Immunologie

Laboratoires d’Immunobiologie et Immunologie médicale

Fabienne ANDRIS : Fabienne.Andris@ulb.be

Stanislas GORIELY: Stanislas.Goriely@ulb.be

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

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

Thèmes des recherches

Les thèmes de recherche principaux des laboratoires d’accueil 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.

Projets de recherche

**1. Etude d’un modèle murin d’obésité *(Guillaume Oldenhove)***

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.

**2. Régulation de l’homéostasie des lymphocytes T durant l’immunothérapie du cancer *(Fabienne Andris)***

L’immunothérapie a révolutionné la prise en charge et le pronostic de certains cancers. Elle consiste à réveiller nos propres lymphocytes pour leur permettre de combattre les cellules tumorales. Malheureusement, ces traitements peuvent être associés à des effets secondaires importants car ils agissent également sur les mécanismes qui permettent la tolérance vis-à-vis de nos cellules saines. Il est dès lors très important de comprendre le rôle physiologique de ces voies de régulation afin de prévenir les complications liées à l’immunothérapie. Nous avons récemment mis en évidence le rôle central de la voie PDL-1 / PD-1 (une des cibles majeurs de l’immunothérapie) dans le maintien au repos des lymphocytes T cytotoxiques qui résident dans le foie. Notre travail vise à mieux caractériser les voies activatrices (CD27) et inhibitrices (PD-1) qui régulent l’homéostasie de ces lymphocytes T et qui pourraient être à l’origine des toxicités hépatiques observées chez certains patients sous traitement.

Nous étudions également les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la différenciation des

sous-populations lymphocytes T cytotoxiques (effecteur, mémoire, résidants, épuisés) dans un modèle murin de tumeur du foie (hépatocarcinome).

**3. Modèle de souris humanisées pour l’étude des macrophages infiltrant les tumeurs *(Stanislas Goriely)***

Malgré les progrès grandissants de l’immunothérapie, certains types de cancer répondent très mal à ces approches et d’autres développent des résistances en cours de traitement. Si la présence d’un nombre important de lymphocytes T CD8 infiltrant la tumeur est un facteur de bon pronostic (ce sont en effet les cellules responsables de la destruction des cellules tumorales), une forte densité de macrophages est, quant à elle, généralement signe de mauvais pronostic. Ces observations suggèrent que ces cellules jouent un rôle délétère sur les réponses anti-tumorales. Le projet vise à comprendre comment les macrophages qui infiltrent les tumeurs solides (TAM) contribuent à la résistance aux traitements anti-cancéreux, et en particulier à l’immunothérapie. Afin de répondre au mieux aux besoins cliniques, nous proposons d’explorer cette question sur différents modèles *in vitro* et *in vivo* du microenvironnement tumoral, parmi lesquels figure un modèle de souris humanisées de « nouvelle génération ». Ces souris ont été modifiées pour exprimer un ensemble de facteurs de croissance humains. Elles représentent ainsi le seul modèle actuellement disponible qui récapitule efficacement le développement des cellules de la lignée myéloïde. Le projet visera à établir ce modèle pour recréer in vivo un microenvironnement tumoral « humain » et étudier le rôle des macrophages dans ce contexte. Par des approches cellulaires (cytométrie en flux) et moléculaire (single cell RNASeq, ATAC-seq), nous pourrons ainsi identifier et valider des cibles thérapeutiques transposables en clinique chez l’homme et évaluer l’efficacité de candidats potentiels.

**Publications representatives** *(4 dernières années)*

1. Le Moine, M., Azouz, A., Sánchez Sánchez, G., Dejolier, S., Nguyen, M., Thomas, S., Shala, V., Dreidi, H., Denanglaire, S., Libert, F., Vermijlen, D., Andris, F., & Goriely, S. (2023) Homeostatic PD-1 signaling restrains EOMES-dependent oligoclonal expansion of liver-resident CD8 T cells. Cell Rep. 42, (8), 112876.
2. Assabban A, et al.(2021) Tristetrapolin expression by keratinocytes protects against skin carcinogenesis. JCI Insight 6:140669. doi: 10.1172/jci.insight.140669.
3. La C, et al. The RNA-binding protein tristetraprolin regulates RALDH2 expression by intestinal dendritic cells and controls local Treg homeostasis (2021) Mucosal Immunol. 14:80-91. doi: 10.1038/s41385-020-0302-x.
4. Alaluf E, Vokaer B, Detavernier A, Azouz A, Splittgerber M, Carrette A, Boon L, Libert F, Soares M, Le Moine A, Goriely S. (2020) Heme oxygenase-1 orchestrates the immunosuppressive program of tumor-associated macrophages. JCI Insight. 5:e133929. doi: 10.1172/jci.insight.133929.
5. Lepez, A. Pirnay, T., Denanglaire, S., Perez-Morga, D., Vermeersch, M., Leo, O. and Andris, F. (2020). Long-term T cell fitness and proliferation is driven by AMPK-dependent regulation of reactive oxygen species. Sci. Rep. 10, 21673
6. Istaces N, Splittgerber M, Lima Silva V, Nguyen M, Thomas S, Le A, Achouri Y, Calonne E, Defrance M, Fuks F, Goriely S, Azouz A. (2019) [EOMES interacts with RUNX3 and BRG1 to promote innate memory cell formation through epigenetic reprogramming.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341159) Nat Commun. 10 : 3306.
7. Detavernier A, Azouz A, Shehade H, Splittgerber M, Van Maele L, Nguyen M, Thomas S, Achouri Y, Svec D, Calonne E, Fuks F, Oldenhove G, Goriely S. (2019) [Monocytes undergo multi-step differentiation in mice during oral infection by Toxoplasma gondii.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31872076) Commun Biol. 2 : 472.
8. Oldenhove G, Boucquey E, Taquin A, Acolty V, Bonetti L, Ryffel B, Le Bert M, Englebert 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.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30463004) Cell Rep.25:2053-2060.
9. Kevin Englebert, Anaelle Taquin, Abdulkader Azouz, Valérie Acolty, Sylvie Vande Velde, Marie Vanhollebeke, Hadrien Innes, Louis Boon, Tibor Keler, Oberdan Leo, Stanislas Goriely, Muriel Moser, Guillaume Oldenhove. (2024) The CD27/CD70 pathway negatively regulates visceral adipose tissue-resident Th2 cells and controls metabolic homeostasis. Cell Rep 43(3):113824