



Ana-Maria Lennon-Duménil
Chef d'équipe, DR2 INSERM
ana-maria.lennon@curie.fr
Tél : +33 1 56 24 64 27

Nous travaillons à l'interface de la biologie cellulaire, immunologie et la biophysique. Nous visons à déchiffrer les mécanismes cellulaires biologiques fondamentaux qui contrôlent la régulation spatio-temporelle de présentation de l'antigène.

Dans ce contexte, nous développons deux axes principaux de recherche :

1. **la coordination entre la migration cellulaire et la présentation des antigènes dans les cellules dendritiques**
2. **le rôle de la polarité cellulaire dans la formation des synapses immunes et présentation des antigènes dans les lymphocytes B.** Nos objectifs ultimes sont d'élucider les mécanismes cellulaires essentiels à la capture et présentation des antigènes à l'échelle du tissu et de comprendre comment ils contrôlent les réponses immunitaires in vivo.

La coordination entre la migration cellulaire et la présentation dans les cellules dendritiques

Nous avons constaté que la locomotion des cellules dendritiques et la présentation des antigènes impliquent des molécules régulatrices communes. Cela a conduit à la description du premier mécanisme de biologie cellulaire qui permet la coordination entre la migration cellulaire et la fonction cellulaire. Cette découverte inattendue a ouvert une nouvelle ligne de recherche dans notre laboratoire dont le principal objectif est de décrypter les mécanismes moléculaires et les principes physiques qui régissent la migration des cellules dendritiques et de comprendre comment ils sont liés à leur fonction de sentinelles immunitaires. Nous avons montré le rôle central du moteur moléculaire d'association à l'actine, myosine II, dans la coordination de la migration des cellules dendritiques et la capture des antigènes par macropinocytose. Ce grâce à son interaction avec la protéine Ii, chaîne invariante du MHC de classe II, la myosine II impose sur les cellules dendritiques immatures un mode de migration intermittent qui favorise l'échantillonnage de leur environnement. Nous montrons en outre le rôle clé du canal calcique, IP3 récepteur 1, dans la régulation de l'activité myosine II et sa localisation dynamique dans les cellules dendritiques. Nous combinons actuellement des outils de micro-fabrication et l'imagerie quantitative afin de comprendre comment la myosine II et les différents régulateurs du cytosquelette d'actine contrôlent la migration des cellules dendritiques et la

capture/présentation des antigènes dans les tissus tels que la peau et l'intestin grâce à l'utilisation de modèles murins. Nous étudions aussi comment les signaux extracellulaires biochimiques et physiques de ces tissus régulent les mécanismes moléculaires responsables de la coordination entre la migration des cellules dendritiques et de la fonction. Identifier les mécanismes qui contrôlent la migration des cellules dendritiques permettra d'utiliser ces cellules en tant que vaccins dans l'immunothérapie du cancer.

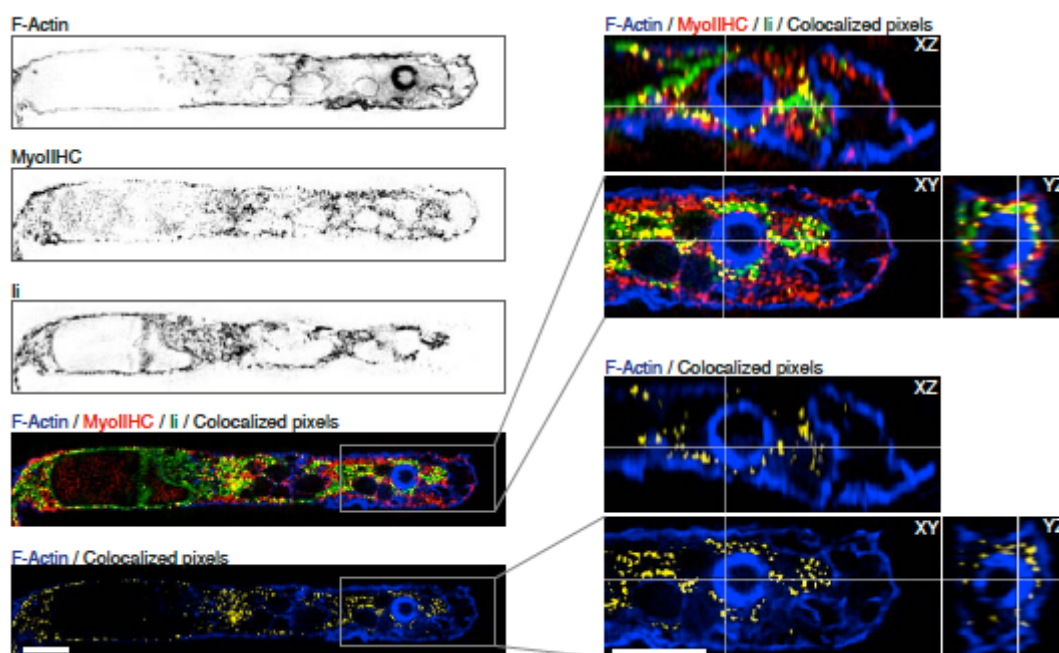


Figure 1: Une cellule dendritique fixée lors de la migration dans un micro-canal et colorée pour l'actine (bleu), la myosine II (vert) et CD74 (rouge). Les macropinosomes (vésicules géantes utilisées pour la capture des antigènes) sont mises en évidence dans le rectangle à l'avant de la cellule.

Le rôle de la polarité cellulaire dans la formation des synapses immunitaire et la présentation de l'antigène dans les lymphocytes B

Nous avons mis en évidence les événements de trafic membranaire et des mécanismes moléculaires associés impliqués dans l'extraction et le traitement antigène à la synapse immunologique formée par les lymphocytes B interagissant avec des antigènes immobilisés. Nous avons constaté que les lysosomes contenant les molécules présentatrices du MHC de classe II sont recrutés à la synapse où ils sont sécrétés, ce qui permet l'acidification de la synapse et la libération extracellulaire des hydrolases qui favorisent l'extraction de l'antigène immobilisé. Le recrutement des lysosomes et leur sécrétion polarisée dépend de la petite GTPase CDC42 qui contrôle le positionnement du centre organisateur de microtubules (MTOC). La régulation de la polarité des lymphocytes B émerge donc comme un mécanisme central permettant le couplage de l'extraction des antigènes à leur apprêtement et présentation aux lymphocytes T. Soulignons que cette étape est centrale à la production d'anticorps de haute-

affinité par les lymphocytes B.

En outre, nous avons identifié la sous-unité Par3 du complexe de polarité ancestrale comme essentielle à la polarisation lysosome. Par3 est recruté à la synapse immunologique des lymphocytes B, où il interagit avec le moteur moléculaire de liaison aux microtubules, la Dyneine. Ceci permet de transport centripète de micro-agrégats de BCR (B Cell Receptor) pour la signalisation. Nous utilisons actuellement une approche multidisciplinaire qui combine protéomique, les tests à base de siRNA et l'imagerie en temps réel pour identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la polarisation du MTOC des cellules B. Une attention particulière est accordée aux protéines qui régulent l'interface entre l'actine et microtubules -y compris moteurs moléculaires- et le trafic membranaire. Cette approche nous a récemment permis de mettre en évidence l'importance de la nucléation d'actine au MTOC dans son attachement au noyau et polarisation à la synapse immunologique. Par ailleurs, nous étudions la façon dont les signaux extracellulaires locaux régulent les réponses B in vivo. Les molécules identifiées pourraient représenter des cibles intéressantes pour moduler les réponses des cellules B dans des contextes pathologiques.

Publications clés

Année de publication : 2016

M Raab, M Gentili, H de Belly, H R Thiam, P Vargas, A J Jimenez, F Lautenschlaeger, Raphaël Voituriez, A M Lennon-Duménil, N Manel, M Piel (2016 Apr 15)

ESCRT III repairs nuclear envelope ruptures during cell migration to limit DNA damage and cell death

Science (New York, N.Y.) : DOI : [10.1126/science.aad7611](https://doi.org/10.1126/science.aad7611)

Dorian Obino, Francesca Farina, Odile Malbec, Pablo J Sáez, Mathieu Maurin, Jérémie Gaillard, Florent Dingli, Damarys Loew, Alexis Gautreau, Maria-Isabel Yuseff, Laurent Blanchoin, Manuel Théry, Ana-Maria Lennon-Duménil (2016 Mar 19)

Actin nucleation at the centrosome controls lymphocyte polarity

Nature communications : 10969 : DOI : [10.1038/ncomms10969](https://doi.org/10.1038/ncomms10969)

Hawa-Racine Thiam, Pablo Vargas, Nicolas Carpi, Carolina Lage Crespo, Matthew Raab, Emmanuel Terriac, Megan C King, Jordan Jacobelli, Arthur S Alberts, Theresia Stradal, Ana-Maria Lennon-Duménil, Matthieu Piel (2016 Mar 16)

Perinuclear Arp2/3-driven actin polymerization enables nuclear deformation to facilitate cell migration through complex environments.

Nature communications : 10997 : DOI : [10.1038/ncomms10997](https://doi.org/10.1038/ncomms10997)

Année de publication : 2015

Pablo Vargas, Paolo Maiuri, Marine Bretou, Pablo J Sáez, Paolo Pierobon, Mathieu Maurin, Mélanie Chabaud, Danielle Lankar, Dorian Obino, Emmanuel Terriac, Matthew Raab, Hawa-Racine Thiam, Thomas Brocker, Susan M Kitchen-Goosen, Arthur S Alberts, Praveen Sunareni, Sheng Xia, Rong Li, Raphael Voituriez, Matthieu Piel, Ana-Maria Lennon-Duménil (2015 Dec 8)

Innate control of actin nucleation determines two distinct migration behaviours in dendritic cells

Nature cell biology : 43-53 : [DOI : 10.1038/ncb3284](https://doi.org/10.1038/ncb3284)

Mélanie Chabaud, Mélina L Heuzé, Marine Bretou, Pablo Vargas, Paolo Maiuri, Paola Solanes, Mathieu Maurin, Emmanuel Terriac, Maël Le Berre, Danielle Lankar, Tristan Piolot, Robert S Adelstein, Yingfan Zhang, Michael Sixt, Jordan Jacobelli, Olivier Bénichou, Raphaël Voituriez, Matthieu Piel, Ana-Maria Lennon-Duménil (2015 Aug 15)

Cell migration and antigen capture are antagonistic processes coupled by myosin II in dendritic cells

Nature communications : 8122 : [DOI : 10.1038/ncomms8526](https://doi.org/10.1038/ncomms8526)

Paolo Maiuri, Jean-François Rupprecht, Stefan Wieser, Verena Ruprecht, Olivier Bénichou, Nicolas Carpi, Mathieu Coppey, Simon De Beco, Nir Gov, Carl-Philipp Heisenberg, Carolina Lage Crespo, Franziska Lautenschlaeger, Maël Le Berre, Ana-Maria Lennon-Dumenil, Matthew Raab, Hawa-Racine Thiam, Matthieu Piel, Michael Sixt, Raphaël Voituriez (2015 Apr 9)

Actin flows mediate a universal coupling between cell speed and cell persistence.

Cell : 374-86 : [DOI : 10.1016/j.cell.2015.01.056](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.056)