



Ana-Maria Lennon-Duménil
Directeur d'Unité, DR1 INSERM, Chef d'équipe
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.

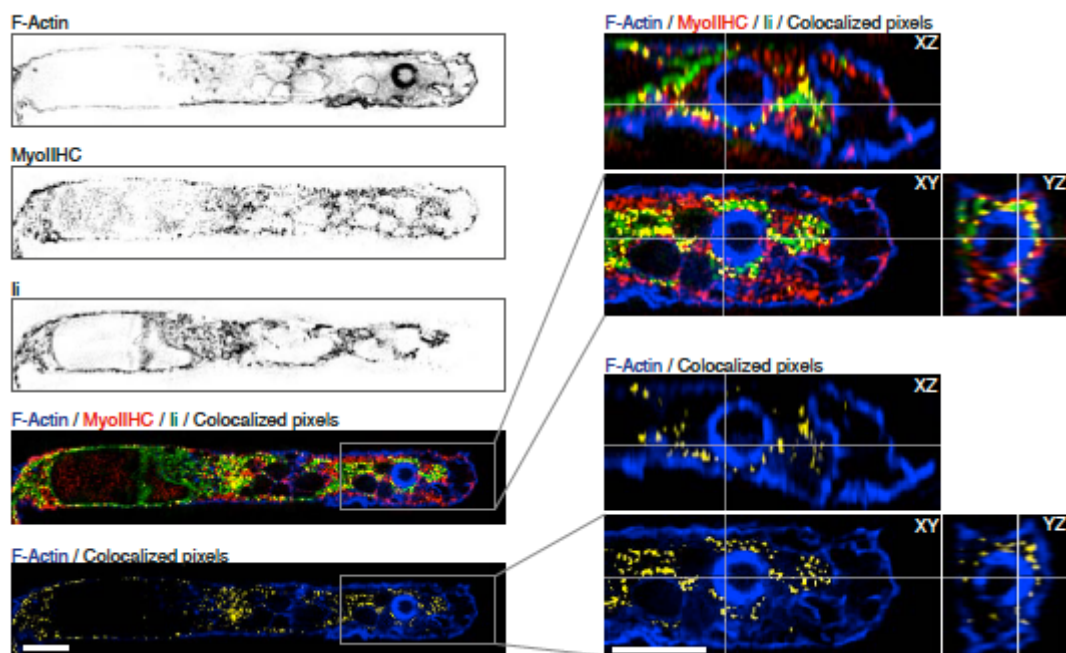


Figure 1: Une cellule dendritique fixée lors de la migration dans un micro-canal et colorée pour l'actine (bleu), la myosine II (vert) et CD74 (rouge). Les macropinosomes (vésicules géantes utilisées pour la capture des antigènes) sont mises en évidence dans le rectangle à l'avant de la cellule.

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 : 2020

A J Lomakin, C J Cattin, D Cuvelier, Z Alraies, M Molina, G P F Nader, N Srivastava, P J Sáez, J M Garcia-Arcos, I Y Zhitnyak, A Bhargava, M K Driscoll, E S Welf, R Fiolka, R J Petrie, N S De Silva, J M González-Granado, N Manel, A M Lennon-Duménil, D J Müller, M Piel (2020 Oct 16)

The nucleus acts as a ruler tailoring cell responses to spatial constraints.

Science (New York, N.Y.) : [DOI : eaba2894](https://doi.org/10.1126/science.1250000)

Aleksandra S Chikina, Francesca Nadalin, Mathieu Maurin, Mabel San-Roman, Thibault Thomas-Bonafos, Xin V Li, Sonia Lameiras, Sylvain Baulande, Sandrine Henri, Bernard Malissen, Livia Lacerda Mariano, Jorge Barbazan, J Magarian Blander, Iliyan D Iliev, Danijela Matic Vignjevic, Ana-Maria Lennon-Duménil (2020 Sep 24)

Macrophages Maintain Epithelium Integrity by Limiting Fungal Product Absorption.

Cell : 411-428.e16 : [DOI : S0092-8674\(20\)31090-4](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.004)

Année de publication : 2019

Anita Kumari, Judith Pineau, Pablo J Sáez, Mathieu Maurin, Danielle Lankar, Mabel San Roman, Katharina Hennig, Vanessa F Boura, Raphael Voituriez, Mikael C I Karlsson, Martial Balland, Ana-Maria Lennon Dumenil, Paolo Pierobon (2019 Jun 30)

Actomyosin-driven force patterning controls endocytosis at the immune



Dynamique spatio-temporelle des cellules du système immunitaire U932 - Immunité et Cancer

synapse.

Nature communications : 2870 : [DOI : 10.1038/s41467-019-10751-7](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10751-7)

Hélène D Moreau, Carles Blanch-Mercader, Rafaele Attia, Mathieu Maurin, Zahraa Alraies, Doriane Sanséau, Odile Malbec, Maria-Graciela Delgado, Philippe Bousso, Jean-François Joanny, Raphaël Voituriez, Matthieu Piel, Ana-Maria Lennon-Duménil (2019 Apr 16)

Macropinocytosis Overcomes Directional Bias in Dendritic Cells Due to Hydraulic Resistance and Facilitates Space Exploration.

Developmental cell : 171-188.e5 : [DOI : S1534-5807\(19\)30235-7](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.03.023)

Année de publication : 2018

Dorian Obino, Luc Fetler, Andrea Soza, Odile Malbec, Juan José Saez, Mariana Labarca, Claudia Oyanadel, Felipe Del Valle Batalla, Nicolas Goles, Aleksandra Chikina, Danielle Lankar, Fabián Segovia-Miranda, Camille Garcia, Thibaut Léger, Alfonso Gonzalez, Marion Espéli, Ana-Maria Lennon-Duménil, Maria-Isabel Yuseff (2018 Dec 13)

Galectin-8 Favors the Presentation of Surface-Tethered Antigens by Stabilizing the B Cell Immune Synapse.

Cell reports : 3110-3122.e6 : [DOI : S2211-1247\(18\)31815-1](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.011)

Année de publication : 2017

Marine Bretou, Pablo J Sáez, Doriane Sanséau, Mathieu Maurin, Danielle Lankar, Melanie Chabaud, Carmine Spampanato, Odile Malbec, Lucie Barbier, Shmuel Muallem, Paolo Maiuri, Andrea Ballabio, Julie Helft, Matthieu Piel, Pablo Vargas, Ana-Maria Lennon-Duménil (2017 Oct 29)

Lysosome signaling controls the migration of dendritic cells.

Science immunology : [DOI : eaak9573](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aak9573)