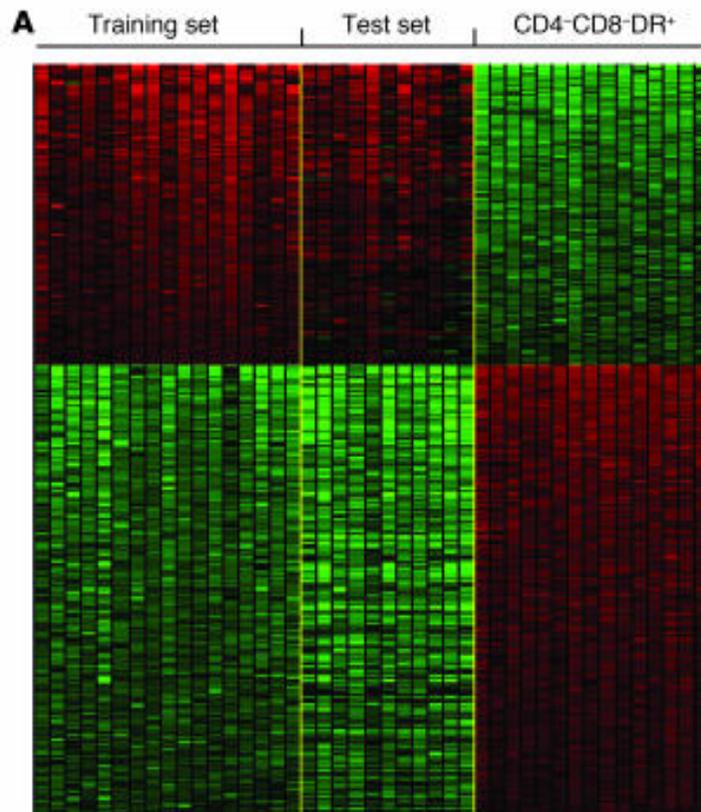


COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Staudt LM, Dave S. - The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. Adv Immunol. 2005;87:163-208. Review.

- **Les technologies génomiques ont révélé que les catégories existantes de diagnostic des lymphomes B comportent une multitude de maladies distinctes aux plans moléculaire et clinique.**
- **Ex : le lymphome B diffus à grands cellules (DLBC) contient au moins 3 sous-groupes repérés par des signatures. Ils proviennent de différents stades de différenciation, utilisent des mécanismes oncogéniques distincts et répondent différemment à la chimiothérapie.**



Piccaluga PP, et al. - Gene expression analysis of peripheral T cell lymphoma, unspecified, reveals distinct profiles and new potential therapeutic targets. J Clin Invest. 2007 Mar 1;117(3):823-834. FIG. 4



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Les maladies auto-immunes

Quintana FJ, et al. – Functional immunomics: microarray analysis of IgG autoantibody repertoires predicts the future response of mice to induced diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Oct 5;101 .

- Puce avec 266 antigènes du soi.
- Le serum est prélevé à 1 mois sur des souris mâles NOD, bien avant le début de la réaction autoimmune spontanée ou accélérée par la cyclophosphamide.
- Un sous-ensemble de 27 antigènes sépare efficacement les souris qui résistent ou pas à l'accélération par la cyclophosphamide (50 %).



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Adarichev VA, et al. - Gene expression profiling in murine autoimmune arthritis during the initiation and progression of joint inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R196-207.

- **Signature transcriptionnelle de 37 gènes de la phase d'initiation, d'environ 280 gènes dans la phase aiguë et de 418 gènes dans la phase chronique.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.

- I. Le bilan.**
- II. Les balbutiements de l'analyse systémique du système immunitaire.**
- III. Spécificité, dégénérescence et robustesse.**
- IV. Conclusions générales.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

I. LE BILAN

A. Le développement des catalogues et classifications.

- Une activité « noble » qui s'accompagne de la recherche de règles.
 - Le bornage génétique du système immunitaire = catalogue intra-individuel des gènes.
 - Le catalogue des polymorphismes (inter-individuels) notamment du HLA.
 - Le catalogue des complexes HLA – peptides.
 - Intra-individuel (le soi peptidique et le non-soi infectieux).
 - Inter-individuel
- ➔ On s'oriente vers des bases de données considérables, mais pour la plupart finies.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

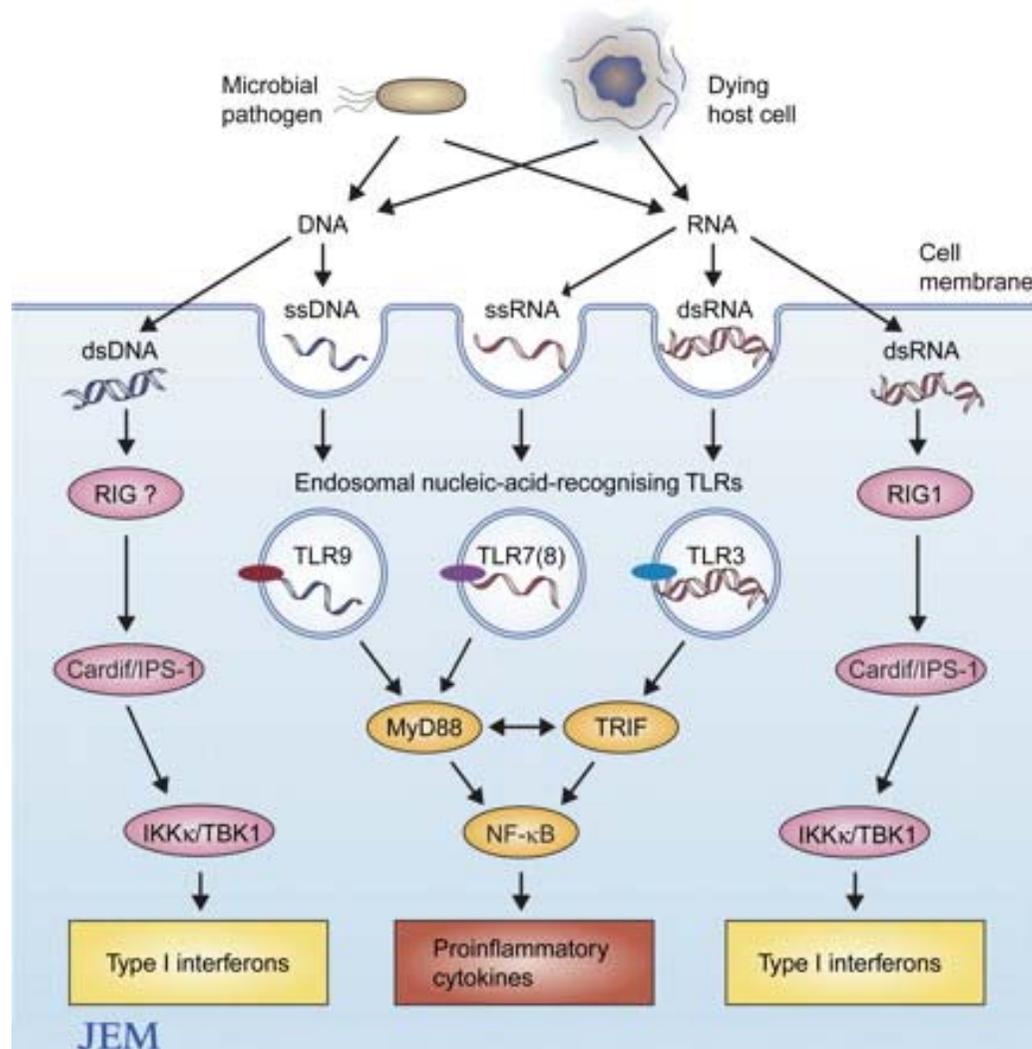
B. L'étude de plusieurs réseaux intra-cellulaires fonctionnels.

- Acquis plus ou moins importants provenant des voies « conventionnelles ». Ex : p 53, NF kappa B, TLR.
- Découverte de pièces manquantes critiques (AFT3 pour TLR4).
- Définition de « segments » d'architecture (interactomes autour de AFT3, Myc, etc.).

➔ On s'oriente, peu à peu vers une certaine complétude.

Un exemple important : les senseurs de l'immunité innée.

Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. *J Exp Med*. 2006 Feb 20;203(2):265-8. **Fig 1. Nucleic acid recognition pathways in innate immune cells.**





COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

O'Neill LA. - How Toll-like receptors signal: what we know and what we don't know. Curr Opin Immunol. 2006 Feb;18(1):3-9.

Creagh EM, O'Neill LA. - TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. Trends Immunol. 2006 Aug;27(8):352-7.

- La problématique traverse l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Hoffmann A, Baltimore D. - Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. Immunol Rev. 2006 Apr;210:171-86.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

C. La caractérisation de types cellulaires.

- Cellules dendritiques, monocytes, macrophages, eosinophiles, cellules T, B, NK, NKT, IEL...
- Le nombre de types cellulaires est élevé, mais fini.
- Le nombre d'états de différenciation est élevé, mais fini.
- Les comparaisons globales entre types cellulaires sont, à ce jour, assez peu productives.
- Les réseaux intracellulaires sont, au moins en partie, conservés et les différences sont informatives.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

D. Les signatures de pathologies liées à des types cellulaires.

- **Macrophages infiltrant les tumeurs.**
- **Lymphomes T.**
- **Pathologies B.**
- **Signatures immunologiques de cancers et de maladies auto-immunes.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

II. LES BALBUTIEMENTS DE L'ANALYSE SYSTEMIQUE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE .

A. Un immense chemin à parcourir

- **Combiner molécules, cellules, migrations et expansions, et morts cellulaires aux divers niveaux d'organisation :**

- **Chaque cellule est un système en soi.**
- **Chaque cellule existe dans une diversité d'états.**
- **Il existe un nombre considérable de types cellulaires différents.**

➔ **Complexe, mais on s'oriente vers un « pavage » des réseaux intracellulaires.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Il existe un déficit majeur dans l'étude des modules constitués de cellules.
- En revanche, études des interactions moléculaires entre cellules.
Ex : synapses immunologiques.

Kuhns MS, et al. - Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex. 1: Immunity. 2006 Feb;24(2):133-9.

Cemerski S, et al. The stimulatory potency of T cell antigens is influenced by the formation of the immunological synapse. Immunity. 2007 Mar;26(3):345-55.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Il existe, dans le système adaptatif, une variété gigantesque de spécificités (cellules T et B).**
- **La dynamique des naissances, des expansions et des morts cellulaires est extrêmement active.**
- **La topologie de l'organisme et des organes est critique et les circulations et migrations jouent un rôle crucial.**
- **Des concepts majeurs, notamment celui de robustesse, sont quasiment absents.**



Les approches actuelles ignorent une partie de ces caractéristiques constitutives.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Deux exemples d'approche systémique fondées sur les cytokines.

1. La théorie des champs de cytokines.

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

- Deux notions majeures :**
 - La notion de « champ » et la mise à l'unisson des acteurs cellulaires dans un espace déterminé.**
 - La question de la propagation (infectiosité) du champ dans tout ou partie de l'organisme.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. L'architecture du réseau des cytokines.

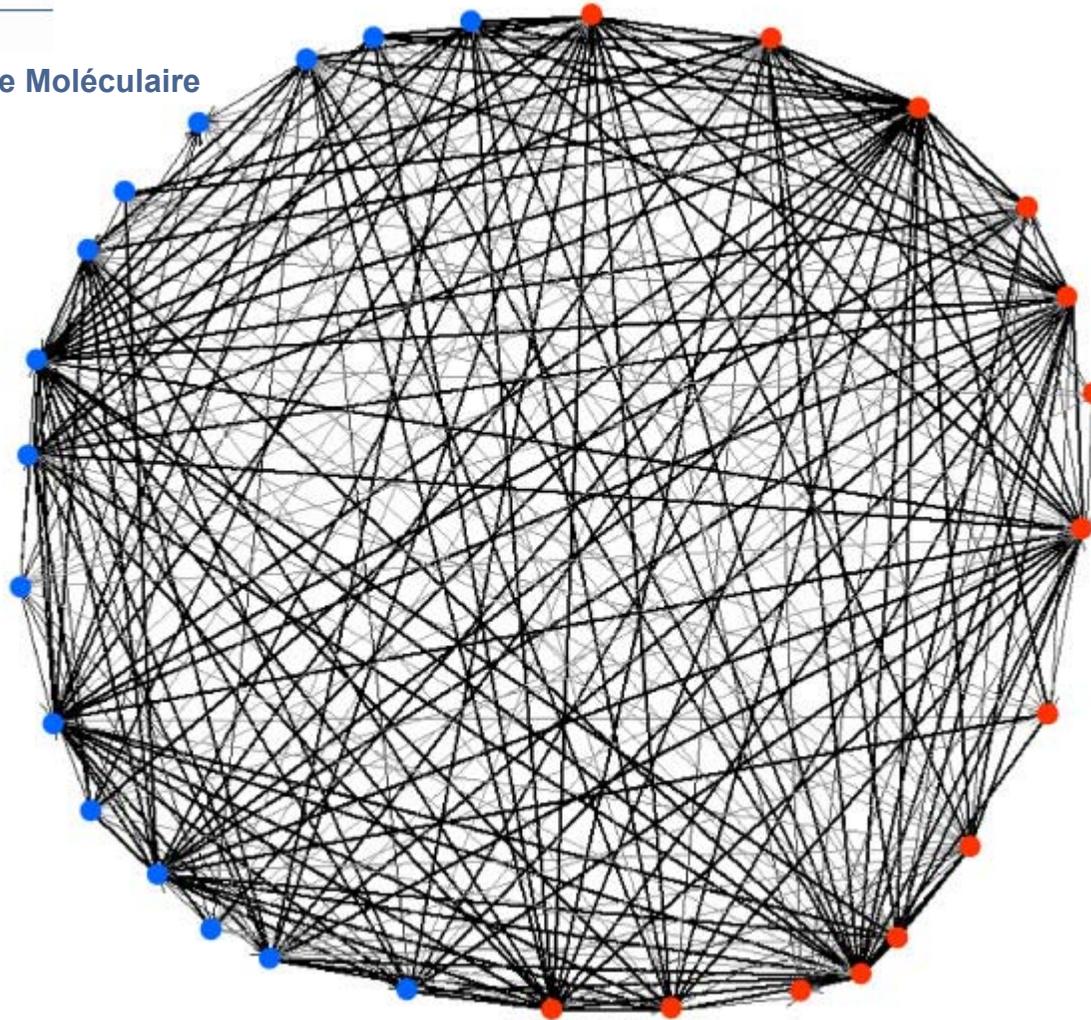
Frankenstein Z, Alon U, Cohen IR. - The immune-body cytokine network defines a social architecture of cell interactions. Biol Direct. 2006 Oct 24;1:32.

- a) La connectivité des cytokines est particulièrement dense.**
- **Sommets (nœuds) = types cellulaires.**
 - 14 types de cellules immunes.
 - 15 types de cellules non-immunes.
 - 29 cytokines.
 - Données issues de la littérature.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire



Frankenstein Z, Alon U, Cohen IR. Fig. 1 : The cytokine network.



b) Connections réciproques et non réciproques.

- **Catalogue des groupes de nœuds classés en motifs, anti-motifs et non-motifs, selon leur fréquence.**
- **Les connections univoques entre cellules immunes constituent un anti-motif, alors que les groupes « immun » et « interfaces » sont enrichis en connections multiples et réciproques.**
- **Les cellules immunes s'interfacent collectivement avec les cellules somatiques. Le système immunitaire intervient dans la physiologie de l'organisme.**

c) La structure globale est proche de celle des réseaux sociaux et du www (type 4), avec une densité de connections très élevée que l'on retrouve dans les systèmes cognitifs (Motifs retrouvés dans les connections neuronales).



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

III. SPÉCIFICITÉ, DÉGÉNÉRESCENCE ET ROBUSTESSE.

A. La spécificité est nécessairement imparfaite et les reconnaissances sont forcément dégénérées.

- Exemple des anticorps.

- **Sethi DK, et al. - Differential epitope positioning within the germline antibody paratope enhances promiscuity in the primary immune response. *Immunity*. 2006 Apr;24(4):429-38.**
- **Mariuzza RA. - Multiple paths to multispecificity. *Immunity*. 2006 Apr;24(4):359-61.**

- Pour les cellules T :

- **Mason D. A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor. *Immunol Today*. 1998 Sep;19(9):395-404..**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Les implications pour la reconnaissance du soi et du non-soi.

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).

- Les protocoles sont-ils plus importants que les modules ?
- La discrimination entre soi et non soi apparaît alors comme une affaire de règles (ajustement des fenêtres d'avidité dans les interactions entre cellules). Ces règles sont forcément robustes vis-à-vis des polymorphismes (y compris du HLA).
- Certaines maladies autoimmunes pourraient provenir de défauts de robustesse et de défaillances dans des mécanismes de contrôle de qualité.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

IV. CONCLUSIONS GENERALES

1. **L'immunologie systémique est en train de naître –non sans une certaine confusion.**
2. **Elle participe au mouvement de la biologie systémique.**
 - **Au niveau des outils (ex. : anticorps pour le protéomique).**
 - **Au niveau de la constitution des nouvelles bases de données (transcriptome, protéome, etc.) (avec leur dimension évolutive).**
 - **Avec les mêmes mouvements de balancier entre la systémique et la non-systémique.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. L'immunologie développe son questionnement, ses problématiques propres et les outils qui permettent d'y répondre.

- Le moteur très puissant des applications médicales.
- L'immunologie a encore peu contribué à la médecine, mais :
 - Les **anticorps thérapeutiques**, après 30 ans d'efforts pour font désormais partie des médicaments essentiels.
 - La **vaccination** est de moins en moins empirique et de plus en plus immunologique.

Pulendran B, Ahmed R. Translating innate immunity into immunological memory: implications for vaccine development. *Cell*. 2006 Feb 24;124(4):849-63.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- L'**immunothérapie cellulaire** est en développement (cancers, maladies infectieuses).
- Les **maladies autoimmunes** attendent des solutions thérapeutiques.
- L'**allergie** attend aussi des solutions thérapeutiques.

Holt PG, Thomas WR. Sensitization to airborne environmental allergens: unresolved issues. Nat Immunol. 2005 Oct;6(10):957-60.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Le vieillissement** du système immunitaire.

Solana R, et al. - Aging and innate immunity. Immunity. 2006 May;24(5):491-4.

Weng NP. - Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt? Immunity. 2006 May;24(5):495-9

Stromberg SP, Carlson J. - Robustness and fragility in immunosenescence. PLoS Comput Biol. 2006 Nov 24;2(11):e160.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

4. L'âge des balbutiements, mais :

- Une autre manière de penser les problèmes.
 - De nouveaux modes opératoires.
 - Une formation trans-disciplinaire à développer.
- La clé reste dans la formulation des questions scientifiques, mais dans un contexte culturel et technique différent.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

5. Au-delà des objectifs de connaissance, quels sont les enjeux les plus importants ?

- **Accéder, au prix de « signatures » forcément complexes et pas nécessairement univoques au « statut immunologique » de l'individu, aurait un impact considérable sur les applications biomédicales.**



chromos



proteos



centros



helios



genome



neuros



matrix





ImmunoS



Cours 2008

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces



COLLÈGE
DE FRANCE
1530