



Paris, le 19 décembre 2017

ATTENTION Information sous embargo jusqu'au jeudi 21 décembre, 18 heures, heure de Paris

Communiqué de presse

Selon le sexe et l'âge, les cellules immunitaires du cerveau réagissent différemment à des perturbations du microbiote

Une étude conjointe entre des chercheurs Inserm de l'IBENS (Institut de biologie de l'Ecole Normale Supérieure – Inserm/CNRS/ENS Paris) à Paris et des chercheurs du SgN (Singapore Immunology Network, A*STAR) de Singapour montre un rôle inédit du microbiote sur des cellules immunitaires du cerveau dès le stade fœtal. Ces cellules immunitaires, les microglies, jouent un rôle clé dans le développement et le fonctionnement cérébral et sont différemment perturbées par des modifications du microbiote chez les souris mâles et femelles à différents stades de la vie. Les résultats de ces travaux sont publiés dans la revue *Cell*.

Les microglies sont des cellules immunitaires qui répondent à des traumatismes ou des signaux inflammatoires pour protéger le cerveau, agissant comme des senseurs capables de détecter de nombreux signaux environnementaux. Ces cellules immunitaires sont également impliquées dans différentes étapes du développement et du fonctionnement cérébral. Ainsi, des dysfonctionnements de ces cellules sont associés à un large spectre de pathologies humaines, allant des troubles neuro-développementaux jusqu'aux maladies neurodégénératives. Les microglies jouent donc un rôle crucial dans le fonctionnement normal et pathologique du cerveau, ce qui laisse suggérer qu'elles constituent une interface régulatrice entre les circuits cérébraux et l'environnement.

Pour tester cette hypothèse, Morgane Thion et Sonia Garel, chercheuses Inserm, et leurs collaborateurs, ont utilisé une approche multidisciplinaire sur des modèles de souris axéniques, qui n'ont pas de microbiote (ensemble des bactéries présentes dans l'organisme) et des modèles de souris adultes traitées avec un cocktail d'antibiotiques (qui détruisent de façon aigüe le microbiote). En combinant analyses génomiques globales et études histologiques, les chercheurs ont montré que les microglies sont profondément affectées par un dysfonctionnement du microbiote, dès les stades prénataux et ce, en fonction du sexe de l'animal : les microglies appartenant à des mâles semblent affectées au stade prénatal alors

que les microglies issues de femelles le sont à l'âge adulte. Ce surprenant dimorphisme sexuel fait écho au fait que l'occurrence de nombreuses pathologies neurodéveloppementales est plus élevée chez les hommes alors que les maladies auto-immunes sont plutôt prévalentes chez les femmes.

Si les mécanismes impliqués et les conséquences fonctionnelles restent à découvrir, cette étude révèle un rôle clé des microglies à l'interface entre environnement et cerveau et montre que les mâles et femelles auraient des susceptibilités différentes à des altérations du microbiote. Pour les auteurs, ces éléments mériteraient maintenant d'être pris en considération au niveau clinique et ce, dès les stades fœtaux.

Source

“Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner”

Morgane Sonia Thion^{1,15}, Donovan Low^{2,15}, Aymeric Silvin^{2,16}, Jinmiao Chen^{2,16}, Pauline Grisel^{1,16}, Jonas Schulte-Schrepping³, Ronnie Blecher⁴, Thomas Ulas³, Paola Squarzoni¹, Guillaume Hoeffel², Fanny Couplier¹, Eleni Siopis⁵, Friederike Sophie David³, Claus Scholz³, Foo Shihui², Josephine Lum², Arlaine Anne Amoyo⁶, Anis Larbi², Michael Poidinger², Anne Buttgereit⁷, Pierre-Marie Lledo⁵, Melanie Greter⁷, Jerry Kok Yen Chan^{8,9}, Ido Amit⁴, Marc Beyer^{3,10}, Joachim Ludwig Schultze^{3,11}, Andreas Schlitzer^{2,12}, Sven Pettersson^{11,14}, Florent Ginhoux^{2,17,18,*}, Sonia Garel^{1,17,*}

¹Institut de Biologie de l'Ecole normale supérieure (IBENS), Ecole Normale Supérieure, CNRS, INSERM, PSL Research University, 75005 Paris, France

²Singapore Immunology Network, Agency for Science, Technology and Research, Singapore, 138648, Singapore

³Genomics and Immunoregulation, Life and Medical Sciences (LIMES) Institute, University of Bonn, 53115 Bonn, Germany

⁴Department of Immunology, Weizmann Institute of Science, 76100 Rehovot, Israel

⁵Institut Pasteur, Unité Perception et Mémoire, CNRS, UMR 3571, F-75015 Paris, France

⁶National Cancer Centre, Singapore, 169610, Singapore

⁷Institute of Experimental Immunology, University of Zurich, 8057 Zurich, Switzerland

⁸Department of Reproductive Medicine, KK Women's and Children's Hospital, Singapore, 229899, Singapore

⁹KK Research Centre, KK Women's and Children's Hospital, 100 Bukit Timah Road, Singapore, 229899, Singapore

¹⁰Molecular Immunology in Neurodegeneration, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), 53127 Bonn, Germany

¹¹Platform of Single Cell Genomics and Epigenomics at the German Center for Neurodegenerative Diseases and the University of Bonn, 53175 Bonn, Germany

¹²Myeloid Cell Biology, LIMES-Institute, University of Bonn, 53115 Bonn, Germany

¹³Lee Kong Chian School of Medicine and School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore, 639798, Singapore

¹⁴Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute, Stockholm, 17165, Sweden

Cell, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.042>

Contact chercheuse

Sonia Garel

Directrice de recherche Inserm

Institut de biologie de l'Ecole normale supérieure (IBENS), Ecole Normale Supérieure, Paris

Tel : 06 33 49 48 14

Mel : garel@biologie.ens.fr