

# Best of Allergologie & Immunologie 2017

## Module Immunologie

Lucie LEFEUVRE  
Michael KHANDZIAN

Tuteurs : Assia EL JAAFARI  
Lorna GARNIER  
Sébastien VIEL

# MicroARNs circulants : biomarqueurs dans l'asthme et la rhinite allergique ?

Panganiban et Al. "Circulating microRNAs as Biomarkers in Patients with Allergic Rhinitis and Asthma." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 137, no. 5 (May 2016): 1423-32. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.029.

MicroARNs : régulateurs traductionnels capables d'extinction de l'expression d'un gène

Objectif : comparer l'expression des microARNs circulants

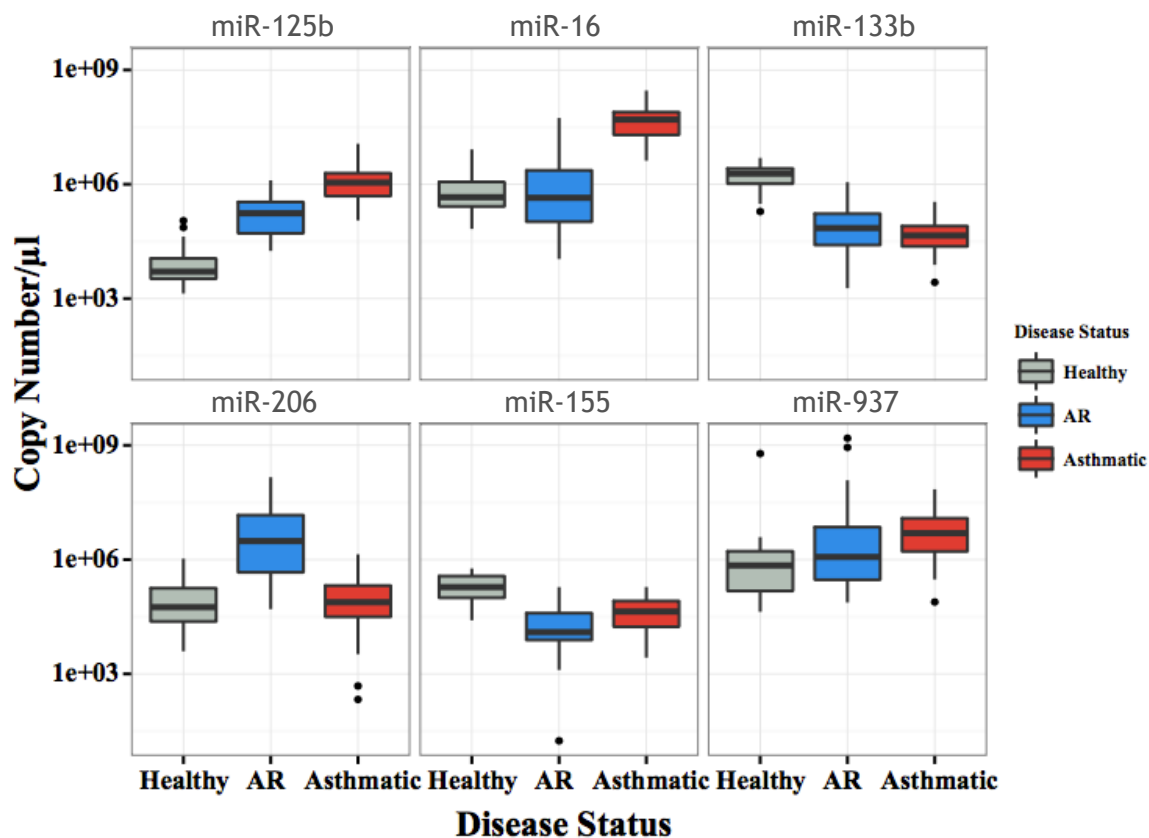
Populations cibles : sujets en bonne santé, sujets atteints de rhinite allergique et sujets asthmatiques

Résultat : 30 MicroARNs étudiés dont l'expression diffère selon les sujets

**Biomarqueurs non invasifs**



**Diagnostiquer et caractériser ces maladies**



# Le mastocyte n'est pas un basophile tissulaire

Dwyer et Al. "Expression Profiling of Constitutive Mast Cells Reveals a Unique Identity within the Immune System." *Nature Immunology* 17, no. 7 (July 2016): 878-87. doi:10.1038/ni.3445.

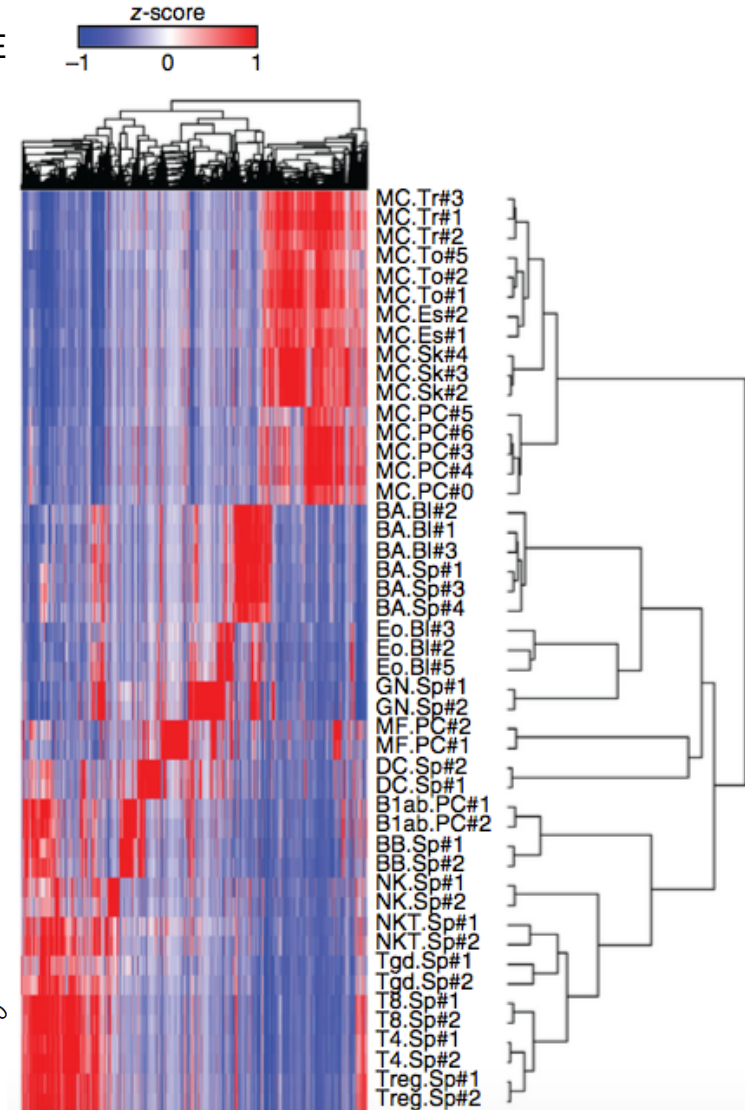
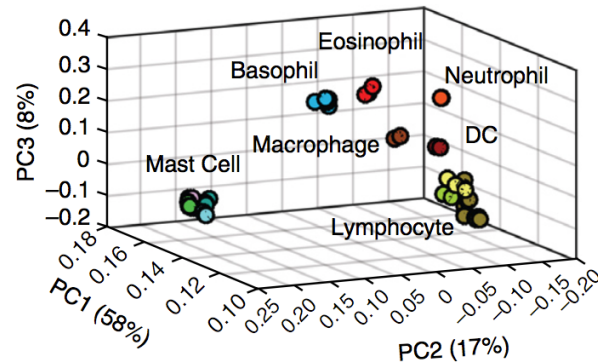
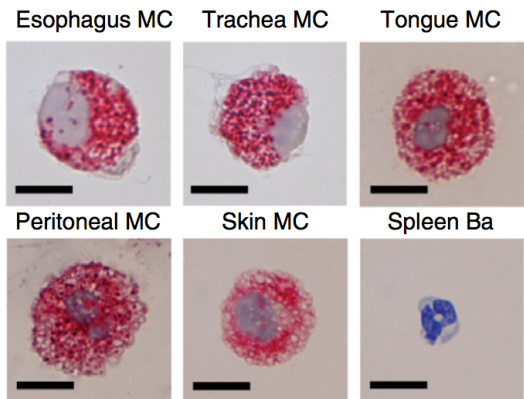
Mastocytes et basophiles : expression du récepteur de haute affinité aux IgE

Objectif : caractériser les mastocytes et les basophiles

Résultats : homologie minimale

- Différence importante de taille
- Signature moléculaire distincte après étude du transcriptome
- Réseau d'activation cellulaire : différence dans les voies d'activation
  - => Mastocytes plus aptes à détecter les signaux environnementaux
  - => Capacité bien plus importante des mastocytes à influencer le milieu inflammatoire

**Mastocyte : identité unique au sein du système immunitaire**



# Nouvelles cibles thérapeutiques dans l'oesophagite à éosinophiles : IL-13 et Pirb

Ben Baruch-Morgenstern, Netali, Melissa K. Mingler, Emily Stucke, John A. Besse, Ting Wen, Hadar Reichman, Ariel Munitz, and Marc E. Rothenberg. "Paired Ig-like Receptor B Inhibits IL-13-Driven Eosinophil Accumulation and Activation in the Esophagus." *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 197, no. 3 (August 1, 2016): 707-14. doi:10.4049/jimmunol.1501873.

Paired Ig-Like Receptor B (Pirb) = Récepteur des éosinophiles régulant leur développement et leur migration

Objectif : comprendre le rôle de l'IL-13 et de Pirb dans l'oesophagite à éosinophiles

Modèle expérimental chez la souris :

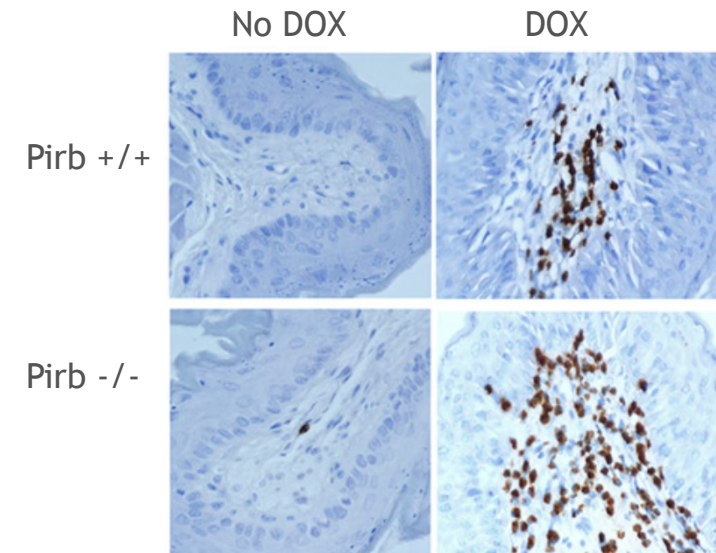
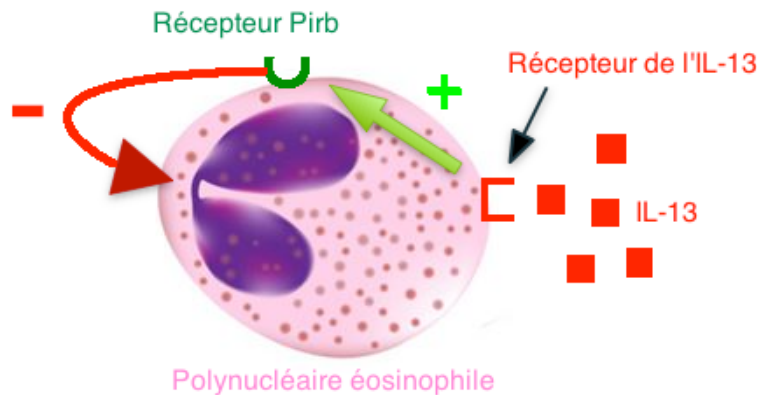
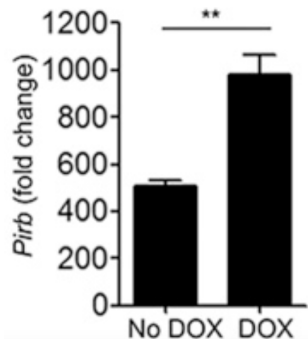
- Exposition à l'IL-13 -> Expression de Pirb
- Surexpression d'IL-13 -> Oesophagite à éosinophiles exagérée chez des souris déficitaires en Pirb

Pirb = Récepteur inhibiteur des éosinophiles et de la pathologie oesophagienne induite par l'IL-13

- Diminue l'accumulation et l'activation des éosinophiles
- Prévient l'hyperplasie des cellules épithéliales, la fibrose et l'angiogenèse

Perte des fonctions de Pirb -> Oesophagite à éosinophiles

**Double cible thérapeutique dans l'oesophagite à éosinophiles : Inhibition d'IL-13 ou Stimulation de Pirb**



# Transplantation de microbiote cutané : traitement de la dermatite atopique ?

Myles, Ian A., Kelli W. Williams, Jensen D. Reckhow, Momodou L. Jammeh, Nathan B. Pincus, Inka Sastalla, Danial Saleem, Kelly D. Stone, and Sandip K. Datta. "Transplantation of Human Skin Microbiota in Models of Atopic Dermatitis." *JCI Insight* 1, no. 10 (July 7, 2016). doi:10.1172/jci.insight.86955.

Microbiote cutané diffère entre peau saine et dermatite atopique (DA)

Dermatite atopique :

- Fonction barrière réduite et réduction de l'activation de l'immunité innée
- Sensibilité plus importante à *Staphylococcus aureus*

Modèle expérimental :

- Transplantation de microbiote cutané de sujets sains chez des souris DA
- Recueil de Bactéries Gram Négatif (BGN) cutanés chez des humains sains puis application à des souris atteintes de DA

Résultats -> Fonction barrière renforcée, permet l'activation de l'immunité innée et le contrôle de *S. aureus*

Le traitement avec des BGN de sujets sains a permis d'améliorer les symptômes de la souris DA

**Transplantation de microbiote cutané  
de sujets sains**



**Biothérapie dans la dermatite  
atopique ?**

**Application en clinique humaine**



# IL-33 : cible thérapeutique dans l'anaphylaxie alimentaire

Galand, Claire, Juan Manuel Leyva-Castillo, Juhan Yoon, Alex Han, Margaret S. Lee, Andrew N. J. McKenzie, Michael Stassen, Michiko K. Oyoshi, Fred D. Finkelman, and Raif S. Geha. "IL-33 Promotes Food Anaphylaxis in Epicutaneously Sensitized Mice by Targeting Mast Cells." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 138, no. 5 (November 2016): 1356-66. doi:10.1016/j.jaci.2016.03.056.

IL-33 : cytokine épidermique jouant un rôle dans la dermatite atopique

Modèle d'anaphylaxie chez la souris atteinte de dermatite atopique

Objectif : comprendre le rôle et le mode d'action de l'IL-33

Modèle expérimental :

- Sensibilisation épicutanée à l'ovalbumine (OVA) chez des souris normales et déficitaires en récepteur de l'IL-33
- Puis stimulation orale par de l'OVA

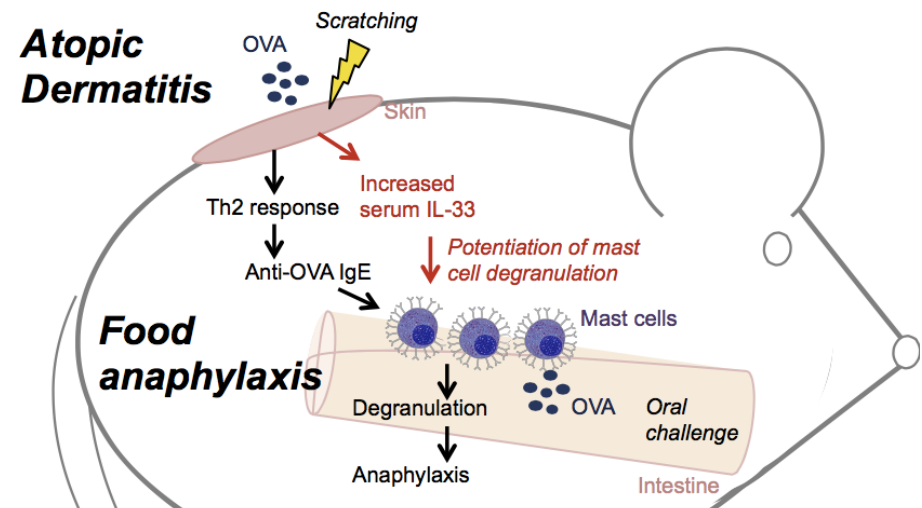
Résultats :

- Réaction anaphylactique après sensibilisation épicutanée chez la souris normale
- Anaphylaxie moindre chez la souris déficiente en récepteur d'IL-33
- Production épidermique d'IL-33 semble sous contrôle des mastocytes

**Déficit en récepteur d'IL-33 => Réduction significative de la sévérité de l'anaphylaxie**

IL-33 : cible thérapeutique de l'anaphylaxie alimentaire

**Neutralisation de l'IL-33**  
↓  
**Traitement potentiel de l'anaphylaxie alimentaire**

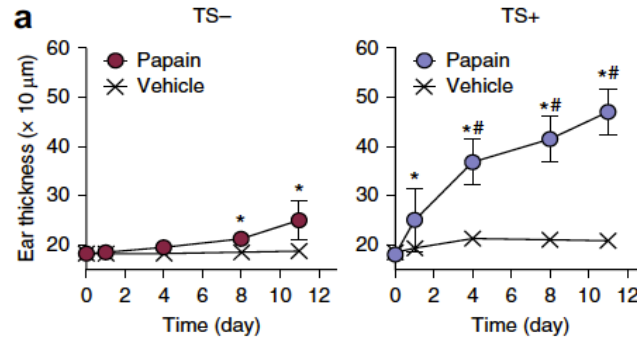


# La cytokine épidermique IL-33 est nécessaire à l'apparition d'un asthme allergique

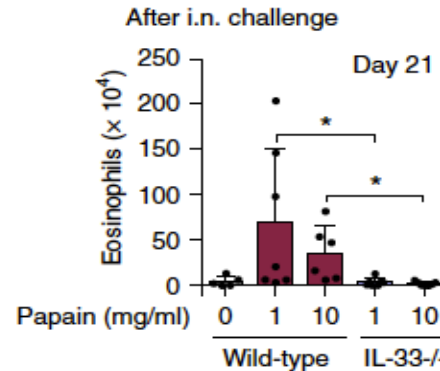
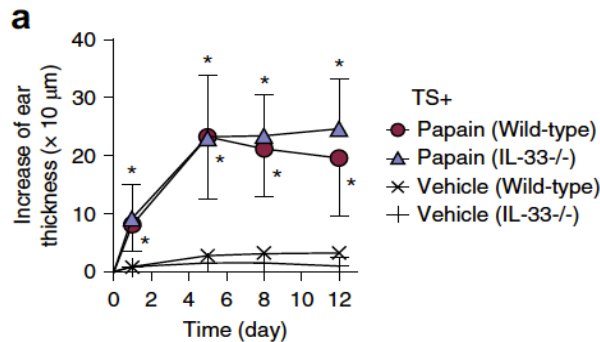
Epicutaneous allergic sensitization by cooperation between allergen protease activity and mechanical skin barrier damage in mice

Sakiko Shimura and al. *J. Invest. Dermatol.* 136: 1048, 2016

- Expérimentation chez souris, utilisation de papain (modèle de protéase allergénique).



- Dermatite atopique due à activité protéasique de allergène et lésions mécaniques de épiderme (Tape Stripping).



- 1- IL-33 facultative pour sensibilisation épicutanée. 2- IL-33 cruciale pour marche atopique:** sensibilisation cutanée aux protéases allergéniques, puis exposition aérienne causant asthme allergique. **Blocage de IL-33 = prévention de l'allergie au niveau des voies aériennes ?**

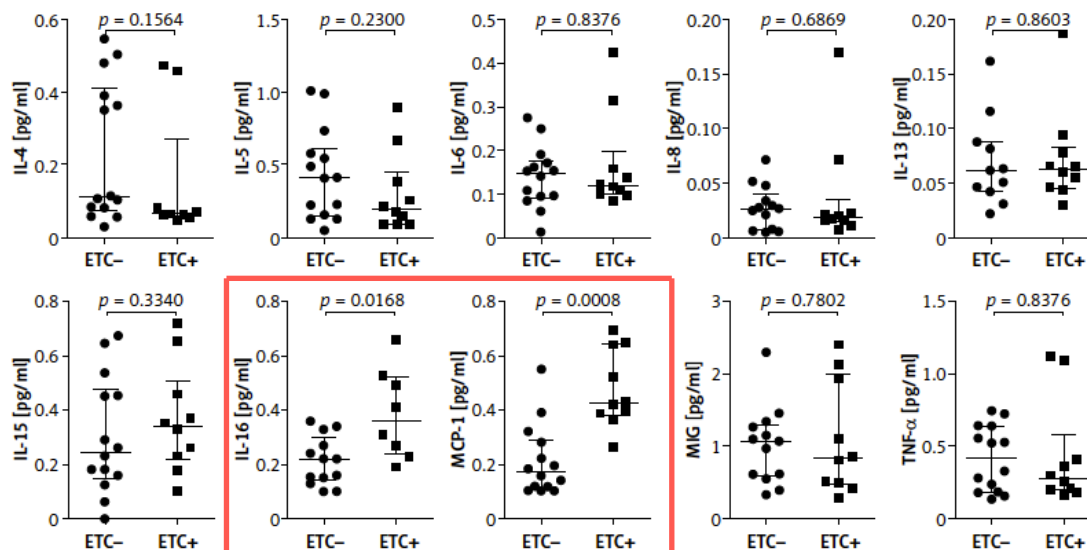


# MCP-1 et IL-6 dans l'air expiré : marqueurs d'asthme à l'effort chez l'enfant

Cytokine profiling in exhaled breath condensate after exercise challenge in asthmatic children with post-exercise symptoms

Pawel Kajak and al. Arch Med Sci. 124:78 , 2014

- Recrutement de 25 enfants (8 à 19 ans) asthmatiques à l'effort ou non. Recueil de l'air expiré après exercice physique.
- Comparaison des taux de cytokines présents dans le condensé d'air expiré des enfants avec asthme à l'effort à ceux des enfants sans asthme à l'effort.
- Monocyte Hemotactic Protein(MCP)-1 et Interleukine (IL)-16 : significativement plus élevés dans l'air expiré des enfants asthmatiques à l'effort. Pourraient être marqueurs asthme à l'effort.





# Les cellules T Th2 sont nécessaires dans l'inflammation allergique des voies aériennes

Dysregulation of type 2 innate lymphoid cells and TH2 cells impairs pollutant-induced allergic airway responses  
*Katrien C. de Grove and al. J Allergy Clin Immunol. 2016*

- Asthme allergique: dû à réponse anormale de l'immunité de type 2 (dépendant des **cellules T Th2** et cellules lymphoïdes innées de type 2 (**ILC2**)). Contribution relative de ces deux populations dans asthme allergique ?

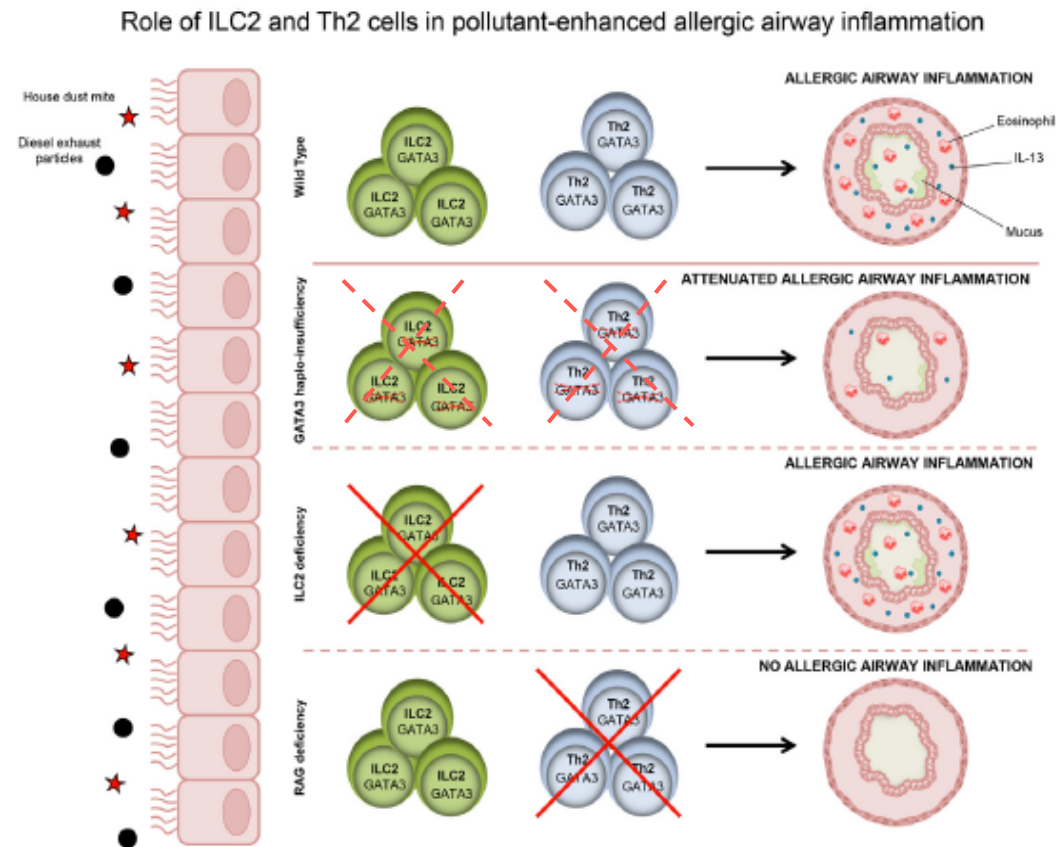
• Chez souris:

- exposition aérienne aux acariens, aggravée par exposition concomitante de diesel.

- dérégulation des ILC2 et cellules T TH2 (par ciblage du facteur de transcription Gata-3) -> atténuation de asthme.

- suppression des ILC2 ou des cellules T Th2 -> atténuation dépend des cellules T Th2.

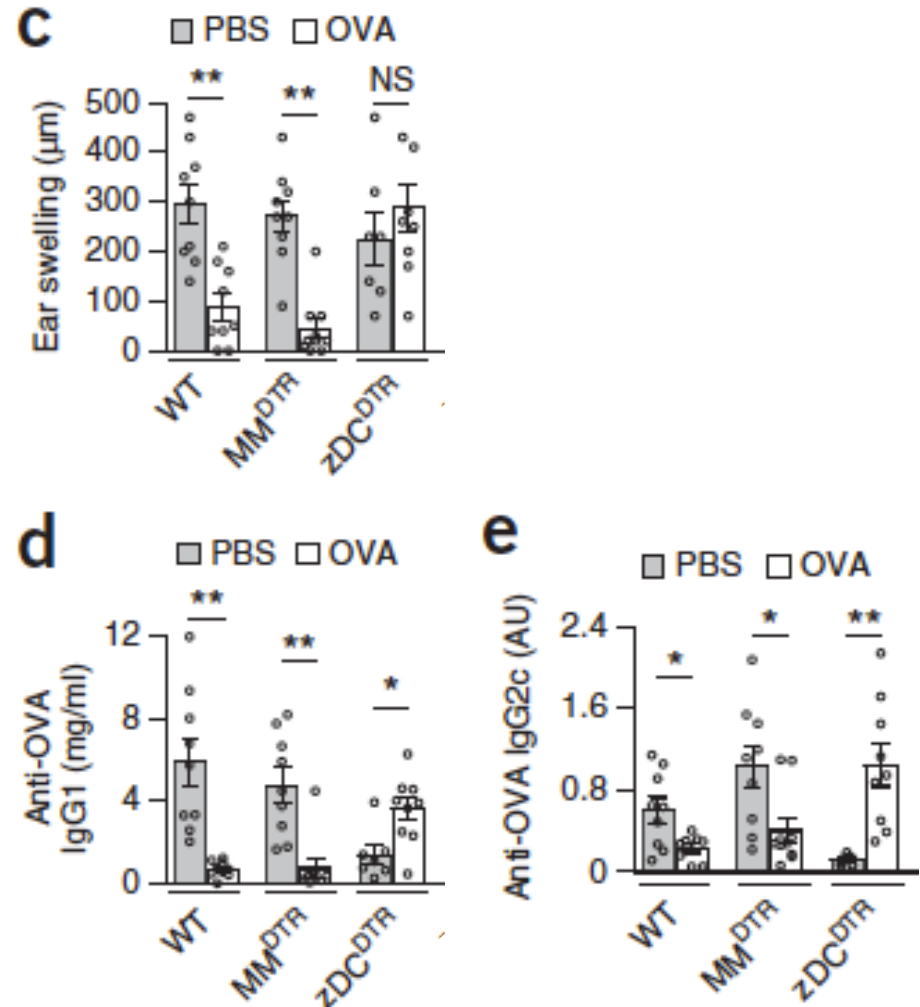
- **Système immunitaire adaptatif nécessaire dans asthme allergique**



# Cellules dendritiques classiques permettent l'induction de la tolérance alimentaire

Classical dendritic cells are required for dietary antigen-mediated induction of peripheral T<sub>reg</sub> cells and tolerance  
Daria Esterhazy and al. *Nat. Immunol.*17:545, 2016

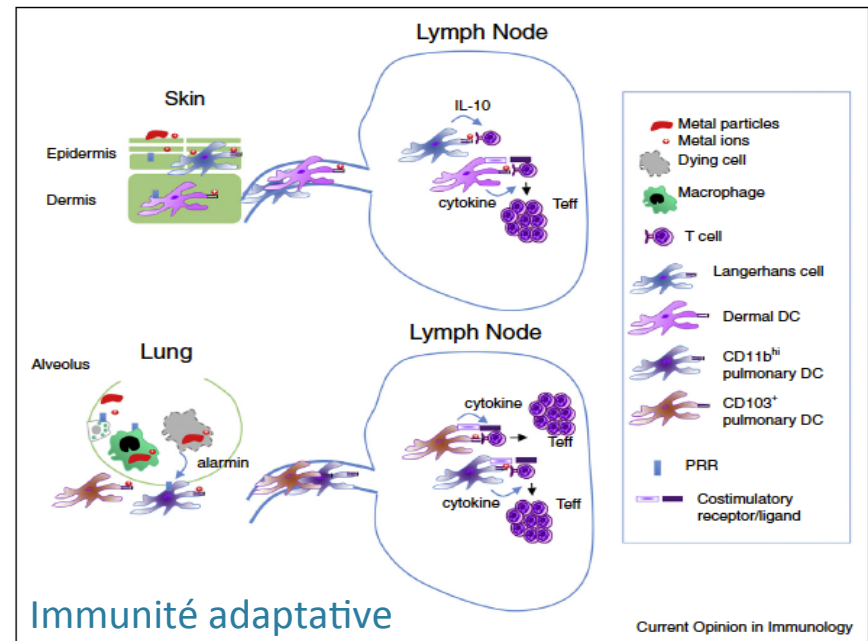
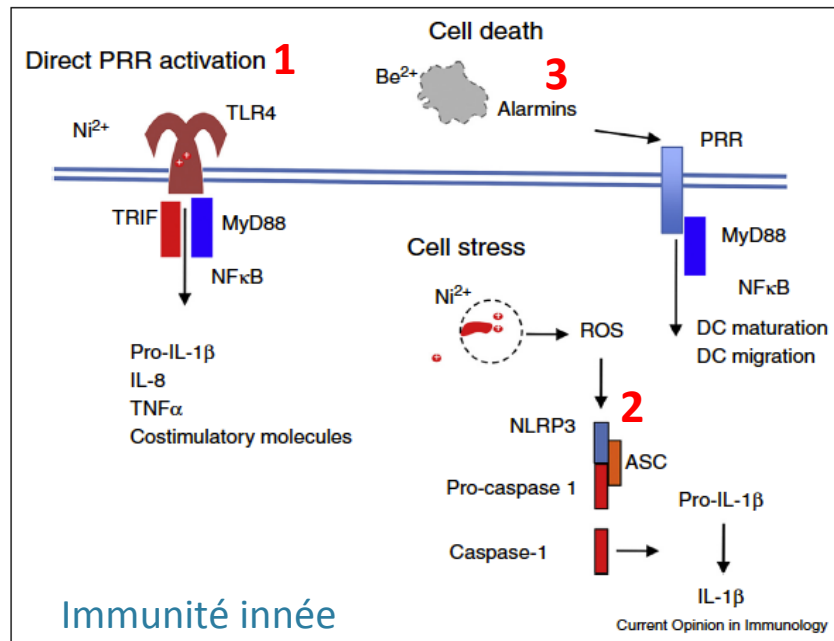
- Contribution relative des **macrophages** et des **cellules dendritiques classiques** dans l'induction de cellules T régulatrices périphériques (pT<sub>reg</sub> cells) permettant la tolérance orale ?
- Macrophages ou cellules dendritiques classiques ont été délétés respectivement dans les souris MM<sup>DTR</sup> et zDC<sup>DTR</sup>. 1-Exposition orale à l'ovalbumine (OVA) ou au PBS (contrôle), 2-injection sous-cutanée d'ovalbumine au niveau oreille. Résultats obtenus 72h après ci-contre.
- **Rôle essentiel des cellules dendritiques classiques dans l'induction des pT<sub>reg</sub> cells et de la tolérance orale.** Tandis que les macrophages sont facultatifs.



# Eczéma allergique de contact: comment les métaux activent l'immunité innée, participant à la mise en place de eczéma

Interplay of innate and adaptive immunity in metal-induced hypersensitivity  
*Amy S McKee and al. Current Opinion In Immunology. 42:25, 2016*

- Eczéma de contact aux ions métalliques = activation de l'immunité innée -> activation de l'immunité adaptative.
- Métaux activent immunité innée par multiples voies: 1-liaison directe aux **PRR** (Pathogen Recognition Receptors), 2-activation de l'**inflammasome**, ou 3-induction de la **mort cellulaire** et libération d'alarmins.
- Métaux servent d'adjuvants: favorisent activation et migration cellules dendritiques et présentation d'antigène aux cellules T. Les cellules T reconnaissent les métaux comme haptènes ou complexes CMH-peptide altérés.
- **Préserver barrière cutanée: limitation activation de l'immunité innée et de l'allergie.**



**Merci !**