

Avis de Soutenance

Madame Emeline BUTTIGIEG

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Les cellules immunitaires innées et gliales orchestrent la lésion et la réparation de la myéline dans un modèle murin de démyélinisation induite par la LPC in vivo.

dirigés par Monsieur Franck DEBARBIEUX et Monsieur Frank KIRCHHOFF
Cotutelle avec l'université "Université de la Sarre" (ALLEMAGNE)

Soutenance prévue le **vendredi 20 décembre 2024** à 13h00

Lieu : Allemagne

Salle : Auditorium du CIPMM

Composition du jury proposé

M. Christophe PORCHER	AMU	Examineur
M. Franck KIRCHHOFF	Universitat des Saarlandes	Rapporteur
M. Andreas BECK	Universität des Saarlandes	Examineur
M. Franck DEBARDIEUX	Aix Marseille Université	Rapporteur
M. Martin VAN DER LAAN	Universität des Saarlandes	Président

Mots-clés : Microscopie biphotonique + CARS, Cellules gliales, Neuroinflammation, Neuroimmunité, Souris transgéniques,

Résumé :

La myélinisation des axones par les oligodendrocytes matures (mOLs) permet la conduction saltatoire et fournit un soutien trophique pour maintenir l'intégrité axonale. L'altération de la gaine myéline observée dans la Sclérose en Plaques (SEP) déclenche l'activation de la microglie et des astrocytes, libérant ainsi des facteurs pro- et anti-inflammatoires ou des signaux modulant les réponses cellulaires, et participant à l'élimination des débris cellulaires et myéliniques. Ainsi, les cellules gliales peuvent orienter le destin de la lignée oligodendrocytaire en influençant la survie des OL myélinisants, ou en favorisant la remyélinisation par les cellules progénitrice des oligodendrocytes (OPCs). De ce fait, nous avons étudié la dynamique gliale, leurs signalisations et communications durant la dé- et la remyélinisation dans un modèle de démyélinisation induite par la lysophosphatidylcholine (LPC) dans la moelle épinière dorsale de souris. Pour ce faire, nous avons combiné l'imagerie chronique biphotonique et CARS in vivo, et établi des analyses histopathologique et qRT-PCR. De plus, nous avons réalisé un séquençage d'ARN en utilisant la méthode RiboTag spécifiquement pour les OPCs, les microglies et les astrocytes afin de décrypter leurs expressions génétiques. Le LPC a rapidement déclenché une lésion de la myéline via son action sur les mOLs, dégénérant selon des mécanismes de dégradation cellulaire dépendants du temps et en entraînant une perte axonale concomitante. En parallèle, nous avons observé le recrutement transitoire de la microgliale CD11c+ au site lésionnel, tandis que les astrocytes GFAP+ ont été recrutés

secondairement et maintenu jusqu'à la remyélinisation complète. Inversement, les cellules immunitaires innées LysM+ ont envahi le tissu spinal en deux vagues distinctes. De plus, alors que les microglies et les cellules immunitaires infiltrées présentaient une polarisation pro-inflammatoire cohérente avec la perte des mOLs, l'induction de microglies anti-inflammatoires a probablement induit un changement phénotypique similaire dans les cellules immunitaires pendant la remyélinisation et la réparation axonale. Enfin, l'analyse transcriptomique des cellules gliales a révélé que les OPCs, les microglies et les astrocytes proliféraient rapidement en réponse à la démyélinisation. En outre, les OPCs initient leur différenciation et maturation durant la phase tardive de la démyélinisation, tout en freinant la perte axonale. Les microglies, elles, ont démontré une capacité de présentation antigénique afin de recruter les cellules immunitaires périphériques, tandis que leur fonctions phagocytaires et lysosomales ainsi que l'expression de gènes anti-inflammatoires, ont promu une remyélinisation efficace. Immédiatement après le LPC, les astrocytes ont empêché l'excitotoxicité en amplifiant leurs fonctions tampon, assurant ainsi la bonne continuité de la neurotransmission. Ils ont également démontré une polarisation contrastée, promouvant alternativement la neuroinflammation ou la remyélinisation et la réparation du SNC. Enfin, nous avons identifié des gènes suggérant une intercommunication entre cellules gliales, mettant ainsi en évidence une possible régulation réciproque dans la dé- et remyélinisation, en plus de leur soutien étroit au compartiment neuronal tout au long du processus. En conclusion, ces données démontrent la complexité des dynamiques cellulaires sous-jacentes aux lésions de la myéline, où la dé- et la remyélinisation déclenchent une combinaison complexe et coordonnée dans le temps des signalisations gliales, immunitaires et neuronales. Enfin, la compréhension des cascades génétiques d'activation cellulaires pourrait ouvrir la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques.

LE DOYEN

Georges LE DOCTEUR