

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.**

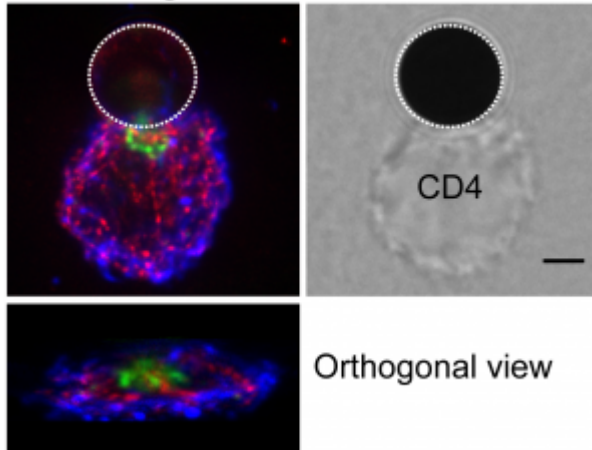
**Notre objectif est de comprendre les mécanismes d'activation des LT humains sous-jacents. Nous sommes particulièrement intéressés par les questions suivantes:**

**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- $\gamma$  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- $\gamma$  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 Ca<sup>2+</sup> 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 : 2020

---

Chabaud M1,2,3, Paillon N1, Gaus K2,3, Hivroz C1. (2020 Apr 2)

**Mechanobiology of antigen-induced T cell arrest.**

*Biology of the Cell* : [DOI : 10.1111/boc.201900093](https://doi.org/10.1111/boc.201900093)

Année de publication : 2019

---

Gehrmann U1,2, Burbage M3, Zueva E3, Goudot C3, Esnault C4, Ye M3, Carpié JM3, Burgdorf N3, Hoyler T3, Suarez G3, Joannas L3, Heurtebise-Chrétien S3, Durand S5,6, Panes R7,8, Bellemare-Pelletier A8, Sáez PJ3, Aprahamian F5,6, Lefevre D5,6, Adoue V9, Zine El Aabidine A4, Muhammad Ahmad M4, Hivroz C3, Joffre O10, Cammas F11,12, Kroemer G5,6,13,14,15, Gagnon E7,8, Andrau JC4, Amigorena S1. (2019 Dec 17)

**Critical role for TRIM28 and HP1 $\beta/\gamma$  in the epigenetic control of T cell metabolic reprogramming and effector differentiation.**

*Proceedings of the National Academy of Sciences* : 116 : Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Dec 17;116(51):25839-25849. doi: 10.1073/pnas.1901639116. Epub 2019 Nov 27. : 25839,25849 : [DOI : 10.1073/pnas.1901639116](https://doi.org/10.1073/pnas.1901639116)

Saveanu L1,2,3,4, Zucchetti AE5, Evnouchidou I1,2,3,4,6, Ardouin L5, Hivroz C5. (2019 Sep 2)

**Is there a place and role for endocytic TCR signaling?**

*Immunological reviews* : 291(1) : 57-74 : [DOI : 10.1111/imr.12764](https://doi.org/10.1111/imr.12764)

Andres Ernesto Zucchetti, Laurence Bataille, Jean-Marie Carpié, Stéphanie Dogniaux, Mabel San Roman-Jouve, Mathieu Maurin, Michael W Stuck, Rosa M Rios, Cosima T Baldari, Gregory J Pazour, Claire Hivroz (2019 Jun 30)

**Tethering of vesicles to the Golgi by GMAP210 controls LAT delivery to the immune synapse.**

*Nature communications* : 2864 : [DOI : 10.1038/s41467-019-10891-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10891-w)

Année de publication : 2018

---

Jean-Marie Carpié, Andres E Zucchetti, Laurence Bataille, Stéphanie Dogniaux, Massiullah Shafaq-Zadah, Sabine Bardin, Marco Lucchino, Mathieu Maurin, Leonel D Joannas, Joao Gamelas Magalhaes, Ludger Johannes, Thierry Galli, Bruno Goud, Claire Hivroz (2018 Feb 15)

**Rab6-dependent retrograde traffic of LAT controls immune synapse formation and T cell activation.**

*The Journal of experimental medicine* : 1245-1265 : [DOI : 10.1084/jem.20162042](https://doi.org/10.1084/jem.20162042)



# Analyse intégrative de l'activation des lymphocytes T

## U932 - Immunité et cancer

**Année de publication : 2017**

---

Michael Saitakis, Stéphanie Dogniaux, Christel Goudot, Nathalie Bui, Sophie Asnacios, Mathieu Maurin, Clotilde Randriamampita, Atef Asnacios, Claire Hivroz (2017 Jun 9)

**Different TCR-induced T lymphocyte responses are potentiated by stiffness with variable sensitivity.**

*eLife* : [DOI : 10.7554/eLife.23190](https://doi.org/10.7554/eLife.23190)