



# ACTUALITÉS

Société Française d'Immunologie

**E**DITORIAL

## SERRONS NOS DISCIPLINES

Par Alain Bernard, Président de la SFI

### SOMMAIRE

#### EDITORIAL

Serrons nos disciplines ..... p. 1

#### HISTOIRE DE L'IMMUNOLOGIE

Les anticorps monoclonaux ..... p. 2-4

#### BREVES

Implication des Interférons de type I dans la production d'IL-12 par les cellules dendritiques ..... p. 4-5

Les cellules B CD5<sup>+</sup> régulent l'activité des cellules dendritiques dans la polarisation TH1/TH2 dans la réponse T CD4<sup>+</sup> au cours de la période néonatale ..... p. 6-7

Des glucanes cycliques en tant que facteurs de virulence bactériens ciblant les radeaux lipidiques des endosomes ..... p. 8

Mise en évidence dans le tissu adipeux humain de cellules souches mésenchymateuses immuno-tolérées après transplantation chez la souris mdx ..... p. 9-10

#### SFI

Congrès SFI-CFCD 2005 ..... p. 10-11

1<sup>er</sup> Cours Méditerranéen Supérieur d'Immunologie ..... p. 12



ais pourquoi donc payons nous chaque année notre cotisation à la SFI ?

OK, vous allez tout de suite penser que notre excellent trésorier, Antoine Toubert, va exprimer des soucis, que le Président va en profiter pour vous vanter les actions de son Conseil d'Administration, les multiples dossiers que nous traitons et qui sont parfois – souvent ! – couronnés de succès (reprise des cours de la SFI à Carry-le-Rouet sous la férule de Michel Fougereau, création des cours supérieurs d'immunologie méditerranéens dès cet été conjointement avec la Société Tunisienne sous le charme déterminé de Fathia Chouaïb, reprise du club des cytokines par un trio plein d'allant (...)) ... pour ne citer que ceux-là.

D'accord, mais ce n'est pas la bonne réponse !

Non, à vrai dire, si chaque année nous payons notre cotisation, c'est parce que nous aimons l'immunologie. Tout simplement, et cela, quelque soit la manière dont nous la pratiquons. Mais ce n'est pas une particularité des immunologistes me direz vous, chacun est attaché à sa discipline ! Précisément, et c'est là où je voulais en venir. Ce qui nous attache, dans notre passion de pratiquer la médecine et/ou la biologie, ce sont nos disciplines. Sans doute parce que c'est dans ce champ que nous pouvons être au mieux efficace, que cet angle sous lequel nous abordons la nature en est une harmonique et obéit à un ensemble de règles qu'elle nous dicte ainsi et dans lequel nous pouvons dialoguer efficacement avec elle. Plus intimement qu'avec les autres biologistes, nous pouvons ainsi dialoguer avec nos condisciples. Sans doute, dirait Freud, le double sens du mot "discipline" n'est-il pas fortuit : immunologistes, nous partageons la même rigueur, les mêmes "règlements" et le même intime langage. Evidemment, nous reconnaissons l'approche disciplinaire comme une nécessité profonde, et également que les approches transdisciplinaires ne peuvent que reposer sur les piliers de nos disciplines.

Pour le pouvoir politique (au sens large du terme), il peut être tentant de s'affranchir des disciplines, de les dénier en raison même des contraintes qu'elles imposent ; allez, le grand mot est lâché : elles sont anti-économiques et moi, Monsieur, Madame, j'ai un hôpital à faire tourner, un budget de recherche, bien maigre, à optimiser dans votre intérêt (tiens, des collègues du CNRS viennent de nous indiquer que le mot même d'immunologie, avait disparu des champs d'action de l'établissement, à peine remplacé par une curieuse périphrase).

N'est-ce pas l'oie qui se plaint du vent ?

Mais nous (cela t'inclut, condisciple lecteur) qui trouvons nécessaire d'agir au sein d'une société disciplinaire, nous savons que les progrès et les rigueurs de la pratique, qu'il s'agisse de chercher ou de soigner nos patients, ne pourront surgir que par elles. Rendons hommage à la Haute Autorité de Santé et à son patron hématologiste qui l'on parfaitement compris, en confiant la Formation Médicale Continue et l'évaluation des pratiques professionnelles à nos sociétés. A la SFI, nous saisissons cette formidable occasion : ce sera notre tâche principale en 2005-2006.

Quant aux oies, expliquons leur avec force que si elles persistent, elles finiront leur trajectoire par terre.

Pour adhérer,  
contactez-nous :

[www.sfi-immunologie.com.fr](http://www.sfi-immunologie.com.fr)

Société Française d'Immunologie

28, rue du Dr Roux

75724 Paris Cedex 15

Téléphone : 01 45 68 81 64

01 45 66 85 97

Télécopie : 01 45 67 46 98

E-mail : [sgouel@pasteur.fr](mailto:sgouel@pasteur.fr)

Cet article, qui inaugure la nouvelle rubrique "Histoire de l'Immunologie", commémore la découverte de la technologie des anticorps monoclonaux, il y a exactement trente ans, par Georges Köhler et Cesar Milstein ce qui leur a valu l'obtention du Prix Nobel de Médecine en 1984.

Le texte présenté ici est un extrait de l'article dont la version intégrale se trouve sur le site de la SFI, sous la rubrique "Actualités".

## LES ANTICORPS MONOCLONAUX : DE LA RECHERCHE À L'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

**Jean-Luc Teillaud**

Unité INSERM 255,  
Université René Descartes-Paris V,  
Université Pierre et Marie Curie-Paris VI,  
Centre de Recherches Biomédicales des  
Cordeliers, Paris, France

jean-luc.teillaud@u255.bhdc.jussieu.fr

### Un peu d'Histoire : de la génétique cellulaire aux hybridomes

Les bases théoriques et expérimentales de la fabrication des anticorps monoclonaux proviennent de deux courants de la recherche : celui de la génétique, qui a apporté les bases conceptuelles et technologiques permettant la fabrication des hybridomes ; celui de l'immunologie, qui a tenté d'analyser la nature et la structure des anticorps produits par les lymphocytes B. Les premières cellules hybrides ont été obtenues en 1960 par Georges Barski et ses collaborateurs à Villejuif. Ces généticiens ont croisé des cellules provenant d'espèces différentes pour former des cellules "hybrides". De tels hybrides sont des cellules ayant une grande instabilité chromosomique ce qui conduit à la perte d'une partie de leur matériel génétique : on peut alors ainsi corrélérer des pertes de fonctions ou la perte de l'expression de certaines molécules à la perte de certains chromosomes. Au cours des années 60, il est devenu évident que pour pouvoir utiliser pleinement cette technique d'hybridation cellulaire, il fallait aussi disposer de techniques de sélection permettant de récupérer uniquement les cellules hybrides tout en se débarrassant des cellules parentales non hybridées. En 1964, John Littlefield a mis au point des cellules ayant des déficiences enzymatiques précises mais pouvant se multiplier dans un milieu de culture normal malgré ces déficiences. Par contre, en présence de

certaines drogues, ces cellules meurent du fait des déficiences enzymatiques alors que des cellules hybrides dérivées de ces cellules ont par complémentation génique toute la machinerie enzymatique pour résister à ces drogues.

Munis de ces outils techniques que sont la fusion cellulaire et la sélection des cellules hybrides, les immunologistes ont, dans les années 70, essayé d'élucider la structure fine des anticorps ainsi que les règles gouvernant leur expression et l'association des chaînes lourdes et légères. Ils ont alors cherché à créer des cellules hybrides permettant d'analyser l'expression et l'assemblage de ces chaînes, en utilisant tout d'abord des cellules tumorales B, dérivées de myélome de souris, ayant la propriété de pousser *in vitro* en culture de façon indéfinie. Ces cellules, utiles pour élucider la structure des anticorps, ne sont pas d'un grand intérêt diagnostique et clinique puisque les anticorps produits n'ont pas de spécificité pré-définie. C'est en 1975 que César Milstein et Georges Köhler (1) ont appliqué la technique de fusion cellulaire et de sélection des cellules hybrides aux lymphocytes B : la fusion de lymphocytes B normaux provenant d'une souris immunisée avec des globules rouges de mouton avec des cellules de myélome leur a permis d'obtenir des cellules hybrides produisant un anticorps monoclonal dirigé contre les globules rouges de mouton.

De telles cellules hybrides héritent en effet de deux propriétés: elles se multiplient



indéfiniment, comme les cellules de myélome, en donnant naissance à des populations de cellules filles identiques entre elles ; elles fabriquent les anticorps que les lymphocytes B provenant de la souris fabriquaient. Chaque clone de cellules filles produit le même anticorps qui est dit monoclonal. Les avantages d'un tel anticorps par rapport aux anticorps trouvés dans un sérum sont importants : les hybridomes sont gardés pendant des années en culture *in vitro* sans modification de l'anticorps qu'ils produisent; de plus, ces cellules peuvent être congelées. On dispose donc d'une source illimitée de cellules produisant en théorie toujours le même anticorps ayant la même affinité et les mêmes propriétés physico-chimiques, du moins si l'on fait abstraction des problèmes de stabilité des lignées d'hybridomes que l'on peut parfois cependant rencontrer. Enfin, on peut assez facilement isoler l'ADNc codant les chaînes lourdes et légères de cet anticorps monoclonal à des fins d'ingénierie moléculaire.

### Utilisation thérapeutique d'anticorps monoclonaux : un succès lent à venir mais désormais réel

Très rapidement après la publication de l'article de César Milstein et de Georges Köhler, de nombreux anticorps monoclonaux ont été générés tant à des fins de recherche fondamentale que diagnostique et thérapeutique. Les anticorps monoclonaux ont permis de mettre en évidence de nouvelles molécules, rendant ainsi notamment possible la définition de sous-populations cellulaires, ainsi que celle d'antigènes de différenciation fortement exprimés sur des cellules tumorales. De même, dans le domaine de la bactériologie et de la virologie, les anticorps monoclonaux ont permis d'améliorer et d'affiner des diagnostics. Des anticorps monoclonaux ayant des propriétés catalytiques analogues aux enzymes (désignés pour cette raison sous le nom d'"abzymes") ont été générés

par immunisation, notamment avec des haptènes mimant les états de transition de substrats, très instables.

Les anticorps monoclonaux ont largement démontré leur utilité pour la recherche et le diagnostic dans un très grand nombre de situations qu'il serait fastidieux d'énumérer. Cependant, leur utilisation thérapeutique s'est trouvée ralentie du fait des nombreux problèmes décrits ci-dessus. Ce n'est que récemment que l'introduction de la nouvelle génération d'anticorps a permis d'entrevoir un potentiel clinique considérable touchant à différents domaines de la médecine : oncologie, cardio-vasculaire, rhumatologie, dermatologie... Ce renouveau important des anticorps monoclonaux à usage



Georges Köhler



Cesar Milstein

thérapeutique est non seulement lié aux stratégies d'ingénierie d'anticorps mieux adaptées qui sont décrites ci-dessus, mais également à une meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de pathologies où une intervention thérapeutique à l'aide d'anticorps pouvait être envisagée, et à une meilleure définition de molécules cibles.

L'utilisation des anticorps monoclonaux *in vivo* s'effectue notamment à des fins d'imagerie médicale. De nombreux groupes de recherche travaillent à l'amélioration de la radio-localisation de cellules tumorales par utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes de différenciation fortement exprimés sur ces cellules tumorales ; ces anticorps monoclonaux sont couplés à des

marqueurs radioactifs tels que l'iode 131, l'iode 125, le technetium 99 et l'indium 111. Ce champ d'investigation clinique permettra probablement le développement d'approches radio-immunothérapeutiques. Le couplage à un radio-élément présente un avantage important, puisque l'action des rayonnements s'exerce à distance : même si la totalité des cellules d'une tumeur n'a pas été recouverte d'anticorps, l'ensemble des cellules tumorales va quand même subir l'action de ce rayonnement et est donc potentiellement susceptible d'être détruit.

De nombreux essais d'immunothérapie ont été ou sont effectués avec des anticorps monoclonaux de souris, chimérisés, humanisés ou humains 14. Il existe plusieurs approches dans ces essais. La plus simple consiste à injecter à des malades des anticorps monoclonaux "nus" ("naked") dirigés contre la cible, qui peut par exemple être un antigène associé à une tumeur ou un récepteur de facteurs de croissance éventuellement impliqué dans la pathologie tumorale. Afin de rendre les anticorps anti-antigènes associés aux tumeurs plus efficaces, des techniques de couplage des

anticorps à des toxines, ou à des drogues utilisées pour la chimiothérapie, telles que le méthotrexate ou la doxorubicine, ont été développées. Une autre approche visant à renforcer les propriétés effectrices des anticorps monoclonaux consiste à les transformer, par voie chimique ou par génie génétique, en anticorps bi-spécifiques, ce qui permet un pontage entre des cellules tueuses du système immunitaire de l'hôte et les cellules tumorales et provoque une potentialisation importante, au moins *in vitro*, de la cytotoxicité anti-tumorale.

L'anticorps OKT3 (anti-CD3) a été le premier anticorps monoclonal (de souris) à recevoir une autorisation d'utilisation clinique, dans la prévention du rejet aigu de



greffes rénales. Il a été rejoint par d'autres nombreux anticorps (18 anticorps étaient sur le marché début 2005), qui ont désormais trouvé leur place dans le champ clinique. L'anticorps 4D5 (Herceptin®, également appelé Trastuzumab), humanisé, dirigé contre la protéine p185HER2 souvent surexprimée dans les tumeurs du sein, est proposé dans le traitement des cancers du sein métastatiques ; le Rituximab, un anticorps monoclonal chimérisé (Rituxan™, appelé en Europe MabThera®), dirigé contre la molécule CD20, est employé avec succès dans les lymphomes non Hodgkiniens folliculaire.

D'autres approches d'utilisation d'anticorps monoclonaux sont aujourd'hui activement explorées. Des fragments d'anticorps (anti-virus, anti-oncogènes, anti-enzymes) ont été exprimés dans des cellules tumorales, dans des cellules infectées par des virus (y compris des cellules de plantes), pour bloquer ou moduler les fonctions de protéines intracellulaires ("Intrabodies"). À tout cela s'ajoutent des études intensives sur la stabilité et le repliement des anticorps recombinants, qu'ils soient sous forme monomérique, bi-spécifique, voire multimérique. Les recherches portent aussi sur l'optimisation des propriétés effectrices des régions Fc (par mutation ponctuelle et par modification du profil de glycosylation), le criblage de banques d'anticorps ou d'antigènes par des systèmes de type double-hybride dans la levure, ainsi que sur la production en masse d'anticorps thérapeutiques par des plantes transgéniques (maïs) ou dans le lait d'animaux transgéniques (lapins, chèvres et vaches). Enfin, des systèmes de criblage à haut débit sont actuellement développés : de tels systèmes permettent d'isoler rapidement des anticorps contre des protéines inconnues exprimées à partir d'ADN issus directement de la génomique ; ces anticorps vont constituer sans nul doute des outils majeurs pour mieux connaître ces nouvelles protéines.

## Conclusion

L'apparition des anticorps monoclonaux a conduit à un énorme bouleversement du potentiel diagnostique et clinique des anticorps. Malgré les nombreux problèmes que leurs utilisations soulèvent, les anticorps monoclonaux ont permis, en l'espace de deux décades, de considérables progrès dans le domaine de la recherche fondamentale et, plus récemment, ont conduit à des bénéfices thérapeutiques importants, notamment dans le domaine de l'oncologie et de l'inflammation. La manipulation *in vitro* de ces anticorps, notamment par les techniques de génie génétique, est en train de donner naissance à des réactifs de seconde génération qui devraient permettre d'utiliser encore plus efficacement ces réactifs tant dans le champ diagnostique que thérapeutique.

## RÉFÉRENCE

1. Kohler G. & Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, 256, 495-497.



# IMPLICATION DES INTERFÉRONS DE TYPE I DANS LA PRODUCTION D'IL-12 PAR LES CELLULES DENDRITIQUES

**G. Gautier, P. Garrone, C. Caux**

INSERM U590/Centre Léon Bérard, Lyon

cauxc@lyon.fnclcc.fr  
gregoryg@baylorhealth.edu



**D**'origine hématopoïétique, la cellule dendritique (DC "dendritic cell") est une cellule présentatrice d'antigène considérée aujourd'hui comme formant un pont entre l'immunité innée et adaptative (1). Suite à l'invasion par un pathogène, la DC immature circulante ou résidente, va capturer l'antigène et migrer *via* la lymphe jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires où elle va activer les lymphocytes T naïfs et déclencher la réponse adaptative.

Pour assurer leur fonction de sentinelles, les DC expriment des récepteurs reconnaissant des motifs moléculaires appelés PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) conservés entre différentes classes de pathogènes (2). Parmi ceux-ci, les récepteurs de la famille Toll (TLR pour "Toll-Like Receptor") sont des protéines de type I caractérisées par un domaine N-terminal composé de répétitions de motifs riches en leucine (LRR pour "leucine rich repeat") disposés en tandem et impliqués dans la reconnaissance des PAMPs et par un domaine intracytoplasmique nommé TIR (Toll/IL-1 receptor) homologue à celui du récepteur à l'IL-1 et assurant la transduction du signal (3). Au moins 11 TLR ont été décrits chez les mammifères dont 10 chez l'homme. Une première diversité de la réponse biologique induite par l'activation des TLR découle de leur profil d'expression différent selon le type cellulaire. Ainsi, chez l'homme, les DC myéloïdes (mDC) expriment principalement les TLR1, 2, 3, 4, 6, 8 et produisent de l'interleukine-12 (IL-12) suite à leur activation, tandis que les DC plasmacytoïdes (pDC) expriment les TLR7, 9 et 10 et produisent majoritairement l'interféron de type I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) en réponse à une infection virale. La localisation sub-cellulaire des TLR est aussi différente en fonction du ligand reconnu. Les TLR1, 2, 4, 5, 6 et 11 qui reconnaissent principalement des composants de la paroi des pathogènes (lipopolysaccharides, lipopeptides, protéines) sont exprimés à la membrane plasmique des cellules, alors que les TLR3, 7, 8 et 9 qui reconnaissent des séquences nucléotidiques particulières de virus et bactéries (ARN simple ou

double brin, ADN hypométhylé contenant des motifs CpG) sont localisés dans des compartiments intracellulaires (endosomes) permettant la détection des pathogènes internalisés. Enfin, la stimulation des TLR entraîne le recrutement de différentes molécules adaptatrices au niveau du domaine TIR conduisant à un programme d'activation cellulaire sélectif du TLR activé. Deux grandes voies de transduction indépendantes mais complémentaires sont classiquement décrites : (a) la voie activant le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B) suite au recrutement de la protéine adaptatrice MyD88 (myéloïde differentiation factor 88) après activation des TLR2, 4, 7, 8 et 9, ou du recrutement de la protéine adaptatrice TRIF-TICAM (TIR domain-containing adaptor inducing IFN- $\beta$ ) après activation du TLR3, conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et l'IL-12 et (b) l'activation du facteur IRF3 (IFN regulatory factor 3) par le recrutement de la protéine TRIF-TICAM suite à l'activation des TLR3 ou 4 conduisant à la production d'IFNs de type I et à l'expression des gènes régulés par les IFNs de type I telles que les molécules impliquées dans les réponses antivirales (3-5).

Initialement identifiés comme agents antiviraux bloquant la réplication virale et régulant la survie cellulaire en activant les mécanismes de résistance innée (6), les IFNs de type I, comme l'IFN- $\gamma$  ont un rôle important dans l'orientation des réponses immunitaires adaptatives et sont également produits suite à une stimulation bactérienne. Différentes études ont mis en évidence l'importance d'un feed-back positif d'IFN de type I dans les réponses antivirales induites par certains TLR (5-7).

L'étude de Gautier et Coll. montre que l'activation simultanée des TLR3 par poly:C ou TLR4 par LPS avec les TLR7/8 par le composé R848/Resiquimod entre en synergie pour induire la sécrétion de taux importants d'IL-12p70 par les DC myéloïdes chez l'homme (*via* TLR8) et la souris (*via* TLR7) (8). En utilisant des DC différenciées *in vitro* à partir de moelle

osseuse de souris déficientes pour le récepteur des IFN de type I (IFNAR-/-) ou pour le facteur de transcription STAT1 (signal transducer and activator of transcription) impliqué dans la voie de signalisation des IFNs, ou en utilisant chez l'homme des anticorps neutralisants le récepteur des IFNs de type I, les auteurs montrent qu'une boucle autocrine/paracrine d'IFN de type I est aussi nécessaire pour induire la production d'IL-12p70 *via* la régulation de la synthèse d'IL-12p35 (8).

La forme biologiquement active de l'IL-12 est l'hétérodimère IL-12p70 composé de l'association des chaînes p35 et p40, Secrétée majoritairement par les mDC chez l'homme, l'IL-12 augmente l'activité cytolytique, la prolifération et la production d'IFN- $\gamma$  par les cellules NK et est un puissant inducteur de la réponse de type Th1 (9). La production initiale d'IL-12 est rapide et est indépendante de la production d'IFN- $\gamma$  et des cellules T alors que la production plus tardive est fortement amplifiée par la sécrétion d'IFN- $\gamma$  et l'activation *via* le CD40. Des études précédentes ont montré un effet négatif des IFNs de type I dans la production d'IL-12 mais dans des modèles où la concentration et/ou la durée d'exposition aux IFNs de type I est supérieure à celle utilisée dans cette étude (10-11). Gautier et Coll. propose qu'une rapide et relativement faible production d'IFN de type I initie et amplifie une première vague de synthèse d'IL-12p70 par les DC qui induira ensuite une boucle d'amplification par l'IFN- $\gamma$  produit des cellules NK ou les cellules T activées (8).

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la coopération entre les différents TLR pour l'amplification de la production d'IFNs de type I et d'IL-12p70 pourraient être expliqués en partie par l'activation de facteurs IRFs différents selon les TLR concernés. L'importance des facteurs IRF-1 et NF- $\kappa$ B a déjà été démontré pour la production d'IL-12 p35 (12). Mais le facteur IRF-1 est un élément important mais pas suffisant pour induire l'expression





d'IL-12p70. En effet, l'activation du TLR-2 induit une augmentation de l'expression de ce facteur sans pour autant induire celle de l'IL-12p70 (8). Liu et al. ont montré que les facteurs IRF-8 et IRF-1 entraînent en synergie pour l'activation du promoteur de l'IL-12p35 (13). De plus plusieurs études récentes ont montré que l'activation de TLR7 et probablement TLR9 induit la formation d'un complexe avec MYD88, TRAF6 et IRF7 provoquant la production d'interféron de type I suite à l'activation d'IRF7 (14-17). De façon importante, Gautier et Coll. montre l'induction sélective de l'expression des IRF-7 et -8 suite à l'activation par les TLR-3 et -4. IRF7 et -8 étant inductible en réponse aux IFN de type I, il est ainsi probable que l'induction/activation d'IRF1 et IRF8 (ou IRF7) via TLR7/8 soit impliquée dans la production d'IL-12p35 (8).

Cette hypothèse permet également d'expliquer la synergie observée entre les TLR-3/4 et TLR7/8. En effet le facteur IRF-3 exprimé de façon constitutive dans les DC myéloïdes, activé via les TLR3/4 induit l'expression d'IFN- $\beta$  qui via une boucle autocrine/paracrine stimulerait l'expression d'IRF-7 permettant alors la signalisation via TLR-7/-8 et l'induction d'une production optimale d'IL-12.

La coopération observée *in vitro* entre différents TLR pourrait être le reflet d'infections *in vivo* mettant en jeu plusieurs TLR. Les ligands naturels du TLR7 murin et TLR8 humain sont des ARN simple brin riches en uracile et guanine (18,19). Une infection virale pourrait donc résulter en l'activation simultanée des TLR3 par l'ARN double brin viral et TLR7/8 par des ARN simple brin du virus ou des cellules infectées de l'hôte endocytosées par les DC. TLR4 pourrait être activé par des protéines virales ou endogènes (HSP60) induites lors d'une infection virale. De plus, lors de l'activation simultanée des pDC et des mDC dans certaines infections, la production d'IFN de type I par les pDC pourrait de façon paracrine augmenter la production d'IL-12 par les mDC.

## RÉFÉRENCES

1. Banchereau, J et al 2000. Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 18:767-811.
2. Janeway, CA Jr. & Medzhitov, R 2002. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197-216.
3. Akira, S & K. Takeda, K 2004. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 4:499-511.
4. Akira, S & Hemmi, H 2003. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 85:85-95.
5. Beutler, B et al 2004. Genetic analysis of innate immunity: TIR adapter proteins in innate and adaptive immune responses. *Microbes. Infect.* 6, 1374-1381.
6. Stark, G.R et al 1998. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 67:227-264.
7. Hertzog, PJ et al 2003. The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. *Trends Immunol.* 24, 534-539.
8. Gautier, G et al 2005. A type I interferon autocrine-paracrine loop is involved in Toll-like receptor-induced interleukin-12p70 secretion by dendritic cells. *J Exp Med* 201:1435-1446.
9. Asselin-Paturel, C et al 2003. Mouse strain differences in plasmacytoid dendritic cell frequency and function revealed by a novel monoclonal antibody. *J Immunol* 171:6466-6477.
10. Biron, CA 2001. Interferons  $\alpha$  and  $\beta$  as immune regulators - a new look. *Immunity.* 14, 661-664.
11. Nagai, T et al 2003. Timing of IFN- $\beta$  exposure during human dendritic cell maturation and naive Th cell stimulation has contrasting effects on Th1 subset generation.
12. Liu, J et al 2003. Differential regulation of interleukin (IL)-12 p35 and p40 gene expression and interferon (IFN)- $\gamma$ -primed IL-12 production by IFN regulatory factor 1. *J Exp Med* 198:1265-1276.
13. Liu, J et al 2004. Synergistic activation of interleukin-12 p35 gene transcription by interferon regulatory factor-1 and interferon consensus sequence-binding protein. *J Biol Chem* 279:55609-55617.
14. Kawai, T et al 2004. Interferon- $\alpha$  induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6. *Nat Immunol* 5:1061-1068.
15. Honda, K et al 2004. Role of a transductional-transcriptional processor complex involving MyD88 and IRF-7 in Toll-like receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:15416-15421.
16. Honda, K et al 2005. Spatiotemporal regulation of MyD88-IRF-7 signalling for robust type-I interferon induction. *Nature* 434, 1035-1040.
17. Honda, K et al 2005. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature* 434:772-777.
18. Diebold, SS et al 2004. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 303:1529-1531.
19. Heil, F et al 2004. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 303:1526-1529.



## LES CELLULES B CD5+ RÉGULENT L'ACTIVITÉ DES CELLULES DENDRITIQUES DANS LA POLARISATION TH1/TH2 DANS LA RÉPONSE T CD4+ AU COURS DE LA PÉRIODE NÉONATALE

**Cheng-Ming Sun, Claude Leclerc et Richard Lo-Man**

Unité de Biologie des Régulations Immunitaires, INSERM E352, Institut Pasteur, Paris.

cleclerc@pasteur.fr  
rloman@pasteur.fr

La période néonatale est caractérisée par une forte sensibilité aux infections qui semble due, notamment, à la faible capacité des nouveau-nés à développer une réponse immunitaire adéquate. Au cours de la dernière décennie, une attention particulière a été portée aux lymphocytes T chez le nouveau-né (1). Après avoir longtemps considéré que ces cellules étaient immatures, il est aujourd'hui bien établi que dans des conditions optimales de stimulation, les lymphocytes T de nouveau-nés se comportent comme les lymphocytes T provenant d'individus adultes. En conséquence, l'immaturation développementale des cellules présentatrices d'antigène était considérée comme la cause des réponses T faibles ou biaisées vers Th2 qui sont observées chez le nouveau-né (2). Cette hypothèse était appuyée par des études déjà anciennes montrant un défaut des macrophages en période néonatale (3). La mise en évidence du rôle central joué par les cellules dendritiques dans le développement de l'immunité innée et acquise, nous a conduit à réexaminer cette question en étudiant l'ontogénie, les fonctions et la régulation des cellules dendritiques au cours du développement chez la souris.

Au premier jour de vie, dans la rate, on ne retrouve que les sous-populations cellulaires CD4-CD8 $\alpha^-$  et plasmacytoïdes (B220 $^+$ ) qui constitue chacune à peu près 50% des cellules dendritiques. A 7 jours, la sous-population CD4-CD8 $\alpha^+$  atteint le niveau observé chez l'adulte. Quant à la sous-population CD4-CD8 $\alpha^-$ , celle-ci apparaît clairement à 15 jours de vie et croît progressivement pour atteindre la proportion observée chez l'adulte. Malgré ces différences, la production d'interférons et d'IL-12 par les cellules dendritiques isolées au cours des premiers jours de vie est au moins équivalente à celle observée avec les cellules dendritiques provenant d'individus adultes. Par conséquent, si la colonisation de la rate par les différentes sous-populations de cellules dendritiques est séquentielle et conduit à une distribution très variable avant l'âge adulte, ceci n'altère en rien leur capacité à développer des réponses innées aux structures moléculaires conservées des agents infectieux (4).

La fonction la plus remarquable des cellules dendritiques est de déclencher la réponse lymphocytaire T de manière à mettre en place un arsenal de cellules effectrices et mémoires efficaces pour lutter contre les infections. Un ensemble d'expériences réalisées *in vitro* avec des cellules dendritiques néonatales purifiées a permis de montrer que les cellules

dendritiques néonatales sont tout à fait efficaces pour capturer, apprêter et présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4 $^+$  ou CD8 $^+$  (5, 6). Nous avons ensuite analysé l'influence des cellules dendritiques néonatales sur la polarisation Th1/2 des réponses T CD4 $^+$  afin de déterminer leur contribution dans le biais des réponses T vers le phénotype Th2, généralement observé chez le nouveau-né. Dans ce dessein, des cellules dendritiques néonatales chargées en peptide ont été transférées chez l'adulte ou chez le nouveau-né, puis le phénotype Th1 ou Th2 de la réponse T CD4 $^+$  a été analysé. Lorsque des souris adultes sont immunisées avec des cellules dendritiques de nouveau-nés, celles-ci induisent une réponse de type Th1 caractérisée par une forte production d'IFN- $\gamma$ . Lorsque ces mêmes cellules sont injectées à des souriceaux, on observe une réponse de type Th2. Les mêmes résultats sont obtenus avec des cellules dendritiques adultes montrant que le phénomène n'est pas lié à une propriété des cellules dendritiques, mais à l'influence de l'environnement du receveur nouveau-né.

Les données précédentes avaient été obtenues avec des cellules dendritiques néonatales en l'absence de signaux d'activation. L'IL-12 jouant un rôle déterminant dans l'activation de réponses Th1, nous avons stimulé *in vitro* les cellules dendritiques néonatales avec des oligonucléotides CpG, qui sont capables d'induire une forte sécrétion d'IL-12 par ces cellules, avant de les transférer à des receveurs nouveau-nés. Dans ces conditions d'activation, les cellules dendritiques néonatales induisent des réponses Th1.

En revanche, lorsque l'on active les cellules dendritiques de nouveau-nés *in vivo* en injectant du CpG, ces cellules, après purification, induisent des réponses Th2 chez le nouveau-né. Ces expériences montrent une forte influence de l'environnement néonatal sur l'activation des cellules dendritiques.

Alors que l'administration du CpG *in vivo* conduit à une forte production d'IL-12 chez l'adulte, nous avons observé chez le nouveau-né l'induction d'une faible quantité d'IL-12 associée à une forte production d'IL-10, bien connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, et pour sa capacité à inhiber la production d'IL-12. Cette forte production d'IL-10 en réponse au CpG est majoritairement due aux cellules B CD5 $^+$  néonatales. En fait, les cellules B présentes en périphérie au cours de la période néonatale, proviennent encore essentiellement du foie, dont sont originaires les cellules B CD5 $^+$ , alors que la contribution de la moelle osseuse reste encore limitée (7). Dans ces conditions, la population de cellules B CD5 $^+$  est prépondérante chez le nouveau-né, comparée aux cellules B folliculaires, contribuant ainsi fortement à la modification de la balance cytokinique "IL-10/IL-12".

Nous avons pu confirmer que, chez des souris nouveau-nés traitées par des injections d'anti-IL-10 pour bloquer *in vivo* l'activité de l'IL-10, ou chez des nouveau-nés IL-10 KO ou déficients en cellules B, l'injection de CpG conduit à une activation des cellules dendritiques néonatales qui, lorsqu'elles sont transférées à des receveurs nouveau-nés, induisent des réponses Th1. Par conséquent, la réponse innée des cellules B CD5 $^+$  au CpG conduit à une diminution de la production d'IL-12 par les cellules dendritiques en réponse à ce même CpG, réduisant la capacité de ces cellules dendritiques à induire une réponse Th1 (6).

L'ensemble de ces données a permis de montrer qu'il n'y a pas de déficit développemental et fonctionnel du compartiment des cellules dendritiques en période néonatale, mais qu'il existe des mécanismes précoces de régulation de l'immunité. En effet, les cellules dendritiques ne sont pas intrinsèquement responsables du biais des réponses T vers un phénotype Th2 au cours des premiers jours de vie. Par contre, dans les conditions du développement d'une réponse inflammatoire définie comme pro-Th1 chez l'adulte, nos expériences établissent clairement qu'il existe une régulation néonatale des fonctions des cellules dendritiques par les cellules B qui limite le développement d'une réponse Th1 chez le nouveau-né.

## RÉFÉRENCES

1. Adkins, B et al 2004. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat Rev Immunol* 4:553-564.
2. Siegrist, CA 2001. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 19:3331-3346.
3. Lu, CY et al 1979. A defect in the antigen-presenting function of macrophages from neonatal mice. *Nature* 282:327-329.
4. Sun, CM et al 2003. Ontogeny and innate properties of neonatal dendritic cells. *Blood* 102:585-591.
5. Dadaglio, G et al. 2002. Efficient *in vivo* priming of specific cytotoxic T cell responses by neonatal dendritic cells. *J Immunol* 168:2219.
6. Sun, CM et al 2005. Upon TLR9 signaling, CD5 $^+$  B cells control the IL-12-dependent Th1-priming capacity of neonatal DCs. *Immunity* 22:467-477.
7. Hardy, RR 2003. B-cell commitment: deciding on the players. *Curr Opin Immunol* 15:158-165.



## DES GLUCANES CYCLIQUES EN TANT QUE FACTEURS DE VIRULENCE BACTÉRIENS CIBLANT LES RADEAUX LIPIDIQUES DES ENDOSOMES

Jean-Pierre Gorvel

Centre d'Immunologie INSERM-CNRS-  
Université de la Méditerranée (CIML)

gorvel@ciml.univ-mrs.fr

**E**n France, la brucellose est une des maladies infectieuses majeures du monde professionnel. Dans d'autres pays européens et dans les autres régions du globe, c'est une maladie qui revêt un caractère endémique. Ceci est lié en grande partie au fait que *Brucella*, bactérie à Gram négatif est capable d'infecter de nombreux mammifères y compris l'homme. Ce dernier, comme la souris, apparaît comme un hôte secondaire accidentel. La virulence de ce pathogène dépend de son pouvoir de survie et de réplication dans différents types cellulaires. *Brucella* contrôle la maturation de sa vacuole pour éviter les réponses immunitaires du système de défense inné et pour établir sa niche de réplication dans un compartiment associé au réticulum endoplasmique (1-3). C'est ainsi que l'appareil de sécrétion de type IV de *Brucella* semble jouer un rôle essentiel dans l'interaction avec le réticulum endo-

plasmique (4, 5) et que le système à double composant BvrR-BvrS semble jouer un rôle dans le processus d'entrée (6). Récemment, il a été montré que des mutants bactériens de gènes codant pour en particulier la  $\beta$ -1,2 glucan synthetase (*cgs*), enzyme importante dans la synthèse du glucane cyclique de *Brucella* (C $\beta$ G) étaient atténués dans des modèles d'infection murins (7).

La structure cyclique des C $\beta$ G est comparable à celle des cyclodextrines (CD), molécules connues pour leur capacité d'inclusion de molécules hydrophobes comme le cholestérol. Le cholestérol et les sphingolipides sont des composants majoritaires des radeaux lipidiques qui sont utiles aux cellules pour des événements de transport de molécules, de transduction de signaux et aussi de port d'attachement de pathogènes comme *Brucella* (8) ou de toxines. Ces radeaux lipidiques sont aussi localisés au niveau des organelles intracellulaires et plus particulièrement les endosomes et les phagosomes qui peuvent aussi être utilisés comme cibles par des pathogènes intracellulaires (9). L'ensemble de ces caractéristiques nous a laissé supposer que le C $\beta$ G de *Brucella* pourrait être un facteur de virulence qui, en interagissant avec des molécules hydrophobes des radeaux lipidiques, pourrait interférer avec certaines fonctions de la cellule hôte. L'article récemment publié par notre laboratoire (10) montre, en effet, que le C $\beta$ G agit sur les radeaux lipidiques des cellules hôtes et plus particulièrement sur ceux qui constituent la membrane de la vacuole qui contient *Brucella*. Des mutants déficients en C $\beta$ G ne sont pas capables d'éviter la fusion de la vacuole avec les lysosomes et donc sont incapables de se répliquer. Toutefois, si ces mêmes mutants sont traités par le C $\beta$ G purifié ou par de faibles concentration en CD, ils sont alors équipés pour contrôler les étapes de maturation de leur vacuole et survivre à l'intérieur des cellules infectées. Cette étude introduit un nouveau concept analogue à celui du Cheval de Troie utilisé par les Grecs. *Brucella* produit des glucanes cycliques qui vont insidieusement, sans tuer la cellule hôte, modifier l'environnement local de la bactérie pour l'ancrer au cœur de la cellule, près du réticulum endoplasmique et lui permettre de se répliquer en utilisant l'arme de l'appareil de sécrétion de type IV.

Les C $\beta$ G sont les premiers effecteurs de *Brucella* pour lesquels une description du mécanisme moléculaire de leur fonction a été faite.

### RÉFÉRENCES

1. Pizarro-Cerda J et al 1998. *Brucella abortus* transits through the autophagic pathway and replicates in the endoplasmic reticulum of nonprofessional phagocytes. *Infect Immun* 66: 5711-5724.
2. Celli J et al 2003. *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the Endoplasmic Reticulum. *J Exp Med* 198:545-556.
3. Celli, J et al 2005. *Brucella* coopts the small GTPase Sar1 for intracellular replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:1673-1678.
4. O'Callaghan D et al 1999. A homologue of the *Agrobacterium tumefaciens* VirB and *Bordetella pertussis* Ptl type IV secretion systems is essential for intracellular survival of *Brucella suis*. *Mol Microbiol* 33:1210-1220.
5. Comerci D et al 2001. Essential role of the VirB machinery in the maturation of the *Brucella abortus*-containing vacuole. *Cell Microbiol* 3:159-168.
6. Sola-Landa A et al 1998. A two-component regulatory system playing a critical role in plant pathogens and endosymbionts is present in *Brucella abortus* and controls cell invasion and virulence. *Mol Microbiol* 29:125-138.
7. Briones G et al 2001. *Brucella abortus* cyclic  $\beta$ -1,2-glucan mutants have reduced virulence in mice and are defective in intracellular replication in HeLa cells. *Infect Immun* 69:4528-4535.
8. Naroeni A and Porte F 2002. Role of cholesterol and the ganglioside GM(1) in entry and short-term survival of *Brucella suis* in murine macrophages. *Infect Immun* 70:1640-1644.
9. van der Goot FG and Harder T 2001. Raft membrane domains: from a liquid-ordered membrane phase to a site of pathogen attack. *Semin Immunol* 13:89-97.
10. Arellano-Reynoso, B et al 2005. The cyclic  $\beta$ -1,2-glucan is a *Brucella* virulence factor required for intracellular survival. *Nature Immunol*  
Publication avancée, Mai 2005.





## MISE EN ÉVIDENCE DANS LE TISSU ADIPEUX HUMAIN DE CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMATEUSES IMMUNO-TOLÉRÉES APRÈS TRANSPLANTATION CHEZ LA SOURIS MDX

**Anne-Marie Rodriguez,  
Brigitte Wdziekonski,  
Philippe Villageois, Claude Dechesne,  
Gérard Ailhaud et Christian Dani**

Institut de Recherche Signalisation, Biologie  
du Développement et Cancer, UMR6543 CNRS,  
Centre de Biochimie, 06108 Nice.

dani@unice.fr

La découverte des cellules souches adultes a provoqué un engouement considérable dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique, d'autant plus que leur utilisation ne pose pas les problèmes éthiques rencontrés avec les cellules souches embryonnaires. L'existence de cellules souches adultes a été mise en évidence dans un grand nombre de tissus (moelle osseuse, cerveau, foie...) (1). Cependant, le prélèvement de la plupart de ces tissus est difficile et nécessite des actes chirurgicaux douloureux non dénués de risques pour les donneurs. De plus, les cellules souches y sont présentes en très faible quantité. Tout ceci constitue un obstacle majeur à l'utilisation des cellules souches adultes en clinique.

Dans le but de surmonter cette difficulté, de plus en plus d'investigateurs se tournent vers le tissu adipeux, longtemps considéré comme un organe disgracieux et voué simplement à stocker les graisses. Contrairement aux autres organes, le tissu adipeux a la particularité unique d'être à la fois abondant (il représente 10% du poids d'un individu sain et jusqu'à 50% chez un obèse) et facilement prélevable, notamment par liposuction, et donc sans recours à une chirurgie lourde de conséquences pour le donneur. Plusieurs travaux, réalisés entre autres par des équipes de recherche françaises, ont montré la présence au sein du tissu adipeux d'une population de cellules capables *in vitro* de se différencier en divers types cellulaires incluant les cardiomyocytes (2) et capables chez la souris de reconstruire le réseau vasculaire d'un membre ischémié (3,4). Ces études suggèrent la présence de cellules souches multipotentes sans pour autant les identifier. Nous avons alors concentré nos efforts sur l'isolement et la caractérisation des cellules souches multipotentes du tissu adipeux humain.

Récemment, notre laboratoire a isolé à partir de déchets opératoires de tissu adipeux de jeunes enfants, des cellules présentant les caractéristiques de cellule souches multipotentes (5). Ces cellules, appelées hMADS (pour "human Multipotent Adipose Derived Stem cell") sont capables de proliférer avec plus de 200 doublements de population *in vitro*, tout en conservant un caryotype normal et une activité télomérase significative. Le phénotype immunologique révèle que les

cellules hMADS sont CD105+, CD44+, CD49b+, CD13+, CD90+ et gly-A-, Stro-1-, CD34-, CD15-, CD117-, Flk-1-, CD133-, HLA-DR- et HLA-ll<sup>ow</sup>.

Les cellules hMADS peuvent se différencier *in vitro* à l'état clonal et en présence d'un cocktail hormonal approprié, en adipocytes, ostéoblastes, myocytes, cellules endothéliales et chondrocytes. Plus intéressant encore d'un point de vue thérapeutique, la transplantation de cellules hMADS dans le muscle de la souris mdx, déficiente en dystrophine et constituant ainsi un modèle animal de la myopathie de Duchenne, compense le défaut génétique de la souris en induisant l'expression à long terme de dystrophine humaine. De plus, nous avons constaté que ces cellules migrent du site d'injection vers le muscle adjacent pour également permettre l'apparition de fibres musculaires stables exprimant la dystrophine humaine.

Enfin, les cellules hMADS ont un comportement immunologique non classique puisqu'elles réparent le muscle des souris mdx immunocompétentes sans être rejetées. Cet immunoprivilège rend l'intérêt de ces cellules encore plus grand en laissant entrevoir la possibilité de traitements par allotransplantation, dans le cas notamment de maladies héréditaires, sans devoir au préalable les modifier par introduction de gènes "curatifs". Il est alors essentiel de mieux comprendre comment ces cellules réparatrices échappent au système immunitaire d'un hôte pourtant incompatible génétiquement. La non immunogénicité des cellules hMADS à l'état indifférencié peut s'expliquer, du moins pour partie, par la très faible expression de surface des molécules HLA de classe I limitant ainsi, à la fois, la réponse T CD8+ cytotoxique et la lyse NK, ainsi que par l'absence d'expression des molécules HLA de classe II et donc de réponse immune à médiation humorale.

Toutefois, le profil d'expression HLA ne permet pas d'expliquer à lui seul comment la dystrophine humaine, décrite comme fortement immunogène chez la souris mdx (réponse à médiation cellulaire et humorale) (6) ne provoque aucune réaction lymphocytaire. D'ores et déjà, nous pouvons émettre un certain nombre d'hypothèses non exclusives qui pourraient clarifier cet apparent paradoxe immunologique.

■■■ suite page 10



En premier lieu, les cellules hMADS pourraient avoir des propriétés immunosuppressives, similaires à celles qui sont rapportées pour les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse. Les cellules hMADS pourraient ainsi sécréter des cytokines immunosuppressives comme IL-10, TGF- $\beta$ , ou PGE2 (7) ou encore présenter une activité indoléamine 2,3-dioxygénase se traduisant par une dégradation du tryptophane et une inhibition des lymphocytes T (8). Une analyse transcriptomique révèle que certaines de ces cytokines sont exprimées par les cellules hMADS. Leur rôle dans l'immunosuppression est en cours d'évaluation au laboratoire. Les cellules hMADS pourraient aussi activer des populations de lymphocytes T régulateurs CD8<sup>+</sup> (9) ou CD4<sup>+</sup> (10) contribuant ainsi à la tolérance des antigènes humains tel que la dystrophine. En second lieu, le mécanisme même de réparation tissulaire pourrait également contribuer à cette tolérance immunitaire. En effet, des expériences préliminaires effectuées au sein de notre laboratoire, suggèrent fortement que les cellules hMADS induisent l'expression de dystrophine humaine chez la souris mdx majoritairement par un mécanisme de fusion cellulaire. La fusion conduit à des noyaux chimériques humain/murine. En parallèle, nous avons observé une diminution de l'expression de certains gènes humains. La fusion pourrait ainsi limiter la présentation d'antigènes d'origine humaine à la souris mdx. Les mécanismes moléculaires et les types cellulaires impliqués dans la fusion restent à être identifiés.

Les cellules hMADS ne donnent pas de tumeurs après transplantation chez la souris nude. Néanmoins, dans un avenir proche, il faudra examiner minutieusement dans quelle mesure les cellules hMADS peuvent affecter les autres réponses immunitaires de l'hôte et notamment la réponse antitumorale (9).

En conclusion, les travaux futurs devraient nous éclairer sur les propriétés immunologiques *in vivo* des cellules hMADS et nous dire si les cellules souches du tissu adipeux constituent réellement un outil prometteur pour la thérapie cellulaire régénérative et les traitements de pathologies génétiques par l'allogreffe. De telles propriétés immunologiques pourraient également être exploitées pour contrôler certaines

réponses immunitaires non souhaitées, telle que la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ou le rejet de greffe lors de transplantation d'organe solide.

#### RÉFÉRENCES

1. Verfaillie CM 2002. Adult stem cells : assessing the case for pluripotency. *Trends in Cell Biology* 12:502-508
2. Planat-Benard V et al. 2004. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circulation* 109:656-663
3. Planat-Benard V et al 2004. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circ Res* 94:223-229.
4. Miranville A et al 2004. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* 110:349-355.
5. Rodriguez AM et al 2005. Transplantation of a multipotent cell population from human adipose tissue induces dystrophin expression in the immunocompetent mdx mouse. *J Exp Med* 201:1397-405.
6. Ferrer A et al 2000 Immune responses to dystrophin: implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Gene Therapy* 7:1439-1446
7. Aggarwal S & Pittenger MF 2005. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 105:1815-1822
8. Meisel R et al 2005. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 103: 4619-4621
9. Djouad F et al 2003. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 102:3837-3844
10. Maccario R et al 2005. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4<sup>+</sup> T-cell subsets expressing a regulatory/ suppressive phenotype. *Haematologica* 90:516-25.



## Congrès annuel SFI-CFCD 2005 15 - 18 novembre

Centre de Congrès Pierre Baudis,  
Toulouse

### DE L'IMMUNOLOGIE FONDAMENTALE A L'IMMUNOPATHOLOGIE ET VICE VERSA

### FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY BACK AND FORTH

Présidents du Comité d'organisation/

Organizers :

**SFI - Roland Liblau**

**CFCD - Jean Davoust**

**Mardi 15 Novembre/**

**Tuesday November 15**

15:00 Inscription/Registration

17:00 **Mot de bienvenue/Welcome Address**

Alain Bernard/Jean Davoust

Local City/Region representatives

Local organizer

17:30 **Conférence d'Actualité/**

**Keynote conference**

Chairperson: J-F Bach

Speaker: **Rolf Zinkernagel** (IEI, Zurich)

19:00 Cocktail à la Mairie de Toulouse/

Cocktail in the City Hall of Toulouse

**Mercredi 16 Novembre/  
Wednesday November 16**

**Sessions parallèles/Parallel sessions : SFI/CFCD**

**Morning session organized by the CFCD**

8:30-10:00 **DC subversion by pathogens**

Chairpersons: Olivier Neyrolles, Bernard Pipy

1. Maria Rescigno (European Institute of Oncology, Milano)
2. Olivier Schwartz (Institut Pasteur, Paris)
3. Pascale Jeannin (INSERM U562, Angers)

10:00-10:30 Pause Café/Coffee - Break/Exposants

10:30-12:30 **Workshop CFCD** (8 short talks 15 mn)

Chairpersons: Jean-Claude Sirard,  
Nathalie Bendriss-Vermaere

Speakers to be selected

**Morning session organized by SFI**

8:30-10:00 **Early signaling events in immune cells**

Chairpersons: Salvatore Valitutti, Lucette Pelletier

1. Mark Davis (University of Stanford, USA)
2. Georges Bismuth (Institut Cochin, Paris)
3. Geneviève de Saint Basile (Hôpital Necker, Paris)

10:00-10:30 Pause Café/Coffee Break/Exposants

10:30-12:30 **Workshop SFI** (8 short talks 15 mn)

Chairpersons : Denis Hudrisier, Paola Romagnoli  
Speakers to be selected

12:30-14:30 Déjeuner/Lunch -

Poster session SFI/CFCD

12:30-13:00 **Assemblée Générale CFCD**

12:30-13:00 **Assemblée Générale ASSIM**

14:30-19:00 **Joint afternoon session SFI/CFCD**  
**Regulatory mechanisms in the immune system**

14:30-16:30 **Session I:**

**Regulatory T cell populations**

Chairpersons: Joost Van Meerwijk,  
Nathalie Bonnefoy-Bérard

1. Fiona Powrie (University of Oxford) (EFIS TALK)
2. Antonio Bandeira (Institut Pasteur, Paris)
3. Agnès Lehuen (INSERM U561, Paris)
4. Herman Waldmann (University of Oxford)

16:30-17:00 Pause Café/Coffee Break/Exposants

17:00 19:00 **Session II:**

**APC/Regulatory T cell interactions and immunopathology**

Chairpersons: Joël Pestel, Abdelhadi Saoudi

1. Benoît Salomon (Hôpital de la Salpêtrière, Paris)
2. David Gross (Genethon, Evry)
3. Maries Van den Broek (University Hospital, Zurich)
4. Bart Lambrecht (Erasmus University, Rotterdam)

**Jeudi 17 Novembre/  
Thursday November 17**

**Sessions communes/Joint sessions : SFI/CFCD**

8:30-10:00 **Innate immune receptors**

Chairpersons : Jean-Charles Guéry,  
Geneviève Millon

1. Jules Hoffmann (Institut de France, Paris)
2. Bali Pulendran (Emory University, Atlanta)
3. Jean-Pierre Hugot (INSERMU458, Paris)

10:00-10:30 Pause Café/Coffee - Break/Exposants

10:30-12:00 **Antigen processing**

Chairpersons: Etienne Joly, Clotilde Thy

1. Benoît Van den Eynde (Hôpital Necker, Paris)
2. Peter van Endert (INSERM U580, Paris)
3. Philip Goulder (University of Oxford)

12:00-14:15 Déjeuner/Lunch -

Poster session SFI/CFCD

12:00-12:45 **Assemblée Générale de la SFI**

14:15-15:45 **Immune cell migration**

Chairpersons: Dominique Emile,  
Armand Bensussan

1. Reiner Forster (Institut of Immunology, Hannover)
2. Bernard Malissen (CIML, Marseille)
3. Christophe Combadière (INSERM U543, Paris)

15:45-16:15 Pause café/Coffee-Break - Exposants

16:30-18:00 **Research and development:  
from academia to biotechnology**

(Talks and round table)

Chairpersons: Jean-Pierre Abastado,  
Jean-Jacques Fournié

- Partenariat CNRS Pierre FABRE  
Jean-Edouard Gairin
- Innate Pharma (Marseille)  
François Romagné
- TxCell S.A. (Sophia Antipolis)  
Hervé Groux
- Immutep S.A. Châtenay-Malabrie  
Frédéric Triebel

18:00-19:00 **GRABAR Lecture**

Chairperson: Dominique Charron

Speaker: Diane Mathis (University of  
Harvard Medical School, Boston)

**Vendredi 18 Novembre/  
Friday November 18**

**Sessions parallèles/Parallel sessions : SFI/CFCD**

8:30-10:00 **Morning Session CFCD**

**Role of APCs in tolerance**

Chairpersons: Régis Josien, Sarah Boudaly

1. Luciano Adorini (Bioxell, Milano)
2. Fabienne Willems (Institut d'Immunologie Médicale, Charleroi)
3. Dominique Kaiserlian (INSERM U404, Lyon)

**Remise du Prix P. Langerhans**

8:30-10:00 **Morning Session SFI**

**Organ-Specific autoimmune disorders**

Chairpersons: Antoine Blancher, Monique Capron

1. Vijay Kuchroo, (Brigham and Women's Hospital, Boston)
2. Sonia Berrih-Aknin (Hôpital Marie-Lannelongue Le Plessis-Robinson)
3. Christian Boitard (INSERM U342, Paris)

10:00-10:30 Pause café/Coffee Break/Exposants

10:30-12:00 **Parallel session on veterinary immunology**

1. Chris Howard (IAH, Compton, UK)

Other speakers to be determined

10:30-12:00 **Joint SFI/CFCD session**

**Young Investigator Workshop**

Chairpersons: Gilbert Fournié, Hans Yssel,  
6 short talks and Prize Winners

12:00-13:30 Déjeuner/Lunch -  
Poster session SFI/CFCD

13:30-14:00 **Remise du prix Jacques OUDIN (LFB)**

14:00-16:00 **Therapeutic immune intervention**

Chairpersons: Jean Davoust, Roland Liblau

1. Lucienne Chatenoud (INSERM U580, Paris)
2. Laurence Zitvogel (Institut Gustave Roussy, Villejuif)
3. Jacques Banchereau (Baylor Institute of Immunology, Dallas)

16:15 Mot de la fin/Departure





# 1<sup>er</sup> Cours Méditerranéen Supérieur d'Immunologie

*"De l'immunologie  
fondamentale  
à l'immunologie  
anti-tumorale"*

**28 septembre  
au 1<sup>er</sup> octobre 2005**

Centre Culturel International  
d'Hammamet, Tunisie



## Programme des conférences

### Mercredi 28 septembre

- 16h00-17h00 La réponse immunitaire. Catherine Fridman  
17h15-18h15 La régulation des réponses immunitaires s'exerce à de multiples niveaux. Alain Bernard  
18h30-19h30 Biologie des cellules dendritiques humaines. Jean-Claude Gluckman  
Cocktail de Bienvenue

### Jeudi 29 septembre

- 9h00-9h30 Réponse immunitaire anti-tumorale. Hervé Fridman  
9h45-10h45 Immunodéficiência et tumeur. Ridha Barbouche  
10h45-11h00 Pause-café  
11h00-12h00 Les lymphocytes T cytotoxiques et réponse immune antitumorale. Fathia Mami-Chouaib  
12h15-13h15 De l'identification moléculaire des antigènes tumoraux reconnus par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques au développement des vaccins anti-cancer : un parcours de la clinique au laboratoire et retour à la clinique. Pédro Roméro  
Déjeuner  
14h30-15h30 Immunothérapie adoptive. Yannick Guilloux  
15h45-16h45 Échappement tumoral, la réponse immunitaire. Salem Chouaib  
16h45-17h00 Pause-café  
17h00-18h00 Altération de la présentation antigénique comme stratégie d'échappement, la réponse antitumorale. Jean-François Eliaou  
18h15-19h15 Stratégies d'échappement, la réponse anti-infectieuse : cas de l'infection par le parasite Leishmania. Hechmi Louzir  
Dîner

### Vendredi 30 septembre

- 14h00-15h00 L'ARN interférence, un outil pour comprendre et peut-être guérir le cancer. Annick Harel-Bellan  
15h15-16h15 Synapse immunologique et signalisation via la PI3-kinase. Georges Bismuth  
16h15-16h30 Pause-café  
16h30-17h30 DNA microarrays. Pascal Le Floch-Riche (Agilent Technologies)  
17h45-18h30 PCR quantitative. Serge Maurin (Applied)  
18h45-19h30 Les tétramères. Christophe Leboullaire (Beckman Coulter)  
Dîner de Gala

### Samedi 1<sup>er</sup> octobre

- 9h00-10h00 Biologie des lymphocytes NK humains. Armand Bensussan  
10h00-11h00 La différenciation des lymphocytes B, ou comment prévoir l'imprévisible. Michel Fougereau  
11h00-11h15 Pause Café  
11h15-12h15 Cross Matching in Renal Transplantation. Rasha Khalil  
12h15-13h15 Stratégies vaccinales contre les agents infectieux. Koussay Dellagi  
Déjeuner - Fin du cours  
14h30-16h30 Table ronde : Amel Benammar-Elgaaied (STI), Sonds Makni, Hatem Masmoudi, Khaled Ayed, Alain Bernard, Fathia Mami-Chouaib, Michel Fougereau, Armand Bensussan, Jean-François Eliaou (SFI), Koussay Dellagi, Hechmi Louzir (IP, Tunis), Ridha Barbouche (FAIS), H.Douaigui (SMAIC, Algérie), Rasha Khalil (Egypte), Abelmajid Ziad (Maroc)

Pour tout renseignement, visitez le site web, rubrique "Actualités":  
<http://www.sfi-immunologie.com.fr/>

Comité de rédaction de SFI Actualités : Hans Yssel, Solange Gouellain  
Retrouvez nous sur le web : <http://www.sfi-immunologie.com.fr>

Société Française d'Immunologie  
Institut Pasteur

28 rue du Dr Roux - 75724 Paris Cedex 15

Téléphone : 01 45 68 81 64 / 01 45 66 85 97 - Télécopie : 01 45 67 46 98 - E-mail : [sgouel@pasteur.fr](mailto:sgouel@pasteur.fr)