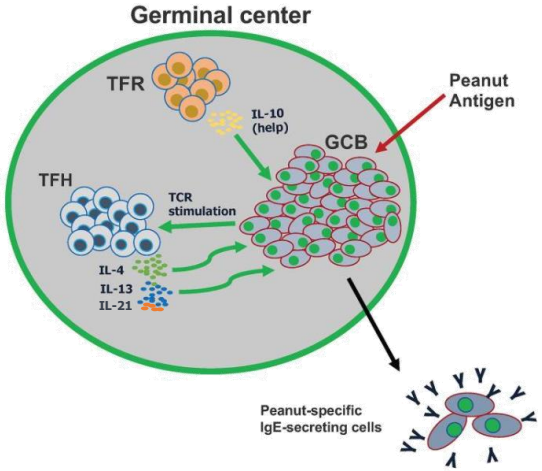
Best of Allergologie 2022

Immunologie

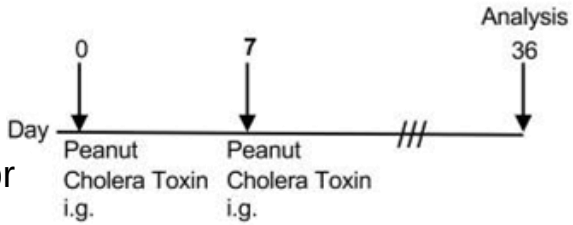
BELBEZIER Aude, DES de médecine interne, DESC d'immunologie
BARTHALON Eléonore , DES de médecine générale, FST maladies allergiques

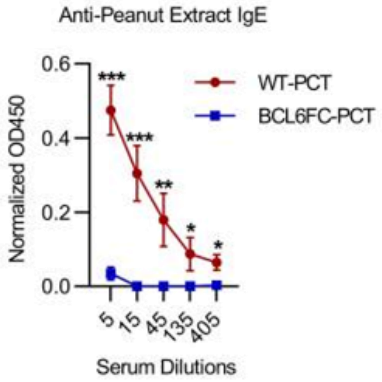
Sous l'encadrement de Rémi PESCARMONA et Lora GARNIER

Les Tfr sont impliqués dans l'allergie alimentaire via la sécrétion d'IL-10



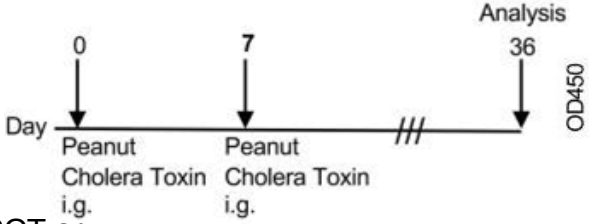
BCL6FC-PCT or WT

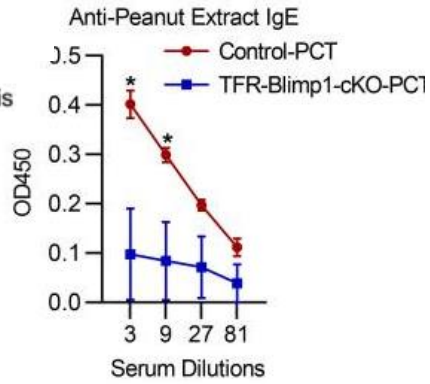


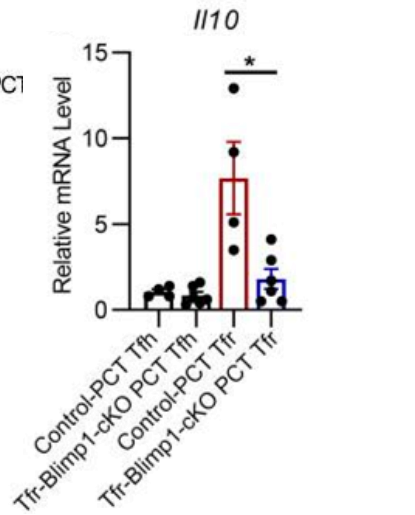


- Souris délétées en Tfr (Bcl6^{flox}Foxp3^{cre} = BCL6FC-PCT) développent une allergie à la cacahuète plus sévère
- Si Tfr délétés en IL-10 (Bcl6^{flox}Foxp3^{cre} = BCL6FC-PCT) régression du phénomen

Tfr-Blimp1-cKO-PCT or Tfr control PCT



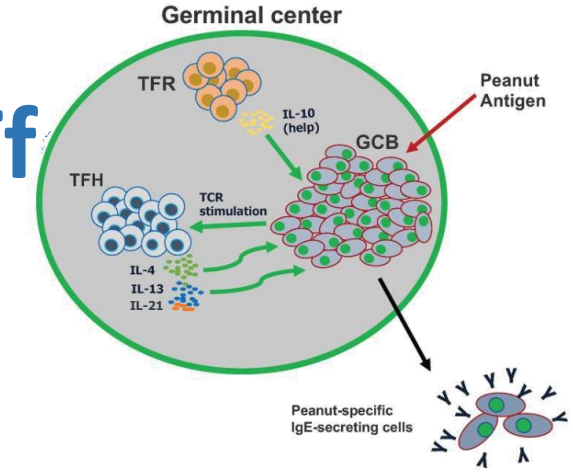




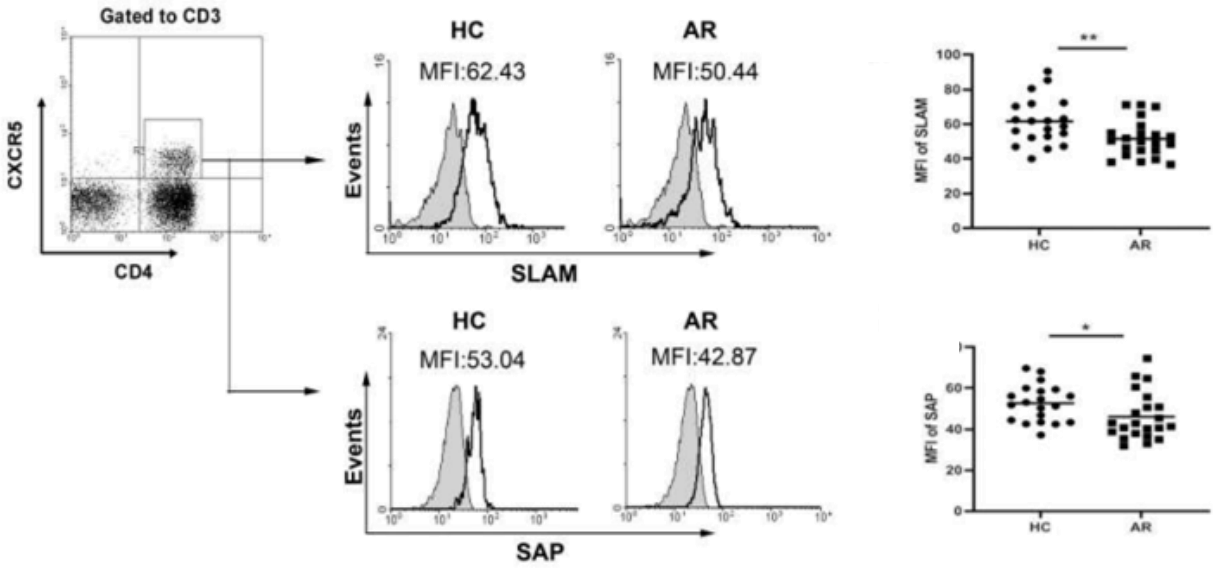
- **Dans un modèle d'allergie murine, les Tfr post immunisation produisent de l'IL-10.**
- **Cette production contribue au développement de plasmocyte sécréteur d'Ac de type IgE**

Markus M. Xie, Qiang Chen, Hong Liu,Kai Yang,Byunghee Koh, et al. T follicular regulatory cells and IL-10 promote food antigen–specific IgE. JCI. 2020 Jul 1.

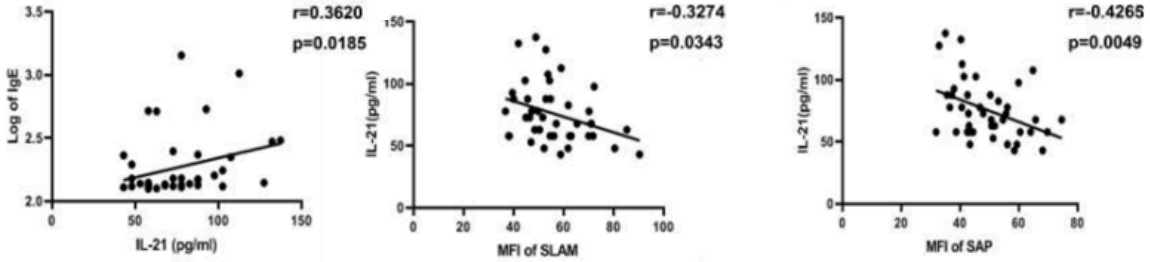
Rôle de l'expression de SLAM par les Tf dans la production d'IL-21



- **Etude prospective** :
  - 22 patients inclus avec rhinite allergique, 20 contrôles
- **Résultats :**
  - Expression diminuée de SLAM et SAP dans les Tfol (CXCR5+CD4+) circulants



- Taux de SLAM et SAP inversement corrélé à taux IL-21 sérique
- Taux IL-21 sérique corrélé à taux sérique IgE totale

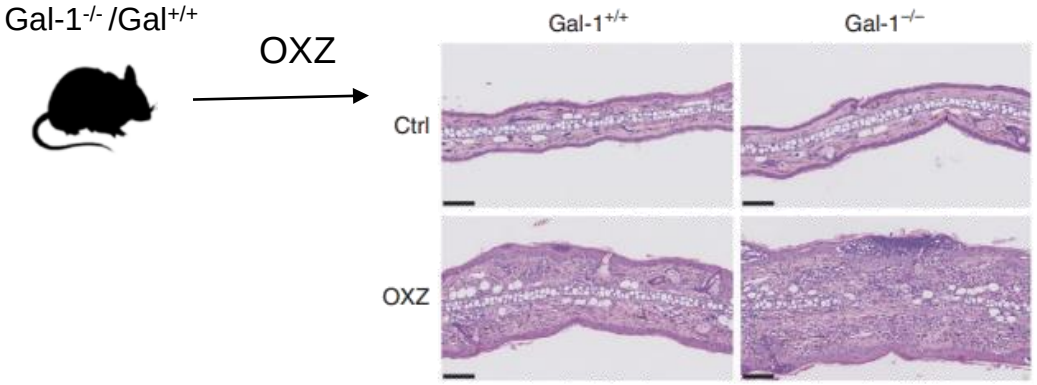


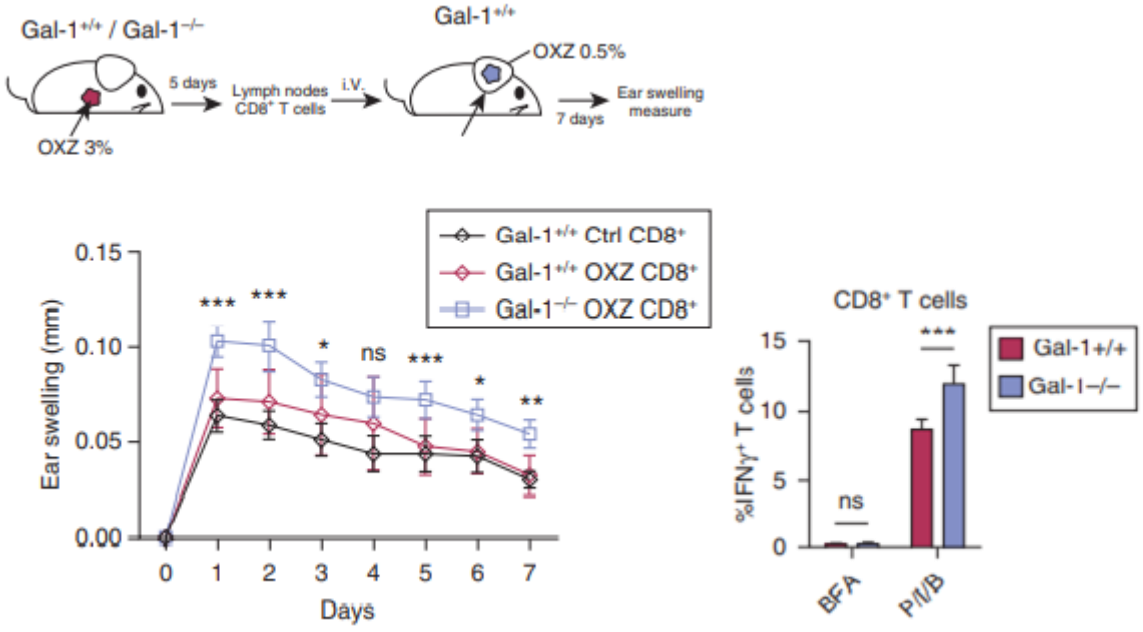
- **L'expression de l'IL-21 est corrélée à la production d'IgE sérique chez les patients avec rhinite allergique**
- **SLAM et SAP semblent jouer un rôle dans la production de cette cytokine**

Jun Yang, Lina Geng, Yongmin Ma, Xinyi Tang, Huiyong , et al. SLAMs Negatively Regulate IL-21 Production in Tfh-Like Cells from Allergic Rhinitis Patients. Journal of Asthma and Allergy. 2021

Galectine-1 contrôle l'inflammation dans l'eczema allergique

Galectine 1 : β-galactoside–binding lectin exprimé fortement par de nombreuses cellules immunitaires





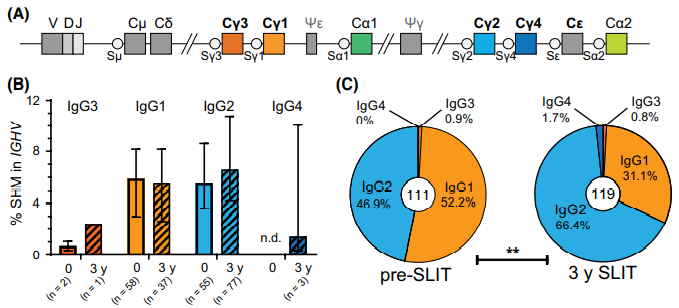
- Souris délétées en Gal- 1 développent une inflammation cutané plus sévère post immunization par oxazolone
- Processus médié par les CD8 avec majoration taux de CD8 IFNγ+

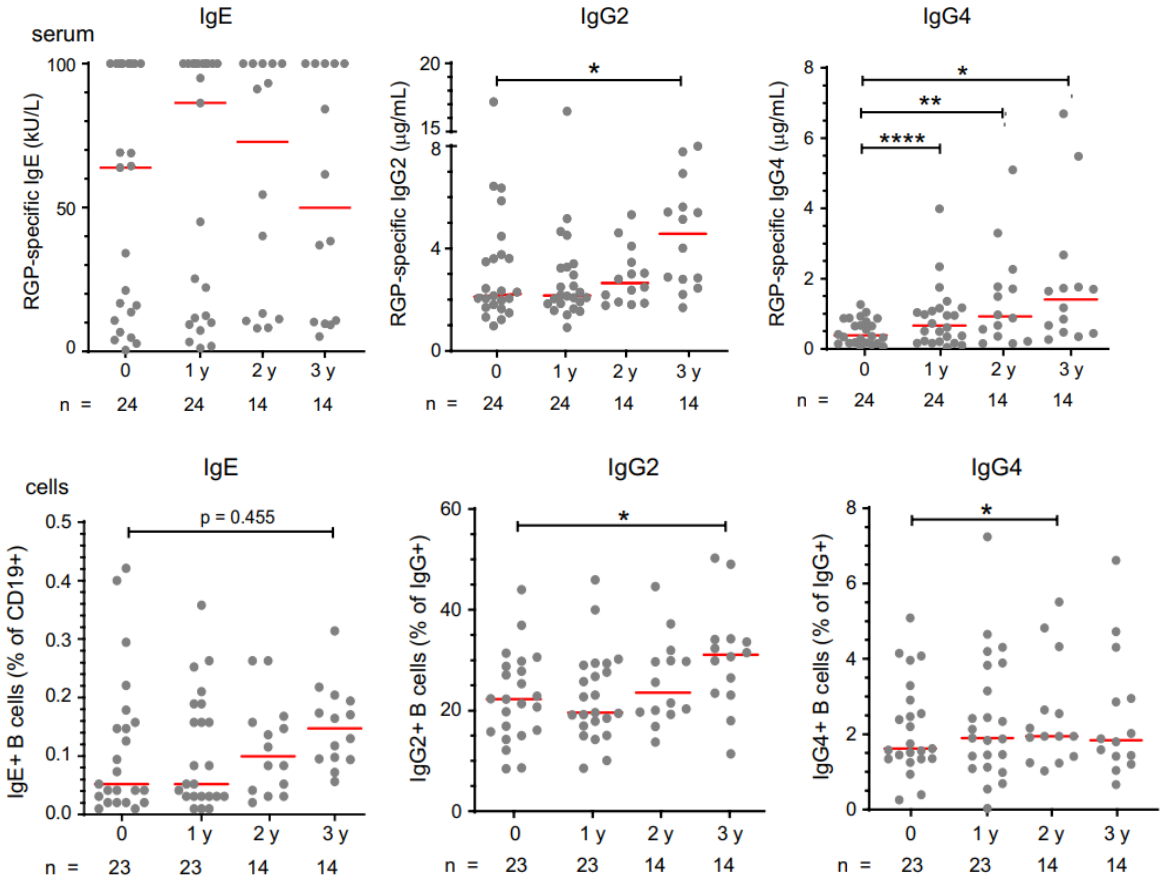
- **Rôle protecteur de l'expression endogène de Gal-1 par les CD8 dans le contrôle de l'eczema allergique**

Raquel Castillo-Gonzalez, Danay Cibrian, Nieves Fernandez-Gallego, Marta Ramırez-Huesca , Marıa Laura Saiz, et al. Galectin-1 Expression in CD8D T Lymphocytes Controls Inflammation in Contact Hypersensitivity. Jouranl of Investigative Dermatology. 2021.

Sublingual immunotherapy induces IgG2/4 class switch

- **Prospective study**:
  - 29 patients with ryegrass pollen allergy
    - 24 treated with sublingual immunotherapy
    - 5 without treatment
- **Results :**
  - specific seric IgG_2 et IgG_4 Ab increment
  - IgG_2 et IgG_4 B-cell memory increment
  - Increment of unique $IgG_{2/4}$ SHM frequencies and isotype





- **Sublingual immunotherapy induces IgG2 et IgG4 class switch**
- **Number of IgE+ B cell is not modified after SIT**

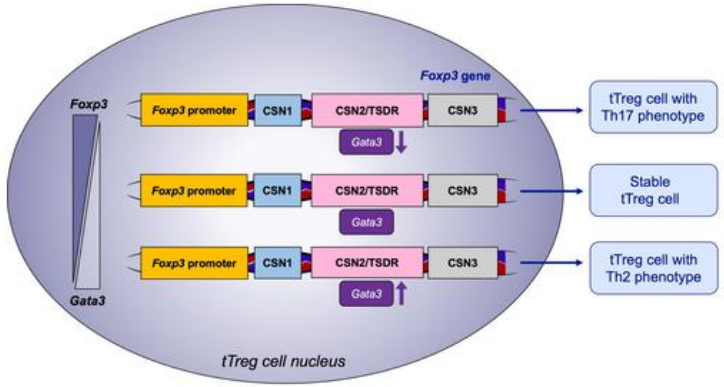
Induction of IgG2 and IgG4 B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. Jorn J. Heeringa, Craig I. McKenzie, Nirupama Varese, Mark Hew, Amy T. C. M. Bakx et al. Allergy. 2019

Stratégie d'induction de Treg dans l'allergie respiratoire

- La fonction régulatrice des Treg joue un rôle protecteur dans l'allergie respiratoire
- Celle-ci dépend de l'expression de Foxp3
- Les facteurs influençant la stabilité d'expression de Foxp3 dépend de l'origine des Treg :

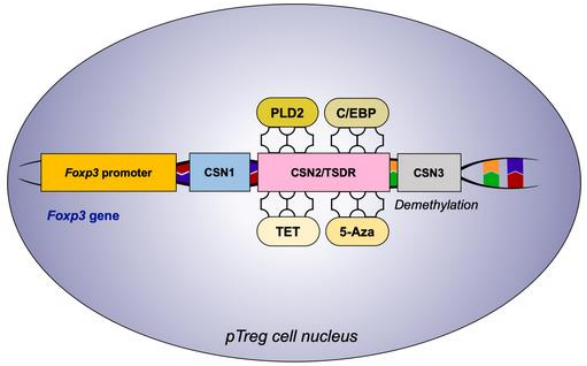
tTreg : rôle de l'équilibre d'expression Gata3/Foxp3

(thymique)



pTreg : rôle du niveau de méthylation de TSDR

(périphérique) (Treg-specific demethylated region)



- **Induire l'expression GATA3 dans les tTreg ou controler le niveau de méthylation de TSDR par les pTreg sont des pistes thérapeutiques intéressantes dans le domaine de l'allergie**

Feng Lan 2, Nan Zhang , Claus Bachert , Luo Zhang. Stability of regulatory T cells in T helper 2-biased allergic airway diseases. Allergy. 2020 Aug.

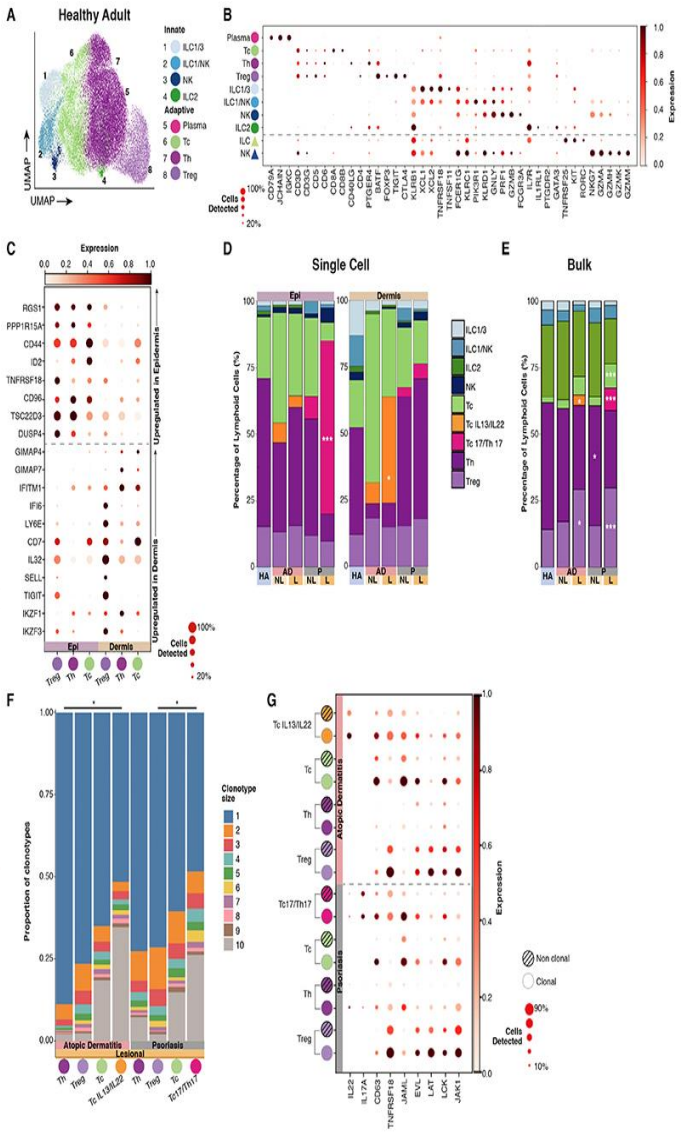
La peau : une immunité dynamique, préprogrammée

- **Transcriptome =** ensemble des molécules d'**ARN messager** d'une cellule
- **de 500 000 cellules de peau issue**
  - de foetus
  - d'adultes sains
  - d'adultes atteints de dermatite atopique (DA)
  - d'adultes atteints de psoriasis

Les différentes analyses moléculaires ont montré :

- Un programme cellulaire partagé entre les macrophages de la peau de DA et du psoriasis et les macrophages Mac2 de la peau foetale.
- Des cellules endothéliales spécialisées (VE3) dans la peau inflammatoire, et l'alignement du transcriptome de ces cellules au sein de la peau foetale et d'adulte sain et malade.

- **L'implantation des lymphocytes dans la peau en développement dépend des interactions entre les cellules endothéliales et les macrophages via VE3 et Mac2. Cette interaction est la même utilisée pour recruter des cellules immunitaires dans les maladies inflammatoires de la peau.**

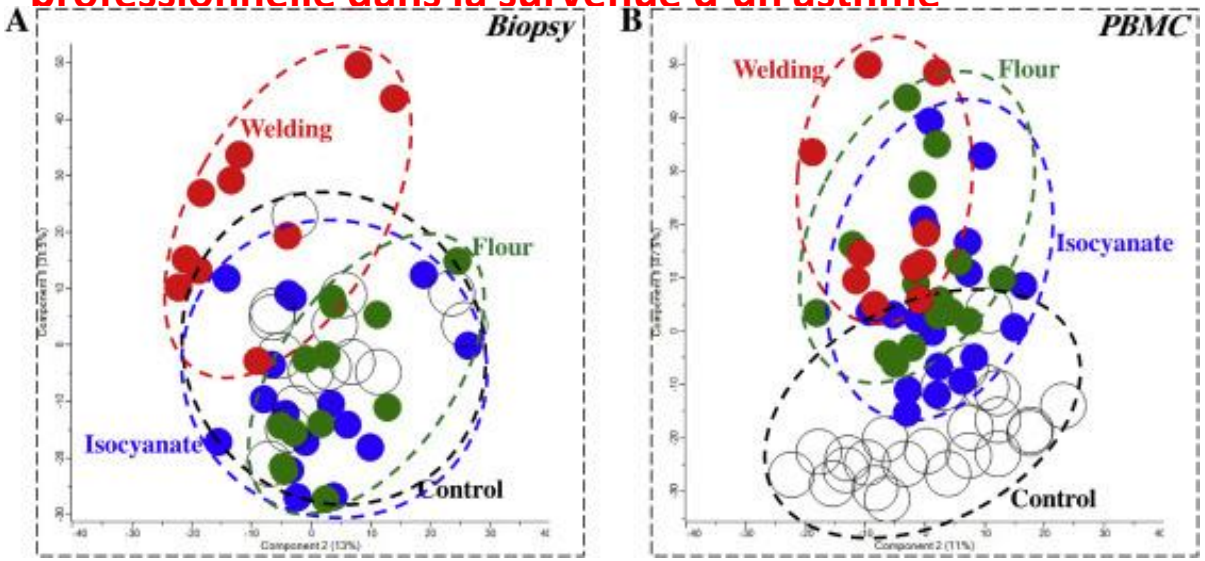


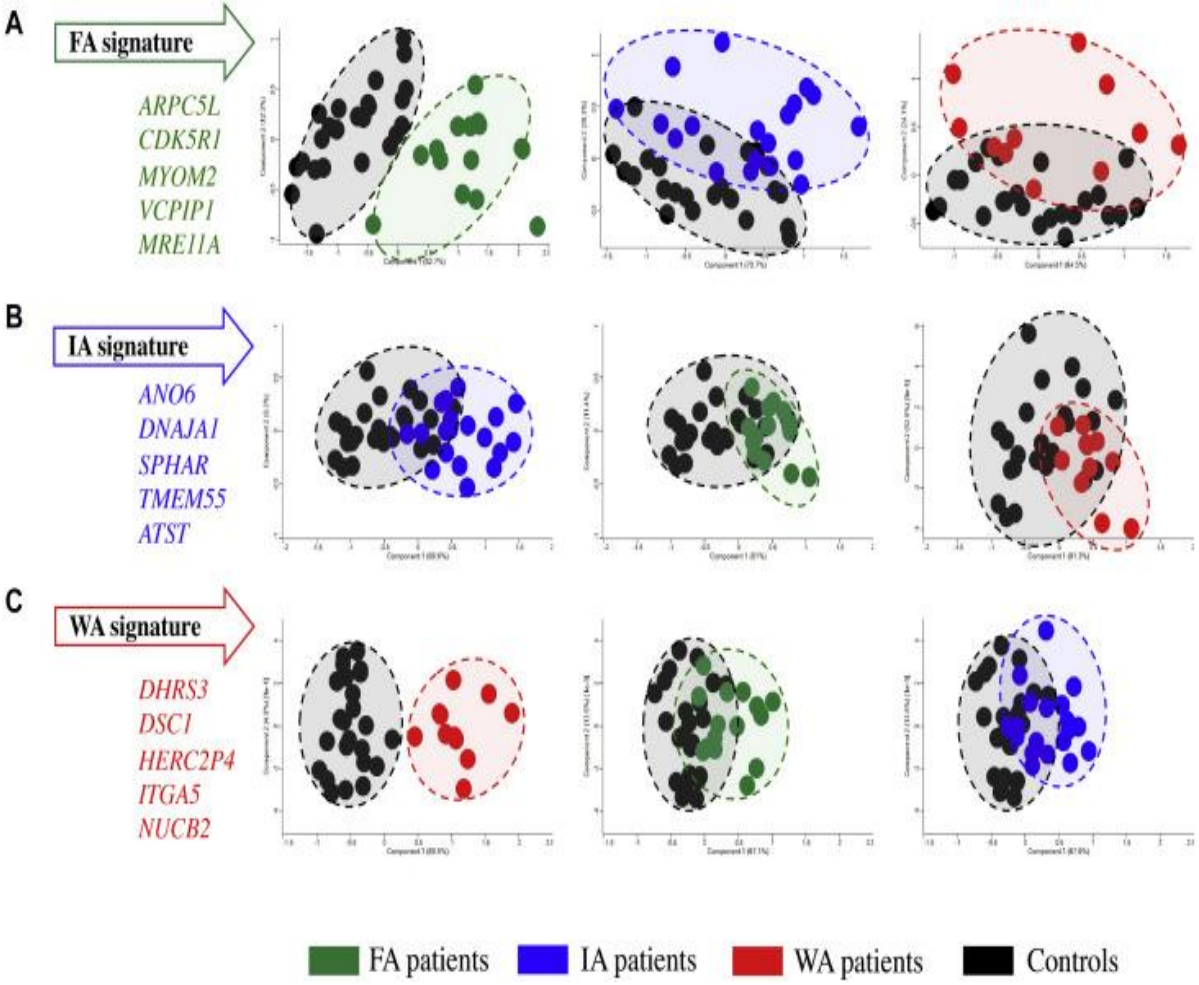
Reynolds G., Vegh P., Fletcher J., Poyner E.F.M., Stephenson E., Goh I., Botting R.A., Huang N., Olabi B., Dubois A., et al. Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease. *Science*. 2021;371:eaba6500.

Mécanismes moléculaires pour classer différents types d'asthme professionnel

- **Population**
  - 15 contrôles sains
  - 46 Asthme professionnel associé à l'exposition :
    - aux farines (FA),
    - aux isocyanates (IA)
    - aux fumées de soudage (WA)
- **Prélèvements : écouvillons nasaux et NFS** par prise de sang
- Profils transcriptomiques de l'épithélium des VA et de la NFS
- **Signature génique :** 5 gènes associés au FA, IA ou WA

Permet de confirmer l'imputabilité de l'exposition professionnelle dans la survenue d'un asthme





Hille Suojalehto, MD, PhD,a Joseph Ndika, PhD,b Irmeli Lindstrom, MD, PhD, a Liisa Airaksinen, MD, PhD,a Piia Karisola, PhD,b and Harri Alenius, PhDb; Endotyping asthma related to 3 different work exposures; (J Allergy Clin Immunol 2021)

Exposition de souris au pollen d'ambroisie : tolérance immunitaire par régulation de la voie NfKB

- **Population** : 54 souris réparties en 3 groupes , avec état oculaire 20 min après l'injection de pollen dans les 2 yeux
  - **Pour les non allergique (NC)** : pas d'induction d'allergie
  - **Pour les Contrôles allergiques (C) + Tolérants Immunitaires (IT)** : on induit la réaction allergique par l'injection à 7 s Pollen (25 mg/kg) dissous et injecté en intra péritonéal ; .
  - **Pour les IT seuls :** état de tolérance immunitaire (= désensibilisation) par l'injection de pollen 5mg/kg, par voie SC entre l'âge de 1 à 3 s .

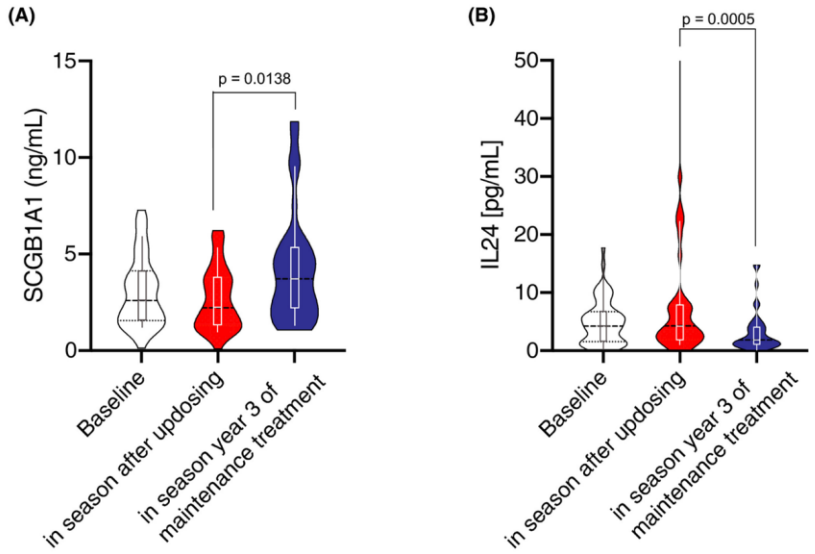
- **Résultats dans le groupe IT :**
  - Diminution des symptômes de conjonctivite allergique.
  - Diminution de cytokines pro inflammatoires (IL17 et IgE totales) .
  - Augmentation des ARN m et protéines CCL5 et de p65 sur la conjonctive en qRT PCR et WB .

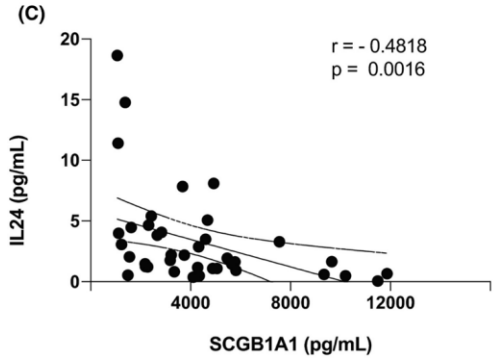
- **Dans l'état de tolérance immunitaire, la voie NfKB est bloquée avec une diminution de l'activité des Th 17, et une augmentation de l'activité des T reg CD25+ et CD4+, et de l'IL10.**

Meng-Tian Bai,1,2,3,4,5,6 Yun Li,7 and Zhu-Lin Hu1,2,3,4,5, Ragweed pollen induces allergic conjunctivitis immune tolerance in mice *via* regulation of the NF-κB signal pathway, Int J Ophthalmol 2021 Jul 18;14:955-964.

SCGB1A1 est plus élevée après immunothérapie chez les patients souffrant du rhume des foins

- SCGB1A1 = sécréto globuline, essentiellement présente dans les macrophages, régule l'inflammation (voie NFKB)
- Etude de crachats induits chez des patients souffrant du rhume des foins, stratifiés par la mise ou non sous AIT.
- Analyse génomique de crachat au cours du temps, notamment à l'initiation de l'AIT, et après 3 ans.
- **Population :** 52 patients, 12 contrôles sains, 19 sans IT, 21 +IT
- **Résultats :**
  - SCGB1A1 est induite par l'AIT
  - L'AIT réduit l'inflammation locale par
    - la réduction d'expression de génes promoteurs de l'inflammation
    - la diminution locale d'IL24.
  - Corrélation inverse des taux de SCGB11A et d'IL 24
  - Changements pérennes dans le temps





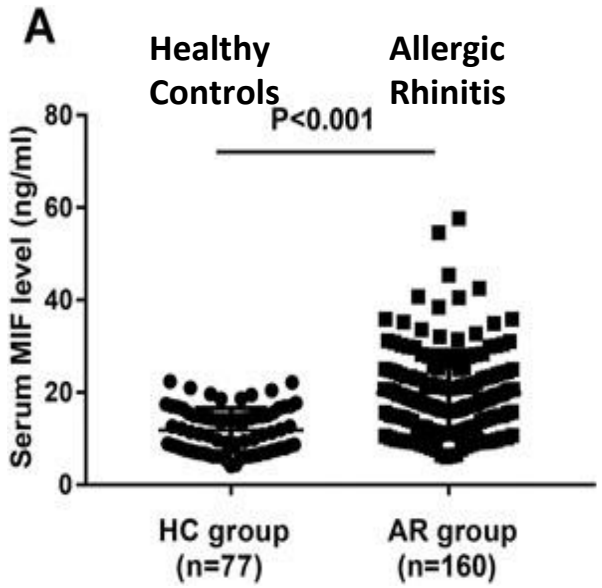
- **L'AIT induit la sécrétion de SCGB1A1 et la diminution d'IL24**

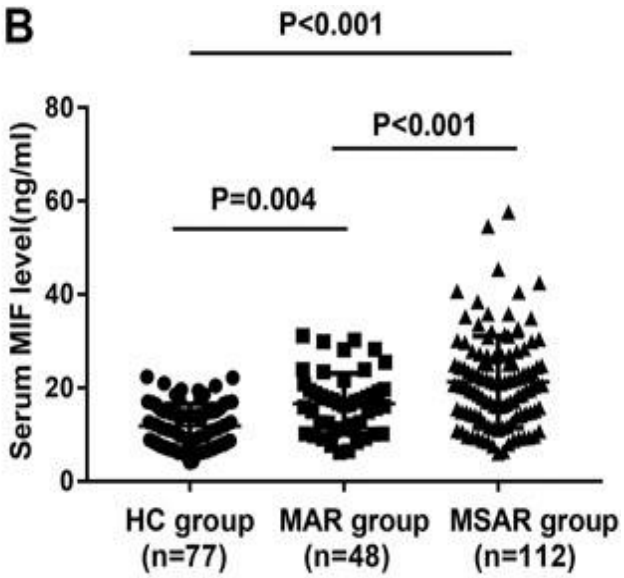
1. Zissler UM, Jakwerth CA, Guerth F, Lewitan L, Rothkirch S, Davidovic M, Ulrich M, Oelsner M, Garn H, Schmidt-Weber CB, Chaker AM. Allergen-specific immunotherapy induces the suppressive secretoglobin 1A1 in cells of the lower airways. Allergy. 2021;76:2461-74

Allergic Rhinitis : MIF is a biomarker of disease's severity and predicts the clinical response of SLIT

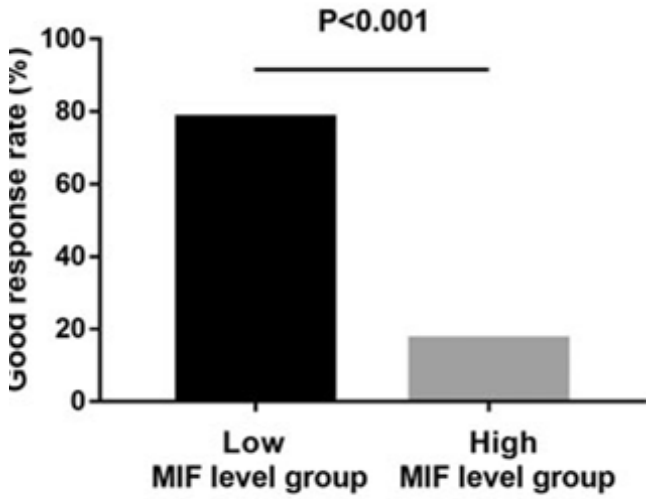
- **MIF =** Macrophage Inhibition Factor,

  Pleiotropic protein in many immune cells, functions in the immune & inflammatory response in diseases.
- **Population :**
  - 160 patients with Allergic Rhinitis , among those :
    - 48 Mild AR
    - 112 Moderate to Severe AR group
  - 77 Healthy Controls.
- **Results :** MIF levels were significantly higher in the AR group **(A)**, and correlated with the disease severity **(B)**





C



- 80 MSAR patients completed SLIT.
- **After SLIT :**
  - 45 patients obtained good response, 35 a poor response **.**
  - The serum levels of MIF were significantly lower in the good-response group than in the poor response group **(C)**

- **Serum MIF is a predictive factor of disease development, and an independent factor for SLIT responsiveness**.

Shaobing Xie 1, Hua Zhang 1, Fengjun Wang 1, Zhihai Xie 1, Weihong Jiang 1, Kelei Gao 1, Circulating MIF Associated With Disease Severity and Clinical Response of Sublingual Immunotherapy in House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis, Front Pharmacol 2021 Jul 8;12:681724