

## Laboratoire d'Immunobiologie

Dr. Fabienne ANDRIS [fandris@ulb.ac.be](mailto:fandris@ulb.ac.be)

Prof. Oberdan LEO [oleo@ulb.ac.be](mailto:oleo@ulb.ac.be)

Prof. Muriel MOSER [mmoser@ulb.ac.be](mailto:mmoser@ulb.ac.be)

Dr. Guillaume OLDENHOVE [guillaume.oldenhove@ulb.ac.be](mailto:guillaume.oldenhove@ulb.ac.be)

Localisation : IBMM, rue Prof. Jeener et Brachet 12, B-6041 Gosselies  
tél. 02 650 98 61 fax 02 650 98 60

### Thèmes des recherches

Les thèmes de recherche du laboratoire portent sur l'étude du système immunitaire. Le système immunitaire confère à un organisme la capacité de se défendre contre une multitude d'agents pathogènes (virus, bactéries, parasites) responsables de maladies infectieuses. De nombreux travaux ont démontré que ce système de défense est aussi capable de reconnaître et d'éliminer les cellules tumorales, mais peut aussi, dans certaines conditions, s'attaquer aux constituants sains de l'organisme, provoquant alors des maladies dites auto-immunes ou inflammatoires.

Les recherches développées ces dernières années visent tout particulièrement à identifier les mécanismes cellulaires et moléculaires qui contrôlent l'amplitude et la nature (choix des mécanismes effecteurs) de la réponse immune. Ces recherches de nature fondamentale présentent également un intérêt clinique, visant notamment à identifier de nouvelles stratégies pour stimuler une réponse immunitaire contre les agents pathogènes et les tumeurs, et/ou pour inhiber les réponses immunes non désirables, telles que les réponses auto-immunes.

### Projets de recherche pour 2019-2020

#### 1. Régulation de l'auto-immunité et de l'inflammation intestinale dans un modèle murin

Le système immunitaire, qui nous protège contre les infections, est étroitement contrôlé afin de prévenir l'immunopathologie (réponse immunitaire excessive pouvant provoquer l'inflammation chronique ou des maladies auto-immunes). Les lymphocytes T régulateurs (Treg) inhibent les réponses auto-immunes et limitent l'amplitude des réponses inflammatoires, assurant ainsi l'homéostasie du système immunitaire. En revanche, les cellules Treg freinent le développement de réponses immunes anti-cancéreuses et favorisent la progression des tumeurs.

Des découvertes récentes ont révélé que les lymphocytes Treg ne forment pas une population homogène et diffèrent selon les tissus infiltrés. Plusieurs sous-populations de Treg ont ainsi été isolées chez l'homme et la souris. Leurs rôles respectifs ne sont encore que partiellement établis.

Notre objectif général est d'améliorer notre connaissance de la biologie des lymphocytes Treg. En particulier, les projets développés au laboratoire visent à :

- (1) mieux comprendre le rôle d'une sous-population de lymphocytes Treg dans le développement d'une maladie auto-immune : la sclérose en plaque
- (2) identifier le rôle joué par les lymphocytes Treg présents dans l'intestin dans la prévention de l'inflammation intestinale et le développement de tumeurs colo-rectales
- (3) identifier les gènes impliqués dans la « spécialisation de fonction » des lymphocytes Treg

## **2. Métabolisme cellulaire et prolifération des lymphocytes T en réponse à des signaux de lymphopénie**

Un épisode de lymphopénie (diminution drastique du nombre de lymphocyte) peut s'observer lors d'infections sévères ou de traitements chimio-thérapeutiques. Un processus, qualifié de prolifération homéostatique, se met alors en place et promeut la prolifération des lymphocytes périphériques résiduels. Cette prolifération est régulée, entre-autres, par la disponibilité de la cytokine IL-7 et mène à la différenciation des lymphocytes T en cellules effectrices / mémoire. La prolifération homéostatique peut augmenter l'efficacité des immunothérapies anti-cancéreuses ou, au contraire, avoir des conséquences délétères pour l'organisme (réaction du greffon contre l'hôte, auto-immunité).

L'AMP-activated kinase (AMPK) est un régulateur essentiel du métabolisme cellulaire et des données récentes suggèrent que des changements métaboliques sont étroitement liés à la différenciation des lymphocytes T mémoires. Nos résultats montrent que l'AMPK favorise la prolifération homéostatique des LT, l'acquisition de fonctions effectrices et augmente la sévérité des réactions du greffon contre l'hôte. Nous avons également développé un modèle de prolifération homéostatique in vitro qui nous permet de générer des cellules de type « effecteur » ou « mémoire » auxquelles sont associés des changements métaboliques (activation des mitochondries) qui dépendent de l'AMPK.

Le but de notre projet est :

- (1) identifier les mécanismes moléculaires par lesquels l'AMPK contrôle les changements métaboliques des lymphocytes T effecteurs / mémoire in vitro
- (2) valider l'impact de ces changements métaboliques dans des modèles précliniques impliquant une prolifération homéostatique (transfert de lymphocytes T effecteurs dirigés contre des cellules tumorales, maladie du greffon contre l'hôte)

## **3. Etude d'un modèle murin d'obésité**

L'obésité, ainsi que le diabète auquel elle peut mener, sont associés à une réponse inflammatoire chronique de bas grade. Au sein du tissu adipeux, cette réponse

inflammatoire se traduit par une perte de la réponse anti-inflammatoire de type Th2 au profit d'une réponse inflammatoire de type Th1. Cependant, les mécanismes moléculaires à la base de ce changement dans la réponse immunitaire ne sont que peu compris. Le but de notre projet est d'identifier les facteurs responsables de cet infléchissement de la réponse Th2. Nos observations récentes suggèrent que l'activation des récepteurs PD-1 et CD27 exerce un rôle critique dans la régulation de la réponse inflammatoire chez les individus obèses. Nous proposons dès lors d'investiguer la fonction biologique des récepteurs PD-1 et CD27 dans le contexte de l'obésité et de caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de la prise de poids.

## Publications représentatives

1. Oldenhove G, Boucquey E, Taquin A, Acolty V, Bonetti L, Ryffel B, Le Bert M, Englebort K, Boon L, Moser M. (2018) PD-1 Is Involved in the Dysregulation of Type 2 Innate Lymphoid Cells in a Murine Model of Obesity. *Cell Rep.*25:2053-2060
2. Fontaine M, Vogel I, Van Eycke Y-R, Galuppo A, Ajouaou Y, Decaestecker C, Kassiotis GG, Moser M, & Leo O. (2018). Regulatory T cells constrain the TCR repertoire of antigen-stimulated conventional CD4 T cells. *The EMBO Journal* 2018; 37, 398-412.
3. Hanoteau A, Henin C, Svec D, Bisilliat Donnet C, Denanglaire S, Colau D, Romero P, Leo O, Van den Eynde B, Moser M. Cyclophosphamide treatment regulates the balance of functional/exhausted tumor-specific CD8(+) T cells. *Oncoimmunology* 2017; 6(8):e1318234
4. Andris F, Denanglaire S, Anciaux M, Hercor M, Hussein H, Leo O. The Transcription Factor c-Maf Promotes the Differentiation of Follicular Helper T Cells. *Front Immunol.* 2017;8:480.
5. Denanglaire, S., Pirnay, T., Leo, O., & Andris, F. (2018). A Flow Cytometry-Based Protocol to Measure Lymphocyte Viability Upon Metabolic Stress. *Methods in molecular biology*, 1732, 465-476. doi:10.1007/978-1-4939-7598-3\_29
6. Hercor M, Anciaux M, Denanglaire S, Debuissson D, Leo O, Andris F. Antigen-presenting cell-derived IL-6 restricts the expression of GATA3 and IL-4 by follicular helper T cells. *J Leukoc Biol.* 2017 Jan;101(1):5-14
7. Hanoteau A, Moser M. Chemotherapy and immunotherapy: A close interplay to fight cancer? *Oncoimmunology.* 2016 Jun 21;5(7):e1190061.
8. Preyat N, Rossi M, Kers J, Chen L, Bertin J, Gough PJ, Le Moine A, Rongvaux A, Van Gool F, Leo O. Intracellular nicotinamide adenine dinucleotide promotes TNF-induced necroptosis in a sirtuin-dependent manner. *Cell Death Differ.* 2016 Jan;23(1):29-40
9. Shehade H, Acolty V, Moser M, Oldenhove G. Cutting Edge: Hypoxia-Inducible Factor 1 Negatively Regulates Th1 Function. *J Immunol.* 2015 Aug 15;195(4):1372-6
10. Francois V, Shehade H, Acolty V, Preyat N, Delrée P, Moser M, Oldenhove G. Intestinal immunopathology is associated with decreased CD73-generated adenosine during lethal infection. *Mucosal Immunol.* 2015 Jul;8(4):773-84
11. Dhainaut M, Coquerelle C, Uzureau S, Denoed J, Acolty V, Oldenhove G, Galuppo A, Sparwasser T, Thielemans K, Pays E, Yagita H, Borst J, Moser M. Thymus-derived regulatory T cells restrain pro-inflammatory Th1 responses by downregulating CD70 on dendritic cells. *EMBO J.* 2015 May 12;34(10):1336
12. Andris F, Leo O. AMPK in lymphocyte metabolism and function. *Int Rev Immunol.* 2015;34(1):67-81