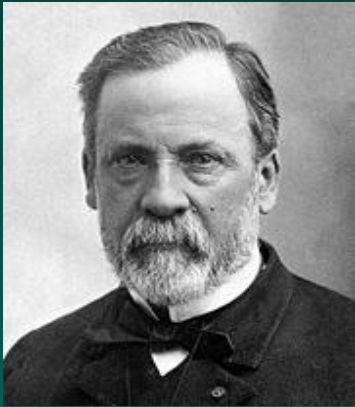


*Un siècle (et demi) d'Histoire de
l'Immunologie
(1880-2023)*

J.Hoffmann

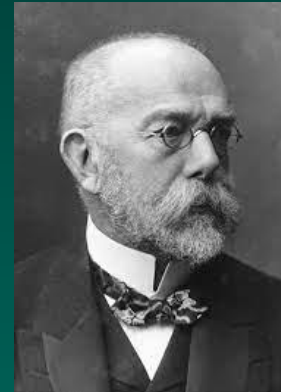
*Institut d'Etudes Avancées, Université de Strasbourg
Sino-French Hoffmann Institute, Guangzhou Medical University
Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, Strasbourg*

Après de nombreux tâtonnements et explications erronées, la théorie des germes microbiens l'emporte dans la 2e moitié du 19e siècle



Louis
Pasteur
(1822-1895)

Théorie des
GERMES



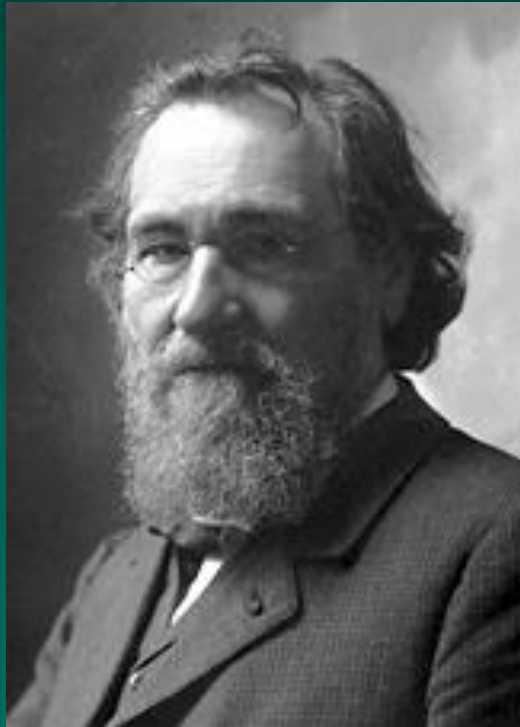
Robert
Koch
(1843-1910)
Nobel 1905

Deux des plus grands pionniers

Messine (Sicile), 1882-1883

Début des recherches à proprement parler “immunologiques”

Injection de gouttes de carmin dans
des larves transparentes
de méduses
ensuite d'épines de rosiers
et finalement de microbes



Elie Metchnikoff
(1843-1916)

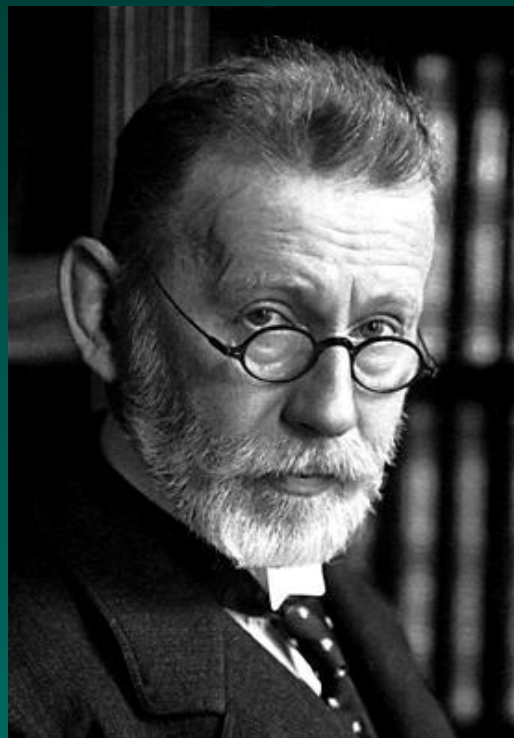
*Naissance de la première théorie moderne
de l'immunité*

*Et naissance du concept d'
Immunité naturelle, immunité innée*

Une décennie après :
de la Sérothérapie à la notion d'anticorps :
Notions nouvelles de spécificité vis-à-vis de l'agent
pathogène et d'immunité sérique



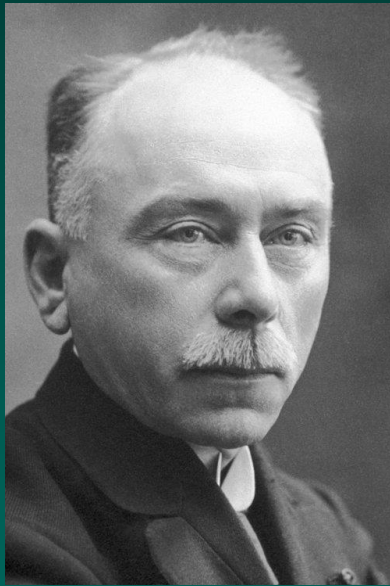
Emil v. Behring
(1854-1917)
Nobel 1901



Paul Ehrlich
(1854-1915)
Nobel/Metchnikoff 1908

*Naissance du concept
d'immunité acquise
et/ou
d'immunité adaptative*

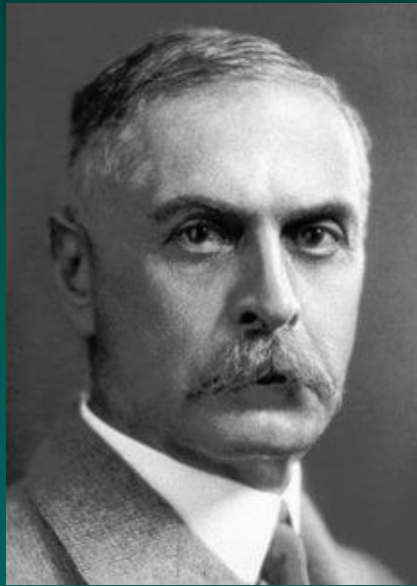
Après la Première Guerre Mondiale suit
une période d'une cinquantaine d'années,
moins riche, marquée par la prédominance
de l'immunochimie,



Jules Bordet

Nobel 1919

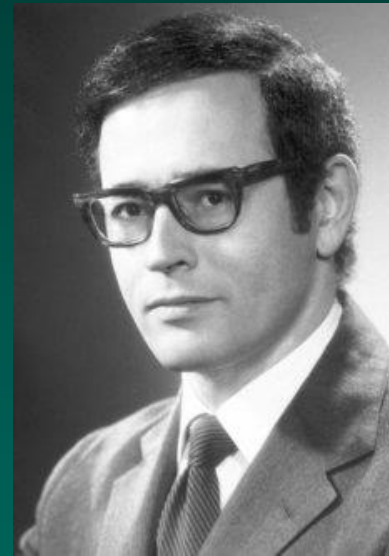
*La découverte du
complément*



Karl Landsteiner

Nobel 1930

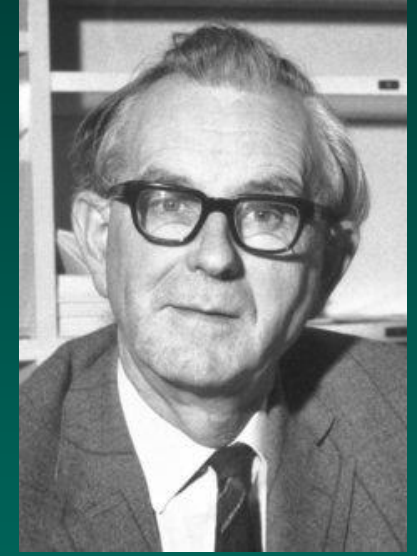
*Groupes sanguins
Notions d'haptènes/
carriers*



Gerald Edelman Rodney Porter

La nature chimique des anticorps,

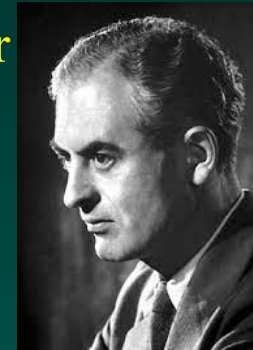
Nobel joints 1972



Suivit une troisième période très fertile à partir de 1950 : la
“révolution immunobiologique”

(Arthur Silverstein, *A History of Immunology*)

Démonstration que les rejets de transplants sont basés sur des réponses immunitaires; découverte de la tolérance immunologique (Peter Medawar) (Frank Burnet)
(Nobel commun en 1960)

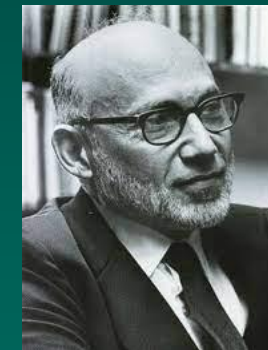


(1915-1987)



(1899-1985)

L'antigène n'instruit pas la formation des anticorps, il sélectionne des anticorps parmi ceux déjà présents (sélection clonale) (D.Talmage, J.Lederberg, Nobel 1958)



Joshua Lederberg
(1925-2008)

Génération de la diversité immunologique par assemblage en gènes suite à l'épissage variable de nombreux fragments d'ADN



Susumu
Tonegawa
(1939-)
Nobel 1987

Transition dans le narratif

- Les Procaryotes sont apparus il y a 3,8 milliards d'années et se livrent une lutte féroce et continue
- Les Eucaryotes, il y a à peu près 2 milliards d'années : d'abord les Protozoaires, les Invertébrés, puis 1,500 millions d'années plus tard, les Vertébrés
- Nous savons aujourd'hui que les Invertébrés sont dépourvus d'immunité adaptative qui n'est apparue que chez les poissons....
- *Question importante : comment les Invertébrés – qui représentent 95 % des espèces animales sur terre - se défendent-ils contre les infections ?*

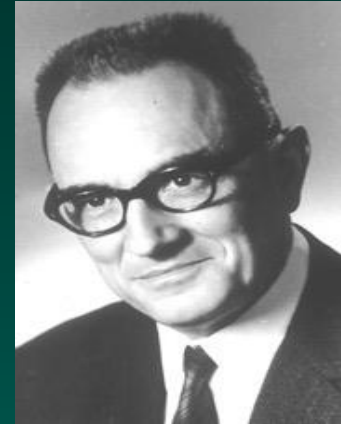
Quelques réminiscences personnelles...1963



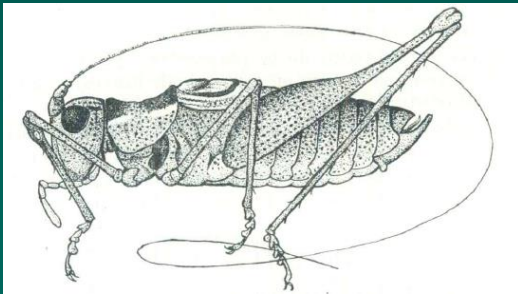
*Jos Hoffmann
(1911-1999)*



Institut de Zoologie, Strasbourg



*Pierre
Joly
1913-1996
Pr.Institut
de Zoologie*



Chorthippus



Locusta



Drosophila

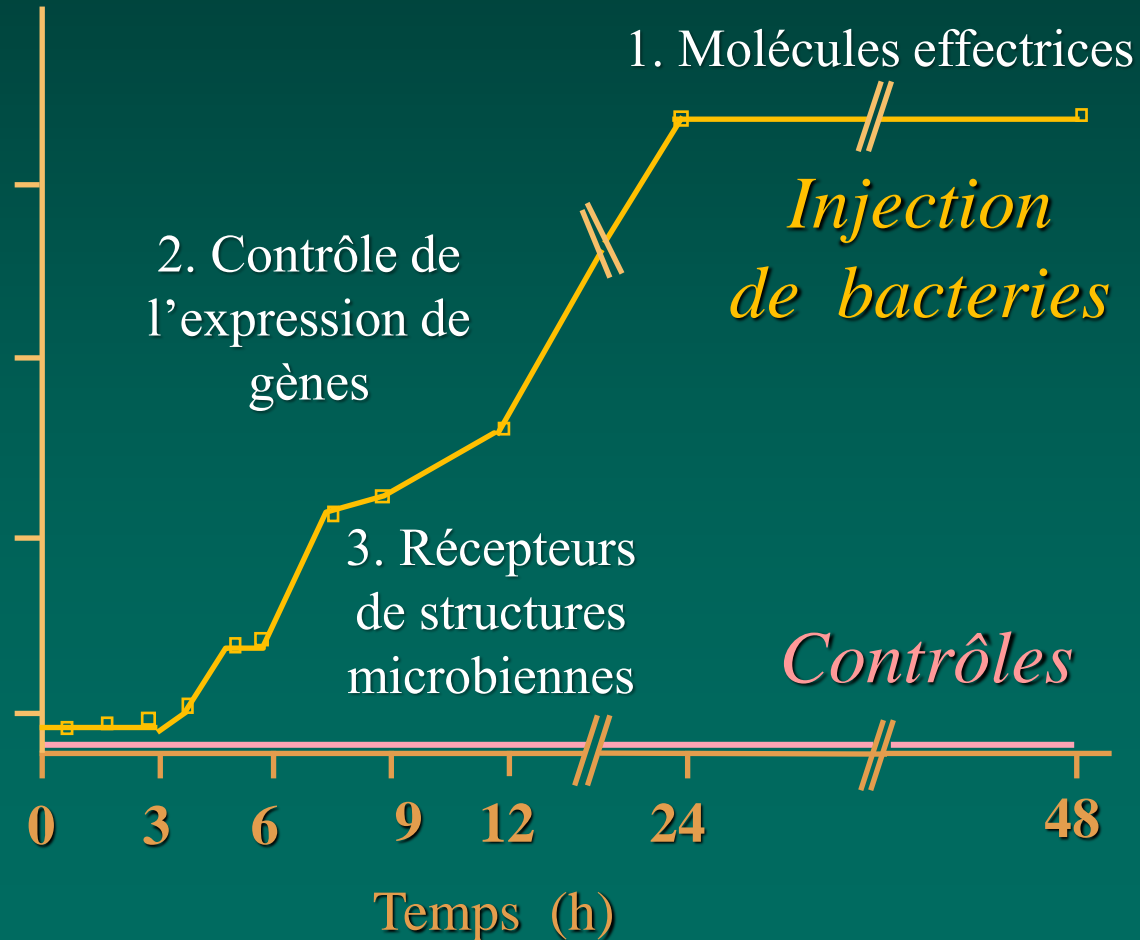
*La défense
antimicrobienne
des insectes :*

*(1) Forte phagocytose par les cellules sanguines et
cascades protéolytiques (coagulation, mélanisation...)*

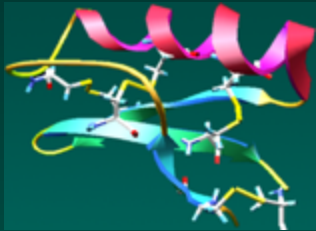
*(2) Induction d'une activité antibactérienne dans le sang
par piqûre septique*



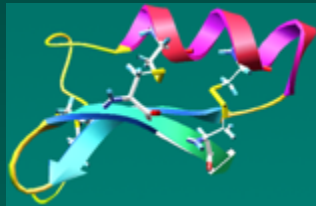
*Activité
antimicrobienne
dans le sang
(testée par inhibition
de croissance)*



Fin des années 1970 : identification des nombreux peptides antimicrobiens chez des insectes, les crapauds et l'homme.....



Drosomycines



Défensines

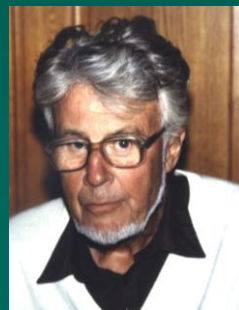
Diptéricines

Drosocine

Metchnikowine

Cécropines

Attacines



Hans Boman
1924 - 2008

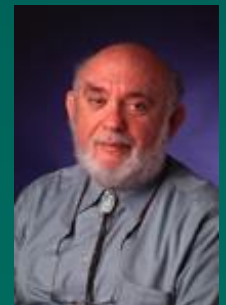


Bouche
Poumons
Intestin
Reins
Peau

Histatines
 α/β -Défensines
Cathélicidines
Drosomycine

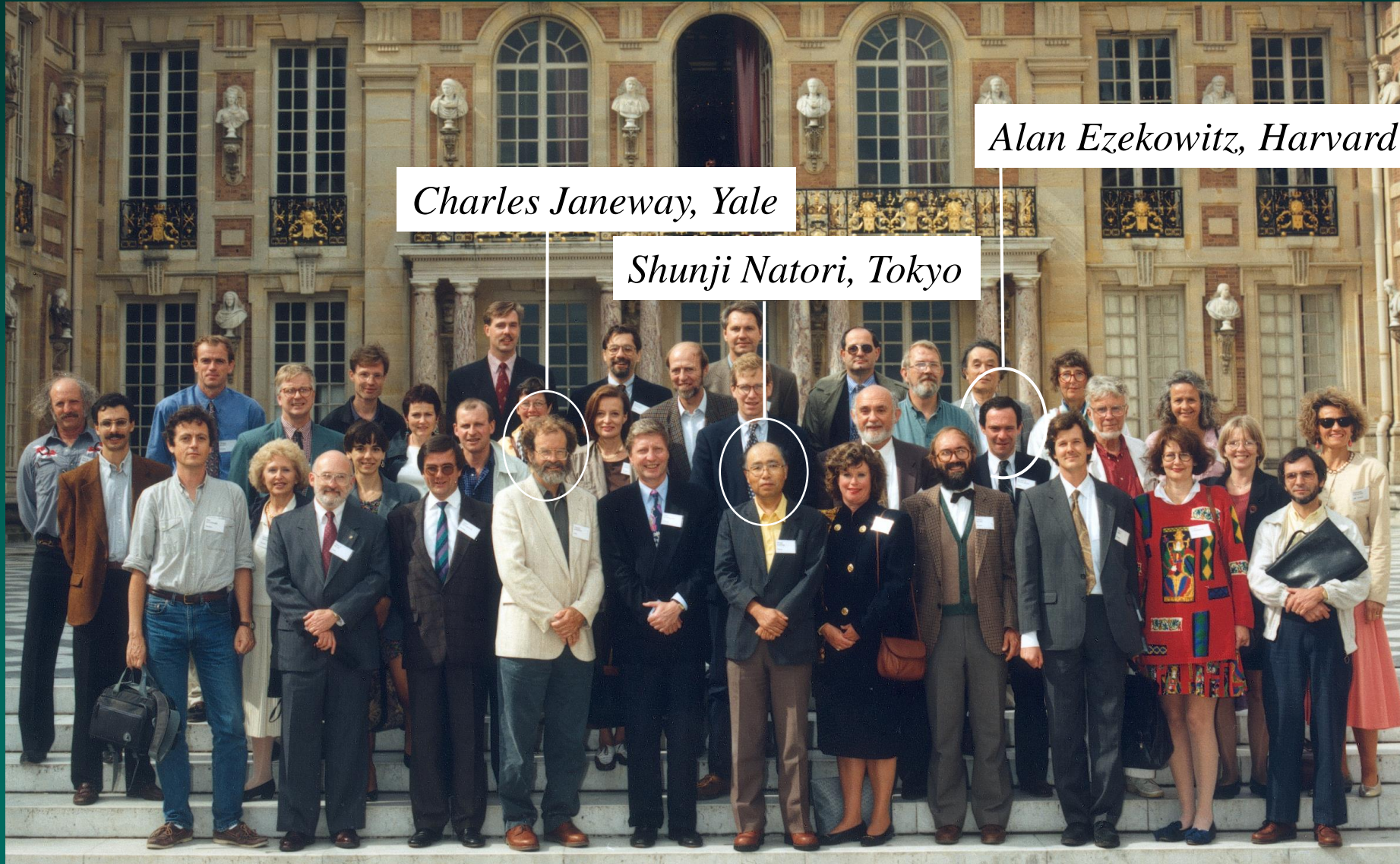


Tom Ganz



Bob Lehrer

*Coupling Insect Immunity with Mammalian Innate Immunity :
Versailles, 1993, First Innate Immunity Conference embracing
Vertebrates and Invertebrates (start of a consortium supported by HSFO))*

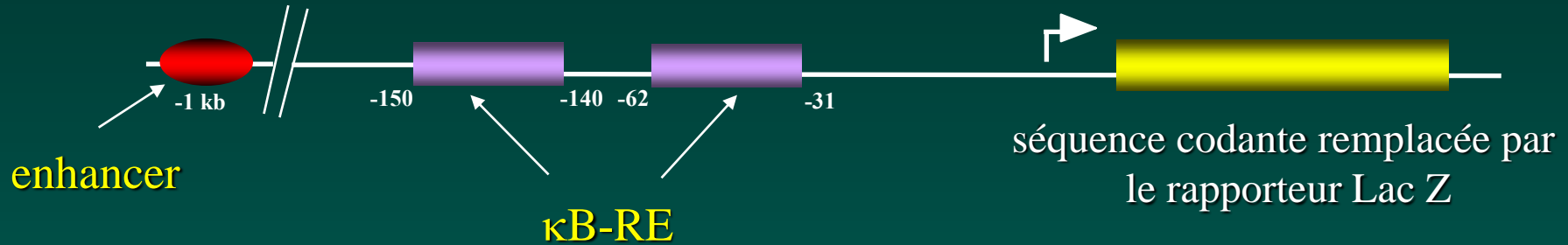


Charles Janeway, Yale

Shunji Natori, Tokyo

Alan Ezekowitz, Harvard

*Le clonage des gènes des peptides antimicrobiens induits a montré la présence de sites **NF- κ B-response elements** dont la mutation éliminait l'inductibilité (1985...)*



Avant piqûre septique



après piqûre

Diptéricine-LacZ rapporteur

The Dorsoventral Regulatory Gene Cassette *spätzle/Toll/cactus* Controls the Potent Antifungal Response in *Drosophila* Adults

Bruno Lemaitre, Emmanuelle Nicolas, Lydia Michaut,
Jean-Marc Reichhart, and Jules A. Hoffmann
Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire
UPR 9022 du Centre National de la Recherche
Scientifique
15 rue René Descartes
67084 Strasbourg Cedex
France

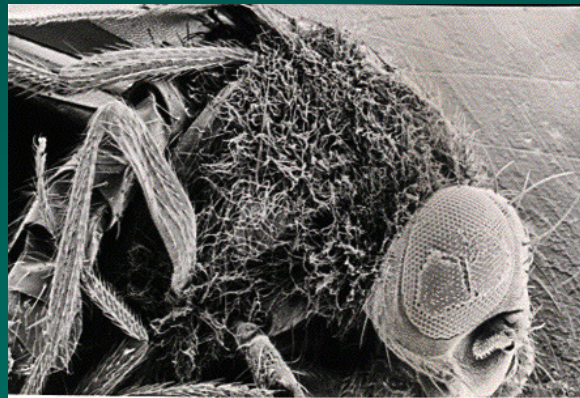
Cell, Sept 1996



B Lemaitre



JM Reichhart



Drosomycine
Peptide antifongique

Ligand (β -Glucans)



*Récepteurs circulants
de glucans*



*Clivage de la
cytokine circulante
Spätzle*



Membrane
cellulaire

*Récepteur
transmembranaire Toll*



Adaptateur



*NF- κ B/Dorsal
IKK/Cactus*

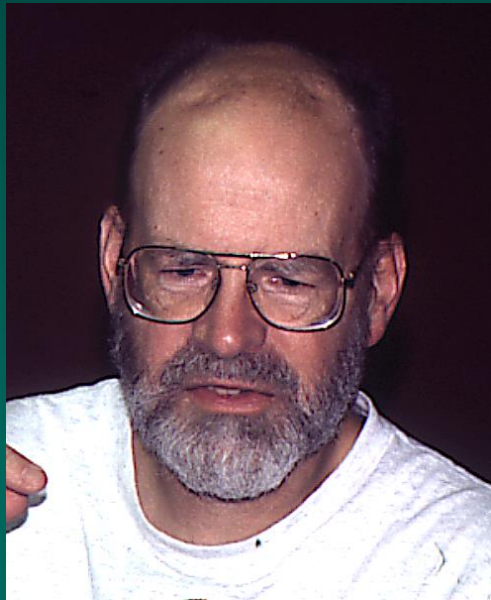
Noyau



*Drosomycine
D.F. / J.R*

**A human homologue of the
Drosophila Toll protein
signals activation of
adaptive immunity**

**Ruslan Medzhitov^{*}, Paula Preston-Hurlburt
& Charles A. Janeway Jr^{*}**



*Charles Janeway
1943-2003*

*Nature
Sept 1997*

**Defective LPS Signaling in
C3H/HeJ and C57BL/10ScCr
Mice: Mutations in *Tlr4* Gene**

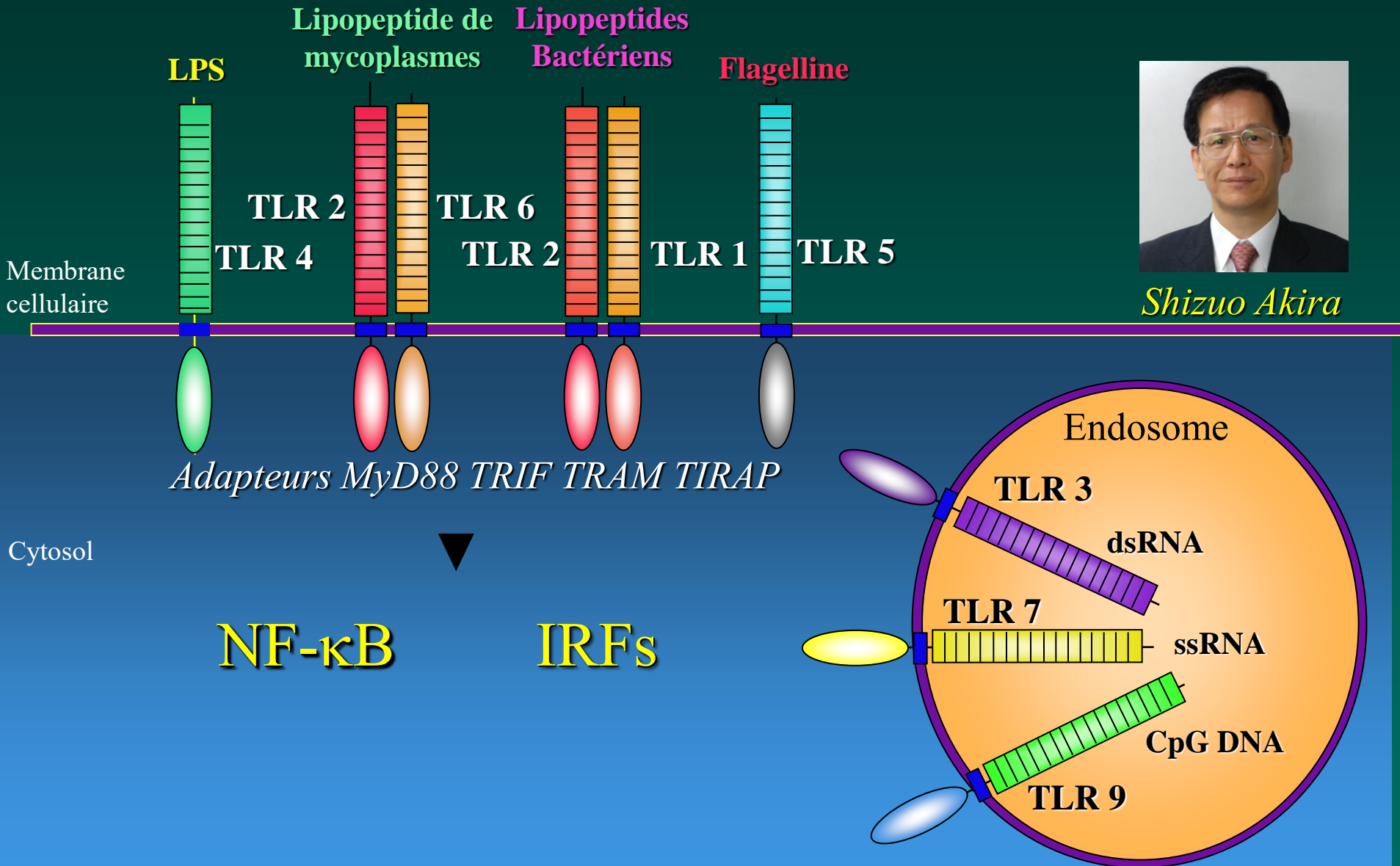
Alexander Poltorak, Xiaolong He,^{*} Irina Smirnova, Mu-Ya Liu,[†]
Christophe Van Huffel,[‡] Xin Du, Dale Birdwell, Erica Alejos,
Maria Silva, Chris Galanos, Marina Freudenberg,
Paola Ricciardi-Castagnoli, Betsy Layton, Bruce Beutler[§]

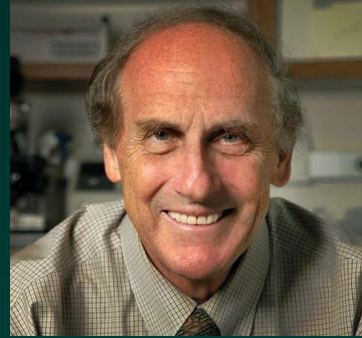


*Bruce Beutler
né 1957*

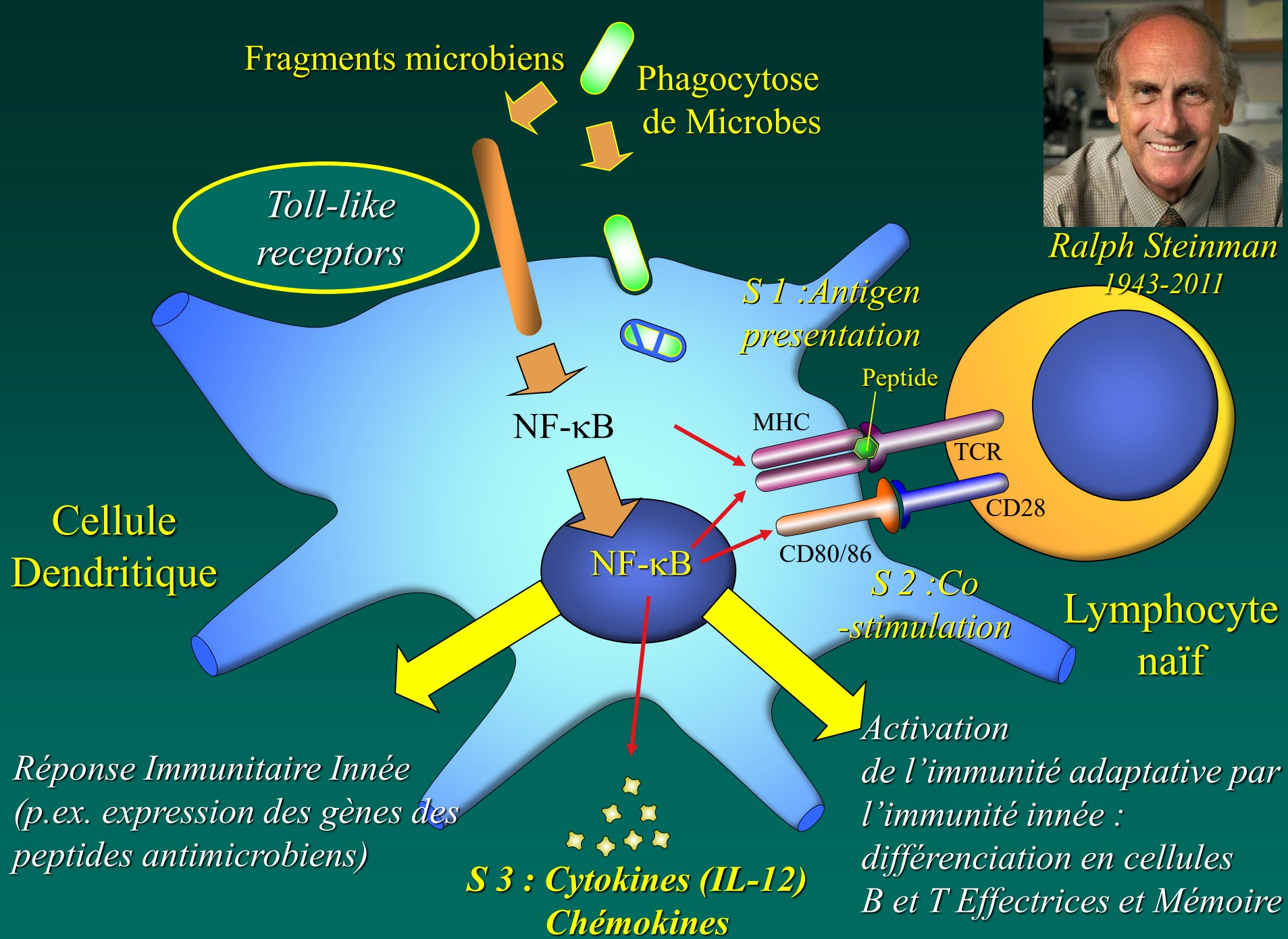
*Science
Dec 1998*

Activation de NF- κ B par les 9 membres de la famille des récepteurs Toll-like (TLRs) chez les mammifères

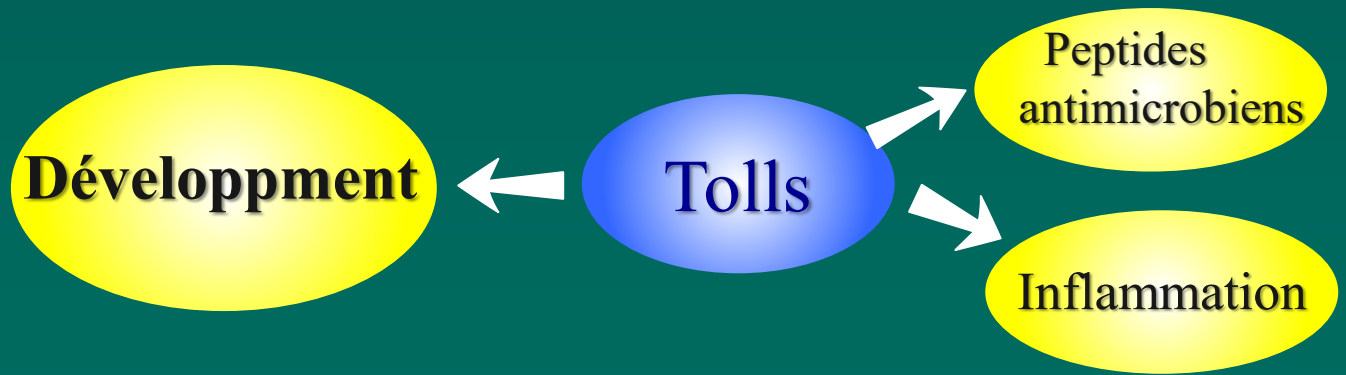
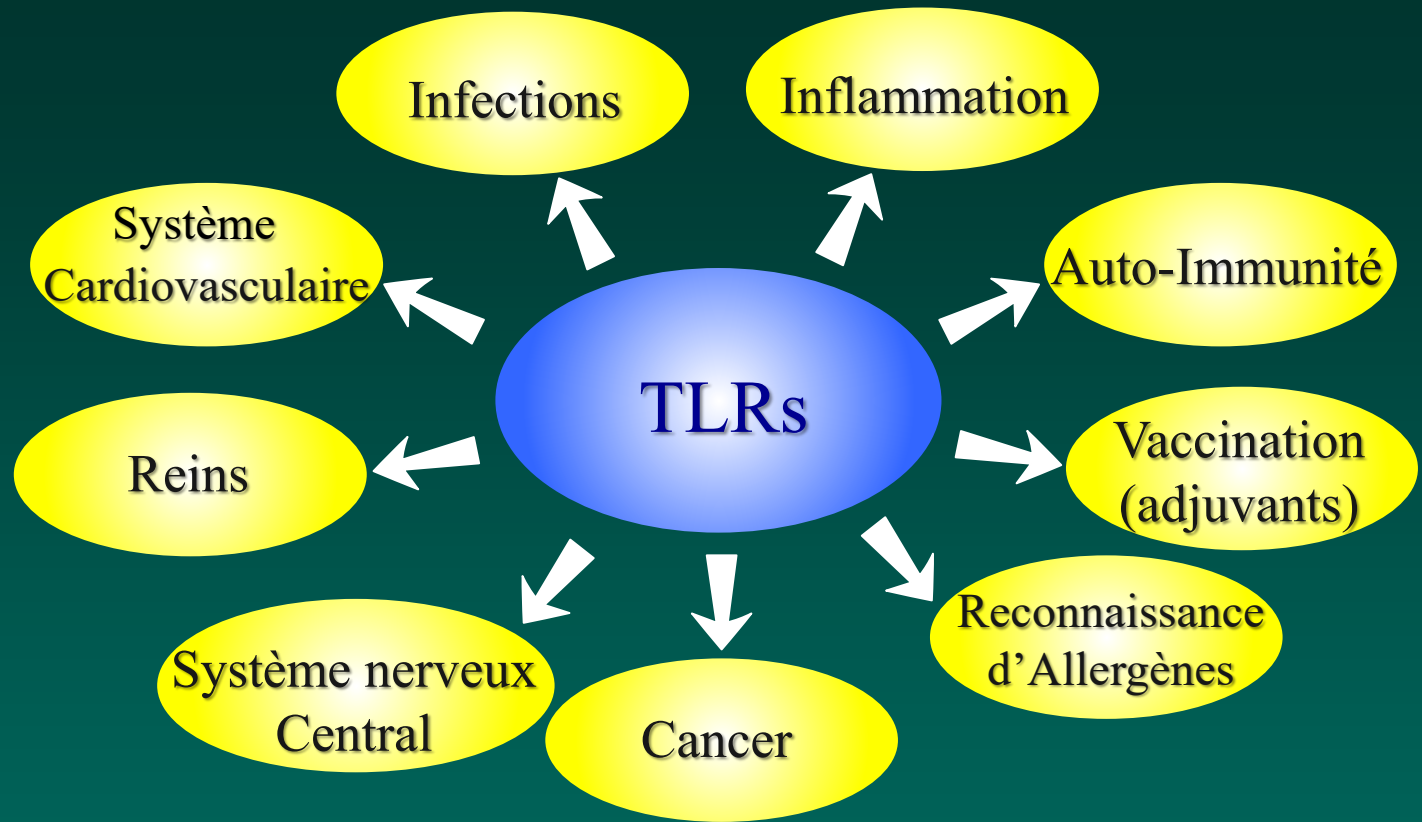




Ralph Steinman
1943-2011



Implications fonctionnelles des TLRs (10) chez l'homme et des Tolls (9) chez la mouche



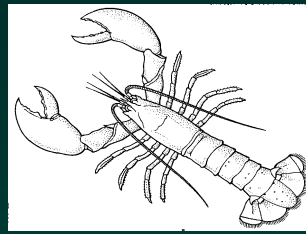
70,000 articles publiés sur Tolls/TLRs depuis 1996



Anémone de mer



Mollusques



Crustacés



Drosophila



Amphioxus



Vertébrés

Invertébrés (95% des espèces)

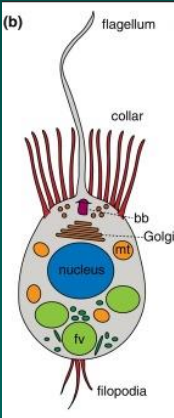
(5%)
Immunité Innée ET immunité *Adaptative*

-450 millions

Immunité Innée

Double Duplication du Génome

- 2 milliards d'années



Choanoflagellés

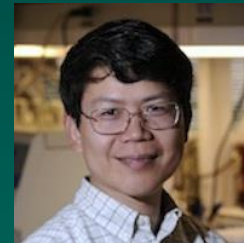
Après l'an 2000, découvertes importantes de trois familles de récepteurs de l'immunité innée cytosoliques (rappel : Les TLRs sont transmembranaires)

La famille de récepteurs reconnaissant les ARN intracellulaires, appelés récepteurs RIG-I/MDA5 (RLRs)



Takashi Fujita
1982-
5,000 publi.

Reconnaissance séquence-indépendante de l'ADN dans le cytoplasme par la protéine *cyclic GMP-AMP synthase*
ADN mitochondrial, origine cellulaire pathologique ou origine externe (virus...)
Formation de dinucléotides cycliques qui interagissent avec l'adaptateur STING



Zhijian J Chen
1966-
32,000 publi.

Très grande famille de récepteurs NLRs (*nucleotide binding domain receptors*) qui évoluent en inflammasomes



Jürg
Tschöppe
(1951-2011)
20,000 publi.

*Après ce détour sur l'Immunité Innée, retour à l'Immunité
Adaptative pour terminer*

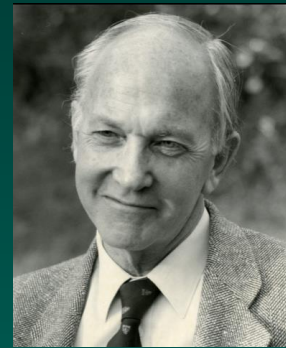
*Les dernières années du 20e siècle ont connu de grands progrès concernant
les lymphocytes, cellules par excellence de la réponse immunitaire innée*



*Max Cooper
1933-*



*Jacques Miller
1931-*

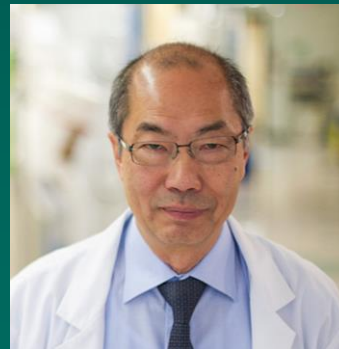


*James Gowans
1924-2020*

*Identification des
lymphocytes,
1960s—70s*



*Mark Davis
1952-*

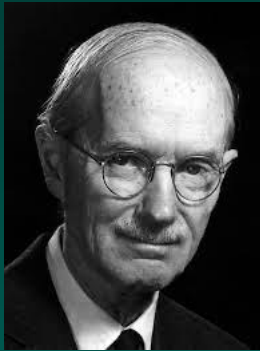


*Tak Mak
1946-*

*Identification des
récepteurs des
lymphocytes début
des années 1980s*

Apports de la biologie de transplantation

Recherches sur le phénomène d'histocompatibilité:
découvertes de structures génétiquement déterminées à
la surface cellulaire qui régulent les réactions immunitaires
Concept du Complexe Majeur d'Histocompatibilité



George Snell
1903-1996
(PN 1980)



Jean Dausset
1916-2009
(PN 1980)

Découverte du rôle crucial de ce complexe MHC pour la
reconnaissance des antigènes par les récepteurs des cellules T (MHC restriction)



Peter Doherty
(1940-)
(PN 1996)



Rolf Zinkernagel
(1944-)
(PN 1996)

Last, but not least...



Robert Schreiber
1946-
Prix Balzan, 2017



Jim Allison *Tasuku Honjo*
1948- *1942-*
Ont partagé le prix
Nobel, 2018

Checkpoint inhibition/thérapie anticancéreuse

IBMC- Strasbourg University



D. Hoffmann



M. Lagueux



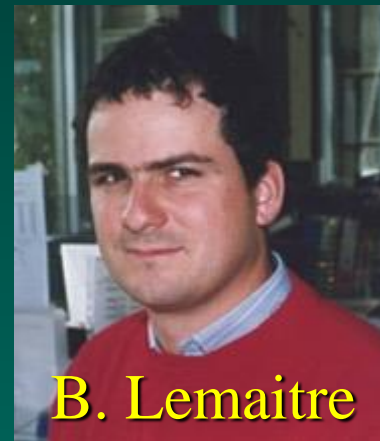
J.L. Dimarcq



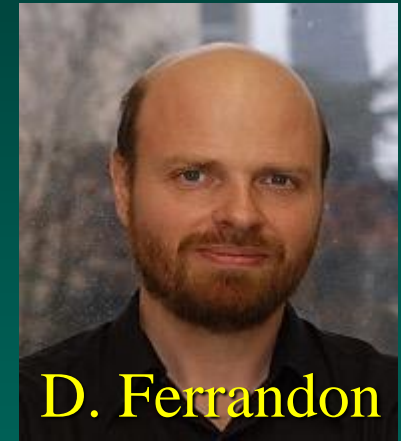
M. Meister



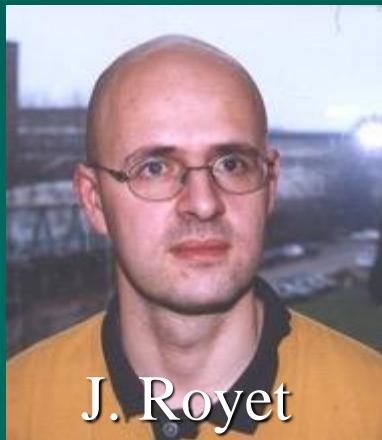
J.M. Reichhart



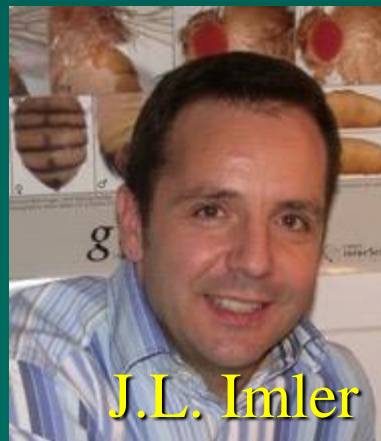
B. Lemaitre



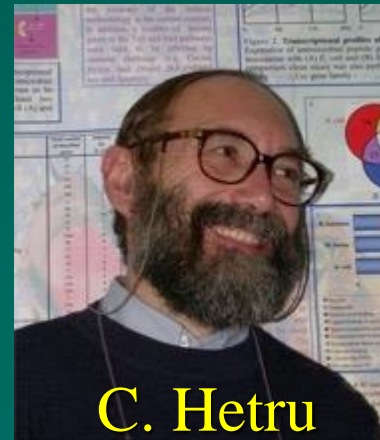
D. Ferrandon



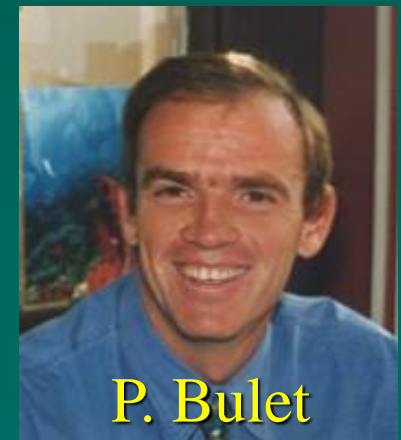
J. Royet



J.L. Imler



C. Hetru



P. Bulet

Conclusions

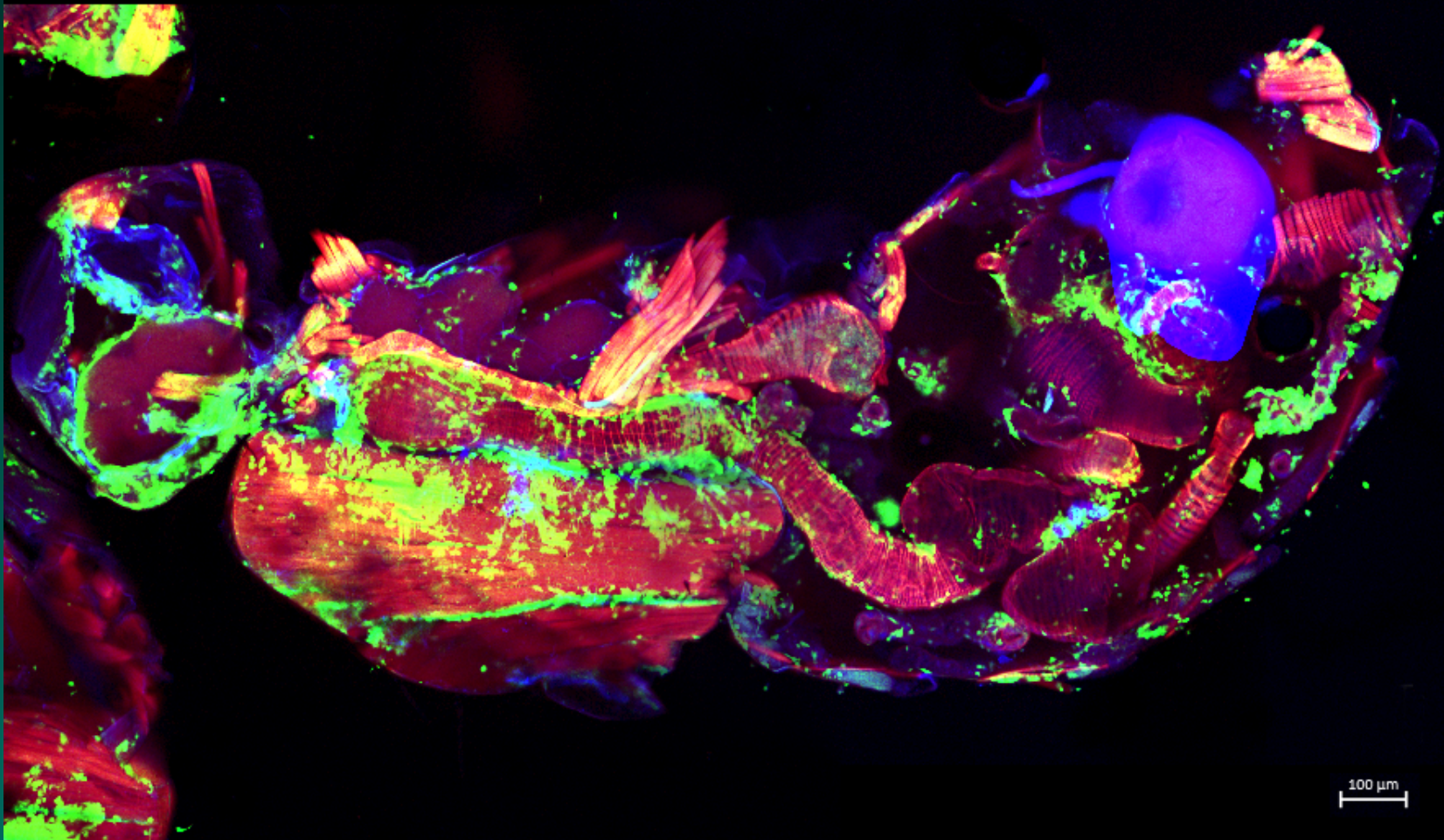
Progrès spectaculaires en 150 ans,
à comparer aux précédents millénaires (Thucydide)
(apports essentiels d'autres disciplines)

Identifications structurales et fonctionnelles de récepteurs, voies de signalisation,
molécules effectrices impliquées dans la défense contre
de nombreux pathogènes

Extension de la notion de défenses immunitaires
au-delà de défenses contre les microbes
aux dérèglements de l'homéostasie (ex. cancers, neurodégénérescences...)

Meilleure compréhension de l'évolution des défenses immunitaires
au cours des trois derniers milliards d'années,
Abandon de la vision binaire de ces défenses (immunité innée
versus immunité adaptative) au profit d'une complémentarité

Day11



10×

Bleu : DAPI Rouge : Phalloidine Vert : GFP

**Di Chen
(SFHI)**

