

## Salomon Benoit, *Ph.D- DVM*

Directeur de recherche Inserm  
*Senior Scientist Inserm*



**Chef d'Equipe / Team Leader**

**Biologie des lymphocytes T régulateurs et implications thérapeutiques / TREG Biology and Therapy (TBT)**

### Bio

#### Contact

Mail : benoit.salomon@inserm.fr  
Tel. (33) 1 42 17 74 74  
Fax (33) 1 42 17 74 42

#### Formation / Education

2007	HDR	Pierre et Marie Curie University, Paris-6, France.
1996	PhD in Virology and Immunology	University Paris Diderot, Paris, France
1996	Doctor of Veterinary Medicine	Toulouse University, Toulouse, France

#### Expérience professionnelle antérieure / Past Professional experience

2007-	Research Director (DR2 Inserm). Team leader.
2000-2007	Research associate (CR1 Inserm). Principal investigator.
1997-2000:	Postdoctoral fellow in the lab of J. Bluestone (University of Chicago).
1992-1996	PhD student in the lab of D. Klatzmann (University Paris 7).

#### Distinctions - Titres honorifiques / Honors and Awards

2014.	"Coups d'élan pour la Recherche Française" award from the Bettencourt Schueller Foundation Institute.
-------	---

### Recherche / Research

#### Mots-clés / Keywords:

Lymphocytes T régulateurs, Treg, Auto-immunité, Inflammation, Cancer, TNF.  
*Regulatory T cells, Treg, Autoimmunity, Inflammation, Cancer, TNF.*

#### Programmes en cours / Current Research

Il est maintenant clairement établi que les lymphocytes T régulateurs CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> (Treg) jouent un rôle central dans la prévention des maladies auto-immunes et inflammatoires. Un déficit profond en Treg est associé à un syndrome auto-immune sévère conduisant à la mort tôt dans la vie chez l'homme et la souris, alors que, suite à leur administration, les Treg suppriment diverses maladies auto-immunes chez les rongeurs. Elles jouent également un rôle bénéfique dans l'allergie ou la transplantation alors que leur activité suppressive diminue les réponses immunitaires anti-tumorales et contre des agents pathogènes.

Pendant plus d'une décennie, nous avons participé au développement des connaissances sur le sujet. Nous avons ainsi montré le rôle bénéfique des Treg dans le diabète de type 1 (*Immunity* 2000, *EJI* 2006, *JCI* 2010), dans le rejet d'organe ou la maladie aiguë du greffon contre l'hôte (*JEM* 2002, *JCI* 2003, *EJI* 2013), lors de l'athérosclérose (*Nat Med* 2006) ou de l'uvéïte (*JCI* 2006) chez la souris. Nous avons aussi montré que l'équilibre entre les Tregs et les lymphocytes T effecteurs (Teff) est déterminant dans l'effet des réponses immunitaires (*JEM* 2003, *JCI* 2004, *JCI* 2006). En conséquence, un déficit en Treg, même mineur, peut favoriser des réponses immunitaires pathogènes dans les maladies auto-immunes ou les allergies. A l'opposé, un excès de Treg est néfaste au déclenchement de réponses immunitaires bénéfiques pour les maladies infectieuses et les cancers. Il est donc important d'avoir une bonne connaissance des facteurs qui influent sur leur nombre et leur activité suppressive.

En situation normale, la proportion en Treg est stable dans les tissus lymphoïdes. Au cours de l'inflammation, leur nombre augmente souvent de façon spectaculaire dans les tissus lymphoïdes et non lymphoïdes, là où ils peuvent exercer une activité suppressive. Plusieurs facteurs semblent être impliqués dans l'accroissement du nombre de Treg et dans cette activité suppressive.

Un objectif majeur de notre travail est d'évaluer l'impact de certains facteurs inflammatoires sur la modulation des Treg dans les maladies auto-immunes et les cancers. Nous avons montré que l'interleukine-2 (IL-2), qui a un rôle important dans la survie et la fonction suppressive des Treg, peut être utilisée à faibles doses pour le traitement d'une maladie auto-immune, (*Immunity* 2008, *JEM* 2010). Les récepteurs du TNF, tels que le TNF receptor type 2 (TNFR2) et OX40, sont également capables de stimuler fortement la prolifération des Treg au cours de l'inflammation (*JCI* 2010, *JCI* 2015, *Nat Med* 2015).

Notre recherche est actuellement orientée autour de 5 axes. i/ *L'analyse du rôle de la protéine TNFR2 exprimée par les Treg en situation physiologique et dans diverses pathologies.* Grâce à un modèle de souris knockout (KO) pour le TNFR2 dans les seuls Treg, nous étudions, au sein du laboratoire ou par le biais de collaborations, le rôle de TNFR2 exprimé par les Treg dans des modèles murins de la sclérose en plaques, d'arthrite, de choc septique et de maladies infectieuses. ii/ *L'analyse du mécanisme moléculaire de stimulation des Treg par le TNF.* NF- $\kappa$ B étant considéré comme la voie de transduction du signal majeure induit par les récepteurs au TNF, nous avons généré des souris KO conditionnelles permettant d'avoir un déficit spécifique dans les Treg des protéines RelA ou RelB, appartenant à la voie NF $\kappa$ B. iii/ *L'analyse de l'effet de l'inflammation induite par des adjuvants immunitaires sur la biologie des Treg.* iv/ *L'analyse du rôle du métabolisme cellulaire dans la biologie des Treg.* v/ *L'analyse du rôle d'ICOS exprimé par les Treg dans l'immunité anti-tumorale.*

*It is now clearly established that CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells (Tregs) play a central role in preventing autoimmune and inflammatory diseases. Profound Treg deficiency is associated with a severe autoimmune syndrome leading to death early in life in humans and mice, whereas Treg administration in rodents suppress various autoimmune diseases. They also play a beneficial role in allergy or transplantation whereas their suppressive activity down-modulates immune responses to cancers and pathogens. During over a decade, we have played an active role in this field since we showed the beneficial role of Tregs in type 1 diabetes (*Immunity* 2000, *EJI* 2006, *JCI* 2010), graft versus-host disease (*JEM* 2002, *JCI* 2003, *EJI* 2013), atherosclerosis (*Nat Med* 2006) or uveitis (*JCI* 2006) in mice. Thus, the balance between Tregs and effector T cell (Teff) activation is determinant in immune responses, as we (*JEM* 2003, *JCI* 2004, *JCI* 2006) and others have pointed out. Consequently, a Treg deficiency, even minor, may favor pathogenic immune responses in autoimmune diseases or allergy whereas too many Tregs is detrimental for mounting beneficial immune responses to infectious diseases and cancers. Thus, it is important to have good knowledge on factors that impact on their numbers and suppressive activity. At the steady state, their proportion is stable in lymphoid tissues. During inflammation, Treg numbers often raise dramatically in lymphoid and non-lymphoid tissues, locations where they can exert suppressive activity. Multiple factors appear to be involved in Treg expansion and suppressive activity. A major objective of our work is to assess the impact of some*

inflammatory factors in Treg biology in autoimmune diseases and cancers. We showed that interleukin-2 (IL-2), which play a major role in the peripheral survival and suppressive function of Tregs, can be used as a treatment of an autoimmune disease when administered at low doses (Immunity 2008, JEM 2010). Members of the TNF receptor family molecules, such as TNF receptor type 2 (TNFR2) and OX40, are also able to strongly boost Treg expansion during inflammation, as we recently showed (JCI 2010, JI 2015, Nat Med 2015).

Our current research is going through 5 major directions. (i) Analysis of the role of TNFR2 expressed by Tregs at steady state and in various pathologies. We have thus generated mice that have a conditional KO of TNFR2 in Tregs. Using these mice, we are investigating the role of TNFR2 expressed by Tregs in mouse models of multiple sclerosis, arthritis, sepsis and infectious diseases in the lab or through collaborations. (ii) Analysis of the mechanism of the TNF-dependent Treg boost. Since NF- $\kappa$ B is considered as the major TNFR-induced transduction signal, we have generated mice that have a conditional KO of RelA or RelB in Tregs. (iii) Analysis of the effect of inflammation induced by immune adjuvants on Treg biology. (iv) Analysis of the role of cellular metabolism in Treg biology. (v) Analysis of the role of ICOS expressed by Treg in tumor immunology.

### Réalisations représentatives / Major achievements

- Caractérisation du rôle majeur des Treg dans le contrôle de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), dans le diabète de type 1 et dans l'athérosclérose / *Tregs play a major role in the control of GVHD, type 1 diabetes and atherosclerosis*
- Identification de Treg auto-réactifs en prolifération continue à l'homéostasie / *Identification of proliferating autoreactive Tregs at steady state*
- Effet thérapeutique de faibles doses d'IL-2 dans l'auto-immunité par stimulation des Treg / *Therapeutic effect of low dose IL-2 in autoimmunity by boosting Tregs*
- Thérapie cellulaire de l'uvéïte par injection de Treg / *Treg cell therapy in uveitis*
- Caractérisation de l'effet stimulant du TNF sur les Treg / *Characterization of the boost of Tregs by TNF*

### Domaines d'applications / Fields of application

Maladies auto-immunes, Cancers, Immunothérapies / *Autoimmune diseases, Cancers, Immunotherapies*

### Contrats de recherche récents / Recent External peer-reviewed funding

2014-2016.	GlaxoSmithKline (USA) on testing the role of ICOS expressed by Treg in anti-tumor immunity,
2012-2016.	GlaxoSmithKline (Belgium) on the identification, mechanism and therapeutic implications of Treg activation by,
2013-2014.	PHRC for a phase I/II clinical trial in uveitis by injecting Tregs. Benoit Salomon is the scientific coordinator.
2010-2012	ANR on regulation of the homeostasis of Tregs in type 1 diabetes, 2010-2012.
2011-2014	ARSEP (research foundation in multiple sclerosis) on the role of TNF $\alpha$ in EAE Treg,

### Collaboration avec l'industrie / Collaboration with industrial partner

2014-2016	GlaxoSmithKline Belgium and USA
-----------	---------------------------------

### Evaluateur de projets et membre de comités d'évaluation / Grant reviewer and member of grant review committees (récent)

- For national organisms: FRM, AFM, ARSEP, ARC, AP-HP, ANR, AERES.
- For the following journals: J Autoimmun, Eur J Immunol, Blood, J Immunol, Trends in Immunology, Diabetes.

### Membre de comité scientifique / Member of scientific committee

- Member of the board of directors of the Société Française d'Immunologie.
- In charge of the organization of the 2015 annual school of the Société Française d'Immunologie.
- Co-director of our new Institute, Center of Immunology and Microbial Infections (CIMI), regrouping 14 teams.

### Brevets et Demandes de brevet / Patents and patent applications

- Cohen J, Martin G, Maury S and Salomon BL. Patent on "Population of immunoregulatory T cells specific for an irrelevant antigen and uses thereof for preventing or treating immune diseases". 2013. International Publication Number WO 2013/076268 A1.

## **Enseignement / Teaching**

### Activités d'enseignement / Teaching activities

- Actuel / Currents

Teaching in 7 different master programs (Universities Paris 5, 6, 7, 11, 12, ENS Cachan, University of Nantes).

### Encadrement / Supervision

#### ▪ **Master and PhD programs**

##### En cours / Current

2014-	PhD	Charlotte Pouchy	UPMC
		Emilie Ronin	UPMC
2015	Master	Jordane Divoux	UPMC

##### Antérieurs / Completed (à partir de / Since 2009)

PhD	Audrey Baeyens, Gwladys Fourcade, Yenkel Grinberg-Bleyer, Céline Terrada, David Saadooun, Fabienne Billiard		
-----	---	--	--

#### ▪ **Postgraduate education medical doctors and postdocs**

##### En cours / Current

Post-doc	Bruno Zaragoza
	Romain Vallion

##### Antérieurs / Completed

Post-doc	Eliane Piaggio	now	DR2 Inserm
	Sylvain Fisson	now	Professor of Immunology at Evry University
	Sylvie Grégoire	now	CNR Engineer
	Fabienne Billiard	now	position in a research valorization institution (SATT Lutech)

### Autres activités / Other teaching activities

Past member of the PhD committee of 37 PhD students.

BS has been the supervisor of 10 master students, 8 PhD students and 5 post-doctoral fellows. BS strongly supports them to find a job after leaving the lab.

## Communication Grand Public / Outreach activities

### – Récentes participations à des évènements de vulgarisation scientifique

Lecture for the “Association des Professeurs de Biologie et de Géologie”. Science outreach for high school teachers in Biology.

Teaching and training for high school students for the “Association Paris-Montagne” to promote research to teenagers.

## Publications

### Publications les plus représentatives / Selected publications

- Zaragoza B, Chen X, Oppenheim JJ, Baeyens A, Gregoire S, Chader D, Miyara M and SALOMON BL. Suppressive activity of human Treg cells is maintained in the presence of TNF. **Nature Medicine** 2015. In press.
- Baeyens A, Saadoun D, Billiard F, Rouers A, Gregoire S, Zaragoza B, Grinberg-Bleyer Y, Marodon G, Piaggio E and SALOMON BL. Effector T cells boost regulatory T cell expansion by IL-2, TNF, OX40 and plasmacytoid dendritic cells depending on the immune context.. 2015. **J Immunol**. 194:999-1010.
- Fourcade G, BM Colombo, S Grégoire, A Baeyens, L Rachdi, F Guez, V Goffin, R Scharfmann, and SALOMON BL. Fetal pancreas transplants are dependent on prolactin for their development and prevent type 1 diabetes in syngeneic but not allogeneic mice. **Diabetes**. 2013. 62:1646-1655. 1 citation.
- Grinberg-Bleyer Y, D Saadoun, A Baeyens, F Billiard, J Goldstein, S Grégoire, G Martin, R Elhage, N Derian, W Carpentier, G Marodon, D Klatzmann, E Piaggio\* and SALOMON BL\*. \*Co-seniors. Pathogenic T cells have a paradoxical protective effect in murine autoimmune diabetes by boosting Tregs. **J Clin Invest**. 2010. 120:4558-4568. 74 citations.
- Grinberg-Bleyer Y, A Baeyens, S You, R Elhage, G Fourcade, S Gregoire, N Cagnard, W Carpentier, Q Tang, J Bluestone, L Chatenoud, D Klatzmann, SALOMON BL\* and E Piaggio\*. \*Co-seniors. IL-2 reverses established type one diabetes by a local effect on pancreatic regulatory T cells. **J Exp Med**. 2010. 207:1871-1878. 128 citations.
- Q. Tang, JY. Adams, C. Penaranda, K. Grossheider, E. Piaggio, E. Sgouroudis, CA. Piccirillo SALOMON BL, and JA. Bluestone. Central role of a defective IL-2 production in triggering islet autoimmune destruction. 2008. **Immunity**. 28:687-697. 354 citations.
- S. Fisson, G. Darrasse-Jeze, E. Litvinova, F. Septier, D. Klatzmann, R. Liblau, and SALOMON BL. Continuous Activation of Autoreactive CD4+ CD25+ Regulatory T Cells in the Steady State. 2003. **J Exp Med**. 198:737-746. 463 citations.
- Trenado, F. Charlotte, S. Fisson, M. Yagello, D. Klatzmann, SALOMON BL\* and J.L. Cohen\*. \*Co-seniors. Recipient-type specific CD4(+)CD25(+) regulatory T cells favor immune reconstitution and control graft-versus-host disease while maintaining graft-versus-leukemia. 2003. **J Clin Invest**. 112:1688-1696. 395 citations.
- J.L. Cohen, A. Trenado, D. Vasey, D. Klatzmann, **SALOMON BL**. CD4(+)CD25(+) immunoregulatory T Cells: new therapeutics for graft-versus-host disease. 2002. **J Exp Med**. 196:401-406. 616 citations.
- **B. Salomon**, L. Rhee, H. Bour-Jordan, H. Hsin, A. Montag, B. Soliven, J. Arcella, A.M. Girvin, S.D. Miller, and J. A. Bluestone. Development of Spontaneous Autoimmune Peripheral Polyneuropathy in B7-2-deficient NOD mice. 2001. **J Exp Med**. 194:677-684.
- **B. Salomon**, D.J. Lenschow, L. Rhee, N. Ashourian, B. Singh, A. Sharpe, and J. A. Bluestone. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4+CD25+ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. 2000. **Immunity**. 12:431-440. 1850 citations.

## Publications 5 dernières années / Last 5 years

### 2015

1. Zaragoza B, Chen X, Oppenheim JJ, Baeyens A, Gregoire S, Chader D, Miyara M and **Salomon BL**. Suppressive activity of human Treg cells is maintained in the presence of TNF. **Nat Med** 2015. In press.
2. Gupta N, Culina S, Meslier Y, Dimitrov J, Arnoult C, Delignat S, Gangadharan B, Lecerf M, Justesen S, Gouilleux-Gruart V, **Salomon BL**, Scott DW, Kaveri SV, Mallone R, Lacroix-Desmazes S. **Sci Transl Med**. 2015. 7:275ra21.
3. Baeyens A, Saadoun D, Billiard F, Rouers A, Gregoire S, Zaragoza B, Grinberg-Bleyer Y, Marodon G, Piaggio E and **Salomon BL**. Effector T cells boost regulatory T cell expansion by IL-2, TNF, OX40 and plasmacytoid dendritic cells depending on the immune context. **J Immunol** 2015. 194:999-1010.

### 2014

1. Allenbach Y, Chaara W, Rosenzweig M, Six A, Prevel N, Mingozzi F, Wanschitz J, Musset L, Charuel JL, Eymard B, **Salomon B**, Duyckaerts C, Maisonobe T, Dubourg O, Herson S, Klatzmann D, Benveniste O. Th1 response and systemic Treg Deficiency in inclusion Body myositis. **PlosOne**. 2014. 9:e88788.

### 2013

1. Fourcade G, BM Colombo, S Grégoire, A Baeyens, L Rachdi, F Guez, V Goffin, R Scharfmann, and **BL Salomon**. Fetal pancreas transplants are dependent on prolactin for their development and prevent type 1 diabetes in syngeneic but not allogeneic mice. **Diabetes**. 2013. 62:1646-1655.
2. Martin B, C. Auffray, A Delpoux, A Pommier, A Durand, C Charvet, P Yakonowsky, H de Boysson, A Audemard, T Sparwasser, **B Salomon**, B Malissen and B Lucas. Highly self-reactive naive CD4 T cells are prone to differentiate into regulatory T cells. **Nature Communication**. 2013. 4:2209.
3. Martin GH, Grégoire S, Landau DA, Pilon C, Grinberg-Bleyer Y, Charlotte F, Mège JP, Chatenoud L, **Salomon BL**, Cohen JL. In vivo activation of transferred regulatory T cells specific for third party exogenous antigen controls GVH disease in mice. **Eur J Immunol**. 2013. 43:2263-2272
4. Prevel N, Allenbach Y, Klatzmann D, **Salomon B**, Benveniste O. Beneficial Role of Rapamycin in Experimental Autoimmune Myositis. **PlosOne**. 2013. 8:e47750.

### 2010

1. Grinberg-Bleyer Y, A Baeyens, S You, R Elhage, G Fourcade, S Gregoire, N Cagnard, W Carpentier, Q Tang, J Bluestone, L Chatenoud, D Klatzmann, **BL Salomon** and E Piaggio. IL-2 reverses established type one diabetes by a local effect on pancreatic regulatory T cells. **J Exp Med**. 2010. 207:1871-1878.
2. Grinberg-Bleyer Y, D Saadoun, A Baeyens, F Billiard, J Goldstein, S Grégoire, G Martin, R Elhage, N Derian, W Carpentier, G Marodon, D Klatzmann, E Piaggio and **B L. Salomon**. Pathogenic T cells have a paradoxical protective effect in murine autoimmune diabetes by boosting Tregs. **J Clin Invest**. 2010. 120:4558-4568.