

BRÈVES

L'actualité scientifique vue par les étudiants du Master Biologie-Santé de l'université de Montpellier

Some scientific highlights: A selection by the students of the Master Biology-Health of Montpellier University

Amine Amara, Arthur Barthes, Al Mahdi Benzaher, Adrien Berger, Estelle Bonnet, Mathilda Diaz, Chloé Fournie, Loïc Guimbaud, Cédric Hammami, Manon Le Fé, Raphael Lopez, Paul Mathieu, Valentin Meire, Louis Mery, Soléna Rossi

► L'unité d'enseignement « Immunopathologie » qui propose les brèves présentées dans ce numéro est suivie par des étudiants de divers parcours du Master Biologie Santé de l'université de Montpellier. Ce Master rassemble des étudiants issus du domaine des sciences et technologies et du domaine de la santé. On y étudie les bases physiopathologiques des maladies immunologiques, les cibles thérapeutiques et les mécanismes d'échappement des microorganismes et des tumeurs. Les articles présentés ont été choisis par les étudiants selon leur domaine de prédilection. ◀

Une nanothérapie ingénieuse dans le traitement contre le cancer

► Les immunothérapies, qui permettent d'activer et de diriger le système immunitaire contre les cellules tumorales, font désormais largement partie de l'arsenal thérapeutique dans la lutte contre le cancer. Cependant, leur efficacité peut être altérée par l'existence d'un microenvironnement tumoral (TME pour, *tumor microenvironment*) immunosuppresseur induit notamment par les cellules tumorales. Dans une étude récente, Wang *et al.* [1] proposent une stratégie thérapeutique fondée sur l'utilisation d'exosomes, vésicules extracellulaires sécrétées, dans le but d'augmenter la fréquence des lymphocytes T spécifiques de la tumeur et de moduler le TME. Pour cela, ils ont introduit des noyaux isolés à partir de cellules tumorales de souris, dans des macrophages M1 (pro-inflammatoires) activés, par

Partenariat médecine/sciences - Écoles doctorales - Masters (55)



Master
Biologie-Santé
Montpellier

Marie-Alix Poul, Thierry Vincent

Responsables de l'unité d'enseignement Immunopathologie Master sciences et technologies, Mention biologie-santé, université de Montpellier

Série coordonnée par Sophie Sibénil (sophie.siberil@upmc.fr)

un processus d'internalisation. Ce processus entraîne la sécrétion d'exosomes chimériques présentant certaines caractéristiques des cellules tumorales et portant notamment des antigènes tumoraux. Dans un modèle *in vivo*, l'injection sous-cutanée de ces nanovésicules induit leur accumulation dans les ganglions lymphatiques et dans la tumeur. Dans les organes lymphoïdes secondaires, les nanovésicules peuvent promouvoir la présentation d'antigènes tumoraux aux lymphocytes T de deux façons : en fusionnant avec les cellules présentatrices d'antigène (CPA), ou directement par l'expression de molécules de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) à la surface des exosomes (on parlera alors de nano-CPA). Dans la tumeur, les nanovésicules induisent une reprogrammation des cellules du TME. En effet, le contenu biomoléculaire présent



dans les exosomes de macrophages de type M1 entraîne la conversion des macrophages anti-inflammatoires en macrophages proinflammatoires. Cette synergie d'action favorise la diminution de la masse tumorale, à la fois dans la tumeur primaire et dans les métastases, et réduit significativement les événements de récurrence après une ablation partielle de la tumeur chez les souris.

Cette stratégie, qui est efficace sur plusieurs types de tumeurs solides, ouvre des perspectives pour le traitement des patients cancéreux, mais également pour d'autres types de maladies, en particulier les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, pour lesquelles des exosomes chimériques préparés à l'aide de lymphocytes T régulateurs et de cellules souches mésenchymateuses pourraient être utilisés. Ces exosomes pourraient avoir la capacité d'inhiber l'inflammation ainsi que de délivrer des facteurs de réparation tissulaire. ♦

Ingenious nanotherapy in cancer treatment

Identification du premier facteur de virulence fongique, CPL1, sécrété par *Cryptococcus neoformans*

► La levure *Cryptococcus neoformans*, dont certaines souches sont résistantes aux traitements antifongiques, est la cause la plus fréquente de méningite fongique, et est responsable de 50 % des décès de patients présentant un SIDA. Cette levure induit une réponse immunitaire de type 2 (Th2) qui lui est favorable, caractérisée par une éosinophilie pulmonaire et le développement de macrophages particuliers, de type M2, anti-inflammatoires. Cependant, les mécanismes par lesquels *C. neoformans* module l'immunité de son hôte ne sont pas encore complètement élucidés. Dans une étude récente, Dang *et al.* [1] ont caractérisé le rôle de la protéine CPL1 sécrétée par *C. neoformans* dans la réponse immunitaire de l'hôte infecté.

Ainsi, *in vitro*, CPL1 induit l'augmentation de l'expression du récepteur de l'IL(interleukine)-4 par des macrophages murins dérivés de la moelle osseuse, de façon dépendante du récepteur TLR4 (*Toll-like receptor 4*). L'interaction de l'IL-4 avec son récepteur entraîne alors la phosphorylation du facteur de transcription STAT6 (*signal transducer and activator of transcription 6*), qui oriente la polarisation des macrophages vers le type M2 et réduit les capacités de l'hôte à éliminer la levure, en particulier en diminuant la production d'oxyde nitrique par les macrophages. Des expériences *in vivo* d'infection pulmonaire avec des souches de *C. neoformans* contrôles ou modifiées génétiquement pour ne plus exprimer CPL1 ont également montré le rôle clé de ce facteur dans la virulence

RÉFÉRENCE

1. Wang S, Li F, Ye T, *et al.* Macrophage-tumor chimeric exosomes accumulate in lymph node and tumor to activate the immune response and the tumor microenvironment. *Sci Transl Med* 2021 ; 13 : eabb6981.

Estelle Bonnet, Loïc Guimbaud, Valentin Meire

M1 Master Infection Biology, université de Montpellier

contactestellebonnet@gmail.com

guimbaud.loic31@gmail.com

valentin.meire@gmail.com

du champignon et dans sa capacité à moduler le phénotype des macrophages et l'infiltration du poumon par les éosinophiles. De plus, des expériences de co-marquages en cytométrie en flux ont permis de montrer que le facteur CPL1 est associé physiquement aux macrophages interstitiels pulmonaires de type M2, suggérant que *C. neoformans* pourrait ainsi générer sa propre niche de réplication intracellulaire [2].

Ces résultats suggèrent que le blocage de l'action de la protéine CPL1 pourrait constituer une piste thérapeutique pour les patients infectés par *Cryptococcus neoformans*, bien que cette stratégie requiert des études biochimiques et structurales plus avancées pour comprendre le mécanisme précis de l'interaction entre TLR4 et CPL1. ♦

Identification of the first fungal virulence factor, CPL1, secreted by *Cryptococcus neoformans*

RÉFÉRENCES

1. Dang EV, Lei S, Radkov A *et al.* Secreted fungal virulence effectors triggers allergic inflammation via TLR4. *Nature* 2022 ; 608 : 161.
2. Price JV, Vance RE. The macrophage paradox. *Immunity* 2014 ; 41 : 685.

Arthur Barthes, Manon Le Fé, Soléna Rossi

M1 Infection Biology Université de Montpellier

arthur.barthes@etu.umontpellier.fr

manon.le-fe@etu.umontpellier.fr

solena.rossi@etu.umontpellier.fr



S100A8 : un facteur clé de la persistance du VIH-1 dans les macrophages

► En dépit des traitements antirétroviraux combinés administrés pendant plusieurs années (cART pour, *combined anti-retroviral therapy*), le VIH-1 (virus de l'immunodéficience humaine) peut persister au sein de certaines cellules immunitaires, dites réservoirs. Or, c'est à partir de ces cellules réservoirs que la production virale reprend dès l'arrêt des cART, empêchant ainsi l'éradication du VIH-1. De multiples études [1, 2] ont identifié les macrophages tissulaires comme des réservoirs essentiels à la persistance du VIH-1, en plus des lymphocytes T CD4⁺. Récemment, Real *et al.* [3] ont montré qu'une sous-population particulière de macrophages tissulaires, les macrophages M4 [4] qui présentent un phénotype mixte à la fois pro- et anti-inflammatoire, est un réservoir important du VIH-1 au niveau des muqueuses génitales. Ces auteurs ont également démontré que la production virale pouvait être activée au niveau de ces cellules M4, *in vitro* et *ex vivo*, via le récepteur TLR4 (*Toll-like receptor 4*) [5], par l'alarmine S100A8, une molécule pro-inflammatoire produite par les neutrophiles et les macrophages, en particulier les M4 eux-mêmes. Remarquablement, cette réactivation virale via S100A8 dans les cellules M4 est associée à un profil métabolique particulier des cellules, orienté préférentiellement vers la glycolyse, cela se traduisant par une augmentation de 25 % de la dégradation du glucose. Le blocage de cette voie métabolique, en amont d'une stimulation par S100A8, inhibe la réactivation virale. Ces découvertes sur le rôle de S100A8 dans la persistance du

VIH-1 dans les macrophages sont prometteuses et ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques fondées notamment sur le ciblage de voies métaboliques dans les macrophages, visant à empêcher la réactivation virale (*block and lock*) ou au contraire à forcer les cellules réservoirs à produire des virions pour provoquer leur destruction (*shock and kill*). D'autres études sont attendues afin d'examiner les risques et limites de ce type de stratégies, dans le but d'offrir de nouveaux espoirs quant à l'éradication du VIH. ♦

S100A8: A key factor in the persistence of HIV-1 in macrophages

RÉFÉRENCES

1. Honeycutt JB, Thayer WO, Baker CE, *et al.* HIV persistence in tissue macrophages of humanized myeloid-only mice during antiretroviral therapy. *Nat Med* 2017 ; 23 : 638-43.
2. Real F, Sennepin A, Ganor Y, *et al.* Live imaging of HIV-1 transfer across T cell virological synapse to epithelial cells that promotes stromal macrophage infection. *Cell Rep* 2018 ; 23 : 1794-805.
3. Real F, Zhu A, Huang B, *et al.* S100A8-mediated metabolic adaptation controls HIV-1 persistence in macrophages *in vivo*. *Nat Commun* 2022 ; 13 : 5956.
4. Erbel C, Tyka M, Helmes CM, *et al.* CXCL4-induced plaque macrophages can be specifically identified by co-expression of MMP7+S100A8+ *in vitro* and *in vivo*. *Innate Immunity* 2015 ; 21 : 255-65.
5. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, *et al.* Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nat Med* 2007 ; 13 : 1042-9.

Al Mahdi Benzaher, Mathilda Diaz, Chloé Fournie
Master 1 Biologie-Santé, parcours Infection Biology,
université de Montpellier, France



Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

La roscovitine, quand traiter la mucoviscidose exacerbe les infections bactériennes

> La mucoviscidose est une maladie génétique létale causée par des mutations du gène codant CFTR (*cystic fibrosis conductance transmembrane regulator*), un canal ionique régulant les flux d'ions chlorures à travers la membrane cellulaire. Le dysfonctionnement de CFTR, exprimé par les cellules épithéliales et myéloïdes, résulte en cas d'infection chez les patients en un défaut de résolution de l'inflammation qui lui est associée avec un phénotype hyper-inflammatoire délétère provoqué majoritairement par les polynucléaires neutrophiles (PNN) [1]. La perturbation du transport des ions chlorures altère également la clairance muco-ciliaire et favorise les infections par certains agents pathogènes tels que les bactéries du genre *Mycobacterium spp.* L'enjeu clinique dans ce contexte est donc de réduire l'excès d'inflammation tout en préservant l'immunité antimicrobienne. Des agents thérapeutiques, comme la roscovitine (un inhibiteur de kinases dépendantes des cyclines), classiquement utilisés dans le traitement de certaines maladies cancéreuses sont connus pour induire l'apoptose des PNN et pourraient donc s'avérer prometteurs dans ce contexte. Dans une étude récente [2], Le Moigne *et al.* ont caractérisé, dans un modèle vertébré de poisson zèbre modifié génétiquement pour ne pas exprimer CFTR [3] (→) l'impact de la roscovitine dans la réponse inflammatoire induite par une amputation caudale stérile ou une infection. Le traitement avec la roscovitine induit une résolution de l'inflammation, en induisant une apoptose des neutrophiles. Le chimiotactisme des PNN, dépendant de la production des espèces réactives de l'oxygène, est également diminué en présence de la roscovitine qui inhibe la DUOX2/

(→) Voir la Synthèse de A. Bernut *et al.*, *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2015, page 638

NADPH oxydase. Cependant, l'étude montre également qu'*in vivo*, dans le cas d'une infection à *M. abscessus*, la diminution du recrutement des PNN au site d'infection par la roscovitine empêche la formation et le maintien des granulomes. L'absence de ces structures, dont l'organisation dépend de la présence des PNN dans ce modèle de poisson-zèbre [4], promeut alors une prolifération extracellulaire de *M. abscessus* et une aggravation de l'infection. Il est donc important de continuer à chercher des composés ayant des capacités pro-résolutives mais n'empêchant pas les défenses anti-infectieuses, en caractérisant les effets de ces molécules *in vivo*. ◊

Roscovitine, when treating cystic fibrosis worsens bacterial infection

RÉFÉRENCES

1. Bernut A, Loynes CA, Floto RA, *et al.* Deletion of *cftr* Leads to an Excessive Neutrophilic Response and Defective Tissue Repair in a Zebrafish Model of Sterile Inflammation. *Front Immunol* 2020 ; 11.
2. Le Moigne V, Rodriguez Rincon D, Glatigny S, *et al.* Roscovitine Worsens *Mycobacterium abscessus* Infection by Reducing DUOX2-mediated Neutrophil Response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2022 ; 66 : 439-51.
3. Bernut A, Lutfalla G, Kremer L. Regard à travers le danio pour mieux comprendre les interactions hôte/pathogène. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 638-46.
4. Bernut A, Nguyen-Chi M, Halloum I, *et al.* *Mycobacterium abscessus*-Induced Granuloma Formation Is Strictly Dependent on TNF Signaling and Neutrophil Trafficking. *PLoS Pathog* 2016 ; 12 : e1005986.

Raphaël Lopez, Adrien Berger, Amine Amara

M1 Infection Biology, université de Montpellier
raphael.lopez@etu.umontpellier.fr
adrien.berger01@etu.umontpellier.fr
amine.amara@etu.umontpellier.fr



Avec *m/s*, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE *M/S*
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur [www.medecinesciences.org](http://WWW.MEDECINESCIENCES.ORG)



Vaccination par inhalation d'exosomes recouverts de protéines virales dérivées du SARS-CoV-2

► La pandémie de COVID-19 (Coronavirus 19) a conduit au développement de nombreux vaccins. La plupart sont administrés par voie intramusculaire (IM) et déclenchent une réponse immunitaire générale, n'activant pas forcément l'immunité des muqueuses pulmonaires qui joue pourtant un rôle clé dans la résolution de l'infection. Pour améliorer l'efficacité vaccinale, Wang *et al.* [1] ont conçu des particules pseudovirales à inhaler sous forme d'exosomes dérivés de cellules pulmonaires humaines conjugués au domaine de liaison de la sous-unité S1 de la protéine Spike du SARS-CoV-2 (ou *Receptor-Binding Domain*, RBD) grâce à un bras composé de polyéthylène glycol.

Des essais de vaccination par nébulisation menés sur des souris montrent que ces exosomes, également appelés RBD-Exo, présentent une capacité de ciblage et de rétention pulmonaire supérieure en comparaison à d'autres stratégies utilisant des particules pseudovirales à base de liposomes conjugués à RBD. La nébulisation des RBD-Exo induit leur internalisation par des cellules dendritiques pulmonaires et l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative Th1 caractérisée notamment par la sécrétion d'IFN(interféron)- γ , associée à un taux d'IgG plasmatiques anti-RBD supérieur à celui obtenu avec une injection par voie intraveineuse (IV) des RBD-exo ou lors d'une nébulisation de RBD recombinante. Les auteurs ont également observé, qu'à la différence de l'administration des RBD-exo par voie IV, la nébulisation du

vaccin est associée à la présence d'IgA dans le liquide broncho-alvéolaire. Enfin, dans un modèle pré-clinique d'infection de hamsters par le SARS-CoV2, l'inhalation de RBD-exo par les animaux induit une clairance virale supérieure, une symptomatologie plus limitée et un nombre de cas graves diminué en comparaison à une injection IM d'ARNm RBD. Cette voie est également efficace sur plusieurs variants du SARS-CoV2. Le format des exosomes pour les vaccins présente plusieurs avantages, notamment parce que leur lyophilisation permet une conservation sur plusieurs mois, et facilite leur transport à température ambiante puis leur administration après reconstitution. Cependant, plusieurs problèmes restent à résoudre : la production à grande échelle d'exosomes purifiés, le rendement de la liaison RBD à leur surface et évidemment le coût de ce type de stratégie thérapeutique. ♦

Vaccination by inhalation of exosomes coated with viral proteins derived from SARS-CoV-2

RÉFÉRENCE

1. Wang Z. *et al.* *Nat Biomed Eng* 2022 ; 6 : 791.

Louis Mery, Cédric Hammami, Paul Mathieu

Master Biologie Santé, faculté de pharmacie, filière internat

louis.mery-bordes@orange.fr

cedric.hammami@yahoo.com

paul.isaac.mathieu@gmail.com



Avec m/s, vivez en direct les progrès et débats de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org