

Immunologie moléculaire

M. Philippe KOURILSKY, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

ENSEIGNEMENT

Cours : Les technologies motrices de l'immunologie

Le cours 2009-2010 a porté sur les technologies motrices de l'immunologie. L'intention était de décrire les technologies qui ont eu le plus d'impact sur l'évolution de la discipline, en mettant l'accent sur les plus « motrices » et donc les plus porteuses. De la sorte, on peut, dans une certaine mesure, se projeter dans l'avenir. Les techniques facilitent le progrès des connaissances, qui sont elles-mêmes indispensables pour les progrès des techniques. Mais celles-ci sont souvent laissées un peu à l'écart, et tenues pour moins « nobles ». Elles n'en demeurent pas moins essentielles pour la compréhension profonde de la discipline. Le cours a donc été consacré à un certain nombre de techniques indispensables au progrès de l'immunologie. Leur description a été étayée par une série de résultats expérimentaux importants qui n'auraient pu être obtenus sans elles, il y a seulement 5 ans.

Quelles sont les avancées techniques et méthodologiques récentes qui ont eu le plus d'impact sur le domaine ? Certaines sont particulières à l'immunologie, d'autres d'usage général dans les sciences de la vie. Lorsqu'on analyse les racines technologiques de l'immunologie contemporaine, on aperçoit quelques traits caractéristiques. La concentration des travaux sur le modèle animal majeur, celui de la souris, répond à des raisons génétiques (liées notamment au polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité) et de capacité d'expérimentation. Elle est corrélée à une relative faiblesse des recherches sur l'homme. Le clonage des cellules immunitaires, et particulièrement l'immortalisation des cellules B, a été une source majeure d'instruments essentiels, au premier rang desquels se trouvent les anticorps monoclonaux. La cytométrie de flux est devenue la méthode de choix pour identifier, caractériser et séparer des populations et sous-populations de cellules (B, T, NK, macrophages, cellules dendritiques ou DC, etc.). Enfin, deux transitions majeures

ont eu lieu assez récemment : de statique, l'imagerie est devenue dynamique, et la biologie moléculaire a évolué vers l'acquisition de données à très haut débit. On est ainsi entré dans l'ère des « -omes » et des « -omiques » avec le jargon correspondant : génome, transcriptome, protéome, métabolome, etc. ; génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, etc.

Le séquençage des acides nucléiques est sans doute le domaine technique qui présente les avancées les plus spectaculaires. Cela résulte des progrès quasi-exponentiels de l'instrumentation et de l'informatique qui permettent d'acquérir et de gérer des masses toujours croissantes de données. La toute dernière génération d'instruments devrait permettre de séquencer des molécules d'ADN uniques sans amplification préalable. Avec des dispositifs multiplex et l'incorporation de 4 nucléotides fluorescents aux couleurs spécifiques, le séquençage de l'ADN devrait s'en trouver considérablement facilité et accéléré. On envisage désormais (de façon trop optimiste ?) de séquencer la totalité d'un génome humain en quelques minutes et pour un coût inférieur à 1 000 euros. L'accumulation des données de séquence pose par ailleurs toutes sortes de problèmes liés au stockage des données, à leur contrôle de qualité (les taux d'erreur ne sont pas nuls et varient selon les instruments), à leur standardisation, à leur annotation et à leur exploitation.

Les approches expérimentales fondées sur le séquençage sont nombreuses et leur impact est considérable. On peut par cette voie aborder des questions qui touchent à l'évolution des espèces (et donc à celle de leur système immunitaire) ou aux polymorphismes génétique entre individus d'une même espèce, particulièrement au sein des populations humaines. Ces techniques autorisent aussi l'analyse de problèmes cellulaires très fondamentaux, comme celui de l'architecture des chromosomes et des génomes, et permettent d'aborder des questions épigénétiques, souvent liées à la méthylation de régions plus ou moins spécifiques des génomes. On peut encore se pencher sur la problématique des petits ARN et des régulations qui leur sont associées.

D'autres techniques moléculaires sont désormais conçues pour opérer massivement en parallèle. Elles rencontrent de ce fait les mêmes difficultés de contrôle de qualité, de standardisation, etc. Les puces constituent une matrice de plus en plus répandue. En transcriptomique, des puces commerciales permettent, depuis quelques années déjà, de mesurer en routine le niveau d'expression de tous les gènes humains, dans un échantillon donné, en une seule expérience. L'analyse des protéines (du protéome) peut aussi faire appel à des puces recouvertes de ligands spécifiques, mais l'approche est moins développée et plus laborieuse que pour les acides nucléiques. La cristallographie par rayons X reste la méthode de référence pour étudier la structure des protéines. Elle est en partie robotisée et les méthodes de prédiction et de visualisation des structures progressent sans cesse. Pour analyser les mélanges de protéines, on a souvent recours à la spectrométrie de masse.

L'importance des anticorps monoclonaux humains (maintenant préférés aux anticorps humanisés) en thérapie humaine est largement démontrée, notamment dans le domaine des cancers. L'ingénierie des anticorps est devenue un champ spécialisé bien identifié au sein des biotechnologies. Toutes sortes de dérivés (bi et

nano-anticorps, etc.) sont en cours de développement. Les aptamères méritent aussi d'être évoqués. Ces molécules d'acide nucléique (ARN ou ADN) peuvent avoir pour leurs ligands une affinité et une spécificité très élevées, du même ordre que les anticorps. Leur ingénierie bénéficie des technologies avancées (amplification, synthèse, etc.) mises au point pour les acides nucléiques. Les aptamères ne provoquent pas de réactions immunitaires qui pourraient les inactiver, mais ils sont fragiles *in vivo* et leur pharmacodynamique est cruciale pour leur utilisation en thérapie humaine.

On notera aussi que la miniaturisation est partout à l'œuvre. Les progrès de la microfluidique permettent de réduire les quantités de matériel utilisées pour les analyses tout en augmentant la sensibilité et la rapidité des réactions et des opérations. Leur impact est profond dans de nombreux domaines.

L'immunologie a développé ses méthodologies et ses technologies propres, au premier rang desquelles figurent de nombreux modèles animaux spécifiques, tous fondés sur un nombre considérable de mutants de souris. La génétique de la souris joue un rôle majeur dans le développement des connaissances en immunologie, mais il faut souligner que la souris ne constitue pas un « modèle » véritablement prédictif pour l'homme. Une autre grande technologie spécifique est la cytométrie de flux. Le développement des marqueurs de fluorescence, des « quantum dots », des lasers et des détecteurs, a conduit à la mise sur le marché d'instruments commerciaux capables de trier des cellules avec 18 couleurs. Cela permet en principe d'identifier et de séparer plus de 250 000 populations cellulaires, caractérisées (notamment) par des combinaisons des centaines de marqueurs de surface (CD) maintenant connus. Enfin l'imagerie dynamique des cellules et des organes immunitaires méritent un développement spécifique, sur lequel le Dr. Philippe Bousso (Institut Pasteur, Paris) a jeté un éclairage particulier.

Une véritable révolution s'est produite avec l'isolement, en 1962, d'une protéine fluorescente verte (GFP) à partir d'une méduse. Le gène correspondant a été cloné et il a été observé qu'après transfection dans des cellules, la protéine fluorescente se forme spontanément. Un grand nombre de mutants ont été isolés, fournissant des protéines avec des pics d'émission allant du bleu au jaune, et dotées de propriétés (stabilité, absence d'agrégation, etc.) améliorées. Le marquage génétique (plutôt que physique) de cellules ou d'animaux transgéniques est d'une richesse expérimentale considérable.

Dans le même temps, les techniques de microscopie se développaient dans deux directions majeures. L'une est la microscopie de fluorescence super-résolution, qui dépasse la limite de Rayleigh, que l'on croyait infranchissable il y a dix ans. L'autre est la microscopie à deux ou plusieurs photons. La première permet d'imager des détails moléculaires jusqu'alors invisibles, et la seconde ouvre la voie à l'imagerie dynamique.

Celle-ci permet de voir le comportement de cellules vivantes en culture, dans des organes en culture, ou perfusés, ou dans l'animal à petite distance de la surface de la peau. C'est par ce type d'approche que Ph. Bousso a pu mettre en évidence *in vivo* des traits surprenants et importants du comportement des lymphocytes T

dans des ganglions de souris. L'imagerie dynamique est complétée par diverses approches d'imagerie fonctionnelle. On ne se contente plus d'étiqueter des marqueurs de surface supposés passifs. On peut faire en sorte que certaines interactions ou réactions fonctionnelles (par exemple les flux calciques) soient révélées par des biosenseurs agissant comme des commutateurs de fluorescence, ce qui permet leur suivi.

Dans la poursuite du cours, le choix a été fait d'illustrer l'usage de ces technologies par des expériences menées très récemment en immunologie humaine. L'un des enjeux majeurs de ces avancées est en effet de pouvoir analyser de façon toujours plus détaillée ce qui se passe chez l'homme, avec les retombées médicales que l'on peut imaginer. Or, en plus des règles d'éthique qui sont évidemment respectées, les chercheurs n'ont accès, chez l'homme malade, qu'à un nombre limité d'échantillons, généralement prélevés à l'occasion d'opérations chirurgicales. Ou bien, il s'agit, comme chez l'homme sain, de prélèvements peu ou pas invasifs : prises de sang de petit volume (10-20 ml), et, à un moindre degré, examen de la salive, de l'urine, de cellules cutanées ou des selles. Tirer de l'analyse du sang la description la plus complète possible de l'état immunologique d'un individu constitue un enjeu médical considérable.

Le sang contient un certain nombre de cellules analysables par cytométrie de flux. L'extraordinaire diversité de récepteurs des cellules B et T peut-être analysée par des techniques moléculaires, et leurs répertoires décrits avec plus ou moins de détails (notamment par l'« immunoscope » dont il est question dans nos travaux de recherche). On peut ainsi se faire une idée des réponses qui mettent en jeu l'immunité cellulaire. Le plasma contient un nombre considérable de protéines, dont il est devenu habituel de mesurer la concentration à l'aide d'immuno-essais, ceci sur des échelles dynamiques très étendues (plus de 10^{10}). La « multiplexation » permet aujourd'hui de doser plus de 500 molécules simultanément (par exemple, toutes les cytokines et les chemokines connues à ce jour, qui fournissent un profil immunologique souvent informatif). L'emploi de « code barres » génétiques, la microfluidique, l'usage d'anticorps diversifiés et d'aptamères, etc. sont à l'œuvre pour développer ce secteur. La spectrométrie de masse peut compléter les analyses de protéomes.

Toute une batterie d'inventions facilitent et accélèrent l'analyse des transcriptomes des cellules du sang. Ici, toutefois, soit les cellules jugées pertinentes ont été purifiées, soit on opère sur un mélange de cellules, et l'interprétation des données requiert une déconvolution. Même dans le premier cas, l'interprétation des données peut bénéficier d'une décomposition en modules transcriptionnels ayant une signification fonctionnelle avérée ou probable. Au demeurant, on peut combiner transcriptomique et protéomique. L'intégration de toutes les données obtenues constitue un tableau immunologique du sang. Le sang véhicule parfois quelques cellules et/ou molécules issues de tissus malades. De plus, l'échantillon sanguin porte parfois la trace de réactions immunitaires qui ont eu lieu ailleurs dans

l'organisme. Ainsi, l'information recueillie à partir d'une prise de sang peut avoir une portée beaucoup plus générale. Il en va de même pour la salive ou les urines. Mais beaucoup d'informations somatiques sont probablement inaccessibles dans ces prélèvements.

Une première grande catégorie d'applications touche les maladies infectieuses et le microbiome. On peut apprécier la sévérité de certaines infections à partir de transcriptome du sang, comme cela a été fait notamment pour des infections fréquentes en Asie (par *Salmonella Typhimurium* ou *Burkholderia pseudomallei*). On peut faire de même, par protéomique ou transcriptomique, pour les virus de la dengue et du chikungunya. Le champ de la vaccination offre des opportunités très intéressantes : il peut s'agir de comprendre les caractéristiques d'un vaccin efficace comme le vaccin contre la fièvre jaune, ou encore celles de nouveaux adjuvants, seuls ou en combinaison avec des vaccins. Ces recherches sont d'une extrême importance pour dégager les corrélats immunologiques de la réussite ou de l'échec de la vaccination, pour les vaccins encore manquants contre la malaria, le sida, l'hépatite C, etc.

La question des microbiomes est d'une autre nature. Intestins inclus, chaque être humain porte environ 100 000 milliards de bactéries qui vivent en symbiose avec lui. Le lien entre ces microbiomes localisés dans la peau, les muqueuses, les poumons, l'intestin, etc. et l'état physiologique ou pathologique des organes colonisés ou de l'organisme entier, est mal connu. Pour la peau, il peut s'agir de dermatite atopique ou de psoriasis, et pour l'intestin, de l'impact nutritionnel d'une flore qui comprend une vingtaine de phyla ou de son rôle dans des maladies inflammatoires. Une découverte importante est que les flores des obèses diffèrent significativement de celles de leurs jumeaux non-obèses. Cela a pu être établi par séquençage massif des mélanges bactériens prélevés dans les selles des uns et des autres. De plus, la flore intestinale normale pourrait, en contrôlant la quantité d'acides gras à chaîne courte qui est exfiltrée dans le sang, intervenir dans la prévention de maladies inflammatoires. C'est ce que suggère notamment l'étude d'un modèle de colite ulcéraire chez la souris, où l'impact immunitaire systémique est mesurable.

C'est sans doute dans le vaste domaine des cancers que l'impact des technologies nouvelles est le plus visible, qu'il s'agisse de l'étude du sang ou de prélèvements tumoraux, et ce, à plusieurs niveaux. On cherche particulièrement à caractériser les mutations qui sont associées à tel ou tel type de pathologie cancéreuse (on en compte plusieurs centaines) mais aussi, au niveau épigénétique, le degré de méthylation de divers gènes ou de leurs promoteurs. Des études de protéomes sont conduites sur des échantillons tumoraux, en utilisant parfois la microdissection par laser pour distinguer des agrégats de cellules tumorales de leur environnement stromal. Dans tous les cas, l'objectif est le même : identifier des signatures descriptives de l'état du patient, mais mieux encore prédictives de l'évolution positive ou négative de la maladie. Pour ce faire, la prise en compte de facteurs immunologiques variés obtenue par des voies conventionnelles (histologie) apparaît souvent comme un complément utile ou indispensable des études strictement

moléculaires. Des approches similaires sont suivies dans le cas des maladies autoimmunes. Elles sont moins précises à ce jour, notamment parce que la cause de ces pathologies est encore mal définie.

Reste une notion jusqu'à présent floue, mais qui commence à être précisée grâce aux technologies nouvelles : celle de « terrain » génétique propice à l'émergence de certaines maladies, dans lequel le système immunitaire joue un rôle : maladies infectieuses, autoimmunes, cancers, etc. La question progresse sur deux fronts : celui des polymorphismes que l'on parvient, dans des études de cohortes de patients, à associer en probabilité à tel ou tel phénotype (propension ou résistance à une pathologie). Et celui des réseaux d'interactions entre gènes. L'idée générale est que des déséquilibres, ou des états d'équilibres différents, dans certains réseaux fonctionnels, sont mis en jeu. On comprend alors pourquoi les signatures peuvent être complexes, et pas nécessairement univoques.

En conclusion, le constat fait dans ce cours est que la poussée technologique est considérable. Cela n'implique pas forcément qu'elle soit d'une ampleur inhabituelle. Il n'en reste pas moins que plusieurs sauts technologiques ont eu lieu, et que d'autres se profilent. Cette poussée qui concerne l'ensemble de la biologie est révélatrice de synergies très fortes entre biologie, physique et chimie. Les fruits de ce mariage entre disciplines sont particulièrement importants pour le développement des techniques analytiques non invasives. Celles-ci sont essentielles pour le développement de l'immunologie humaine, et ce d'autant plus que les études menées chez la souris ne permettent pas de prévoir à coup sûr ce que l'on va trouver chez l'homme. Or, si les techniques moléculaires sont bien développées chez la souris et chez l'homme, il n'en va pas de même pour l'imagerie dynamique. Au niveau de résolution requis pour l'immunologie, celle-ci est, pour d'évidentes raisons, beaucoup plus performante chez la souris, et encore presque inexistante chez l'homme. C'est un des enjeux de l'avenir. L'immunologie garde son identité, y compris dans une partie de son corpus technologique. Le développement de réactifs ultra spécifiques est, et restera longtemps, une voie d'innovation thérapeutique. La recherche de signatures et de corrélats immunologiques pertinents en physio-pathologie avance à grands pas.

Attention toutefois à ne pas céder aux vertiges de la technologie et de la modélisation aveugle ! Une certaine biologie systémique radicale voudrait, à la limite, que l'on parvienne à comprendre l'organisme à partir de son génome. L'hypothèse implicite est que l'accumulation de données permet de bâtir de façon automatique des modèles descriptifs de la réalité. Cela revient à confondre la déconvolution de données complexes et la construction intelligente de modèles singuliers. L'accumulation des données ne garantit en rien la compréhension des phénomènes. La primauté reste et restera au questionnement scientifique.

Séminaire : *Vaccines of the future : learning from nature to identify new targets and do better than nature*

Un symposium international sur les vaccins a été organisé sous les auspices de la chaire d'Immunologie moléculaire (Philippe Kourilsky) et de Microbiologie et maladies infectieuses (Philippe Sansonetti). Ce symposium intitulé : « Vaccines of the future : learning from nature to identify new targets and do better than nature » s'est tenu dans l'amphithéâtre Marguerite de Navarre les 12 et 13 avril 2010. Un compte-rendu a été publié dans la *Lettre du Collège de France* de juillet 2010.

Keynote address: Stanley Plotkin, *Vaccination throughout centuries: from empirism to "omics"*.

Session 1 : *What can we learn from nature? Lessons from the host side*

- Lluís Quintana-Murci, *Human genetics and innate response*.
- C.A. Reynaud, *A mouse model for studying long-term memory*.
- Richard Aspinall, *Immune responses throughout life span: the issue of Immunosenescence*.

Session 2 : *What can we learn from nature? Lessons from host-pathogen cross-talks*

- Lucia Mori, *Non-conventional antigens: CD1-glycolipid complexes*.
- Suzana Salcedo, *The Brucella Btp1 effector and the control of dendritic cell maturation*.
- Patrice Debré, *Towards a vaccine against AIDS: a role of NK cells*.
- G. Silvestri, *Lessons from natural simian immunodeficiency virus infections of African nonhuman primate hosts*.
 - M. Benkirane, *MicroRNA effectors to « silence » HIV replication*.
 - Jonathan Howard, *Toxoplasma gondii and the Immunity-related GTPase (IRG) resistance system*.
 - F. Trottein, *NKT cells during infection: from viruses to helminth Parasites*.
 - Robert Ménard, *A new view of the malaria life cycle*.

Session 3 : *What can we learn from immune responses to infection or vaccine?*

- H. Dockrell, *Developing versus developed countries: differences in the immune response to BCG vaccination*.

Session 4 : *To do better than nature: success and remaining challenges*

- Xavier Saelens, *Towards a universal flu vaccine*.
- P.D. Griffiths, *Vaccines against chronic infection: the issue of CMV*.
- E. Wimmer, *Novel viral vaccines by whole genome synthesis*.
- P. Kourilsky, P. Sansonetti, A. Phalipon, F. Tangy, table ronde : *Facing the challenges of the future*.

CONFÉRENCES ET COLLOQUES, INTERVENTIONS PUBLIQUES

Conférences ou tables rondes

- 16/09/2009 : Réunion de rentrée des normaliens « Science et Action », Collège de France.
- 24/11/2009 : Certificat de spécialisation Santé publique et développement « La recherche sur les maladies oubliées dans le monde », CNAM, Paris.

- 30/11/2009 : Communication à l'Académie des sciences morales et politiques « Université, science et recherche dans la France d'aujourd'hui », Académie des sciences morales et politiques, Paris.

- 03/12/2009 : « Le nouveau réseau FACTS » Forum Franco-Africain du COPED « Pratiques et métiers de la recherche » (Lessor d'une Société de la connaissance), Fondation Del Ducas, Paris.

- 08-09/01/2009 : « HLA, soi et non-soi : une perspective systémique » - Journées Jean Dausset 2010, Collège de France.

- 29/03/2010 : « Comment mutualiser les expériences locales ? » Conférence nationale de l'expérimentation sociale « Réformes contre Placebo ? », Théâtre National de Chaillot, Paris.

- 01/04/2010 : « Quel avenir pour la mondialisation ? Le Temps de l'altruisme », Académie royale de Belgique, Bruxelles.

- 03/06/2010 : réunion du comité scientifique VWS University Club 2-3 juin « Knowledge against Poverty at the Veolia Environment Institute », Veolia Water Solutions & Technologies, Saint-Maurice (94).

- 23/06/2010 : Commission enquête sur gestion grippe A François Autain, sénateur, Palais du Luxembourg, Paris.

- 28/06/2010 : « Le développement durable : une vision juste d'un monde en mouvement », Forum IDDI, Interactions entre développement durable et innovation, Sophia Antipolis.

La publication de *Le Temps de l'altruisme* (O. Jacob) a donné lieu à une douzaine d'émissions de radio et de télévision.

RECHERCHE

1^{er} thème : Analyse des répertoires des cellules immunitaires chez l'homme, le singe et la souris

Ce thème « historique » fondé sur la méthodologie « Immunoscope » est conduit par M^{me} Annick Lim à l'Institut Pasteur : la méthodologie a déjà été décrite. Elle est applicable à de nombreuses situations expérimentales et cliniques. Les travaux en cours, menés le plus souvent en collaboration avec d'autres labos, sont les suivants :

- collaboration avec M^{me} Claude Leclerc, unité de recherche de Régulation immunitaire et vaccinologie, Institut Pasteur, Paris, sur le rôle des cellules T régulatrices CD4⁺ FoxP3⁺ dans les mécanismes d'échappement à la vaccination thérapeutique anti-tumorale ;

- collaboration avec M^{me} Cavazzana-Calvo, unité d'Alain Fischer U 768, hôpital Necker, INSERM U 429 sur la mise au point d'une méthode adaptée à la clinique, d'expansion et d'utilisation des cellules lymphoïdes pour tenter d'accélérer la reconstitution immunologique après greffe de cellules souches hématopoïétiques (CHS) dans un contexte d'incompatibilité HLA partielle ;

- collaboration avec M^{me} Lisa Chakrabarti, unité d'Immunogénétique cellulaire, Institut Pasteur : caractérisation fonctionnelle et clonotypique des lymphocytes T CD4⁺ de forte avidité dirigée contre le VIH, implications pour le contrôle de

l'infection. Ce projet a pour but de comprendre les mécanismes immunitaires permettant un contrôle efficace de l'infection à VIH ;

- collaboration avec M. Jim Di Santo, Institut Pasteur, Paris, INSERM U 668, sur l'étude des répertoires TCR des souris immunodéficientes RAG2 – γ c – greffées avec des cellules souches hématopoïétiques humaines (HIS) provenant de foie fœtal humain ;

- collaboration avec M. Matthew Albert, unité d'Immunobiologie des cellules dendritiques, Institut Pasteur, Paris, sur l'étude de la diversité des cellules T générées après immunisation de souris par deux voies d'immunisation (la voie intradermique et la voie intraveineuse) dans un modèle de présentation croisée ;

- collaboration avec M. Rémi Cheynier, département de virologie, Institut Pasteur, Paris, sur l'étude de la diversité des cellules T chez les macaques après infection par le SIV. Le potentiel thérapeutique de l'IL-7 a été analysé récemment dans plusieurs essais cliniques où l'on observait une restauration des cellules T chez les malades immunodéficients. Les données montrent une amélioration immunologique des macaques rhésus infectés par le SIV et traités par thérapie antivirale (IFN α + IL-7). On observe une amélioration significative de la diversité du répertoire de cellules T et une restauration de l'activité SIV spécifique.

2^e thème : Les recherches dans le Singapore Immunology Network

SIgN comprend désormais 21 groupes de recherche et 200 chercheurs d'une vingtaine de nationalités. La stratégie scientifique est la même que celle qui a présidé à celle de la création *de novo* de ce nouvel Institut en 2006-2007. Elle a été exposée l'an dernier. En bref, elle est centrée sur l'immunologie humaine, qui recouvre environ les deux tiers de l'activité scientifique. Le reste est dévolu à des approches expérimentales chez la souris qui préparent des recherches chez l'homme. Les plateaux techniques ont encore été fortement renforcés en 2009-2010, particulièrement dans le domaine de l'imagerie, et dans celui de la production d'anticorps monoclonaux humains. Un effort important est mené pour intégrer l'ensemble des données produites par différentes approches autour du même objectif. Chez l'homme, cela accompagne une extension de l'immunomonitorage dans une plateforme élargie qui constituera un soutien permanent pour la recherche clinique.

L'ensemble des projets de recherche de SIgN et les publications (une cinquantaine l'an dernier) sont accessibles sur le site <http://www.sign.a-star.edu.sg/>.

AUTRES ACTIVITÉS DE LA CHAIRE

L'initiative FACTS (FIELD Action Science)

Cette initiative, détaillée l'an dernier, est activement poursuivie. Un plan de développement ambitieux est en cours.

PUBLICATIONS

Publications dans des revues à comité de lecture

Picard C., Dogniaux S., Chemin K., Maciorowski Z., Lim A., Mazerolles F., Rieux-Laucat F., Stolzenberg M.C., Debre M., Magny J.P., Le Deist F., Fischer A., Hivroz C., « Hypomorphic mutation of ZAP70 in human results in a late onset immunodeficiency and no autoimmunity », *Eur. J. Immunol.*, 2009, 39(7), 1966-76.

Eyrich M., Wiegering V., Lim A., Schrauder A., Winkler B., Schlegel P.G., « Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukaemia - a prospective study of 20 paediatric patients ». *Br. J. Haematol.*, 2009, 147(3), 360-70 (Epub 2009 Aug 19).

Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A., Picard C., Wang G.P., Berry C.C., Martinache C., Rieux-Laucat F., Latour S., Belohradsky B.H., Leiva L., Sorensen R., Debré M., Casanova J.L., Blanche S., Durandy A., Bushman F.D., Fischer A., Cavazzana-Calvo M., « Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency ». *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(4), 355-64.

Ng L.F., Chow A., Sun Y.J., Kwek D.J., Lim P.L., Dimatatac F., Ng L.C., Ooi E.E., Choo K.H., Her Z., Kourilsky P., Leo Y.S., « IL-1beta, IL-6, and RANTES as biomarkers of Chikungunya severity », *PLoS One*, 2009, 4(1), e4261.

Zhao C., Zhang H., Wong W.C., Sem X., Han H., Ong S.M., Tan Y.C., Yeap W.H., Gan C.S., Ng K.Q., Koh M.B., Kourilsky P., Sze S.K., Wong S.C., « Identification of novel functional differences in monocyte subsets using proteomic and transcriptomic methods ». *J. Proteome Res.*, 2009, 8(8), 4028-38.

Autres publications

Buzoni-Gatel D., Kourilsky P., « An immunological Noah's Ark », *Med. Sci. (Paris)*, 2009, 25(3), 211.

Kourilsky P., *Le Temps de l'altruisme*, Ed. O. Jacob, octobre 2009.