



2 & 3
DÉCEMBRE
2022

Séminaire
GETAID REMIND
2022

BEST OF BASIC



Groupe d'étude Thérapeutique
des Affections Inflammatoires du Tube Digestif

Dr Catherine Le Berre





Cell

Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation

Article

2

1

3

2

1

3



Cell

CellPress

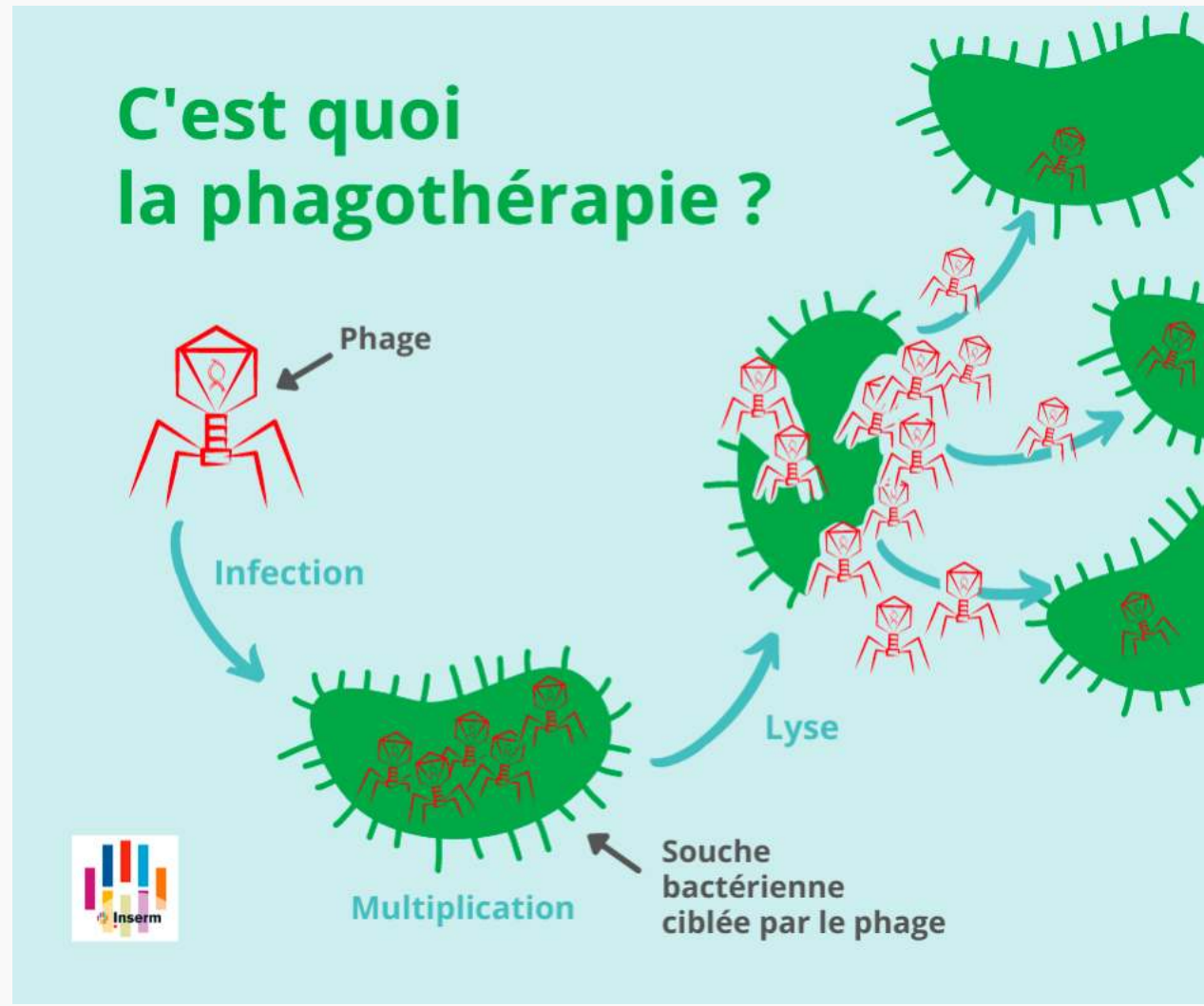
Article

Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation

Sara Federici,^{1,23} Sharon Kredo-Russo,^{2,3,23} Rafael Valdés-Mas,^{1,23} Denise Kviatcovsky,^{1,23} Eyal Weinstock,^{2,3,4} Yulia Matiuhin,^{2,3} Yael Silberberg,^{2,3} Koji Atarashi,^{5,6} Munehiro Furuichi,^{5,6} Akihiko Oka,^{7,8} Bo Liu,⁸ Morine Fibelman,^{9,10} Iddo Nadav Weiner,^{2,3} Efrat Khabra,^{2,3} Nyssa Cullin,¹¹ Noa Ben-Yishai,^{2,3} Dana Inbar,^{2,3} Hava Ben-David,^{2,3} Julian Nicenboim,^{2,3} Noga Kowalsman,^{2,3} Wolfgang Lieb,¹² Edith Kario,^{2,3} Tal Cohen,^{2,3} Yael Friedman Geffen,^{2,3} Lior Zelcbuch,^{2,3} Ariel Cohen,^{2,3} Urania Rappo,^{2,3} Inbar Gahali-Sass,^{2,3} Myriam Golembo,^{2,3} Vered Lev,^{2,3} Mally Dori-Bachash,¹ Hagit Shapiro,¹ Claudia Moresi,¹ Amanda Cuevas-Sierra,¹ Gayatree Mohapatra,¹ Lara Kern,¹ Danping Zheng,¹ Samuel Philip Nobs,¹ Jotham Suez,¹ Noa Stettner,¹³ Alon Harmelin,¹³ Naomi Zak,^{2,3} Sailaja Puttagunta,^{2,3} Merav Bassan,^{2,3} Kenya Honda,^{5,6} Harry Sokol,^{14,15,16} Corinna Bang,¹⁷ Andre Franke,^{17,18} Christoph Schramm,^{19,20,21} Nitsan Maharshak,^{9,22} Ryan Balfour Sartor,⁸ Rotem Sorek,⁴ and Eran Elinav^{1,11,24,*}



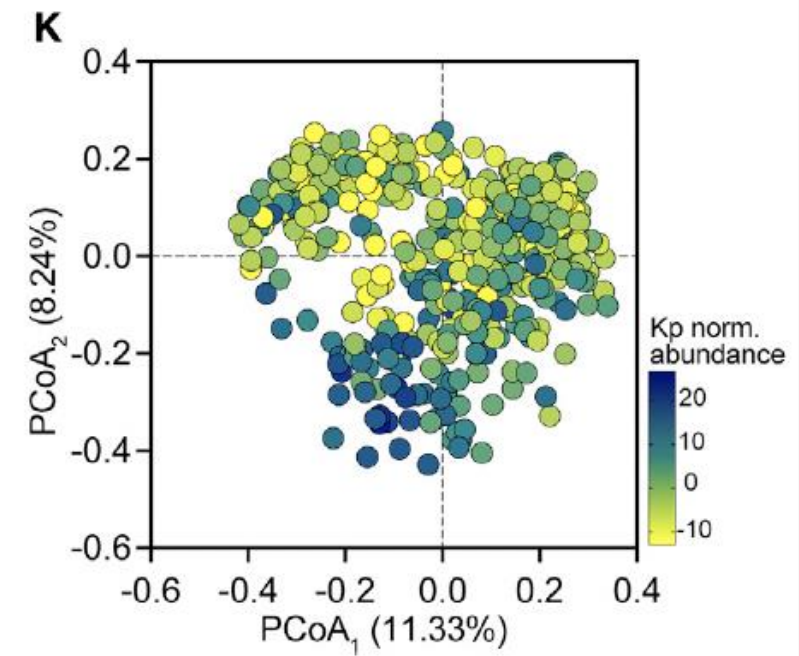
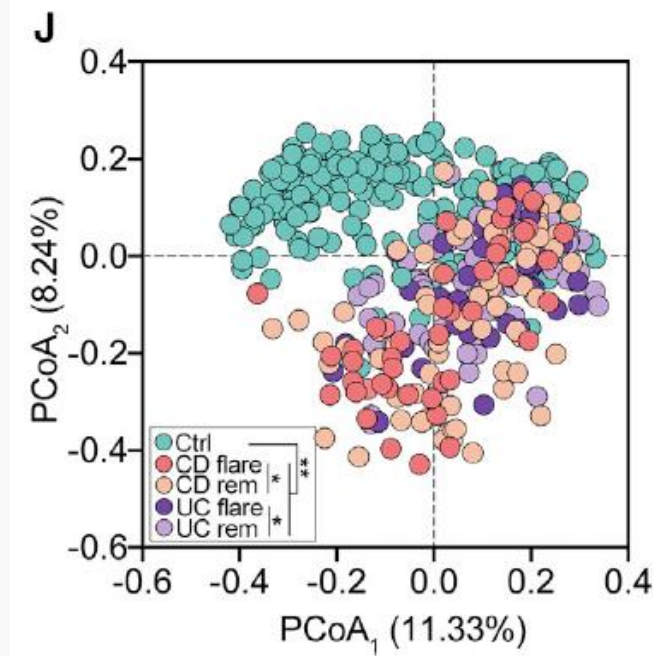
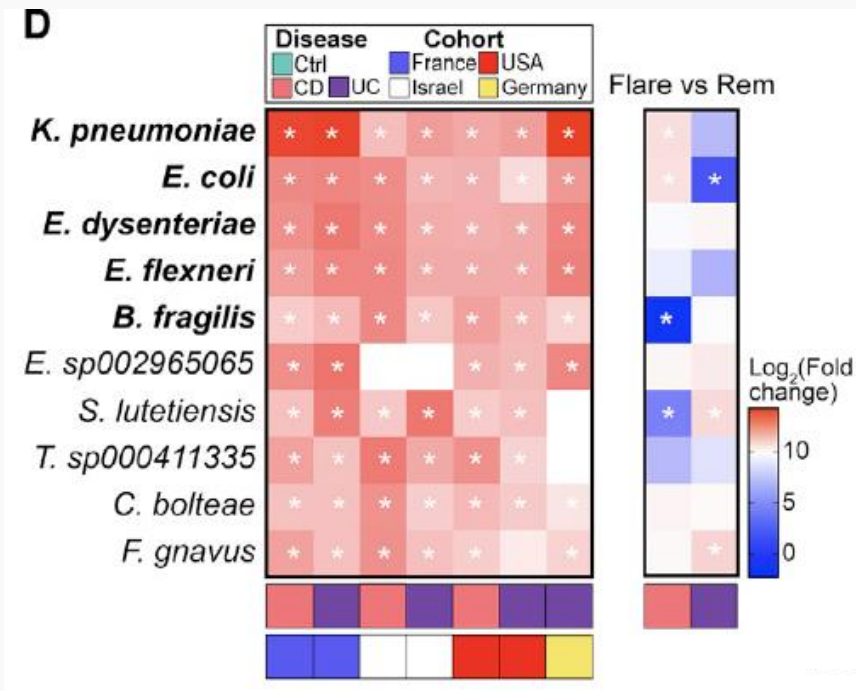
La phago...quoi ?





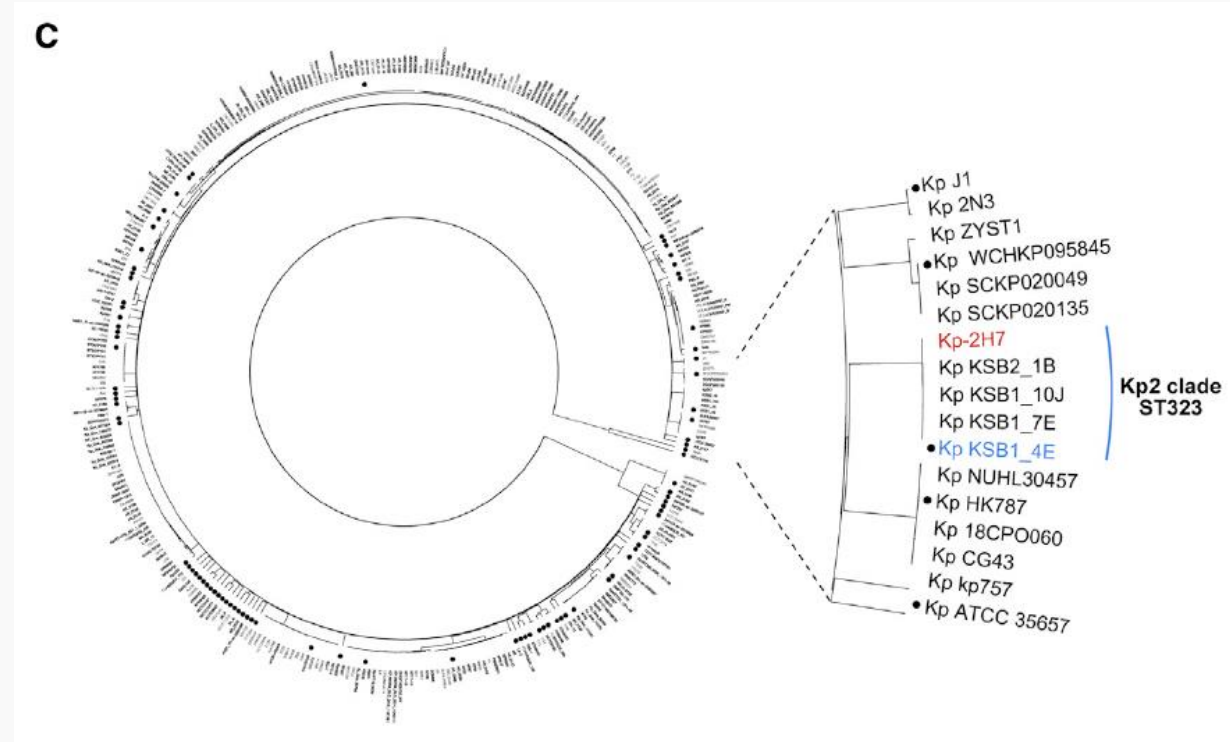
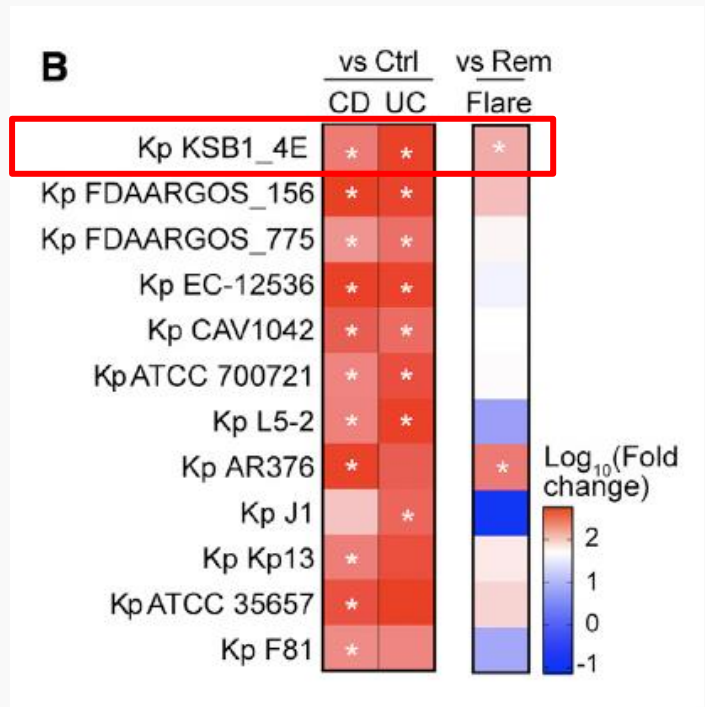
Klebsiella pneumoniae est enrichi chez les patients MICI en poussée

n=537



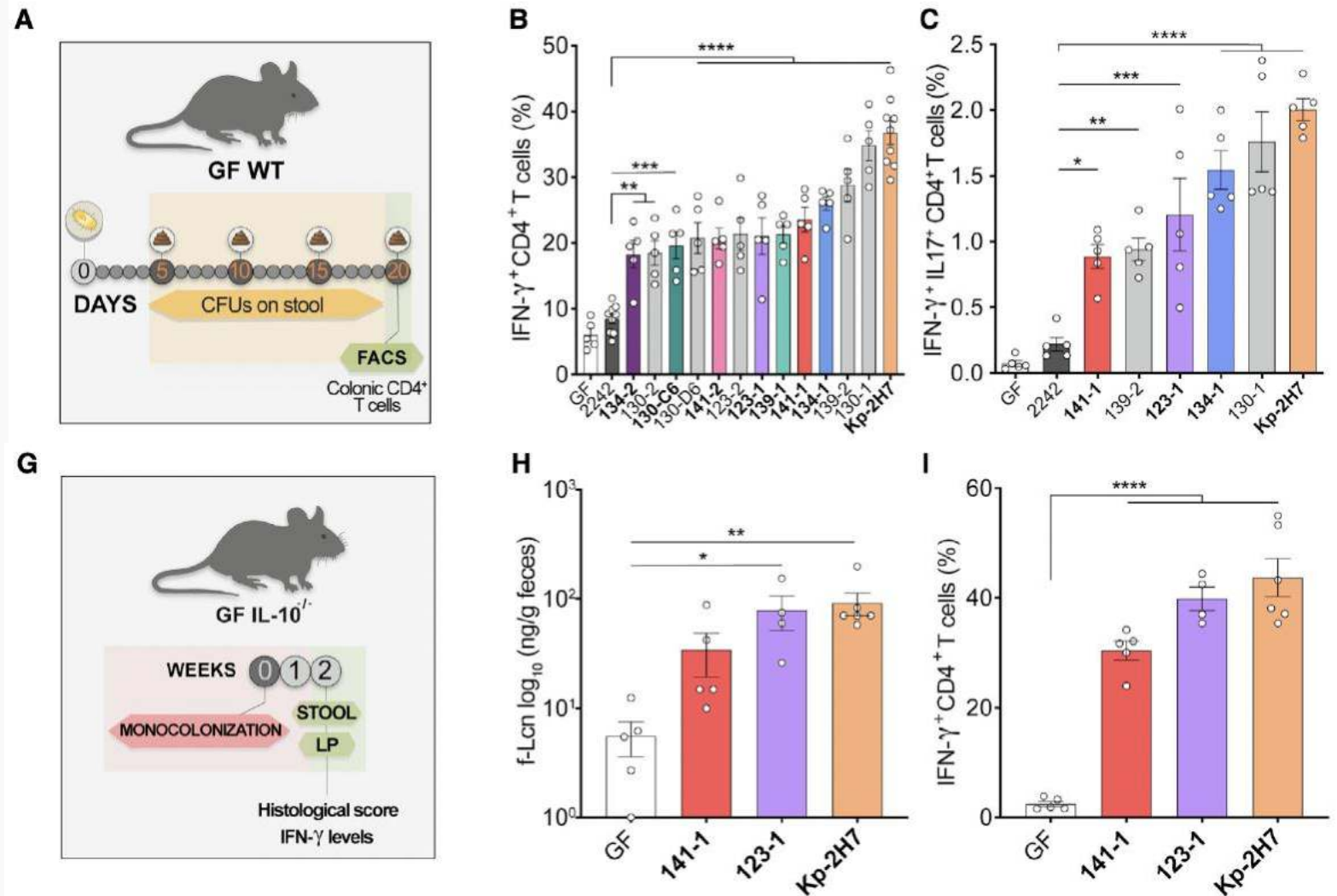


Le clade Kp2 est enrichi chez les patients MICI en poussée



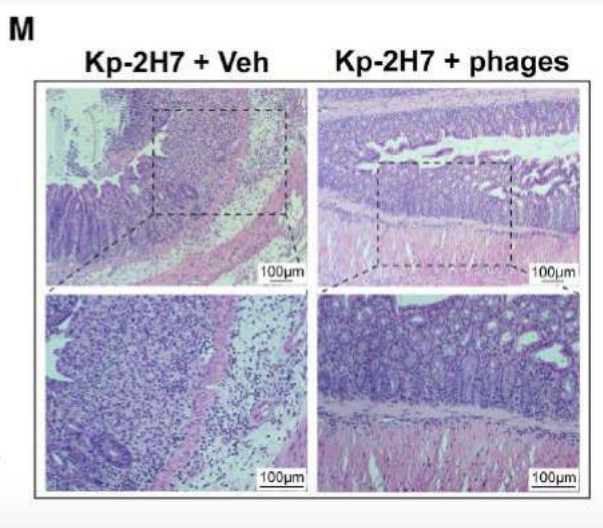
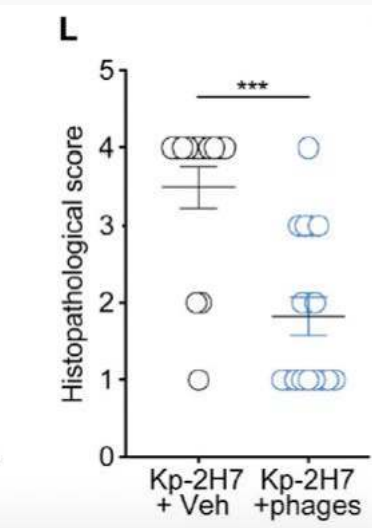
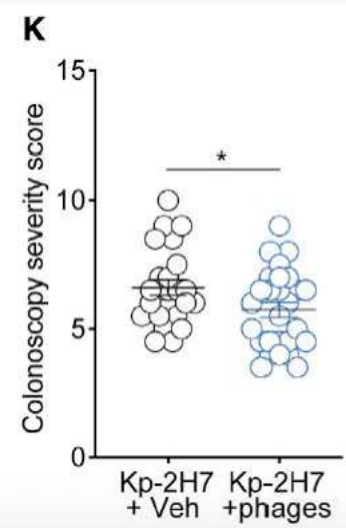
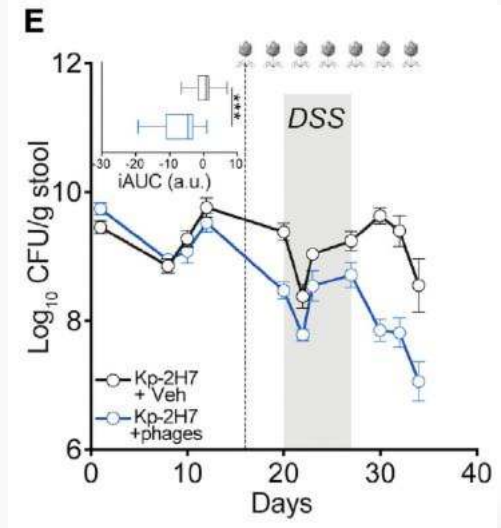
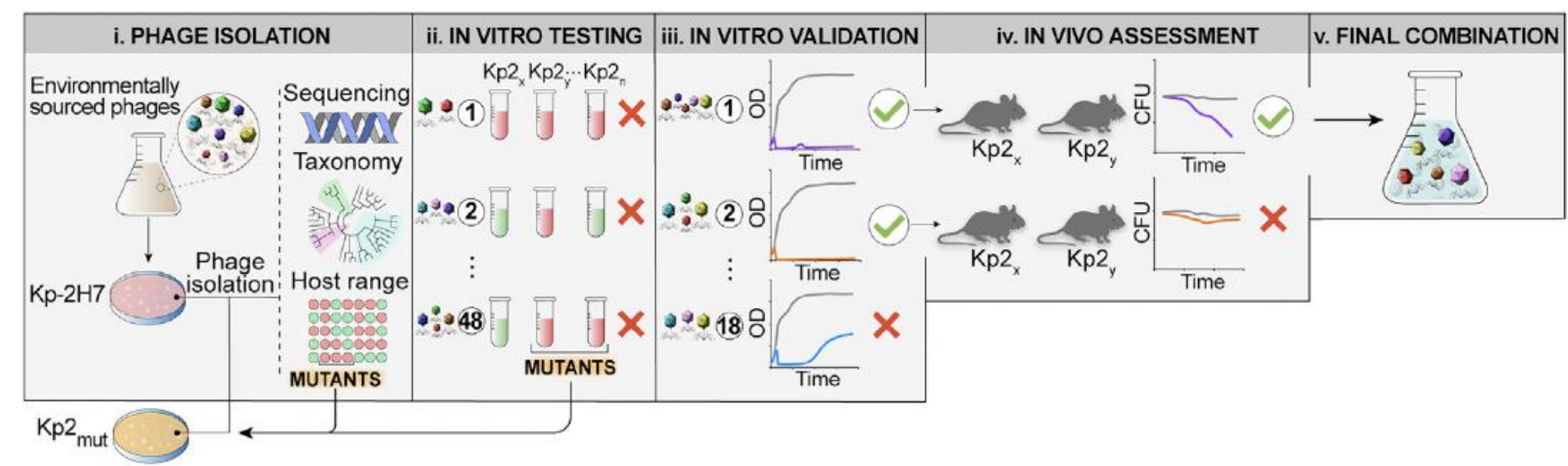


Le clade Kp2 humain induit une réponse colique pro-inflammatoire chez la souris





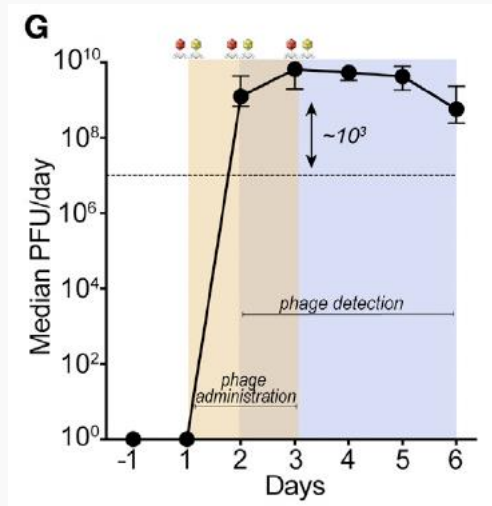
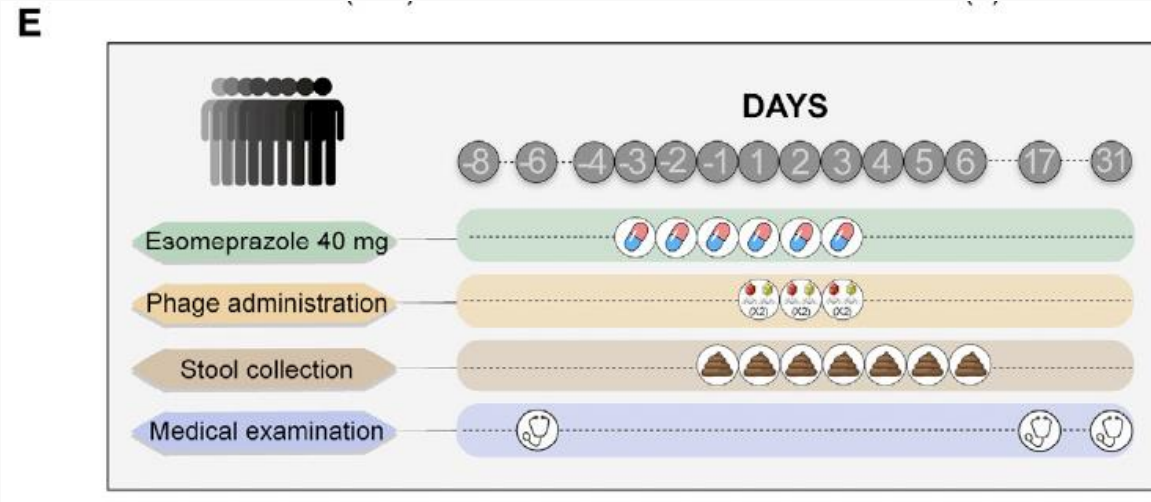
La phagothérapie ciblant Kp2 réduit l'inflammation colique chez la souris





Un essai clinique de phase I, preuve de concept de la phagothérapie chez l'homme

n=18 (14:4)



Pas d'effets secondaires notables



Conclusion

- Des souches de *Klebsiella pneumoniae* (clade Kp2) sont associées à la sévérité de la maladie chez les patients atteints de MICI.
- Ces souches induisent une inflammation colique chez la souris.
- Une combinaison de 5 phages anti-Kp réduit l'inflammation colique chez la souris.
- Chez l'homme, l'administration de phages à des volontaires sains est bien tolérée et viable, avec accumulation dans le colon.

Inflammatory bowel disease

Original research

A novel unconventional T cell population enriched in Crohn's disease



OPEN ACCESS





Un rôle sous-estimé des natural killers dans la maladie de Crohn ?

Inflammatory bowel disease



OPEN ACCESS

Gut

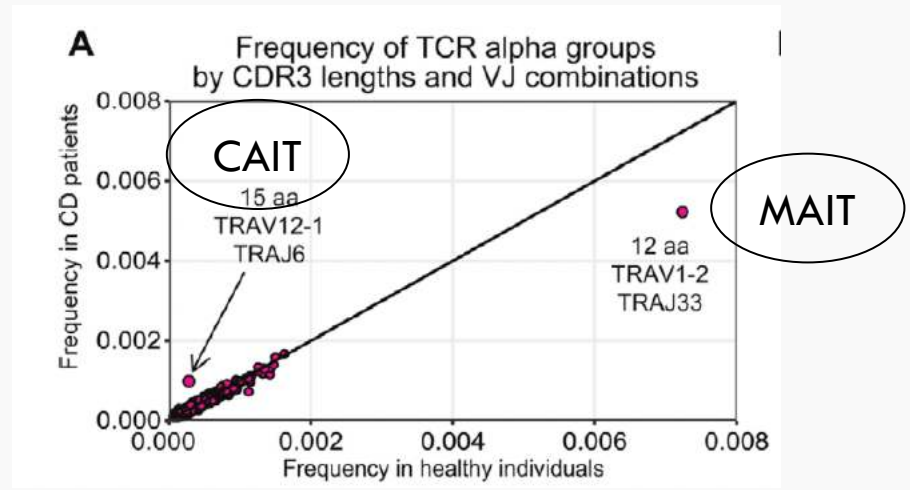
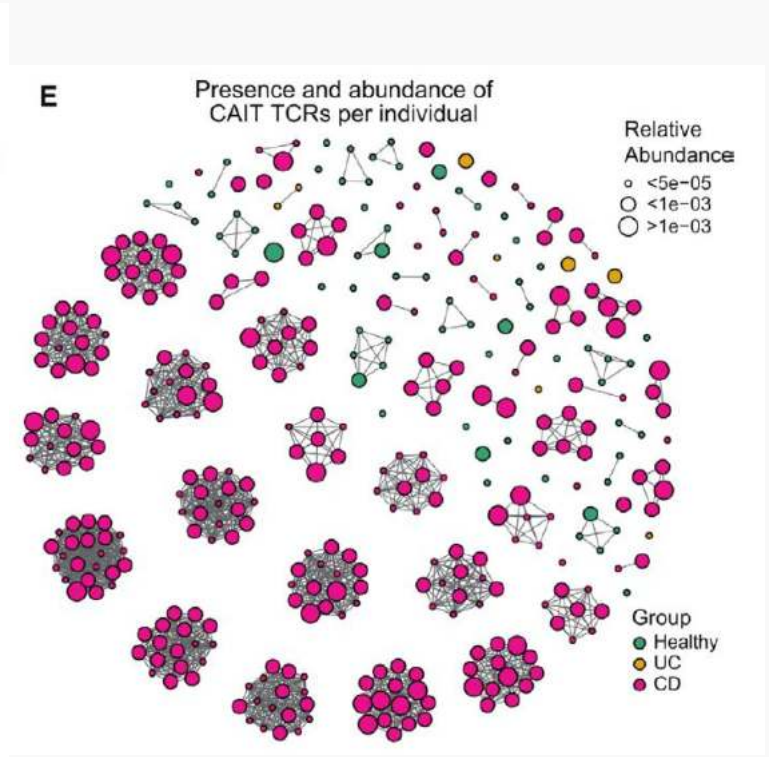
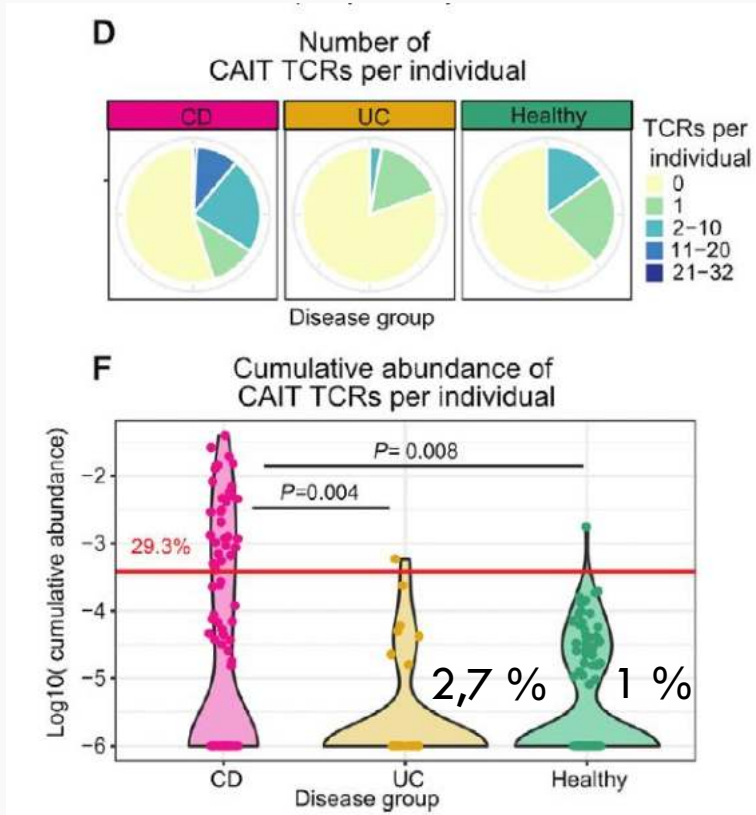
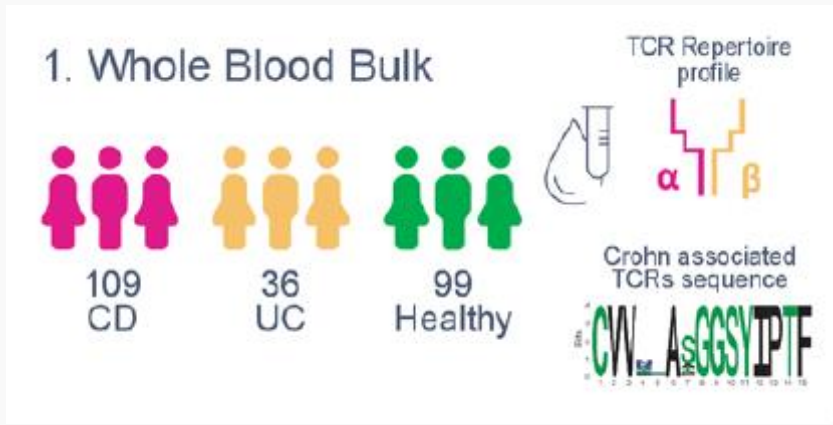
Original research

A novel unconventional T cell population enriched in Crohn's disease

Elisa Rosati ,^{1,2} Gabriela Rios Martini,^{1,2} Mikhail V Pogorelyy,^{3,4} Anastasia A Minervina,^{3,4} Frauke Degenhardt,¹ Mareike Wendorff,¹ Soner Sari,¹ Gabriele Mayr,¹ Antonella Fazio,¹ Christel Marie Dowds,¹ Charlotte Hauser,⁵ Florian Tran,^{1,6} Witigo von Schönfels,⁵ Julius Pochhammer,⁵ Maria A Salnikova,³ Charlot Jaeckel,¹ Johannes Boy Gigla,¹ Sanaz Sedghpour Sabet,¹ Matthias Hübenthal ,^{1,7} Esther Schiminsky,² Stefan Schreiber,⁶ Philip C Rosenstiel ,¹ Alexander Scheffold,² Paul G Thomas,⁴ Wolfgang Lieb,⁸ Bernd Bokemeyer,⁹ Maria Witte,¹⁰ Konrad Aden,^{1,6} Alexander Hendricks,^{5,10} Clemens Schafmayer,^{5,10} Jan-Hendrick Egberts,⁵ Ilgar Z Mamedov,^{3,11,12,13} Petra Bacher,^{1,2} Andre Franke ¹



Identification de TCRs enrichis dans le sang des patients atteints de maladie de Crohn



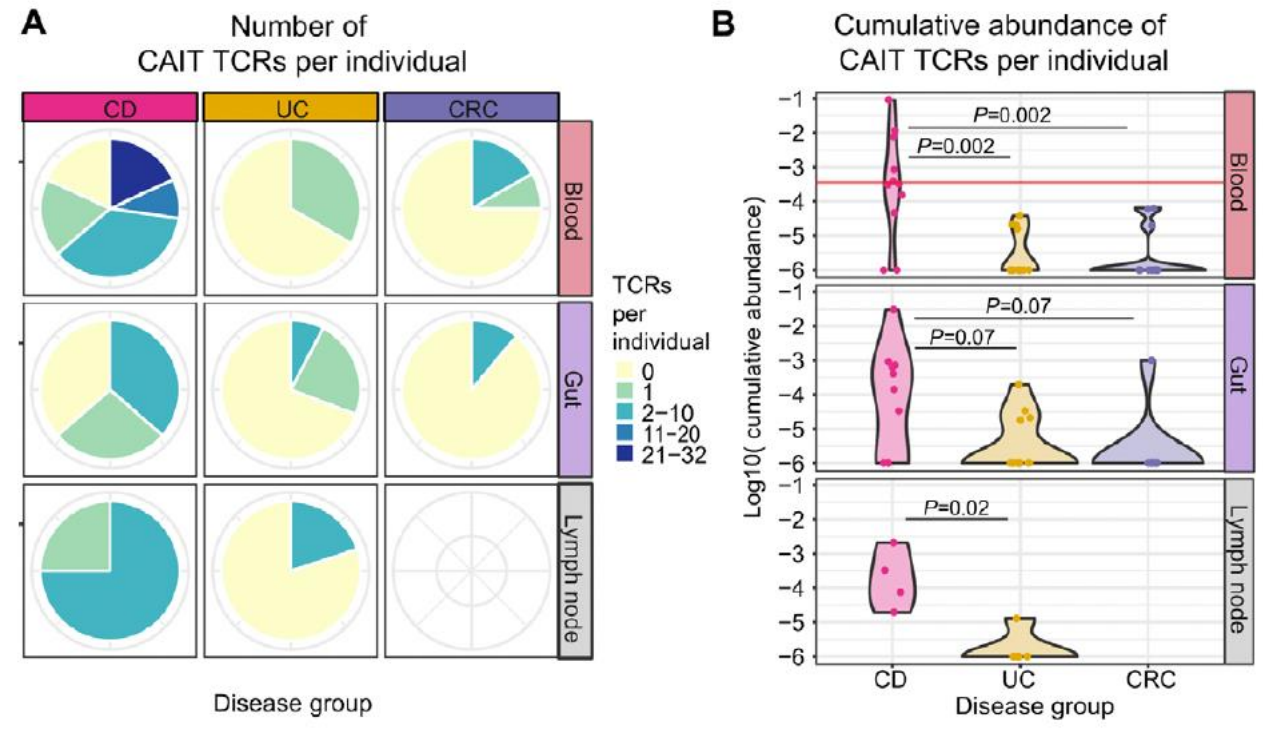
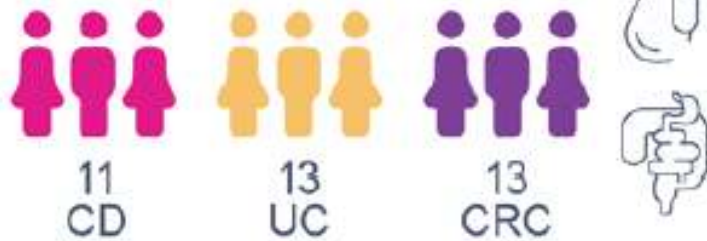
>2,5 % du répertoire TCR sang total

- Pas d'association des CAIT avec des allèles HLA spécifiques.
- Tendance à plus de clones CAIT chez les patients non-répondeurs aux anti-TNF ($p=0,089$) et en cas de maladie iléale ($p=0,07$).



Ces CAIT sont aussi présents au niveau intestinal et dans les ganglions

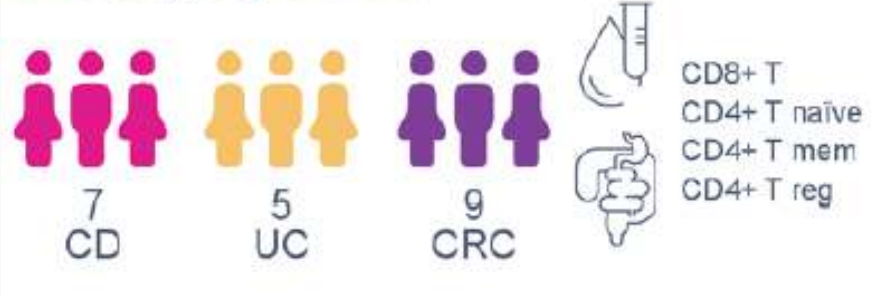
2.1 Surgery bulk



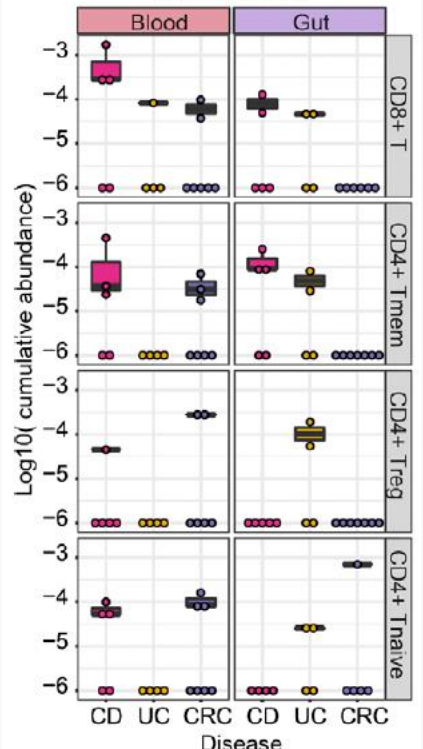


Ces CAIT sont principalement des LT CD8⁺

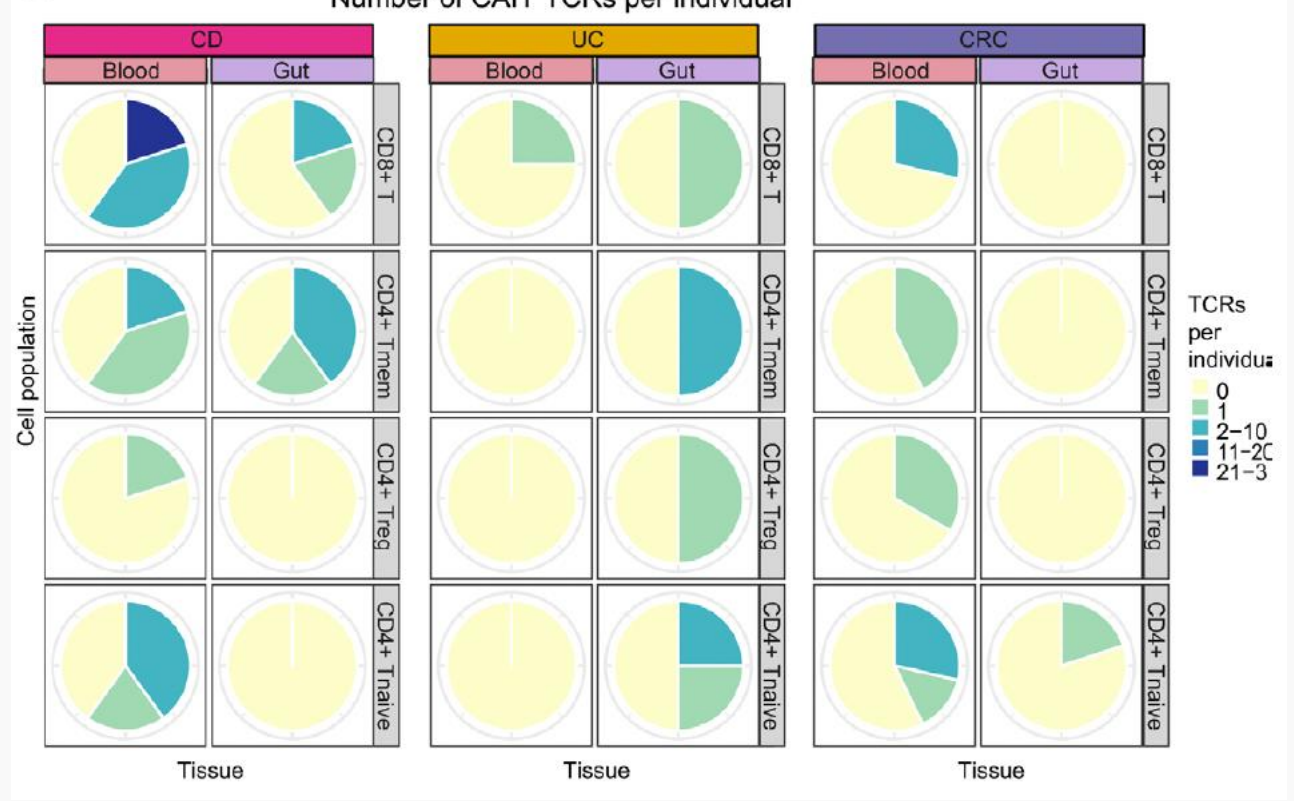
2.2 Surgery sorted



A Cumulative abundance of CAIT TCRs

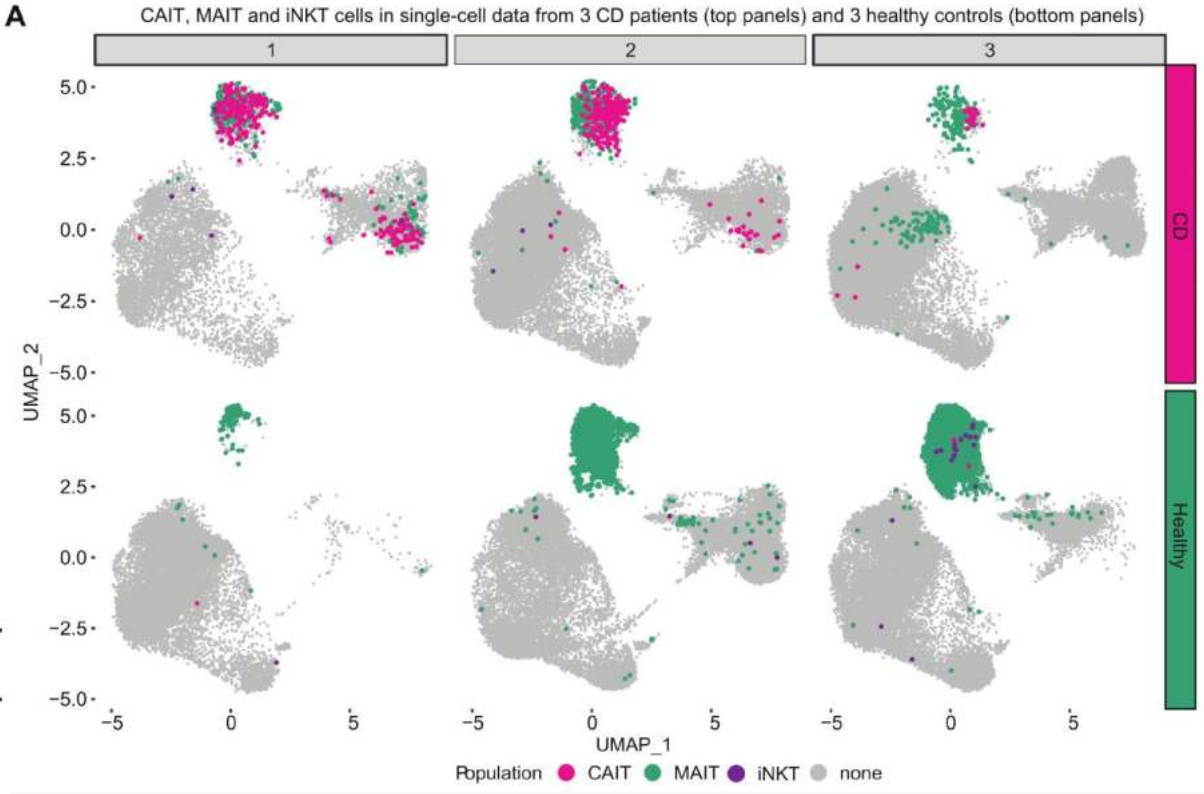


B





Ces CAIT expriment des gènes marqueurs des NKT type II



B Most expanded CAIT clonotypes in single-cell data

v_gene alpha	j_gene alpha	Cdr3 alpha	v_gene beta	j_gene beta	Cdr3 beta	patient	cell count
TRAV12-1	TRAJ6	CVVNMAEGGSYIPTF	TRBV2	TRBJ2-4	CASSNRKNIQYF	CD2	210
TRAV12-1	TRAJ6	CVVSIASGGSYIPTF	TRBV7-9	TRBJ2-6	CASSPGQGAGGANVLT	CD1	138
TRAV12-1	TRAJ6	CVVSSASGGSYIPTF	TRBV7-9	TRBJ2-4	CASSRGLAKNIQYF	CD3	17
TRAV12-1	TRAJ6	CVVNIASGGSYIPTF	TRBV7-9	TRBJ1-2	CASSPPGIPYTF	CD1	15
TRAV12-1	TRAJ6	CVVRRASGGSYIPTF	TRBV7-9	TRBJ2-5	CASNSPRQEETQYF	CD1	10
TRAV12-1	TRAJ6	CVVRSASGGSYIPTF	TRBV9	TRBJ2-1	CASSGRDRGFNEQFF	CD1	10
TRAV12-1	TRAJ6	CVVNLASGGSYIPTF	TRBV10-2	TRBJ2-1	CASKARNNEQFF	CD2	9
TRAV12-1	TRAJ6	CVVNQASGGSYIPTF	TRBV9	TRBJ2-5	CASSGRLAGQETQYF	CD1	8
TRAV12-1	TRAJ6	CVVRGASGGSYIPTF	TRBV11-1	TRBJ2-1	CASSPSGLAGGPTEQFF	CD1	6
TRAV12-1	TRAJ6	CVVSLASGGSYIPTF	TRBV7-9	TRBJ2-5	CASSGRTSGGEPETQYF	CD1	6
TRAV12-1	TRAJ6	CVVRTARGGSYIPTF	TRBV7-9	TRBJ2-1	CASLQASGGDNEQFF	CD2	5



Conclusion

- Cette étude identifie des LT avec un TCR α semi-invariant comme étant fortement enrichis dans le sang périphérique des patients atteints de maladie de Crohn.
- Il s'agit principalement de LT CD8⁺ avec un phénotype semblable aux NKT type II, supposant un rôle de ces cellules dans la physiopathologie de la maladie de Crohn.
- Il pourrait aussi s'agir d'un nouveau biomarqueur permettant de différencier Crohn versus RCH.





Un lien entre autisme infantile et MICI chez les parents ?

ARTICLES






<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01845-9>

nature
medicine

 Check for updates

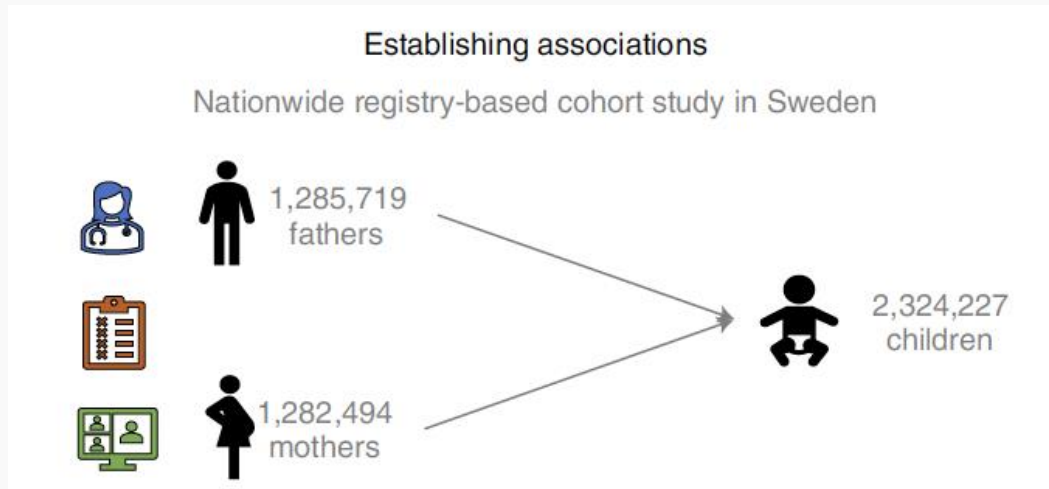
OPEN

Parental inflammatory bowel disease and autism in children

Aws Sadik^{1,2,18}, Christina Dardani^{1,18}  , Panagiota Pagoni^{1,3}, Alexandra Havdahl^{1,3,4,5,6},
Evie Stergiakouli^{1,3} , The iPSYCH Autism Spectrum Disorder Working Group*,
Golam M. Khandaker^{1,2,3,7,8,9}, Sarah A. Sullivan^{1,9}, Stan Zammit^{1,9,10}, Hannah J. Jones^{1,3,9},
George Davey Smith^{1,3,9} , Christina Dalman^{11,12}, Håkan Karlsson^{1,3} , Renee M. Gardner^{11,19} and
Dheeraj Rai^{1,2,9,19}



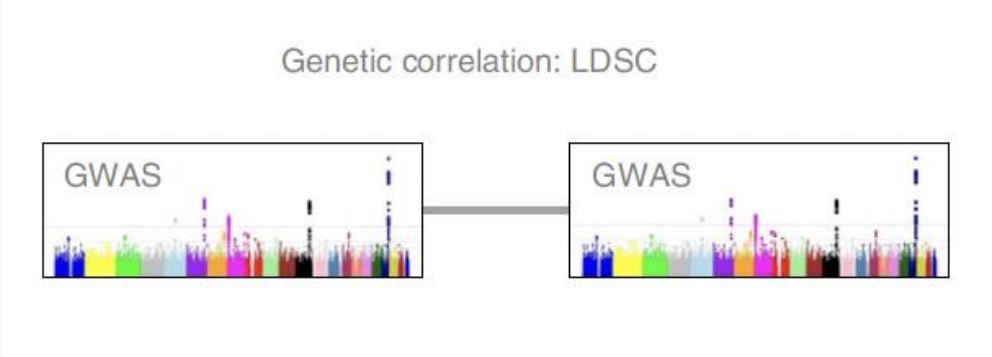
Il existe une association entre autisme chez l'enfant et MICI chez les parents



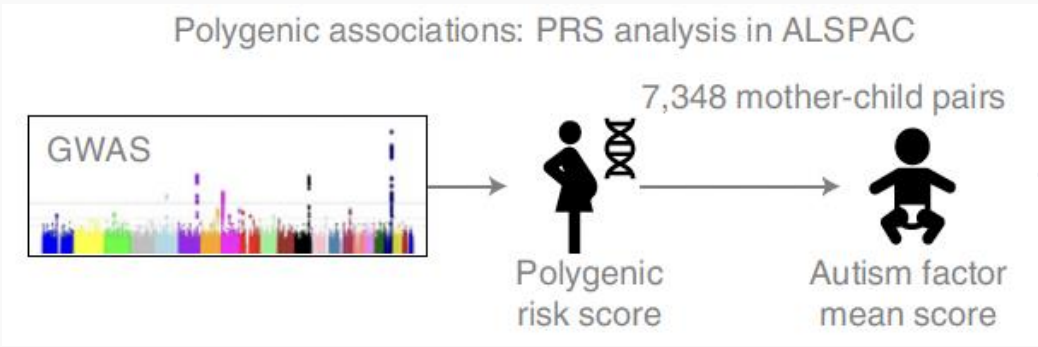
Exposure	n ASD/N total (% ASD) ^a	Model ^{3d} OR (95% CIs)	P
No maternal IBD	43,568/2,272,606 (1.92%)	Ref	
Any maternal IBD	1,361/51,621 (2.64%)	1.32 (1.25,1.40)	<0.001 ^e
Maternal Crohn's	422/17,832 (2.37%)	1.20 (1.06,1.36)	0.004
Maternal UC	292/12,390 (2.36%)	1.22 (1.10,1.36)	0.001
Maternal Other IBD ^f	722/24,865 (2.90%)	1.43 (1.32,1.55)	<0.001 ^e
Maternal Crohn's or UC ^g	639/26,756 (2.39%)	1.22 (1.12,1.32)	<0.001 ^e
No paternal IBD	43,989/2,281,119 (1.93%)	Ref	
Any paternal IBD	940/43,108 (2.18%)	1.09 (1.02,1.17)	0.012
Paternal Crohn's	346/18,290 (1.89%)	1.16 (1.01,1.32)	0.031
Paternal UC	254/11,274 (2.25%)	0.97 (0.86,1.08)	0.575
Paternal other IBD ^f	407/16,958 (2.40%)	1.17 (1.05,1.30)	0.003
Paternal Crohn's or UC ^g	533/26,150 (2.04%)	1.04 (0.95,1.14)	0.408



Un capital génétique différent entre autisme et MICI, mais une susceptibilité commune



Trait 1	Trait 2	r_g (95% CIs)	P
Autism	IBD	-0.0615 (-0.15, 0.02)	0.158
Autism	UC	-0.0656 (-0.17, 0.04)	0.2064
Autism	Crohn's	-0.0403 (-0.13, 0.05)	0.3551



Exposure	β (95% CIs)	P
Maternal IBD PRS	0.02 (-0.004, 0.04)	0.1
Maternal UC PRS	0.02 (0.003, 0.05)	0.03
Maternal Crohn's PRS	0.03 (0.01, 0.05)	0.004
Child's IBD PRS	0.003 (-0.02, 0.02)	0.79
Child's UC PRS	0.001 (-0.02, 0.02)	0.89
Child's Crohn's PRS	0.007 (-0.01, 0.03)	0.49



Conclusion

- Il existe une association entre diagnostic parental (principalement maternel) de MICI et autisme chez l'enfant.
- Les analyses de score polygénique démontrent une association entre susceptibilité génétique parentale aux MICI et autisme chez l'enfant.
- Les analyses de randomisation mendélienne ont identifié un lien causal entre susceptibilité génétique parentale aux MICI et autisme chez l'enfant.



Merci de votre attention