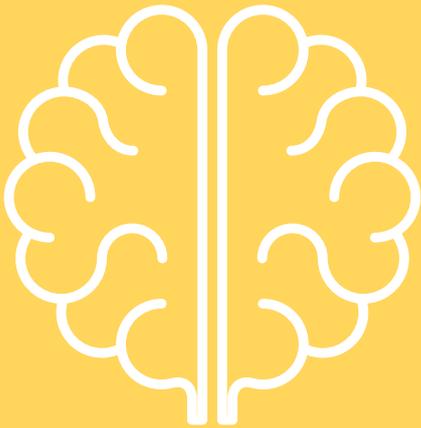


---

UN COUP D'OEIL  
DES CHERCHEURS  
SUR L'ACTUALITÉ  
SCIENTIFIQUE

# break'd!



DÉCEMBRE  
2018

---

N.  
06

---

NEUROSCIENCE

N. 06  
DÉCEMBRE  
2018

---

NEUROSCIENCE

## **PRÉFACE**

SOUTENIR L'ART  
D'ENSEIGNER

**p.1**

---

## **ÉDITORIAL**

DÉCRYPTER  
LES RÉSEAUX ET  
LES MÉCANISMES  
QUI SE CACHENT  
DERRIÈRE LA VIE  
QUOTIDIENNE  
DE NOTRE CERVEAU

**p.2**

---

## **BREAK #1**

UN PAS DE PLUS VERS  
L'INFORMATIQUE  
CÉRÉBRALE

**p.4**

---

## **BREAK #2**

LE SOMMEIL  
PARADOXAL ÉLASTIQUE  
DE L'OTARIE  
À FOURRURE

**p.6**

---

## **BREAK #3**

LES MICROBES  
DE NOTRE INTESTIN  
POURRAIENT-ILS ÊTRE  
LES GARDIENS DE  
LA SANTÉ DE NOTRE  
CERVEAU?

**p.8**

---

## **BREAK #4**

MÉMOIRE  
IMMUNITAIRE INNÉE.  
LES MICROGLIES  
COMME ACTEURS CLÉS

**p.10**

---

## **ACTIVITÉ BIOUTILS**

LA PCR - SENSIBILITÉ  
AU PTC

**p.12**

# SOUTENIR L'ART D'ENSEIGNER

Chères enseignantes,  
chers enseignants,

Au nom du comité éditorial de «*break'd!*», je suis heureux de vous présenter l'avant dernière édition de ce mini-magazine novateur! Grâce à la participation d'enseignants genevois, de chercheurs locaux et internationaux et de professionnels de la communication scientifique, nous avons publié 6 éditions sur 5 thèmes différents des sciences de la vie: évolution, biologie végétale, biologie moléculaire, microbiologie et neurobiologie. Au total, cela représente 24 articles sur des sujets de recherche actuels, 6 éditoriaux pour contextualiser ces articles et 6 activités pratiques proposées par BiOutils. Chaque texte publié a été rédigé par un scientifique actif dans un domaine de recherche spécifique.

L'une des missions les plus importantes de ce mini-magazine a été de développer un support pédagogique plutôt que des directives d'enseignement. Notre matériel n'a pas été conçu dans le but d'imposer une approche pédagogique ou un point de vue subjectif. Au contraire, les résumés proposés sont des descriptions factuelles de la recherche originale qui a été menée, accompagnés d'un éditorial - rédigé par des chercheurs locaux - permettant de les contextualiser.

Enfin, grâce au soutien de BiOutils ([www.bioutils.ch](http://www.bioutils.ch)), une activité pratique réalisable en classe est proposée dans chaque numéro, permettant ainsi aux élèves de faire des expériences développées en laboratoire.

Cette nouvelle édition est constituée de 4 résumés scientifiques axés sur la neurobiologie, l'un des domaines de recherche les plus en vogue actuellement!

Nous vous souhaitons une bonne lecture et nous vous invitons à continuer à nous envoyer vos demandes et suggestions d'articles scientifiques, que vous souhaiteriez voir résumés dans la dernière édition de «*break'd!*». Cette édition spéciale sera publiée en mai 2019 et couvrira tous les domaines de recherche qui ont été abordés jusqu'à présent.

Bonne lecture!

— Massimo Caine, coordinateur du projet  
*BiOutils & TheScienceBreaker*



# DÉCRYPTER LES RÉSEAUX ET LES MÉCANISMES QUI SE CACHENT DERRIÈRE LA VIE QUOTIDIENNE DE NOTRE CERVEAU

L'implication des neurosciences dans notre vie quotidienne est considérable. En effet, nous parlons chaque jour des fonctions cérébrales, des troubles cérébraux, des spécialisations cérébrales, que nous soyons neuroscientifiques, étudiants, mathématiciens, enseignants ou barmen. L'intérêt élevé du public pour les neurosciences s'explique par le fait que les sujets de recherche liés au cerveau ont des répercussions importantes sur la vie quotidienne. Que nous nous concentrions sur notre sport favori, que nous prenions un bon repas ou que nous rêvions de nos vacances pendant la nuit, notre cerveau est au travail. Avec ses 90 milliards de neurones et ses 100'000 milliards de connexions, le cerveau doit traiter et filtrer l'information à une vitesse incroyablement élevée pour compenser les changements dans l'environnement, en faisant constamment des prédictions sur ce qui va arriver et en remodelant ses circuits à chaque nouvelle expérience.

De plus, il contrôle la température et la pression corporelles, reçoit et intègre toutes les informations sensorielles sur le monde qui nous entoure et contrôle nos mouvements, que nous marchions, soyons assis ou en train de dormir. En raison de sa grande complexité, comprendre son fonctionnement est un incroyable défi. Au cours des dernières années, les progrès technologiques ont rendu la compréhension des fonctions cérébrales plus accessible et ont changé le visage des neurosciences modernes.

Bien que la première référence connue au cerveau soit contenue dans l'ancien texte médical égyptien Edwin Smith Surgical Papyrus - écrit au XVII<sup>e</sup> siècle avant J.-C. - ce n'est qu'au XX<sup>e</sup> siècle que la neuroscience a commencé à être considérée comme une discipline universitaire. Dans ce contexte, Ramón y Cajal, avec ses découvertes sur la façon dont les neurones communiquent entre eux, est considéré comme un pionnier des neurosciences modernes. Grâce à ses excellentes compétences anatomiques, il a été capable de prédire la présence dans le cerveau de circuits neuronaux incroyablement organisés et de comprendre que ces réseaux

neuronaux sont nécessaires pour orchestrer nos comportements. Comprendre la fonction du circuit cérébral et son implication directe dans les comportements représente aujourd'hui un objectif majeur en neurosciences. Cet objectif ne peut être atteint qu'en utilisant différentes stratégies, comme l'électrophysiologie, l'imagerie cellulaire et l'analyse du comportement.

Bien que l'étude du cerveau semble fermement ancrée dans la biologie et la médecine, elle a également attiré l'attention des mathématiciens, physiciens, ingénieurs et informaticiens. Grâce à leurs compétences, ceux-ci ont pu développer des équations et des modèles informatiques qui imitent les neurones, permettant d'en savoir plus sur le fonctionnement du cerveau. Pour faire progresser nos connaissances sur le traitement neuronal et faciliter les études sur les troubles d'apprentissage et cérébraux, les auteurs du premier article (voir le break #1) ont utilisé un ordinateur sur mesure (appelé "SpiNNaker"). Celui-ci est composé d'un demi-million d'éléments informatiques simples contrôlés par un logiciel spécifique pour simuler la haute performance et la faible consommation d'énergie, caractéristiques du cerveau humain, pour imiter ses réseaux nerveux.

Une question très importante en neuroscience concerne la fonction du sommeil. Nous passons environ un tiers de notre vie à dormir, mais la raison pour laquelle nous dormons et la fonction des différentes phases de sommeil sont toujours des points à élucider. Dans le deuxième article (voir le break #2), les auteurs s'intéressent aux otaries à fourrure pour essayer de mieux comprendre le fonctionnement de la phase de sommeil la plus active du cerveau, le sommeil paradoxal. Cette étude remet en question l'idée que le sommeil paradoxal est vital. En effet, les otaries à fourrure du Nord peuvent vivre jusqu'à deux semaines en mer sans sommeil paradoxal et sans souffrance visible. Bien que l'étude indique que le sommeil paradoxal chez l'otarie à fourrure a servi à empêcher que leur cerveau ne devienne trop froid, nous devons faire preuve de

prudence avant de généraliser ce résultat. En effet, le sommeil paradoxal peut remplir des fonctions différentes chez les otaries à fourrure que chez d'autres espèces.

Jusqu'à récemment, on pensait que le cerveau était un organe avec une immunité "privilégiée" parce que les réponses immunitaires et les inflammations se produisent différemment que dans les autres parties du corps. Bien qu'il soit certainement protégé dans une certaine mesure contre les éléments externes, cette vision du cerveau comme organe privilégié a changé radicalement au cours de la dernière décennie, à la suite de recherches sur les interactions entre le cerveau et le système immunitaire. La neuroimmunologie est donc aujourd'hui un domaine de recherche très actif et les deux dernières études présentées ici sont un excellent exemple des progrès effectués dans ce domaine de recherche.

Dans le troisième article (voir le break #3), les auteurs montrent que les microbes de l'intestin produisent des molécules qui peuvent atteindre le cerveau. Elles peuvent y activer les cellules immunitaires et moduler la progression de maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaques. À l'aide d'un modèle murin de la sclérose en plaques, les chercheurs ont découvert que les composés générés par la dégradation du tryptophane peuvent atteindre le cerveau et activer des voies anti-inflammatoires

en agissant sur certaines cellules spécifiques de la microglie, limitant ainsi la progression de la neurodégénérescence. Cette étude permet de s'orienter vers le développement de nouveaux traitements pour la sclérose en plaques et les maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer.

Une réaction inflammatoire peut modifier les cellules immunitaires du cerveau. La mémoire immunitaire innée est un mécanisme vital qui se produit en réponse à des stimuli environnementaux et qui modifie les réponses immunitaires futures. Cette mémoire peut influencer la progression et la gravité des maladies neurologiques qui surviennent plus tard dans la vie. Les microglies sont des cellules immunitaires qui n'existent que dans le cerveau et qui ont pour fonction de le protéger. Comment les facteurs environnementaux modifient-ils les microglies au fil du temps? Est-ce que les microglies peuvent se souvenir d'une inflammation antérieure? La quatrième étude (voir le break #4) vise à déterminer s'il y a une mémoire immunitaire dans les macrophages à longue durée de vie résidant dans les tissus (comme les microglies). Les résultats montrent que la mémoire immunitaire dans le cerveau est un modificateur important des neuro-pathologies.

## A PROPOS DE L'AUTEUR:

### Nom

Camilla Bellone

### Position

Professeure Assistante

### Institution

Department of Basic Neuroscience  
Medical faculty, University of Geneva  
Genève, Suisse

# UN PAS DE PLUS VERS L'INFORMATIQUE CÉRÉBRALE

4

À bien des égards, nous ne savons pas comment le cerveau traite l'information. Cependant, nous savons que le cerveau est très efficace dans ce qu'il fait. Par exemple, le cerveau humain ne consomme qu'environ 20 W, soit moins qu'une ampoule ordinaire. Comment le cerveau atteint-il un tel niveau d'efficacité? Une caractéristique qui le distingue des ordinateurs conventionnels est qu'il fonctionne en parallèle, à l'échelle microscopique, et "en vrac": un ordinateur effectue les opérations une par une, tandis que les cellules nerveuses (neurones) traitent toutes les informations qui entrent à un moment donné et ne s'attendent pas les unes les autres. Les transmissions de signaux entre les neurones peuvent fluctuer en puissance et même échouer. Ces aspects du traitement par le cerveau ont inspiré de nouveaux systèmes informatiques dits "neuromorphes", qui entrent déjà dans nos vies, par exemple via des processeurs de vision dans les smartphones modernes.

Les ordinateurs neuromorphes sont conçus pour simuler des réseaux de neurones. De telles simulations prennent en compte à la fois les propriétés d'un seul neurone, la structure du réseau, l'information qui entre dans le réseau, puis ils calculent l'activité résultante des neurones. Un défi ultime consiste à simuler l'intégralité des milliards de neurones du cerveau humain et les billions de connexions entre eux. Cependant, jusqu'à récemment, seuls de petits réseaux ou de grands réseaux très simplifiés avaient été simulés sur du matériel informatique neuromorphe. Dans notre étude, nous avons entrepris de faire fonctionner un grand réseau neuronal biologiquement réaliste sur un ordinateur neuromorphe. L'objectif était double: d'une part, permettre techniquement les simulations, jetant ainsi les bases de simulations de réseaux neuronaux à plus grande échelle; d'autre part, caractériser les performances du matériel par rapport à un ordinateur classique, afin de guider le développement ultérieur de matériel informatique spécialisé.

Pour ce faire, nous avons utilisé un système neuromorphe appelé SpiNNaker, développé à l'Université de Manchester dans le cadre du projet européen "Human Brain Project" (HBP). Un des aspects de SpiNNaker qui ressemble au cerveau est la façon dont il achemine les signaux entre les neurones. Ces cellules du cerveau transmettent des impulsions électriques à d'autres neurones par l'intermédiaire d'extensions appelées axones, qui propagent les signaux le long d'une "autoroute" à partir de laquelle de petites "routes de campagne" bifurquent vers les cellules cibles. Les signaux sur SpiNNaker suivent également une trajectoire droite dans la direction générale de la cellule cible, jusqu'à ce qu'on leur dise de changer de direction pour se diriger directement vers la cible.

SpiNNaker imite en outre le cerveau en traitant les signaux au fur et à mesure qu'ils arrivent et en utilisant une transmission bruyante où les signaux entre neurones peuvent être perdus. Comme le cerveau, SpiNNaker troque ainsi la précision contre l'efficacité. Le système a récemment été construit jusqu'à une capacité d'un million de processeurs.

Le réseau particulier que nous avons mis en place représente un patch de cortex cérébral de mammifère: il s'agit de la fine couche de cellules à la surface du cerveau, qui est responsable des comportements les plus complexes. Pour rester fidèles à la biologie, nous avons inclus tous les neurones et leurs connexions dans le patch. La particularité de ce choix de réseau est qu'il forme une sorte de "module" ou de bloc de construction pour les grands réseaux corticaux, puisque la majorité des connexions sur les neurones viennent de l'intérieur du patch, ce qui le rend largement autonome.

Nos collègues de Manchester ont implémenté avec succès le modèle en utilisant moins d'un centième de la totalité du système SpiNNaker. Pour évaluer la performance du système neuromorphe, nous avons programmé le même réseau à l'aide du logiciel NEST, un simulateur ayant fait ses preuves et qui

fonctionne sur des systèmes informatiques classiques allant des ordinateurs portables aux supercalculateurs. Pour le réseau en question, un cluster de calcul standard suffisait pour exécuter le modèle. La comparaison directe des différents systèmes présente l'avantage supplémentaire de favoriser les échanges entre les neuroscientifiques et les développeurs de matériel neuromorphique, de sorte que les progrès techniques et les connaissances du cerveau se répercutent également dans la conception du matériel informatique et du logiciel.

Bien que les deux systèmes consomment actuellement une quantité d'énergie similaire, la comparaison a révélé que SpiNNaker peut simuler avec précision l'activité des neurones dans le type de réseau donné, malgré ses imprécisions inhérentes. Il s'agit là d'une percée, car il est maintenant possible de simuler de plus grands réseaux, jusqu'à l'échelle du cerveau. Les améliorations techniques apportées aux processeurs promettent de rendre SpiNNaker plus rapide et plus économe en énergie dans un avenir proche. Avec la capacité du matériel neuromorphe à gérer le traitement de réseaux massifs, notre simulation réussie d'un "bloc de construction" du cerveau signifie que les générations futures de SpiNNaker seront bien placées pour permettre des simulations efficaces de grandes portions du cerveau humain.

## **A PROPOS DES AUTEURS:**

**Nom**

**Dr. Sacha van Albada**

**Position**

**Chef de groupe**

**Nom**

**Dr. Markus Diesman**

**Position**

**Directeur**

**Institution**

**Centre de recherche de Jülich  
Jülich, Allemagne**



Ce texte est une traduction du break «One step closer to brain-like computing» écrit à l'origine par Sacha van Albada, Markus Diesmann et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk160>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

# LE SOMMEIL PARADOXAL ÉLASTIQUE DE L'OTARIE À FOURRURE



6 Les principales caractéristiques du sommeil comme la quiescence comportementale, la réponse réduite aux stimuli externes et une posture caractéristique sont observées chez tous les organismes vivants, des formes simples comme les méduses jusqu'aux humains. On peut en déduire que le sommeil remplit une fonction évolutive vitale importante, mais encore inconnue. Cependant, le sommeil n'est clairement différencié en deux états que chez les mammifères terrestres et les oiseaux. Ces deux états comprennent le sommeil lent (ou «sommeil à ondes lentes») et le sommeil paradoxal (ou sommeil REM, pour Rapid Eye Movement). Ils se distinguent l'un de l'autre, ainsi que de l'état d'éveil, en termes de comportement, d'activité cérébrale, de l'état des yeux et du tonus musculaire. Pendant le sommeil paradoxal, le cerveau est en effet actif, mais l'animal est incapable de bouger en raison d'une forte suppression musculaire.

Jusqu'à présent, la majorité des études sur le sommeil indiquaient que le manque de sommeil paradoxal - à la suite de réveils répétés - entraîne une augmentation du temps de sommeil paradoxal (un phénomène appelé rebond du sommeil paradoxal). Par conséquent, on a pu conclure que le sommeil paradoxal est régulé par homéostasie, tout comme la privation de nourriture ou d'eau entraîne une augmentation de l'alimentation lorsque l'on peut à nouveau boire ou s'alimenter. Certains éléments suggèrent également que les périodes de manque de sommeil paradoxal pendant une semaine ou plus entraînent une altération du comportement, un déficit de mémoire, un dysfonctionnement physiologique et, éventuellement le décès. Cependant, la grande majorité de ces données ont été recueillies en laboratoire, où des sujets animaux et humains ont été forcés de se réveiller des centaines de fois par jour, perturbant ainsi le comportement normal de leurs processus physiologiques. Dans ces conditions, il est difficile de savoir ce qui est causé par la perte de sommeil paradoxal et ce qui est causé par le stress des réveils à répétition.

Des études sur le sommeil chez les cétacés - un groupe de mammifères aquatiques - ont révélé qu'ils n'ont qu'un seul état de sommeil, défini comme le sommeil unihémisphérique. Cela signifie que le sommeil ne touche que la moitié du cerveau tandis que l'autre moitié reste éveillée. Malgré de nombreuses années d'efforts, aucune preuve de sommeil paradoxal n'a encore été trouvée chez les dauphins et les baleines.

L'otarie à fourrure du Nord (*Callorhinus ursinus*) constitue un excellent modèle d'étude du sommeil. Cet animal est capable de vivre sur terre et dans la mer. Au cours des saisons de reproduction estivales, elles alternent entre des périodes sur terre et de courts déplacements dans l'océan pour rechercher de la nourriture. Pendant la saison de migration hivernale, ces otaries migrent sur plus de 2000 km jusqu'aux zones d'hivernage et restent pélagiques pendant un maximum de 10 mois avant de revenir sur la terre ferme. Les conditions de sommeil sur terre et dans l'eau sont différentes pour les animaux à sang chaud qui respirent de l'air. En passant de la terre à l'eau de mer, l'otarie à fourrure passe d'un type de sommeil terrestre typique (sommeil lent bihémisphérique, en immobilité, avec respiration régulière et sommeil paradoxal) au mode de sommeil entièrement aquatique observé chez les cétacés (sommeil unihémisphérique, en mouvement, respiration interrompue et manque apparent de sommeil paradoxal). L'otarie à fourrure offre ainsi l'occasion unique d'examiner la plasticité du sommeil en réponse aux différentes exigences écologiques.





Nous avons examiné les principales caractéristiques du sommeil chez les otaries à fourrure sur terre et dans l'eau de mer. Nous avons constaté que même si les otaries à fourrure passent en moyenne 80 minutes en sommeil paradoxal par jour lorsqu'elles sont à terre, elles ont peu ou pas de sommeil paradoxal (moins de 3 minutes) lorsqu'elles sont dans l'eau de mer pour des périodes allant jusqu'à 2 semaines. Après cette élimination presque complète du sommeil paradoxal, les otaries à fourrure ont peu ou pas de rebond du sommeil paradoxal à leur retour à terre.

Nos résultats ont plusieurs implications importantes dans la compréhension de la fonction et du rôle biologique du sommeil paradoxal.

Premièrement, nous avons observé la capacité de l'otarie à fourrure à éliminer "naturellement" ou à réduire substantiellement les quantités de sommeil paradoxal pendant des jours ou des semaines en mer lorsque les conditions écologiques changent, ce qui remet en question l'hypothèse de la nécessité absolue du sommeil paradoxal. Ainsi, il semble plus bénéfique pour l'otarie à fourrure d'abandonner le sommeil paradoxal dans l'eau plutôt que de le conserver pour remplir une éventuelle fonction vitale, encore inconnue, à moins que celui-ci ne serve différentes fonctions selon les animaux.

Certaines données indiquent que les otaries à fourrure peuvent avoir un sommeil paradoxal réduit pendant une durée maximale de un ou deux mois. Cependant, on ignore ce qu'il advient du sommeil paradoxal lorsqu'elles sont en milieu aquatique pendant 6 à 10 mois, ce qui devrait faire l'objet d'études futures.

Deuxièmement, nous avons observé que le sommeil paradoxal chez l'otarie à fourrure est éliminé à un moment où l'animal a besoin d'un niveau plus élevé de vigilance, de performance, d'apprentissage et d'activité motrice pour naviguer, repérer ses proies et éviter les prédateurs que lorsqu'il se repose à terre. En fait, lorsqu'elle est à terre, l'otarie à fourrure jouit

d'un sommeil paradoxal quotidien, ce qui pourrait concorder avec l'idée de la nécessité du sommeil paradoxal pour le maintien des fonctions cognitives.

Troisièmement, l'absence de récupération du sommeil paradoxal chez les otaries à fourrure après l'accumulation d'un déficit profond de sommeil paradoxal dans l'eau de mer remet en question l'hypothèse d'une régulation homéostatique. Nos données concordent avec l'hypothèse selon laquelle le sommeil paradoxal peut servir à inverser une baisse de la température du cerveau et les effets métaboliques du sommeil lent bihémisphérique ou du sommeil non paradoxal, état qui est grandement réduit lorsque l'otarie à fourrure est dans l'eau de mer. Ceci peut expliquer l'absence de sommeil paradoxal chez le dauphin et d'autres cétacés qui n'ont pas de sommeil bihémisphérique lent.



Ce texte est une traduction du break «Red in Tooth and Claw: another weapon against antibiotic resistance» écrit à l'origine par Nicholas A. Isley et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk146>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

## **A PROPOS DES AUTEURS:**

**Nom**

**Dr. Oleg Lyamin**

**Position**

**Chercheur**

**Nom**

**Dr. Jerome Siegel**

**Position**

**Chef de group**

**Institution**

**University of California**

**Oakland, USA**

# LES MICROBES DE NOTRE INTESTIN POURRAIENT-ILS ÊTRE LES GARDIENS DE LA SANTÉ DE NOTRE CERVEAU?

Tout comme notre génome contient la collection de tous nos gènes, le microbiome est la collection des micro-organismes qui se sont installés dans notre organisme. Au cours des dernières décennies, il a été démontré que le microbiome intestinal, en particulier, affecte notre santé physique: il aide l'organisme à digérer certains nutriments, participe à la production de certaines vitamines et joue un rôle important dans le développement d'un système immunitaire efficace.

Plus récemment, un concept encore controversé a émergé: ces créatures minuscules pourraient même affecter notre cerveau à distance. Dans cette étude, les auteurs montrent que les microbes de l'intestin produisent des molécules capables d'atteindre notre cerveau, où elles activent certaines cellules immunitaires et modulent ainsi le développement des maladies neurodégénératives.

Le cerveau a longtemps été considéré comme une forteresse, inaccessible pour notre système immunitaire sauf en cas de problème majeur. En fait, lorsqu'un cerveau est fonctionnel, il contient en permanence diverses cellules immunitaires qui jouent un rôle crucial dans la cognition, la réparation des blessures, ou la progression des maladies neurodégénératives.

Il y a dix ans, l'équipe de scientifiques qui a mené cette étude s'intéressait à la progression de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) chez la souris. Cette maladie est utilisée comme modèle animal pour étudier la sclérose en plaques qui, chez l'homme, est responsable d'une réaction auto-immune (une attaque immunitaire que le corps dirige contre lui-même) entraînant la destruction des nerfs. Ils ont découvert le rôle inattendu d'une protéine particulière qui détectait une toxine: son activation semblait entraîner la réduction des symptômes de l'EAE. Mais, il y a dix ans, tout le monde était loin de penser que le microbiome intestinal pouvait être impliqué dans ce mécanisme.

Pour cette étude, ils ont continué à utiliser le même modèle, mais voulaient étudier plus en détail le rôle de cette protéine détectrice. Premièrement, ils l'ont spécifiquement retirée des cellules immunitaires présentes dans le cerveau des souris, ce qui a provoqué une augmentation des symptômes d'EAE. Cela a confirmé qu'en effet, cette protéine détectrice de toxine limite en quelque sorte le développement de la maladie. Apparemment, la protéine se lierait à un certain composé après l'avoir détecté et réduirait ainsi les symptômes de la maladie, de manière encore inconnue.

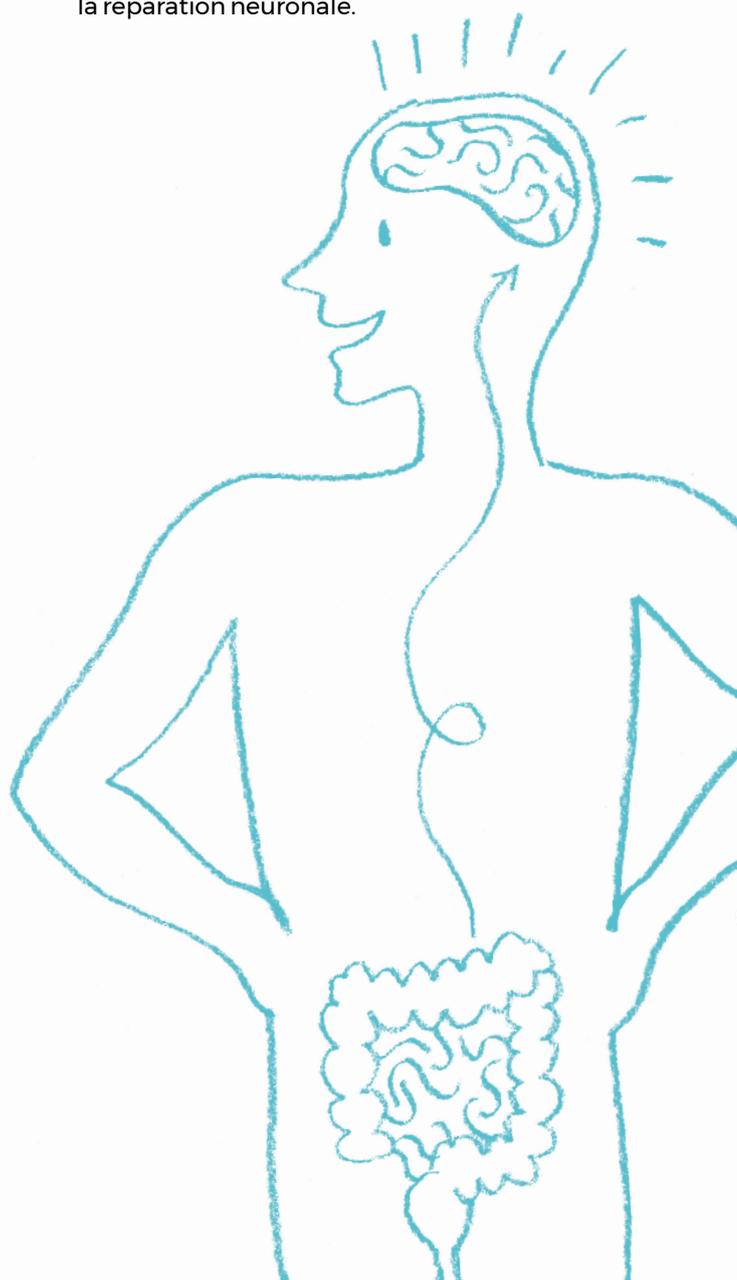
Mais comment une protéine qui détecte les toxines pourrait-elle être impliquée dans le contrôle d'une maladie neurodégénérative? Surtout, quels signaux perçoit-elle dans cette situation?

Il s'est avéré qu'elle peut également détecter et se lier à une variété d'autres molécules, y compris à certains dérivés alimentaires. L'une d'entre elles est le produit de la dégradation de l'acide aminé Tryptophane par les bactéries intestinales. Les auteurs de l'étude ont ensuite décidé de vérifier si l'ingestion de tryptophane (un acide aminé présent en grande quantité dans les noix, l'avoine, le chocolat ou divers légumes) pouvait affecter la progression de la maladie. Ils ont observé que les symptômes de la maladie s'aggravaient si les souris étaient privées de tryptophane, alors que l'enrichissement en tryptophane avait l'effet contraire. En revanche, si la protéine de détection est d'abord supprimée, aucun des deux régimes n'affecte plus le développement de la maladie.

Ceci a confirmé que cette protéine de détection, qui réside dans le cerveau et aide à réduire les effets d'une maladie cérébrale, est contrôlée par des micro-organismes vivant dans l'intestin! Ces minuscules créatures sont donc de véritables gardiens à distance de la santé de notre cerveau!

Les scientifiques ont ensuite pu reproduire les principaux résultats obtenus dans leur modèle murin en utilisant des échantillons de tissus de personnes atteintes de sclérose en plaques: ils ont découvert que la même protéine était activée par des molécules dérivées du tryptophane dans les cellules immunitaires humaines, ce qui affectait les réponses inflammatoires. Cela suggère (mais ne prouve pas) que cette voie pourrait jouer un rôle dans l'évolution de la sclérose en plaques et pourrait mener à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour limiter l'inflammation indésirable dans le cerveau ou favoriser la réparation neuronale.

Le fait que les cellules résidant dans le cerveau puissent être contrôlées à distance par l'activité des microorganismes intestinaux intrigue, mais n'est pas nouveau. De plus en plus d'observations relient le cerveau à l'intestin et à son contenu microbien dans ce que l'on appelle communément "l'axe cerveau-intestin". Des affections comme la dépression, l'anxiété ou l'autisme semblent maintenant reliées aux microorganismes de nos intestins, même si les résultats, aussi fascinants soient-ils, demeurent encore très préliminaires. Mais les pionniers de ce domaine entrevoient une perspective passionnante à l'horizon: une toute nouvelle façon de personnaliser la médecine pour influencer notre santé et notre bien-être.



### **A PROPOS DE L'AUTEUR:**

**Nom**

**Dr. Margot Riggi**

**Position**

**Chercheuse Postdoctoral**

**Institution**

**Université de Genève**

**Genève, Suisse**



Ce texte est une traduction du break «*Could our gut's microbes be the guardians of our brain's health?*» écrit à l'origine par Margot Riggi et publié sur *TheScienceBreaker* (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk140>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0

# MÉMOIRE IMMUNITAIRE INNÉE. LES MICROGLIES COMME ACTEURS CLÉS

La mémoire est un processus de stockage et de récupération de l'information. Chez l'être humain, le cerveau est l'organe central de stockage. Il est doté du système neuronal, qui est à l'origine du traitement des souvenirs.

Mais le cerveau n'est pas le seul endroit qui possède une mémoire: dans notre corps, de nombreuses autres cellules sont bien connues pour avoir une certaine forme de mémoire. Prenons, par exemple, les cellules du système immunitaire adaptatif. Ces cellules "se souviennent" des agents pathogènes après les avoir rencontrés une première fois, par un processus appelé mémoire immunologique. Grâce à cette mémoire, le système immunitaire peut adapter sa réponse à ce pathogène spécifique. C'est le principe derrière la vaccination, qui nous protège contre des maladies dévastatrices comme l'hépatite.

10

Des études récentes nous indiquent aussi que les cellules du système immunitaire inné à réaction très rapide, dont chaque être humain est doté dès la naissance, possèdent également une sorte de mémoire. Comme les cellules immunitaires adaptatives, les cellules immunitaires innées peuvent aussi adapter leur réponse immunitaire aux agents pathogènes qu'elles ont déjà rencontrés. Lorsqu'une cellule immunitaire innée rencontre un pathogène, elle peut être amenée à réagir plus fortement lors d'une rencontre future (effet d'entraînement), ou au contraire à "ignorer" le pathogène lors d'une rencontre future (effet de tolérance).

Bien sûr, les cellules immunitaires n'ont pas de cerveau pour stocker ce souvenir. Au lieu de cela, elles stockent ces informations dans la manière d'emballer leur code génétique (ADN). En effet, dans le cadre de la réponse immunitaire, des régions spécifiques de ce code sont déballées, lues et traduites en protéines, ce qui modifie ensuite les fonctions des cellules immunitaires. La facilité de lecture de l'ADN dépend de modifications chimiques à l'intérieur de l'emballage et la perturbation de ces modifications renforce ou supprime la réponse immunitaire.

À travers cette étude, nous voulions savoir si les microglies, les cellules immunitaires du cerveau, possédaient également une mémoire immunitaire. Les microglies sont des cellules à longue durée de vie qui font partie du système immunitaire inné et elles sont responsables de maintenir le cerveau en bonne santé et fonctionnel. À ce titre, elles jouent également un rôle important dans le développement de maladies cérébrales comme la démence d'Alzheimer. Nous nous demandions si la mémoire immunologique de la microglie pouvait influencer sur la gravité des symptômes de la maladie d'Alzheimer et de l'AVC plus tard dans la vie. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé des souris génétiquement modifiées dans le but de développer des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Quand les souris étaient jeunes et n'avaient développé aucun signe de la maladie d'Alzheimer, nous leur avons injecté un composant bactérien, ce qui est un moyen de garantir une forte réaction immunitaire. L'idée était d'exposer les souris à des signaux pathogènes forts, de voir comment leur système immunitaire inné (en particulier la microglie cérébrale) réagissait et, enfin, quel effet cela avait sur l'apparition de leur pathologie d'Alzheimer. Les souris ont reçu ces injections quotidiennement pendant une période allant jusqu'à 4 jours.

Nous avons constaté lors de la première injection que la microglie cérébrale ne présentait qu'une réaction immunitaire limitée. Cependant, la deuxième injection a induit une forte réponse immunitaire. Les cellules du cerveau se souvenaient donc de leur exposition à l'agent pathogène lors de la 1ère injection et elles réagissaient fortement lors de la seconde exposition pour combattre l'infection. Cependant, à la troisième et à la quatrième injection, cette réaction ne s'est pas produite et la réponse immunitaire initialement forte a été interrompue. Il semble que les microglies cérébrales soient devenues tolérantes à l'infection (elles ont commencé à "ignorer"). Nous avons donc pu conclure que les microglies réagissent aux signaux pathogènes, mais que le nombre d'expositions à ces signaux déter-

mine la réaction. Après une seule exposition, les microglies activent leur programme "d'entraînement", et après trois ou quatre expositions, elles activent leur programme de "tolérance" (selon les conditions de cette expérience).

Comment l'activation de ces deux différents programmes immunitaires a-t-elle influencé l'apparition de la pathologie d'Alzheimer chez nos souris? Nous avons constaté que lorsqu'elles recevaient une seule injection (déclenchant le programme d'"entraînement"), ces souris présentaient une maladie d'Alzheimer plus forte, six mois plus tard. Par contre, lorsqu'elles recevaient de multiples injections (déclenchant leur programme "tolérance"), la pathologie de la maladie d'Alzheimer se trouvait réduite!

Nos résultats indiquent qu'une rencontre antérieure des microglies avec des agents pathogènes pourrait affecter la gravité des maladies neurologiques beaucoup plus tard dans la vie. Qu'est-ce que cela implique pour les humains? À l'heure actuelle, on ne sait pas encore très bien dans quelle mesure la microglie humaine ressemble à la microglie d'une souris. Cependant, il existe des preuves d'un lien entre l'inflammation à l'extérieur du cerveau et les maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer chez des patients. Ces études indiquent que les infections tout au long de la vie peuvent accélérer la progression de la maladie d'Alzheimer beaucoup plus tard, comme dans le cas d'une seule injection pathogène chez nos souris. Ces effets néfastes à long terme chez l'homme pourraient en effet être tempérés par la mémoire immunitaire dans la microglie cérébrale. Ainsi, l'identification de la microglie en tant qu'acteur de premier plan de la mémoire immunitaire innée dans le cerveau ouvre la voie à de nouvelles options thérapeutiques pour les maladies neurologiques.

11

### **A PROPOS DES AUTEURS:**

Nom

**Karoline Degenhardt**

Position

**Chercheuse doctoral**

Nom

**Ann-Christin Wendeln**

Position

**Chercheuse doctoral**

Institution

**University of Tübingen  
Tübingen, Allemagne**



Ce texte est une traduction du break «*Innate immune memory - microglia as key players*» écrit à l'origine par Karoline Degenhardt et publié sur TheScienceBreaker (<https://doi.org/10.25250/thescbr.brk157>). Ce texte est mis à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons CC BY-SA 4.0



# LA PCR - SENSIBILITÉ AU PTC

Outil incontournable de la biologie moléculaire, la PCR a permis des avancées majeures dans bien des domaines. Ramenez une technologie de pointe dans votre classe!

## L'expérience

En 1993, Kary Mullis obtient le prix Nobel de chimie pour l'invention de la PCR. Depuis, cette technique n'a cessé d'évoluer. Désormais automatisée, la réaction de polymérisation en chaîne permet d'amplifier un grand nombre de fois un fragment d'ADN d'intérêt. Dans cette expérience, vous aurez l'occasion d'amplifier un de vos propres gènes, le gène TASR38, qui code pour un récepteur à la molécule PTC (phénylthiocarbamide), un composé au goût amer présent dans des aliments comme les brocolis.

Certaines personnes sont capables de détecter le goût amer... d'autres pas! La PCR et la restriction qui suivra, permettront de voir si la personne est sensible ou non au PTC. Des bandelettes imprégnées de ce composé permettront de vérifier la concordance entre le génotype et le phénotype. Alors, combien de vos élèves sont-ils en mesure d'apprécier les brocolis?

Un atelier de bioinformatique intitulé «La génétique du goût amer» a été mis en place par la Dr. Marie-Claude Blatter du SIB (Institut Suisse de Bioinformatique). Cet atelier constitue un joli complément à cette expérience.

## Mots clés

ADN, allèle, hérédité, PCR, phénotype, génotype, homozygote hétérozygote, restriction, électrophorèse.

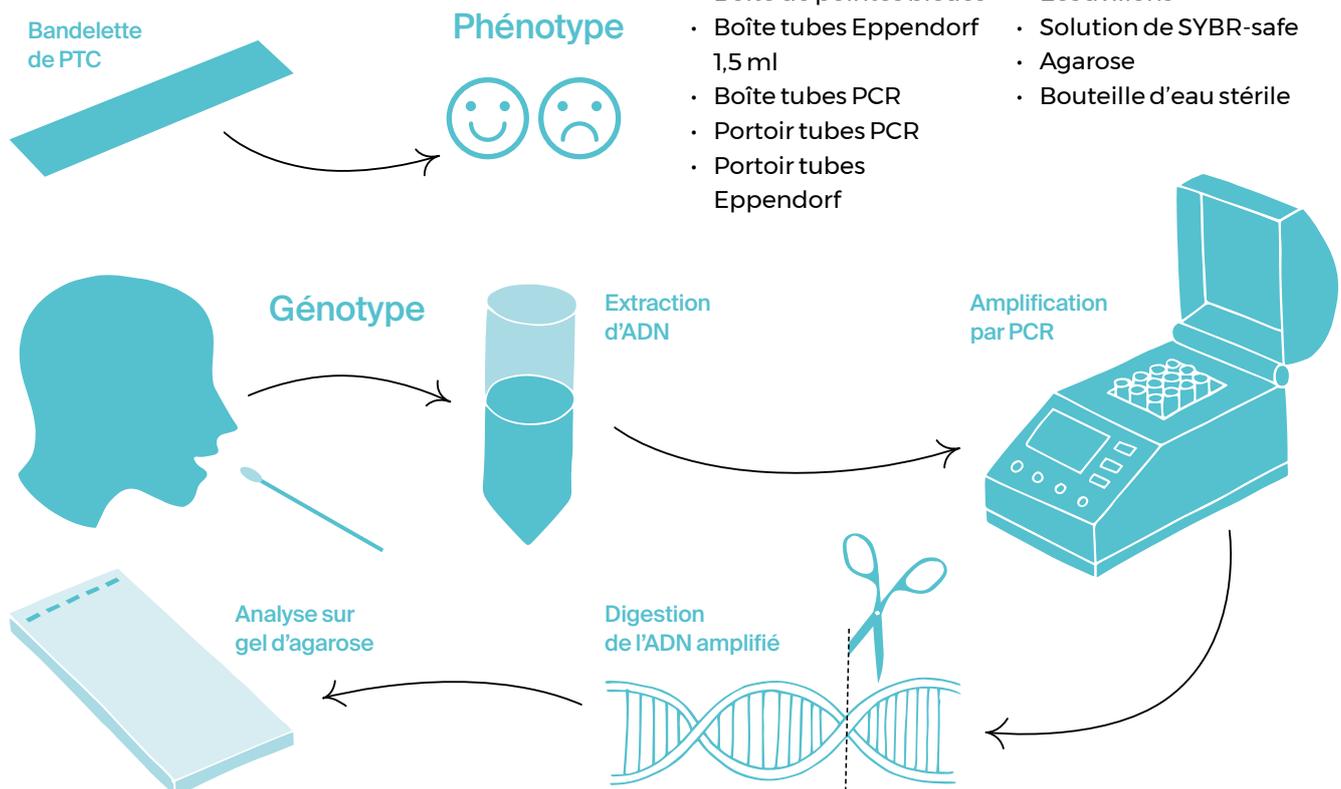
## Pour aller plus loin...

Vous pouvez lire le protocole expérimental complet et réserver le matériel sur [www.bioutils.ch/protocoles/10c-la-pcr-sensibilite-au-ptc](http://www.bioutils.ch/protocoles/10c-la-pcr-sensibilite-au-ptc)

## Matériel

- 2x Taq ReadyMix
- Primers mix
- DMSO
- ADN contrôle B2B
- NaOH 200mM
- HCl 200mM
- Tris-HCl 200mM
- Marqueur de taille (électrophorèse)
- Boîte de pointes jaunes
- Boîte de pointes bleues
- Boîte tubes Eppendorf 1,5 ml
- Boîte tubes PCR
- Portoir tubes PCR
- Portoir tubes Eppendorf
- Micropipettes P20
- Micropipettes P200
- Micropipettes P1000
- Lampe bleue
- Cuve d'électrophorèse
- Bloc chauffant
- Mini-centrifugeuse
- Machine PCR
- Tampon d'électrophorèse (TBE 1x)
- Ecouvillons
- Solution de SYBR-safe
- Agarose
- Bouteille d'eau stérile

12



## Crédits

Le contenu de cette édition de *break'd!* a été édité par la plateforme de communication en Sciences de la vie BiOutils (Université de Genève), en collaboration avec la plateforme d'édition pour le grand public TheScienceBreaker (Université de Genève), et l'enseignant Dr. Pierre Brawand (Collège Rousseau, Département de l'instruction publique, Genève). Le design visuel du mini-magazine a été développé par le Laboratorio cultura visiva (Scuola universitaria professionale della Svizzera italiana, SUPSI). Le projet a été financé par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (Agora).

## Responsable de la publication

Prof. Patrick Linder, UNIGE

## Comité éditorial

Massimo Caine, UNIGE  
Dr. Karl Perron, UNIGE  
Dr. Pierre Brawand, DIP

## Sélection des articles

Massimo Caine  
Dr. Karl Perron  
Dr. Pierre Brawand

## Rédaction des articles

Dr. Sacha van Albada  
Dr. Markus Diesman  
Dr. Oleg Lyamin  
Dr. Jerome Siegel  
Dr. Margot Riggi  
Karoline Degenhardt  
Ann-Christin Wendeln

## Édition des articles

Massimo Caine  
Dr. Carlos Rivera-Rivera

## Traduction des textes

TranslationBunny - Bunny Inc.  
Aurélia Weber

## Rédaction de l'éditorial

Prof. Camilla Bellone

## Conception et réalisation graphique

Giancarlo Gianocca  
Laboratorio cultura visiva, SUPSI

Avec le soutien  
du laboratoire  
du Dr. Karl Perron  
et de l'équipe  
de BiOutils



Scuola universitaria professionale  
della Svizzera italiana

**SUPSI**



## Version numérique

Inscrivez-vous pour recevoir  
directement chaque  
édition thématique  
<http://eepurl.com/dEmWtD>

[www.bioutils.ch](http://www.bioutils.ch)