

## **Rôle des cellules MAIT dans le diabète de type 2**

**A. Lehuen**

Allocation : **SFD-AstraZeneca**

### **Contexte :**

Les cellules MAIT sont des lymphocytes T non-conventionnels, qui expriment un récepteur T (TCR)  $\alpha\beta$  dont la chaîne alpha est invariante  $V\alpha 7.2-J\alpha 33$  chez l'homme et  $V\alpha 19-J\alpha 33$  chez la souris. Ce TCR reconnaît spécifiquement la molécule non-polymorphe, MR1 présentant des métabolites bactériens dérivés de la synthèse de la vitamine B2 (ou riboflavine). Les cellules MAIT produisent des cytokines pro-inflammatoires dont l'IFN- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-17. Ces cellules ayant été caractérisées très récemment, leur rôle dans les pathologies métaboliques reste encore méconnu.

Nos études récentes ont mis en évidence des anomalies des cellules MAIT chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) et/ou obèses. Ces patients présentent une faible fréquence de cellules MAIT dans la sang et parmi les lymphocytes T, elles représentent uniquement 0,04% par rapport à 1,8% chez les individus contrôles. De plus, chez les patients DT2 et/ou obèses, les cellules MAIT sont anormalement activées (expression accrue de CD25) et produisent plus d'IL-17 (0,7% et 3,9 % respectivement chez les contrôles et les DT2). Dans le tissu adipeux des patients, 25% des MAIT produisent de l'IL-17 par rapport à 1-2% des lymphocytes T  $\alpha\beta$  et  $\gamma\delta$ . Cette forte production locale d'IL-17 par les MAIT n'est pas observée chez les individus contrôles. Par ailleurs, après chirurgie bariatrique, qui améliore les fonctions métaboliques des patients, la fréquence des cellules MAIT dans sang et leur production de cytokines reviennent à la normale. Il est intéressant de noter qu'il y a une corrélation positive entre la fréquence des cellules MAIT et le taux sérique d'adiponectine. L'ensemble de nos données, confirmées récemment par une autre étude clinique, suggère que les cellules MAIT puissent contribuer au développement de l'insulino-résistance et du DT2 chez l'homme. Nous avons donc développé une étude du rôle des cellules MAIT dans les modèles animaux de l'obésité et du DT2.

### **Avancé du projet :**

En collaboration avec l'institut ICAN et l'équipe de P. Lesnik, nous avons suivis des paramètres métaboliques tels que la prise de nourriture, la dépense énergétique, la consommation de  $O_2$  et la production de  $CO_2$  chez des souris soumis à un régime riche en gras, d'une part des souris MR1-/- déficientes en cellules MAIT et d'autre part des souris transgéniques pour la chaîne alpha  $V\alpha 19-J\alpha 33$  (Tg $V\alpha 19$ ) qui possèdent une fréquence élevée

de cellules MAIT. Nous n'avons pas observé de différences significatives concernant ces différents paramètres entre les différents groupes de souris.

Nous avons également identifié différentes populations immunitaires, aussi bien impliqués dans l'immunité innée qu'adaptative. Nous avons ainsi pu montrer que sous régime gras, les souris MR1 KO présentaient une augmentation du pourcentage de cellules lymphoïdes innées (ILC)2 et des éosinophiles dans le tissu adipeux et des ILC2 et 3 dans l'iléon. Ces trois populations immunitaires sont connues pour leur rôle dans le maintien de l'homéostasie tissulaire notamment dans le tissu adipeux et l'intestin grâce à leur sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. Nous avons également observé une augmentation du pourcentage de cellules T régulatrices (Treg) dans le tissu adipeux et l'iléon de souris MR1 KO par rapport à leur contrôle.

Par ailleurs, en collaboration avec une équipe de l'INRA (Equipe Emmanuelle Maguin INRA-Micalis), nous avons analysé la flore intestinale de nos différentes lignées de souris (MR1 KO et Tg Va19 ainsi que leurs contrôles respectifs). Nous avons observé que les souris MR1 KO étaient protégées contre le changement de leur flore intestinale vers une flore intestinale pro-diabétogène. En effet, alors que dans le groupe contrôle (souris MR1 +/-) on voit l'apparition de phyla bactériens associés à l'obésité et le diabète, comme par exemple la famille Actinobactéria, les souris MR1 KO sont protégées contre ce changement et maintiennent une flore intestinale très semblable à celle des souris MR1 KO ou contrôle sous un régime normal. Des analyses de la composition de la flore intestinale des souris TgVa19 et leur contrôle sous régime gras sont actuellement en cours, cependant des résultats préliminaires montrent, de manière très encourageante, une présence plus importante des bactéries diabétogènes (Actinobactéria) dans les fèces des souris surexprimant les cellules MAITs (TgVa19).

Ces résultats démontrent l'impact délétère des cellules MAIT sur le tissu adipeux et l'iléon lors de l'obésité et le diabète de type 2, en changeant l'équilibre des différentes populations immunitaires, mais aussi en changeant la composition de la flore intestinale.

Afin d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes d'activation et de migration des cellules MAIT dans lors de l'obésité et du DT2, nous procédons actuellement à des expériences de transferts de cellules MAIT des souris donneuses vers des souris C57BL/6 sauvages qui ont été mis au préalable soit sous régime normal soit sous régime gras. Nous suivrons par la suite la migration de ces cellules dans les tissus d'intérêts (tissu adipeux, iléon et colon).

Un article est en cours d'écriture.

### **Présentations en congrès par A. Lehuen**

Les données présentées en congrès correspondent à l'article publié dans le Journal of Clinical Investigation en 2015 sur l'étude des cellules MAIT chez les patients diabétiques. Les données expérimentales obtenues avec les souris MR1KO et souris Tg Va19 sont encore confidentielles.

Immunité innée dans diabète  
Société Française de Diabétologie  
Lyon, Mars 2016

Innate immune cells in Type 1 and Type 2 diabetes  
Challenge in Inflammation Meeting,  
Firenze, Italy, March 2016

Innate immune cells in type 1 and type 2 diabetes  
Frontiers in Immunometabolism  
Hong-Kong, China, April 2016

Innate Immunity and type 1 diabetes  
NovaMedica, Diabetes and Innovation  
Montpellier, France, June 2016-09-26

Immune Tolerance  
International Congress of Immunology  
Melbourne, Australia, August 2016

MAIT cells at the crossroad of microbiota, inflammation and diabetes Immunometabolism  
33rd JC Dreyfus Conference  
Paris, September 2016

Innate Immune Cells in Diabetes  
Helmholtz Meeting : Islet Study Group Meeting  
Garmisch Partenkirchen, Germany, September 2016

MAIT cells at the crossroad of microbiota, inflammation and diabetes  
Immune Monitoring Day - Beckman  
Paris, October 2016

MAIT cells at the crossroad of microbiota, inflammation and diabetes  
French Society of Immunology  
Paris, November, 2016