

Annuaire du Collège de France

121^e année

2020
2021

Résumé des cours et travaux



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



Annuaire du Collège de France

Cours et travaux du Collège de France

121 | 2024
2020-2021

Neurobiologie et immunité

Sonia Garel



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/19370>

DOI : 10.4000/12ktw

ISBN : 978-2-7226-0778-1

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 18 novembre 2024

Pagination : 199-203

ISBN : 978-2-7226-0777-4

ISSN : 0069-5580

Ce document vous est fourni par Collège de France



Référence électronique

Sonia Garel, « Neurobiologie et immunité », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 121 | 2024, mis en ligne le 01 octobre 2024, consulté le 28 novembre 2024. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/19370> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/12ktw>

Le texte et les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés), sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

NEUROBIOLOGIE ET IMMUNITÉ

Sonia Garel

Professeure au Collège de France

La série de cours « Les cellules immunitaires du cerveau : origines, fonctions et implications dans les maladies neurodégénératives » est disponible en audio et vidéo, sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/les-cellules-immunitaires-du-cerveau-origines-fonctions-et-implications-dans-les-maladies>), ainsi que la leçon inaugurale « Système immunitaire et dynamique du cerveau », prononcée le 4 mars 2021 (<https://www.college-de-france.fr/agenda/lecon-inaugurale/systeme-immunitaire-et-dynamique-du-cerveau/systeme-immunitaire-et-dynamique-du-cerveau>). Celle-ci a également fait l'objet d'une publication : S. Garel, *Système immunitaire et dynamique du cerveau*, Paris, Collège de France/Fayard, coll. « Leçons inaugurales du Collège de France », vol. 301, 2021 ; édition numérique : Collège de France, 2022, <https://books.openedition.org/cdf/13606?lang=fr>.

ENSEIGNEMENT

COURS - LES CELLULES IMMUNITAIRES DU CERVEAU : ORIGINES, FONCTIONS ET IMPLICATIONS DANS LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Introduction

Depuis une dizaine d'années, des études ont révélé l'importance des cellules immunitaires dans les fonctions cérébrales. Par leurs interactions croisées avec les neurones et cellules gliales, elles participent au développement, au fonctionnement et

aux pathologies du cerveau. Or, immunologistes et neurobiologistes ne se sont que trop rarement associés dans la construction des savoirs. Comment ces nouvelles données modifient-elles notre vision du fonctionnement du cerveau ? Comment les études sur la physiologie normale peuvent-elles nous aider à mieux comprendre les maladies ?

Le cours de cette année se focalise sur la présentation des cellules immunitaires résidentes du cerveau, en les intégrant aux données génétiques et physiologiques connues des neurobiologistes. Il insiste sur les mécanismes moléculaires et cellulaires en jeu dans les interactions neuroimmunitaires en conditions normales, depuis la vie prénatale jusqu'au vieillissement. Il aborde également les contributions neuro-immunitaires aux pathologies neurodégénératives, notamment dans la maladie d'Alzheimer. Ce cours, destiné à la fois aux non-spécialistes mais aussi aux neurobiologistes et aux immunologistes, permet de définir un nouveau cadre pour l'étude des fonctions cérébrales.

Cours 1 - Une perspective historique sur les interactions neuroimmunitaires

Ce premier cours retrace une perspective historique sur l'étude des interactions neuroimmunitaires, notamment sur les bases de deux champs spécialisés, la neurobiologie et l'immunologie, qui ont récemment convergé.

Cours 2 - Origine et diversité des cellules immunitaires du cerveau

Ce deuxième cours a pour objectif de présenter les cellules immunitaires résidentes du cerveau, leur origine développementale, leur hétérogénéité et leur vie.

Cours 3 - Les macrophages du cerveau : du nettoyage tissulaire à la régulation des synapses (I)

Cours 4 - Les macrophages du cerveau : du nettoyage tissulaire à la régulation des synapses (II)

Les troisième et quatrième cours permettent de faire un survol des fonctions cellulaire des macrophages du cerveau, les microglies, en les comparant aux autres macrophages ainsi qu'en insistant sur leurs fonctions régulatrices dans les réseaux neuronaux.

Cours 5 - Rôles des macrophages du cerveau dans la maladie d'Alzheimer

Ce cinquième cours présente l'implication des microglies dans la progression de la maladie d'Alzheimer, en insistant sur les prédispositions génétiques, les données obtenues chez l'homme, ainsi que dans des modèles précliniques.

Cours 6 - Vers une généralisation du rôle des macrophages dans les maladies neurodégénératives

Ce dernier cours a pour objectif de comparer les résultats obtenus dans le contexte de la maladie d'Alzheimer à d'autres pathologies neurodégénératives, et de spéculer sur de nouvelles approches thérapeutiques ainsi que sur les fonctions microgliales dans le vieillissement et le déclin cognitif normal.

COLLOQUE - MICROGLIA IN THE DIVERSITY OF BRAIN MACROPHAGES: FROM DEVELOPMENT TO FUNCTION

Le colloque a été reporté en 2022 en raison des conditions sanitaires. Il sera inclus dans le colloque de 2022 intitulé « From development to neurodegeneration: Roles of microglia and other immune brain cells ».

RECHERCHE

Notre objectif est de comprendre comment les circuits cérébraux, qui permettent la perception sensorielle, les réponses motrices et la cognition, se câblent au cours du développement. Le câblage commence dans l'embryon par une chorégraphie de migrations cellulaires, qui assemble des millions de neurones en réseaux. Ces réseaux deviennent actifs grâce à une activité spontanée, puis évoquée, qui raffinent les circuits. Ce processus d'auto-organisation peut être perturbé par des facteurs environnementaux. En particulier, l'exposition du fœtus à des signaux inflammatoires déclenchés par des infections bactériennes ou virales constitue un facteur de risque pour plusieurs maladies neurodéveloppementales, comme les troubles du spectre autistique ou la schizophrénie. Il en est de même pour une grande prématurité.

Comprendre comment les programmes génétiques, l'activité neuronale et les signaux environnementaux régulent le câblage du cerveau antérieur est donc essentiel pour progresser dans notre compréhension de la morphogénèse cérébrale mais aussi pour l'étude des troubles neuropsychiatriques. Dans ce but, nous étudions comment les interactions cellulaires transitoires contrôlent l'émergence des circuits fonctionnels et en particulier les rôles des cellules immunitaires du cerveau, la microglie. Cette année, nos travaux se sont centrés sur trois thématiques : 1) le rôle de l'activité spontanée dans la migration neuronale ; 2) les rôles des cellules immunitaires dans le développement cérébral ; 3) l'impact d'une grande prématurité sur le câblage cérébral.

L'ACTIVITÉ ÉLECTRIQUE SPONTANÉE : UN ACTEUR IMPORTANT DANS LA MIGRATION NEURONALE

Les circuits deviennent électriquement actifs, alors que de nombreuses populations cellulaires continuent de migrer. Pour tester le rôle de l'activité, nous avons utilisé des modèles génétiques murins permettant de la manipuler *in utero* et ainsi montré que l'activité spontanée régule la migration des cellules de Cajal-Retzius (CR) et des neurones striataux. Les neurones CR ont un rôle clé dans le développement des couches superficielles du cortex (De Frutos *et al.*, *Neuron*, 2016), qui contribuent à l'apprentissage et la mise en contexte (Genescu et Garel, *Curr. Op. in Neurobiol.*, 2021). Nous avons montré que l'activité prénatale du thalamus régule la densité de neurones de Cajal-Retzius, ce qui induit une altération du fonctionnement des circuits corticaux chez l'adulte (Genescu *et al.*, en préparation). Ce phénomène n'est pas isolé, car nous avons pu montrer un rôle de l'activité spontanée dans la migration des neurones striataux. Dans l'ensemble, nos travaux révèlent un rétrocontrôle de l'activité neuronale spontanée sur certaines migrations, révélant un nouveau dialogue dans la construction des circuits cérébraux.

LES MICROGLIES ET AUTRES MACROPHAGES DANS LA CONSTRUCTION CÉRÉBRALE

En parallèle, nous avons poursuivi notre étude des macrophages du cerveau, les microglies. Dans un premier temps, nous avons voulu comprendre les rôles relatifs des microglies et des macrophages présents autour du cortex cérébral, notamment dans les méninges. Pour cela nous avons examiné l'origine développementale de ces différentes populations de cellules immunitaires en collaboration (Utz *et al.*, *Cell*, 2020). Par ailleurs, nous avons caractérisé de nouvelles fonctions microgliales embryonnaires qui sont très importantes pour le développement des circuits sous-corticaux ainsi que dans le développement des pathologies neurodéveloppementales. Nous avons notamment développé de nouveaux modèles d'études qui nous permettront d'étudier les fonctions microgliales à différents stades et dans différentes régions cérébrales.

UNE GRANDE PRÉMATURITÉ PERTURBATRICE D'UNE PÉRIODE DE PLASTICITÉ DES CARTES CORTICALES

Une grande prématurité constitue un facteur de risques pour diverses pathologies neurodéveloppementales. Pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents, nous avons mis en place un modèle murin, dans lequel la maturation des cartes sensorielles corticales est accélérée. En analysant ce processus de maturation accélérée, nous avons pu mettre en évidence qu'une grande prématurité interfère avec une période de plasticité des cartes corticales qui est contrôlée par les niveaux de

sérotonine et qui permet, en conditions normales, de corriger des anomalies du développement cérébral anténatal. Ces travaux révèlent une nouvelle période de plasticité corticale, ainsi que sa vulnérabilité à une grande prématurité ainsi qu'au niveaux de sérotonine (Sinclair Wilson, Lokmane *et al.*, en préparation).

PUBLICATIONS

Genescu I. et Garel S., « Being superficial: A developmental viewpoint on cortical layer 1 wiring », *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 66, 2021, p. 125-134, <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.10.003>.

Garel S. et Thion M.S., « Microglial ontogeny, diversity and neurodevelopmental functions », *Current Opinion in Genetics & Development*, vol. 65, 2020, p. 186-194, <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.06.013>.

Utz S.G., See P., Mildenerger W., Thion M.S., Silvin A., Lutz M., Ingelfinger F., Rayan N.A., Lelios I., Buttgereit A., Asano K., Prabhakar S., Garel S., Becher B., Ginhoux F. et Greter M., « Early fate defines microglia and non-parenchymal brain macrophage development », *Cell*, vol. 181, n° 3, 2020, p. 557-573.e18, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.021>.

