



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

Chaire d'Immunologie Moléculaire

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. Quelques résultats d'immunologie systémique.**
- VIII. Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2007

Qu'est-ce que l'immunologie systémique.

Introduction

- I. Entre le zéro et l'infini.
- II. Déclinaison immunologique de la perspective modulaire de la biologie systémique.
- III. Le point de vue opérationnel.

Conclusion : Les spécificités de l'immunologie systémique.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

INTRODUCTION

- **Le système immunitaire est un système complexe. Pourtant, il a rarement été traité comme tel.**

Quelques tentatives précoces (orientées vers l'immunité adaptative) :

- **Parisi G. - A simple model for the immune network - PNAS U S A. 1990 Jan;87(1):429-33.**
- **Seiden PE, Celada F. A model for simulating cognate recognition and response in the immune system. J Theor Biol. 1992 Oct 7;158(3):329-57.**
- **Carter JH. The immune system as a model for pattern recognition and classification. J Am Med Inform Assoc. 2000 Jan-Feb;7(1):28-41.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Le réseau idiotypique :

- Pendergraft WF, et al. - Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. Nat Med. 2004 Jan;10(1):72-9. Epub 2003 Dec 7.
- Shoenfeld Y. The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies that bind antibodies. Nat Med. 2004 Jan;10(1):17-8.
- Whitbrook, A.M. (2005) An idiotypic immune network for mobile robot control [MSc dissertation], University of Nottingham. Available at: http://grumpy.cs.nott.ac.uk/~robots/wiki/index.php/Immune_System_Idiotypic_Network



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Qu'est-ce que l'immunologie systémique ?

I. ENTRE LE ZERO ET L'INFINI

A. Pantaleo G, Harari A. : Functional signatures in antiviral T-cell immunity for monitoring virus-associated diseases. Nat Rev Immunol. 2006 May;6(5):417-23.

- Le développement de signatures fonctionnelles est intimement lié aux progrès de la **standardisation** des mesures T, notamment celles concernant les cellules T.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

1. Les cellules T dans le suivi clinique :

- a. Problèmes techniques.**
- b. Problèmes conceptuels.**
- c. Avancées conceptuelles et techniques.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Analyse des réponses T anti-virales : 4 modèles d'infection

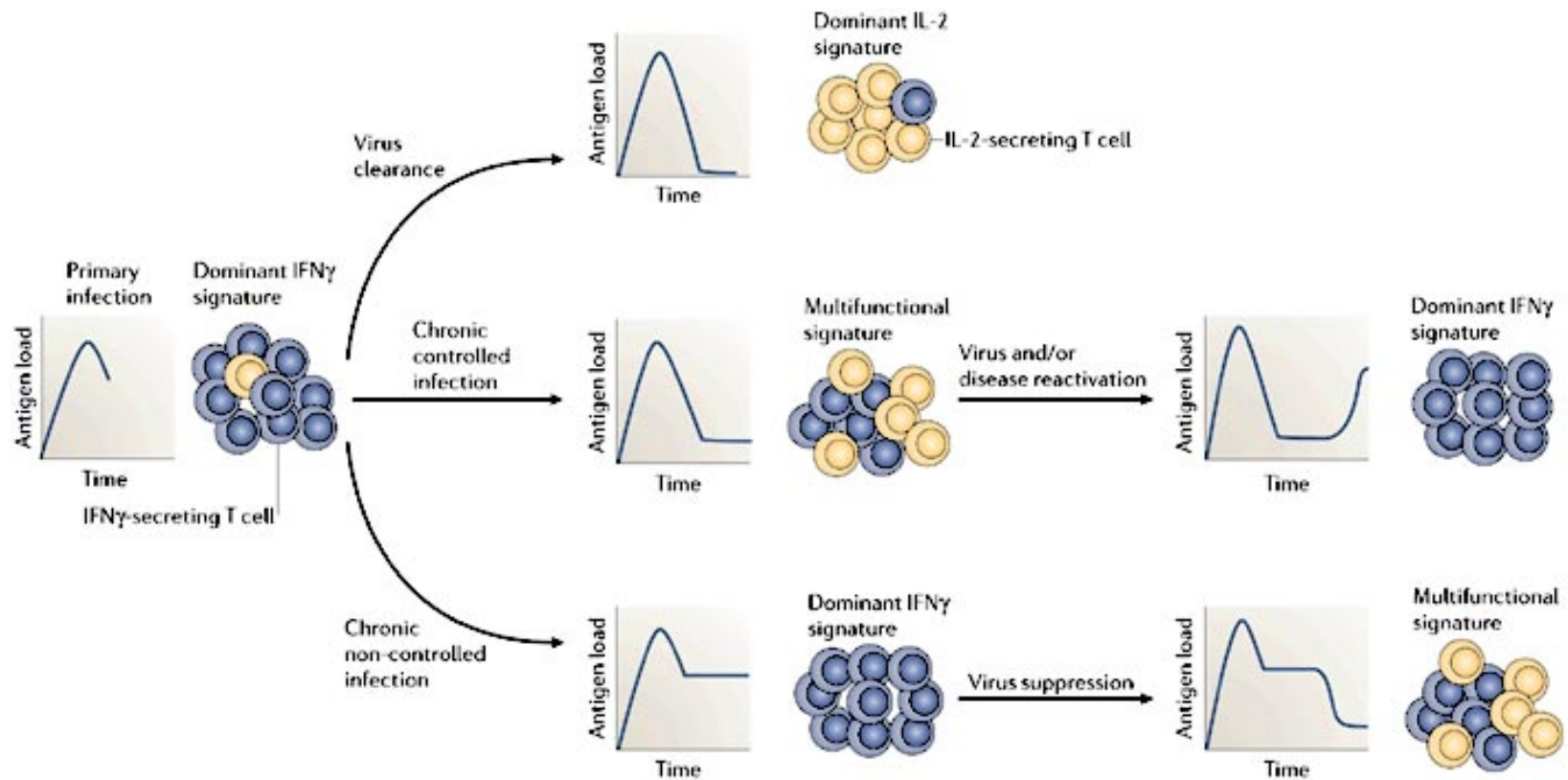
- a. Elimination de l'antigène.**
- b. Persistance de l'antigène à bas bruit.**
- c. Persistance de l'antigène à haut niveau.**
- d. Infection fulminante
ou ré-exposition à haut niveau.**

3. Marqueurs phénotypiques :

- Les tétramères MHC de classe I et II + peptide(s)**



4. L'état des « signatures » :



Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Kitano H, Oda K. Robustness trade-offs and host-microbial symbiosis in the immune system. Mol Syst Biol. 2006;2:2006.0022.

- Le système immunitaire fournit de la robustesse à l'organisme.

1. L'architecture globale des interactions moléculaires du système immunitaire et ses compromis intrinsèques.

- L'architecture en « nœud papillon » (bow-tie) comprend des procédés conservés et efficaces couplés à des inputs et outputs divers et redondants. « A nested bow-tie architecture », peut être reconnue à la fois dans les voies de signalisation intra-cellulaires et de communication inter-cellulaires.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- a. L'immunité innée médiée par les TLR.**

- b. L'immunité adaptative.**
 - **Les T CD4⁺ naïves sont au cœur du nœud papillon intercellulaire.**

 - **Pour la transduction du signal, l'architecture est centrée sur les complexes CMH-peptides et leur reconnaissance par les récepteurs des cellules T.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Les bactéries commensales comme partie intégrale du système de défense de l'hôte.

- a. Traditionnellement considérées comme « non-soi ».**
- b. Implications médicales.**
- c. Nécessité d'identifier la structure et la dynamique de la flore, qui constitue elle-même un réseau.**

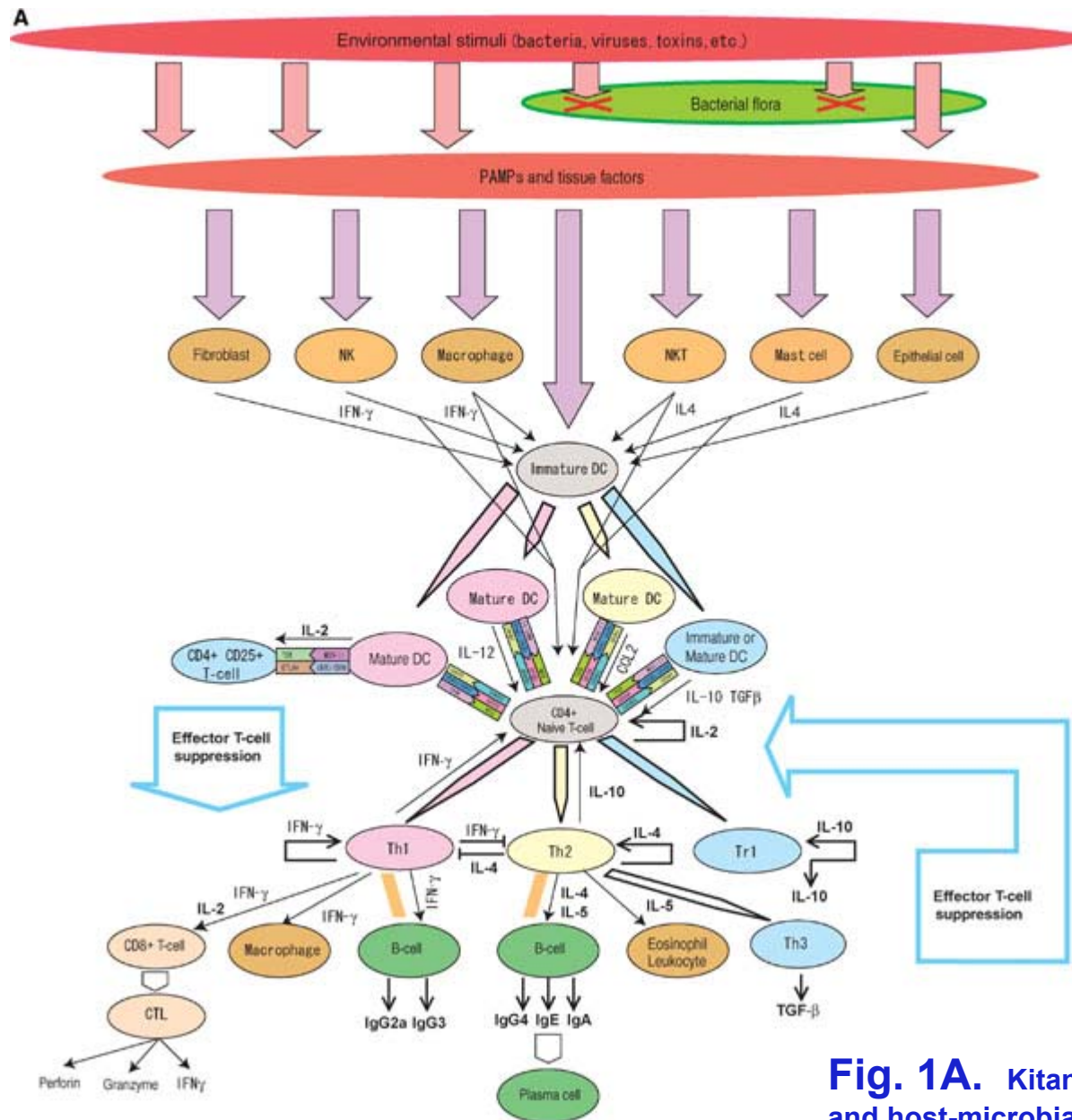


Fig. 1A. Kitano H, Oda K. Robustness trade-offs and host-microbial symbiosis in the immune system. *Mol Syst Biol.* 2006.

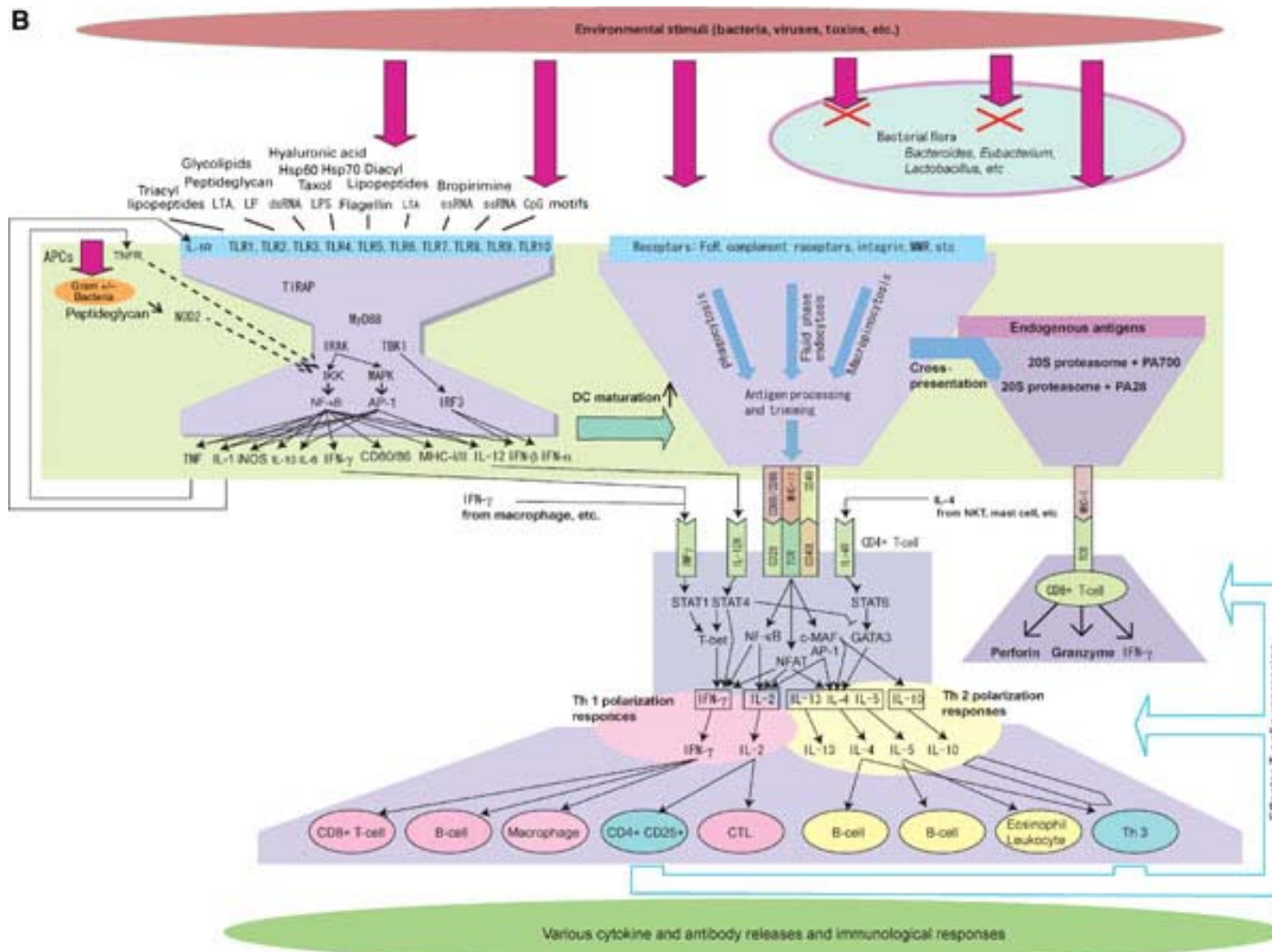
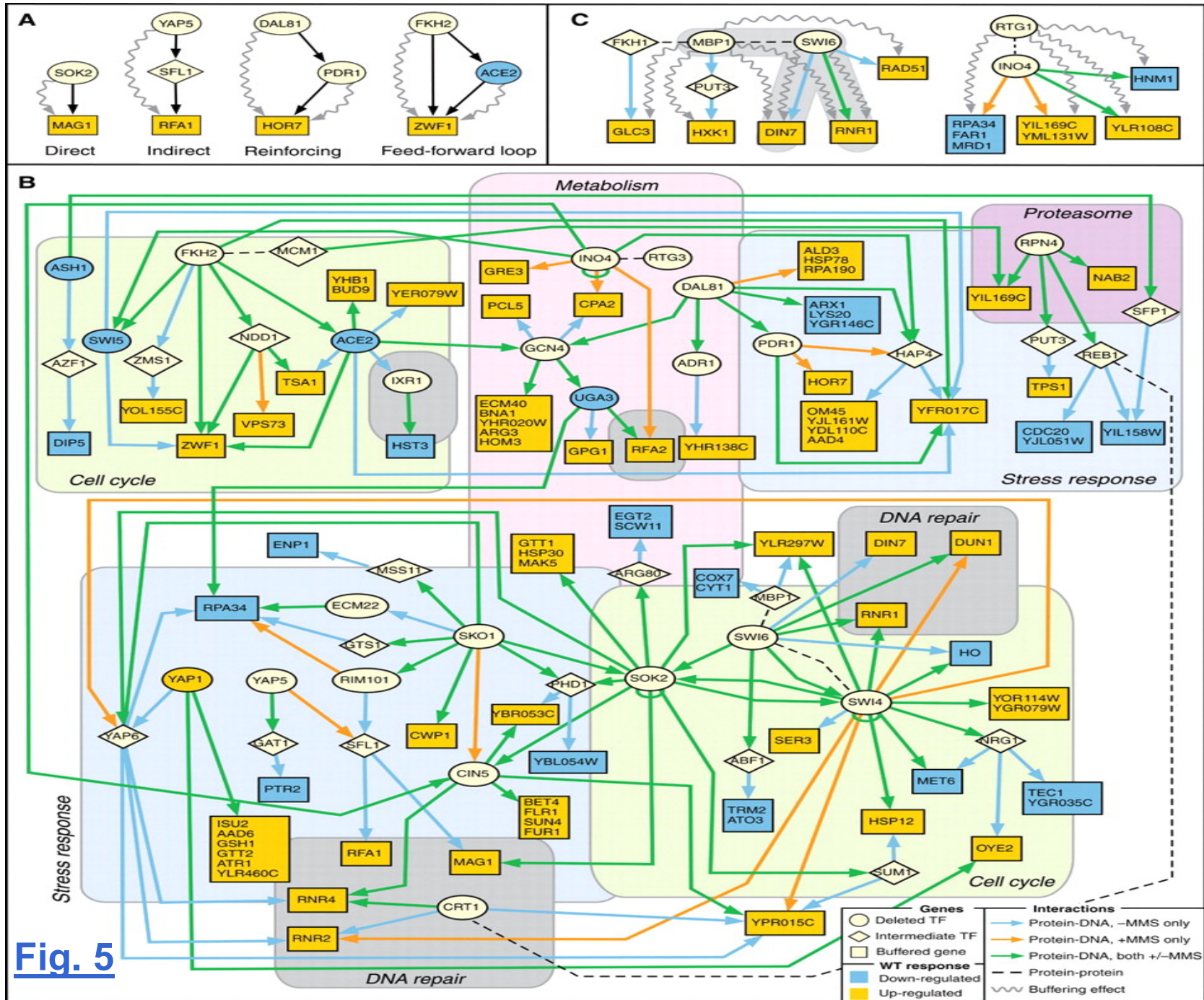


Fig. 1B. Kitano H, Oda K. Robustness trade-offs and host-microbial symbiosis in the immune system. *Mol Syst Biol.* 2006.





COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

II. UN NOMBRE CROISSANT D'APPROCHES ET DE PLAIDOYERS.

A. Les premières approches opérationnelles génétique et génomique.

- **Fahrer AM, et al. : A genomic view of immunology. Nature. 2001 Feb 15;409(6822):836-8.**
 - a. Prédiction des gènes « immuns » à partir des homologies de séquence et des protéines «immunologiques » à partir des profils d'expression.**
 - b. Mutations et polymorphismes aident à lier les gènes et les fonctions.**
 - **Chez la souris, par recombinaison homologue, ou par insertions rétrovirales au hasard (cellules ES mutées et étiquetées).**
 - **Mutations au hasard (utilisation de l' ethyl-nitroso-urée [ENU]).**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Des questionnements plus radicaux.

1. Little TJ, et al. : Invertebrate immunity and the limits of mechanistic immunology. Nat Immunol. 2005 Jul;6(7):651-4.

- **L'immunologie a quasiment ignoré 99% des systèmes immunitaires de la planète [i.e. notamment les invertébrés].**
- **Les systèmes immunitaires des invertébrés comprennent :**
 - **des réponses cellulaires ; des peptides antibactériens ; une cascade de phénoloxidases qui produisent la mélanine ; + NOS (nitric oxide synthetase), coagulation, inhibiteurs de serine - protéases.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

2. Benoist C, et al. A plaidoyer for “systems immunology”. Immunol Rev. 2006 Apr;210:229-34

- La complexité est découragée :

- Analyse sémantique de 28 articles récents dont 23 sont conformes au modèle « Facteur X \longleftrightarrow Facteur Y pour affecter mécanisme Z ».**
- Le format x < > y > z est inadéquat pour les approches systémiques.**
- Le label « descriptif » est mortel vs. la vérification d'une hypothèse posée à priori.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La complexité est découragée :**
 - **Intellectuellement inélégante.**
 - **Inconfortable, inquiétante, un peu vague.**
 - **Elle exige des représentations qui ne peuvent être capturées sur le papier. Apprendre de l'art ?**

- **Les recherches sur la complexité exigent des modes d'évaluation particuliers (publications, financements et contrats).**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Braga-Neto UM, Marques ET Jr. From functional genomics to functional immunomics: new challenges, old problems, big rewards. PLoS Comput Biol. 2006 Jul 28;2(7):e81.**
- **Parallèles entre banques de séquences de gènes et banques d'épitopes.**
- **L'accent est mis sur les technologies spécifiques (cf. Cours VI).**
- **La question de la modélisation.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

III. DECLINAISON DE LA PERSPECTIVE MODULAIRE DE LA BIOLOGIE SYSTEMIQUE

A. Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW. From molecular to modular cell biology. *Nature*. 1999 Dec 2;402(6761 Suppl):C47-52.

- La notion de fonction / de but différencie la biologie des autres sciences naturelles.

→ Quelle est la fonction du système immunitaire ? Lutter contre les agents infectieux ? Voirie ? Désordres internes ?



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

→ Quelles sont ses limites ?

Metz CN, Tracey KJ. : It takes nerve to dampen inflammation. Nat Immunol. 2005 Aug;6(8):756-7.

- **La stimulation du nerf vagal via le récepteur nicotinique $\alpha 7$ à l'acétylcholine peut influencer sur la fonction des macrophages. La signalisation passe, semble-t-il, par la voie Jak 2-Stat 3. Modèle de ileus postopératoire chez le rat.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Une fonction biologique discrète peut rarement être attribuée à une seule molécule. En général, elle résulte d'interactions entre des composants multiples.**

→ Ex. Cytokines.

- **Pour décrire les fonctions biologiques, on a besoin d'un vocabulaire qui recouvre des concepts tels que amplifications, adaptation, robustesse, isolation, correction d'erreur, détection de coïncidence.**

→ Le vocabulaire immunologique habituel n'inclut que quelques unes de ces notions (ex : détection de coïncidences et amplification, mais pas la robustesse).



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. La biologie cellulaire est-elle modulaire ?

- Un module fonctionnel est par définition séparable.

→ Peut-on définir des modules immunologiques séparables ?
De deux types : Intracellulaires ? Pluricellulaires ?

- La notion de module n'est utile que si le module met en jeu un nombre relativement limité d'éléments.

→ Le système immunitaire dans son entier n'est pas « le » module.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Les modules sont-ils réels ?

- **Reconstitution in vitro.**
- **Transplantation dans un autre type cellulaire (ou organisme)**
- **Création de modèles théoriques dont les prédictions sont vérifiables [reconstitution in silico].**

→ Au sein d'une cellule (ex : cellule dendritique).

→ Apprêtement des peptides pour CMH I et II.



- Plusieurs modules connectés peuvent constituer un « super-module » remplissant une fonction de niveau supérieur.

→ Les pathologies (maladies auto-immunes) concernent-elles les modules et / ou les super modules ou l'ensemble du système.

- Comment une cellule intègre-t-elle l'information ?
 - Somme des interactions binaires entre modules sensoriels.
 - Existe-t-il des modules intégrateurs (\equiv SNC qui intègrent l'information et résolvent les conflits ?).

Interactions binaires T-B

DC module intégrateur



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Les structures modulaires sont de nature à faciliter l'évolution. Le module lui-même peut être robuste, mais les changements de connexion peuvent altérer le fonctionnement de l'ensemble (i.e. la cellule). (Ex. des protéines \pm conservées).**

→ Evolution homme / souris.

→ Emboitements évolutifs (immunité innée et immunité adaptative).



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

C. Leçons tirées d'autres sciences :

- L'essence des **sciences computationnelles** réside dans la capacité d'engendrer des circuits qui modifient la forme de l'information selon un jeu de règles.

→ S'applique à l'immunologie.

- Inputs: mesures tirées de l'environnement.
- Outputs: signaux qui modulent les comportements.
- Règles: qui génèrent les réponses d'output à partir de l'environnement.

→ Inputs: environnement externe et milieu interne.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Certains principes de design biologique sont familiers aux ingénieurs.
- a. Les boucles de rétroaction positive → transitions rapides entre deux états stables d'un système.
- b. Les boucles de rétroaction négative → maintenir un paramètre de sortie (output) dans une fenêtre de variations étroite, même quand l'entrée fluctue beaucoup.
 - Intracellulaire.
 - Populations de cellules (Treg ?).

Q
U
I
D
I
M
M
U
N
O
L
O
G
I
E
?



- c. Les systèmes de détection de coïncidences requièrent 2 événements simultanés ou plus pour activer un output.**
 - (activation par deux signaux)

- d. Les amplificateurs accroissent le rapport signal sur bruit.**
 - (synapses immunologiques)

- e. Les circuits parallèles permettent de résister à certaines défaillances.**
 - (redondances, souris KO)



D. Les contraintes de l'évolution :

- Moins familière aux ingénieurs est la notion que les règles de fonctionnement d'un module sont inscrites de façon rigides dans ses éléments structuraux (protéines), mais produisent **des intermédiaires mal-ordonnés** (messy) qui sont **raffinés pour produire une solution unique**.
- Les modules d'aujourd'hui n'ont pas été construits à partir de zéro, mais par bricolage du préexistant. Ils n'ont aucune raison d'être optimaux du point de vue de leur fonction présente.
- Cette historicité est similaire à celle des objets fabriqués par l'homme.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **La survie des systèmes vivants implique que les paramètres critiques des modules essentiels sont robustes (i.e. insensibles à beaucoup de perturbations environnementales et génétiques).**

→ Quid de la robustesse en immunologie ?

- **Améliorer les méthodes de perturbation et d'analyse des processus dynamiques dans les cellules et les organismes.**

→ Perturbations (immunisations)



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Améliorer les méthodes de reconstitution des modules. Une approche est celle de la biologie synthétique.**

→ Quid de l'immunologie synthétique? Reconstitution des organes lymphoïdes.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Travailler sur une meilleure intégration des données expérimentales dans des modèles et des cadres conceptuels.**

→ Nécessité des modèles. Mais lesquels ?

- **La prochaine génération d'étudiants et de chercheurs devrait apprendre à se mouvoir dans les circuits logiques, les oscillateurs, etc. tout autant que dans les gènes et les molécules.**

→ L'enseignement de l'immunologie devrait évoluer.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

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

- **Déduction à partir du transcriptome (ARN codants et micro-ARNs).**

✓ **Modules, signatures, et réseaux**

- **Pour un état donné de différenciation et d'activation, il existe un réseau complexe d'interactions régulatrices.**

- **Les méta-analyses créent de nouveaux objets virtuels : modules, signatures, réseaux..**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

1. Modules

- **Le module est défini comme un groupe de gènes qui forment une unité régulatrice. Cette définition est intrinsèque aux données d'expression et générée sans a priori biologique par les algorithmes. La signification biologique est inférée de la composition du module.**

2. Signatures

- **Complémentaires des modules : on part d'une situation à laquelle on attribue un sens ou une logique biologique et on compare à un « standard ». Les signatures sont des objets complexes et fluides dont les frontières dépendent d'éléments non permanents qui guident leur définition. Elles se chevauchent considérablement et sont quantitatives, plus que binaires.**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

3. Réseaux :

- Le niveau le plus élevé d'intégration

a) Réseaux de co-expression : Les modules sont des maxima d'intensité locale dans l'espace du réseau.

b) Réseaux de régulation :

- **Chaque gène est lié aux gènes qu'il contrôle ou par lesquels il est contrôlé.**
- **Il existe des outils mathématiques / computationnels variés pour traiter ce type d'interactions :**
 - « Pattern recognition ».
 - Dynamique des systèmes.
 - Réseau Bayésiens.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **Grâce à divers outils, on peut essayer de faire de l'ingénierie reverse de la structure du réseau pour prédire les relations de régulateur à régulé.**
- **Ces approches requièrent de très grands ensembles de données.**
- **Basso K, et al. : Reverse engineering of regulatory networks in human B cells. Nat Genet. 2005 Apr;37(4):382-90.**
- **Luca Cardelli : Can a Systems Biologist Fix a Tamagotchi? 2007 Position Paper for the Gilles Kahn Colloquium, Paris, January 12, 2007.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

CONCLUSION : LES SPECIFICITES DE L'IMMUNOLOGIE SYSTEMIQUE.

- L'ambigüité de l'analyse et du questionnement, par ailleurs fort bien fondés, de Hartwell et al., provient de l'absence de distinction claire entre la cellule et l'organisme.
- Aujourd'hui, la plus grande part de la biologie systémique est dirigée vers **l'étude de la cellule**, ou d'un ensemble assez peu hétérogène de cellules (ex. tumeurs), mais pas vers l'organisme.
- Cette biologie intra-cellulaire systémique a son pendant : **l'immunologie intra-cellulaire systémique**.
- Cette perspective n'épuise évidemment ni la biologie systémique, ni l'immunologie systémique.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- De plus, l'immunologie possède, par rapport à la plupart des autres systèmes corporels, y compris le système nerveux, 2 caractéristiques :
 - Un taux de production, d'expansion et de mort cellulaires très élevé.
 - Une architecture largement «liquide » où la mobilité et la localisation des cellules jouent un rôle majeur.
- De ce fait, les questions dynamiques sont capitales et particulières.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

- Une autre particularité de l'immunologie est **l'invention évolutive des gènes et protéines composites**, qui génèrent une diversité de structures et de reconnaissances considérable (anticorps, récepteur T, complexes CMH-peptides).
- Parce que les règles qui gouvernent la génération de la diversité et les reconnaissances sont largement connues, cette diversité n'est plus un handicap. Toutefois, elle requiert, pour être gérée et exploitée, ses propres instruments et bases de données.
- La question de la **modularité** est essentielle. Elle doit être pensée en fonction des caractéristiques structurelles et dynamiques de l'immunologie.



IL FAUT DONC DISTINGUER PLUSIEURS « NIVEAUX » DANS L'IMMUNOLOGIE SYSTEMIQUE

A. L'immunologie systémique concernant des types cellulaires bien identifiés, dans divers états (immature, mûr, activé, etc.).

- **de l'immunité innée :**
 - . **Macrophages, monocytes, etc.**

- **de l'immunité adaptative :**
 - . **Cellules T, cellules B.**

- **Emergeant à l'ensemble :**
 - . **Cellules dendritiques,**
 - . **Cellules NK, NKT, etc.**

Exemple de résultats attendus : des réseaux, circuits et interactomes.

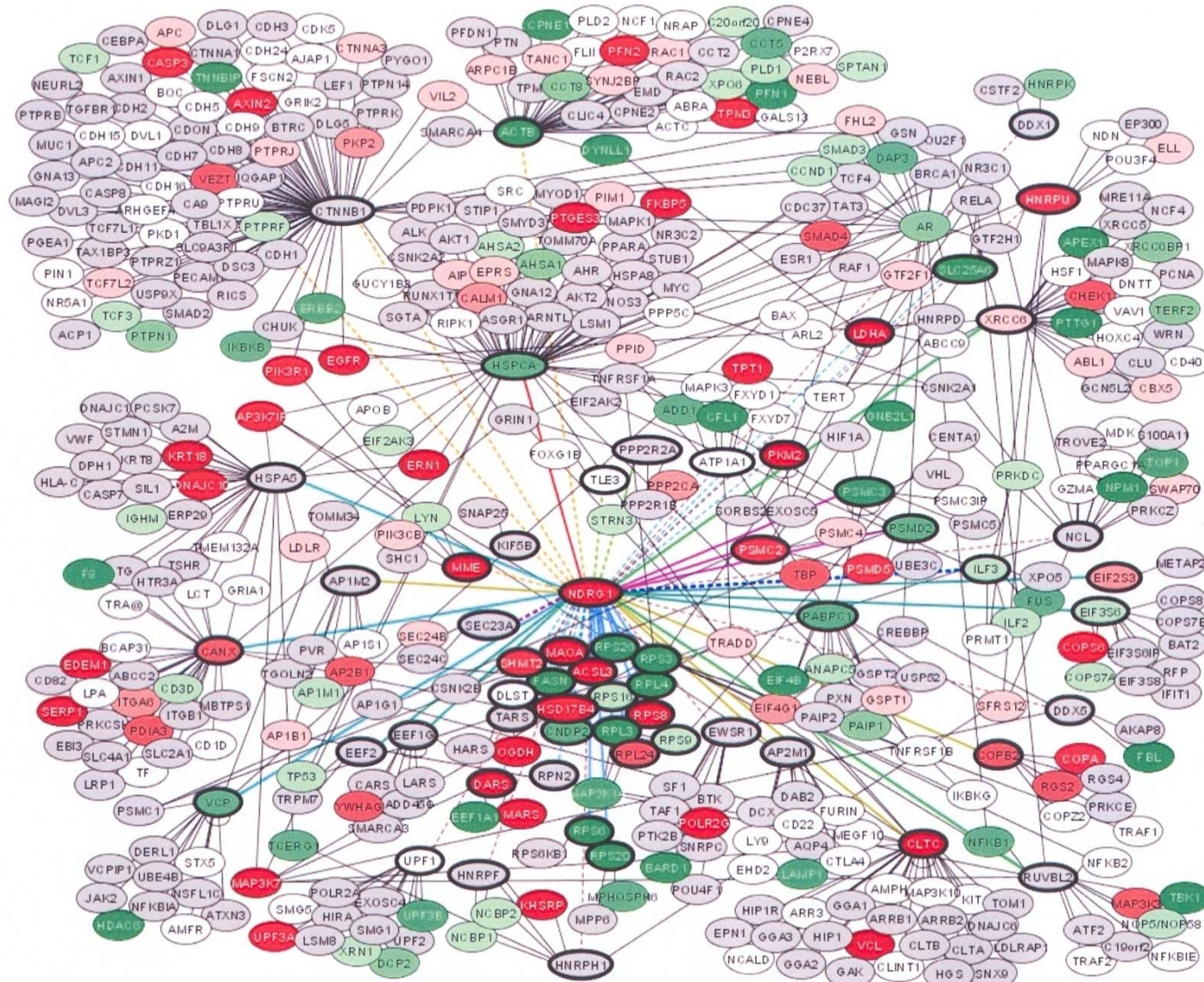


FIG 1 Tu LC, et al. Proteomics analysis of the interactome of N-myc downstream regulated gene 1 and its interactions with the androgen response program in prostate cancer cells. *Mol Cell Proteomics*. 2007 43



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

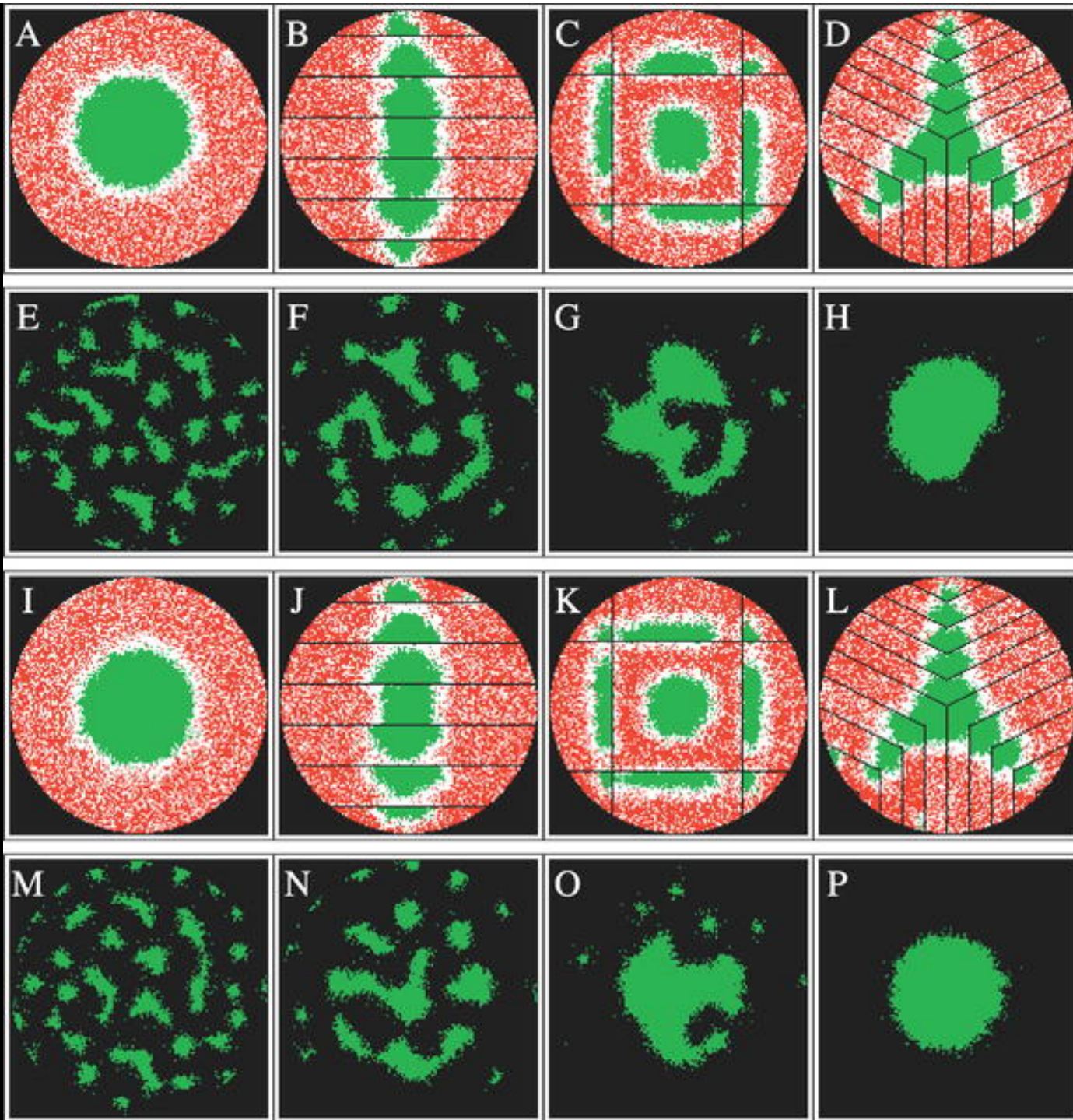
Chaire d'Immunologie Moléculaire

B. Des modules mettant en jeu plusieurs types cellulaires et leurs interactions.

- **Interaction cellules dendritiques – cellules T.**
- **Interaction cellules T – cellules B.**
- **A divers niveaux de résolution.**

Ex.: Les synapses immunologiques ; les dialogues entre molécules de surface & circuits de signalisation associés.

cf. FIG 2 : Figge, M.T., Meyer-Hermann, M. – Geometrically Repatterned Immunological Synapses Uncover Formation Mechanisms





COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

C. Des superstructures disséminées ou organisées.

- **Au sein des organes non lymphoïdes.**
Ex. : Plaques de Peyer. IEL, poumons.
- **Au sein des organes lymphoïdes.**
Ex. : ganglions, rate....



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

D. Les questions liées à l'ensemble des circulations.

- Sanguine.
- Lymphoïde.
- Transit dans les organes périphériques.

Ex. :

- Répertoires des cellules T, B, NK, NKT.
- Champs de cytokines et de chemokines
- Question des « signatures » dans le sang.



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

E. Les questions liées à l'ensemble du système.

F. Les pathologies.

- **Spécifiques de types cellulaires, d'organes :**

Ex. : Macrophages infiltrant des tumeurs lymphomes T, B...

- **Réputées systémiques :**

Ex. : Lupus, etc...



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. Quelques résultats d'immunologie systémique.**
- VIII. Enjeux et avenir de l'immunologie systémique.**