

Résumés Grand public

Résumé 649 **Phosphofructokinase P Fine-Tunes T Regulatory Cell Metabolism, Function and Stability in Systemic Autoimmunity**

Le lupus systémique est caractérisé par une activation dérégulée des lymphocytes T, et une dysfonction des lymphocytes T dits « régulateurs » (Tregs). Dans ce travail nous avons étudiés les mécanismes moléculaires responsables de la perte des fonctions régulatrices des Tregs. Nous avons identifié qu'une voie de signalisation hyperactivée dans le lupus était responsable d'une reprogrammation du métabolisme des Tregs, elle-même responsable de leur perte de fonction. La correction du métabolisme des Tregs permet de rétablir leurs fonctions immunosuppressives chez la souris et chez l'homme. Ces travaux pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à modifier le métabolisme des cellules immunes pour rétablir la population régulatrices « protectrices » dans les maladies auto-immunes telles que le lupus.

Résumé 2266 **Platelet-selectin Prime Lupus Neutrophils to Produce Mitochondrial ROS and Participate in SLE Pathogenesis**

Le lupus systémique est caractérisé par une activation immunitaire et un risque cardiovasculaire et de thromboses (caillot sanguin) élevé. Nous avons précédemment montré que les plaquettes sanguines interagissent avec certaines cellules immunitaires participant à la dérégulation immunitaire. Dans ce travail nous avons montré que les plaquettes de patients atteints de lupus interagissent avec les polynucléaires neutrophiles, notamment lorsque le lupus est actif. Cette interaction est responsable de l'activation des neutrophiles et d'une augmentation de leur mort cellulaire, menant au relargage d'auto-antigènes (composant du soi) qui vont alimenter la réponse auto-immune. L'inhibition des interactions plaquettes/cellules immunitaires pourrait représenter une stratégie thérapeutique innovante dans le lupus systémique.

Résumé 2184 **CaMK4 Controls the Humoral Response via the T Follicular Helper Compartment and Regulates Autoimmunity**

Le lupus systémique est caractérisé par le développement d'anticorps ciblant les composants du soi (auto-anticorps) qui participent aux lésions d'organes. Dans ce travail nous avons étudié les mécanismes moléculaires menant au développement des cellules produisant ces auto-anticorps par le biais des lymphocytes « T folliculaire helper ». Nous avons identifié une molécule de signalisation indispensable au développement des lymphocytes folliculaires et contrôlant par conséquent le développement des cellules produisant les auto-anticorps. L'inhibition de cette voie moléculaire pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique dans le lupus.

Résumés Médicaux

Resumé 649 **Phosphofructokinase P Fine-Tunes T Regulatory Cell Metabolism, Function and Stability in Systemic Autoimmunity**

Le lupus systémique est caractérisé par une activation dérégulée des lymphocytes T, et un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Dans ce travail nous avons étudiés les mécanismes moléculaires responsables de la perte des fonctions régulatrices des Tregs. Nous avons identifié que l'activation dérégulée de la kinase calcium-dépendante CaMK4 dans le lupus était responsable d'une reprogrammation du métabolisme des Tregs. Cette reprogrammation à la faveur de la glycolyse et au dépend du métabolisme mitochondrial était responsable de leur perte de fonction. La correction du métabolisme des Tregs permettait de rétablir les fonctions immunosuppressives des Tregs murins et humains. Ces travaux pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à modifier le métabolisme cellulaire pour rétablir la fonction des Treg dans les maladies auto-immunes telles que le lupus.

Résumé 2266 **Platelet-selectin Prime Lupus Neutrophils to Produce Mitochondrial ROS and Participate in SLE Pathogenesis**

Le lupus systémique est caractérisé par une activation immunitaire et un risque cardiovasculaire et de thromboses élevé. Nous avons précédemment montré que les plaquettes sanguines interagissent avec les lymphocytes T régulateurs (pour inhiber leur fonction) ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pour stimuler leur production d'interféron de type I), participant à la physiopathologie du lupus. Dans ce travail nous avons montré que les plaquettes de patients atteints de lupus interagissent avec les polynucléaires neutrophiles, notamment lorsque l'activité de la maladie est importante. Cette interaction est responsable de l'activation des neutrophiles et d'une augmentation de leur mort cellulaire telle que la NETose, menant au relargage d'auto-antigènes qui alimentent la réponse auto-immune. L'inhibition des interactions plaquettes/cellules immunitaires pourrait représenter une stratégie thérapeutique innovante dans le lupus systémique.

Résumé 2184 **CaMK4 Controls the Humoral Response via the T Follicular Helper Compartment and Regulates Autoimmunity**

Le lupus systémique est caractérisé par le développement d'auto-anticorps qui participent directement aux lésions d'organes. Dans ce travail nous avons étudié les mécanismes moléculaires responsable de l'expansion des lymphocytes T folliculaires helper (Tfh) dans le lupus. Les Tfh sont responsables de la stimulation des lymphocytes B dans le centre germinatif, menant à la production de lymphocytes B produisant des (auto-)anticorps haute affinité contre leur cible. Nous avons identifié que la kinase contrôlée par le calcium CaMK4 était suractivée dans le lupus et était responsable d'une expansion des Tfh, participant à la réponse humorale T-dépendante dans un contexte d'immunisation et d'auto-immunité. Une meilleure compréhension des mécanismes contrôlant la réponse Tfh pourrait permettre la mise au point de nouvelles stratégies dans le traitement de l'auto-immunité, ou au contraire pour augmenter la réponse vaccinale.