

Claire Hivroz

Chef d'équipe

claire.hivroz@curie.fr

Tél : +33 1 56 24 68 35

Le système immunitaire peut être éduqué pour lutter contre les cellules tumorales. Lorsque des cellules normales sont transformées en cellules tumorales, une partie des antigènes de leur surface changent. Les lymphocytes T (LT) reconnaissent ces nouveaux antigènes et luttent contre les cellules tumorales par cytotoxicité directe ou par sécrétion de cytokines.

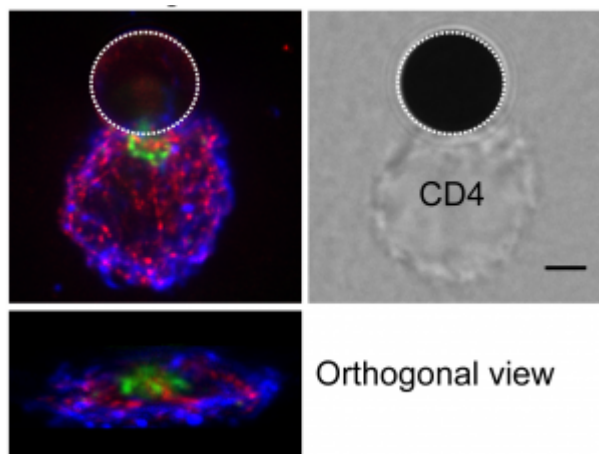
Notre objectif est de comprendre les mécanismes d'activation des LT humains sous-jacents. Nous sommes particulièrement intéressés par les questions suivantes:

1. Quel est le rôle du remaniement du cytosquelette à la synapse immune (SI) et comment est-il contrôlé ?

La mise en place d'une réponse des LT nécessite une interaction directe entre LT et cellule présentatrice d'antigène (CPA). La région d'interaction entre ces cellules est organisée dans le temps et l'espace et est appelée: la synapse immune (SI). Elle est caractérisée par un remodelage du cytosquelette des LT qui conduit à sa polarisation vers la CPA. Nous avons montré que le remodelage du cytosquelette des LT contrôle la sécrétion directionnelle de cytokines à la SI. Il est également impliqué dans l'activation des LT en contrôlant le trafic de vésicules contenant des molécules de signalisation à la SI et la formation de signalosomes. Les mécanismes moléculaires impliqués dans ce trafic sont partiellement partagés avec ceux qui contrôlent le trafic à la synapse neuronale. Au cours des dernières années, notre groupe a montré que la kinase ZAP70 et son substrat LAT contrôlent la polarisation des LT vers la CPA et que le trafic de LAT dépend de la protéine SNARE VAMP7. Nous avons également montré que ZAP70 contrôle la formation de la synapse virologique, impliquée dans la transmission du VIH de cellule à cellule.

Pour étudier ces questions, nous utilisons plusieurs approches: microscopie à haute résolution, analyse protéomique du contenu des vésicules, analyse de la fonction des LT et plusieurs modèles: cellules humaines « silencées » et modèles de souris KO.

2. Comment les fonctions des LT sont-elles affectées par leur environnement biomécanique?



Cellule T CD4⁺ humaine interagissant avec une bille (pointillés blancs) mimant une CPA. Les microtubules sont en rouge, l'actine polymérisée en bleu et l'IFN- γ en vert. La cellule T est polarisée vers la CPA artificielle (bille), l'actine polymérisée forme un anneau autour de la bille et les vésicules d'IFN- γ sont autour du MTOC au centre de la zone synaptique.

Les cellules sont capables de détecter les propriétés biomécaniques de leur environnement, en particulier la rigidité du tissu ou des cellules avec lesquelles elles interagissent. Les LT forment des SI avec différentes CPA, qui induisent différemment leur activation. Cependant, le rôle que la rigidité des CPA peut jouer dans l'activation des LT est inconnu. Nous avons montré que les LT détectent la rigidité des CPA et s'y adaptent. Nous avons récemment mesuré les propriétés mécaniques des différentes CPA par rhéologie sur cellule unique (collaboration avec A. Asnacios, MSC, Paris-Diderot). Nos résultats démontrent que différentes CPA ont des rigidités différentes et que l'inflammation modifie ces propriétés mécaniques. Nous étudions maintenant comment les fonctions des LT sont affectées par des substrats de rigidités différentes.

3. Comment les fonctions des LT sont-elles perturbées par des pathologies?

Nous étudions les LT dont les fonctions sont altérées par des mutations génétiques héréditaires (des déficits immunitaires primaires). Cette approche nous permet d'analyser certains mécanismes d'activation, mais aussi de mieux comprendre ces pathologies graves. Nous avons caractérisé des patients avec des mutations de ZAP70 et participé à l'étude de patients présentant des déficits immunitaires caractérisés par des défauts de mobilisation du Ca²⁺ intracellulaire.

Nous nous appuyons sur notre caractérisation du rôle et de contrôle du remodelage du cytosquelette dans l'activation des LT pour analyser au niveau moléculaire les liens existant entre remodelage du cytosquelette, signalisation et sécrétion. Nous poursuivons l'analyse des propriétés biomécaniques des CPA, la façon dont ces propriétés sont affectées par des pathologies et la mécanosensibilité des LT.

Ces études devraient apporter un nouvel éclairage sur le contrôle de l'activation des LT et aider à trouver de nouveaux outils pour moduler les fonctions immunitaires.

Publications clés

Année de publication : 2013

Paola Larghi, David J Williamson, Jean-Marie Carpier, Stéphanie Dogniaux, Karine Chemin, Armelle Bohineust, Lydia Danglot, Katharina Gaus, Thierry Galli, Claire Hivroz (2013 Feb 15)

VAMP7 controls T cell activation by regulating the recruitment and phosphorylation of vesicular Lat at TCR-activation sites.

Nature immunology : 723-31 : [DOI : 10.1038/ni.2609](https://doi.org/10.1038/ni.2609)

Année de publication : 2012

Karine Chemin, Armelle Bohineust, Stéphanie Dogniaux, Marie Tourret, Sarah Guégan, Francesc Miro, Claire Hivroz (2012 Jul 20)

Cytokine secretion by CD4+ T cells at the immunological synapse requires Cdc42-dependent local actin remodeling but not microtubule organizing center polarity.

Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) : 2159-68 : [DOI : 10.4049/jimmunol.1200156](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200156)

Année de publication : 2010

Marie Tourret, Sarah Guégan, Karine Chemin, Stéphanie Dogniaux, Francesc Miro, Armelle Bohineust, Claire Hivroz (2010 Oct 27)

T cell polarity at the immunological synapse is required for CD154-dependent IL-12 secretion by dendritic cells.

Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) : 6809-18 : [DOI : 10.4049/jimmunol.1001501](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001501)

Année de publication : 2009

Alain Fischer, Capucine Picard, Karine Chemin, Stéphanie Dogniaux, Françoise le Deist, Claire Hivroz (2009 Oct 16)

ZAP70: a master regulator of adaptive immunity.

Seminars in immunopathology : 107-16 : [DOI : 10.1007/s00281-010-0196-x](https://doi.org/10.1007/s00281-010-0196-x)