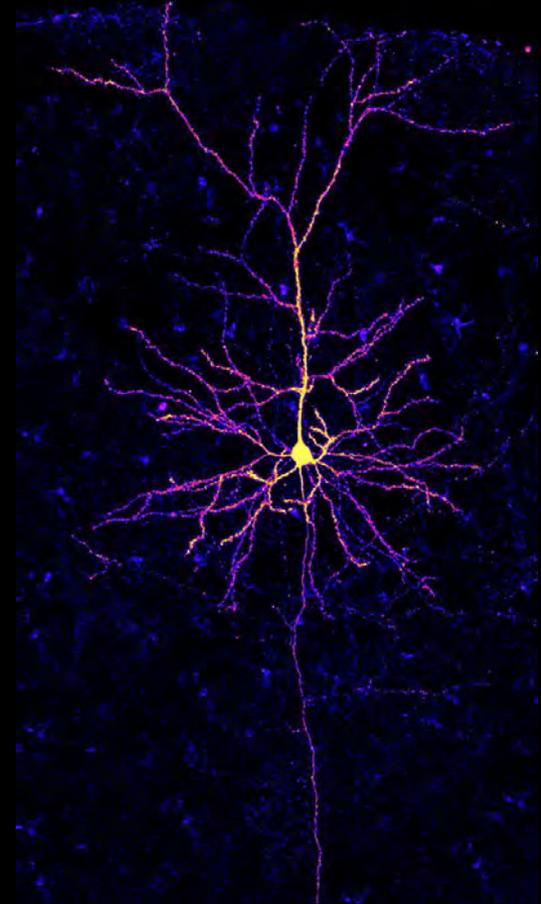
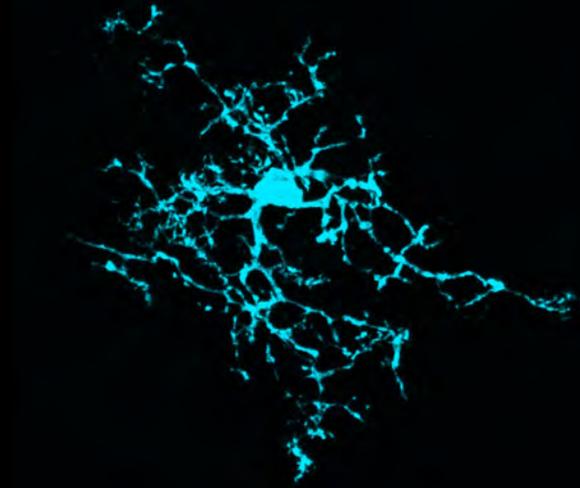
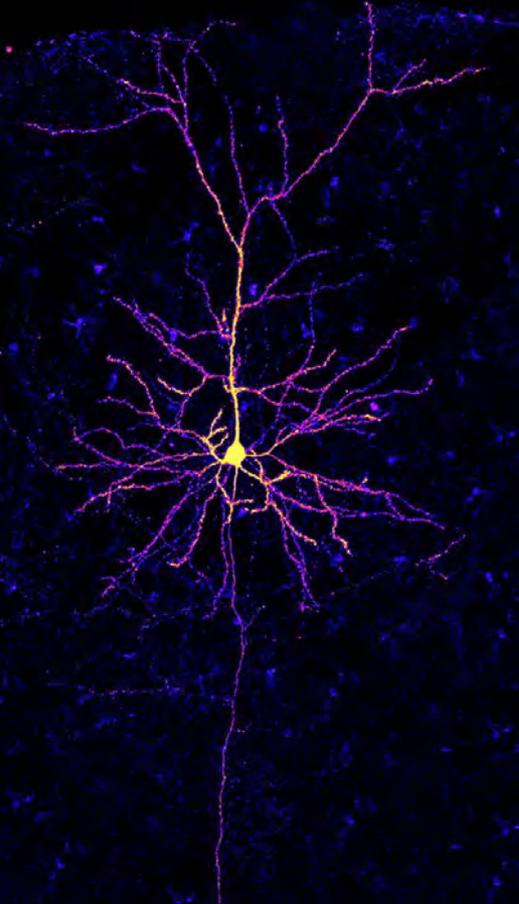




COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

# Systeme Immunitaire & Dynamique du Cerveau

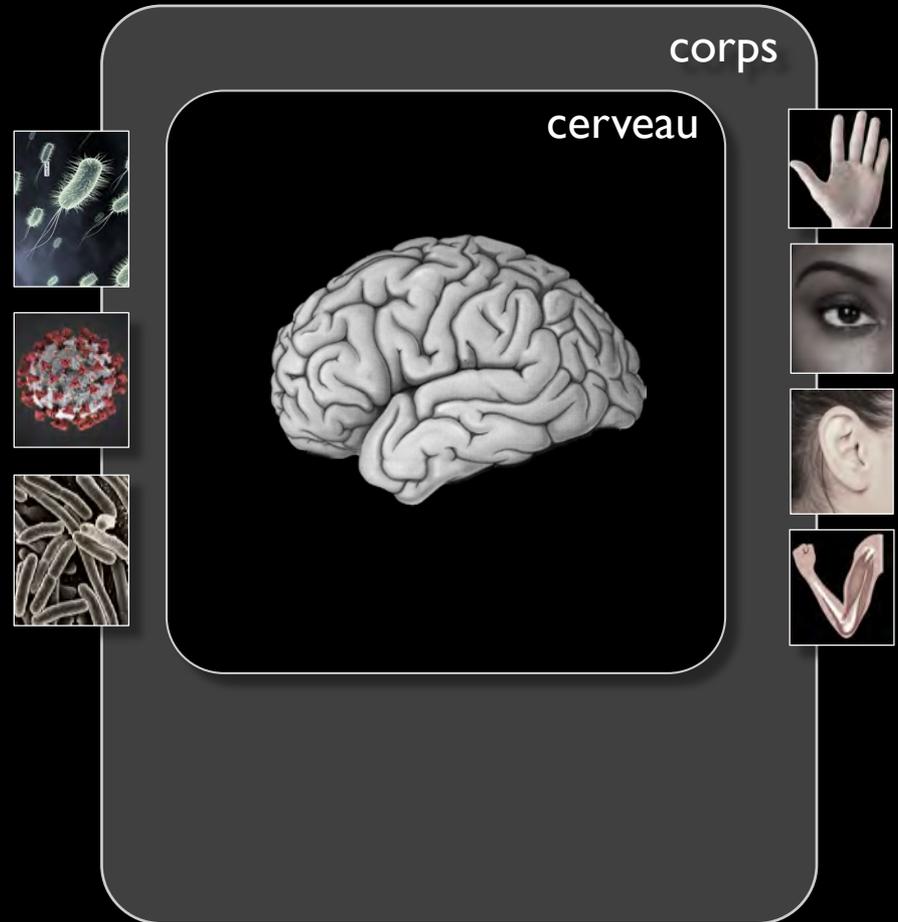


Chaire Neurobiologie et Immunité

# Les organismes vivent en interaction avec le monde



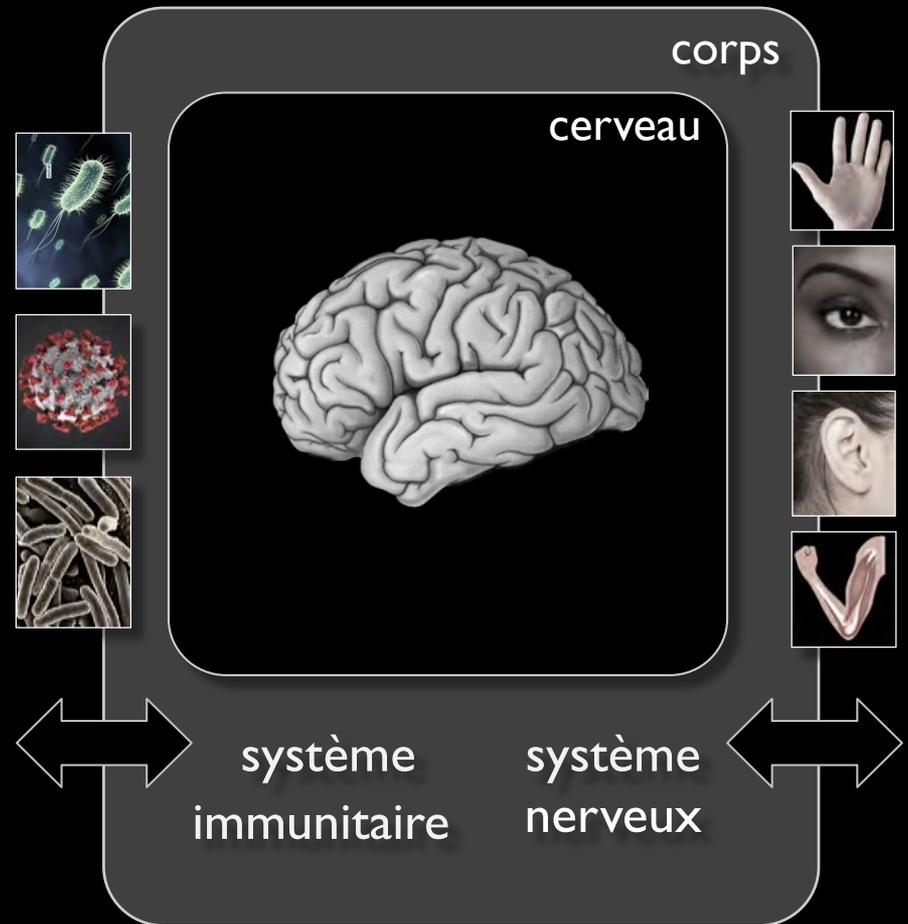
Claude Bernard  
(1813-1878)



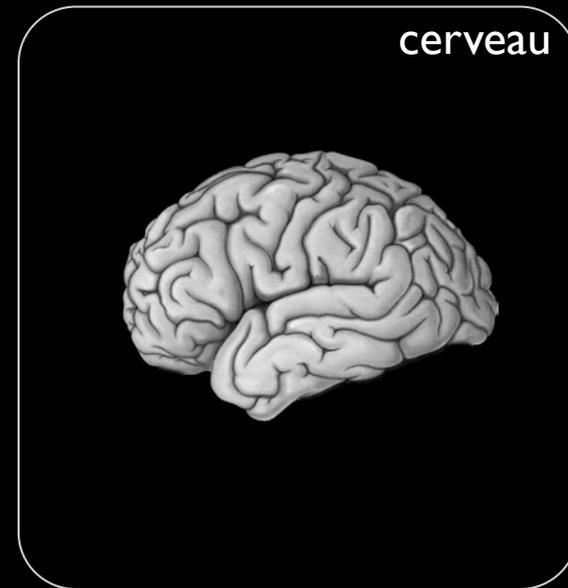
# Les organismes vivent en interaction avec le monde



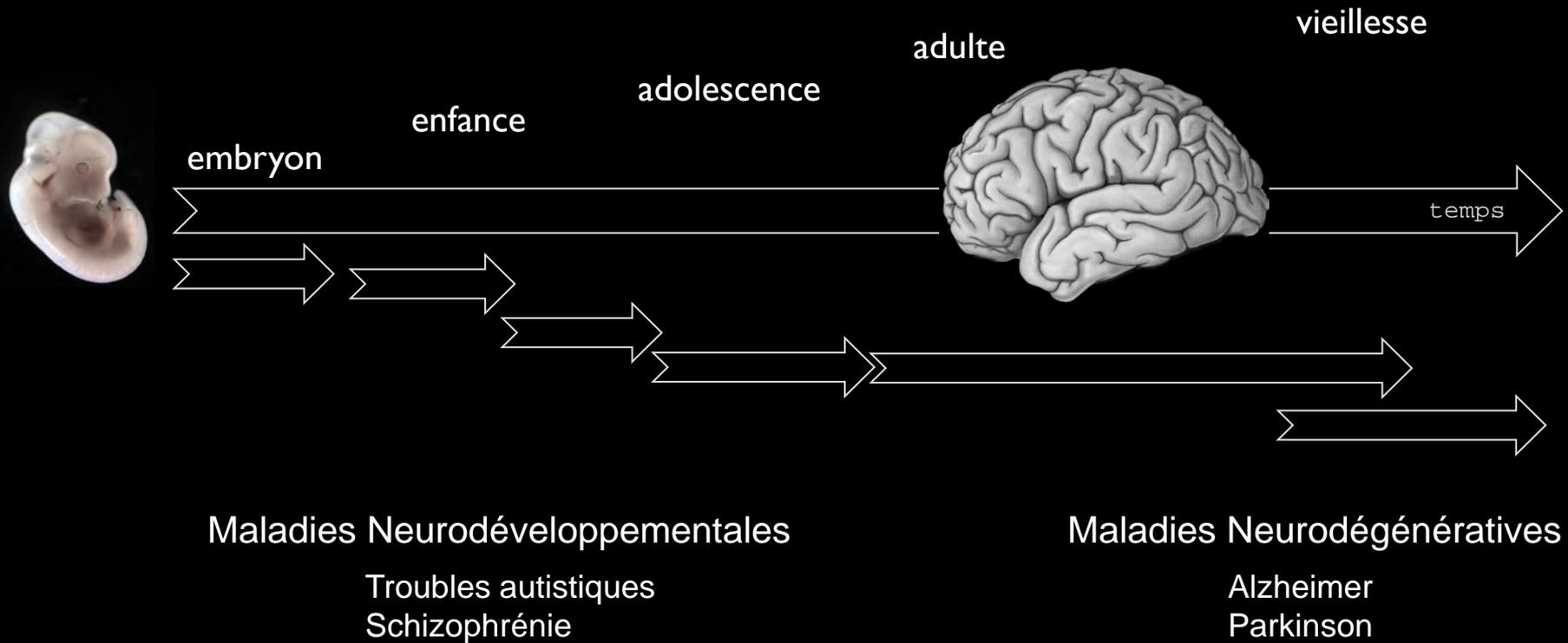
Claude Bernard  
(1813-1878)



# La dynamique du cerveau

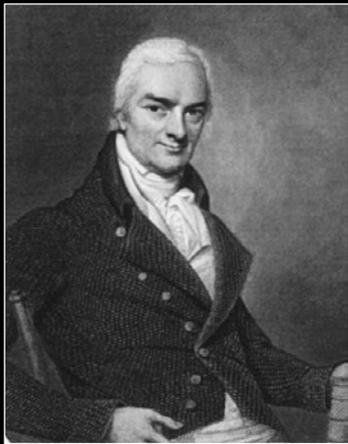


# La dynamique du cerveau



# Deux exemples d'interactions neuro-immunitaires

## Effet Placebo



John Haygarth  
(1740-1827)



Metallic Tractors, James Gillray

## Comportement de Maladie

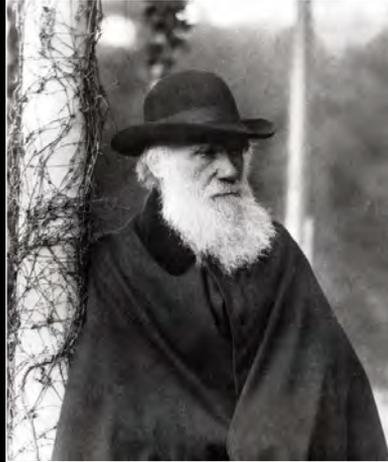


Science et Charité, Pablo Picasso, Musée de Barcelone

# Les débuts de la neurobiologie moderne



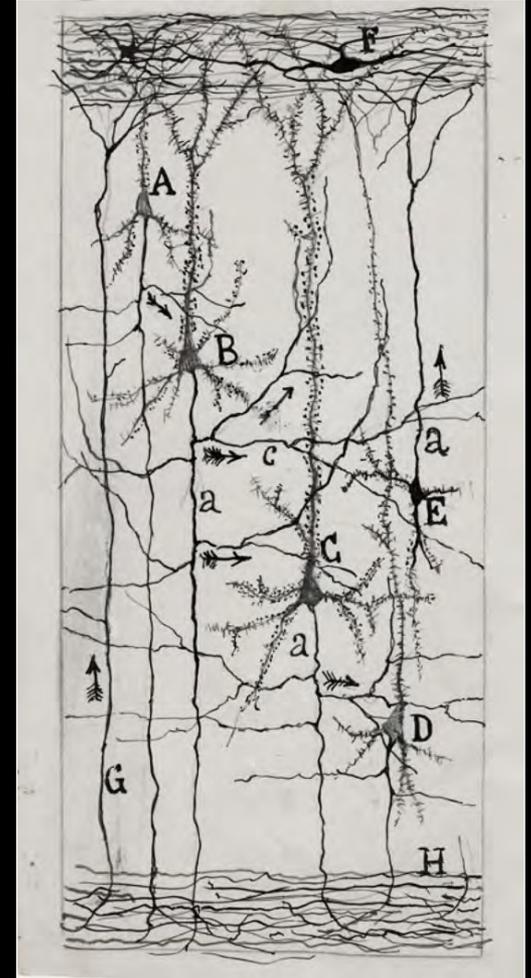
Luigi Galvani  
(1737-1798)



Charles Darwin  
(1809-1882)



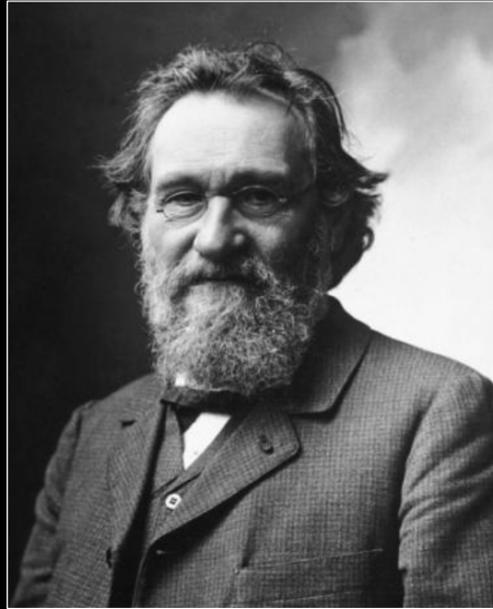
Santiago Ramon y Cajal  
(1852-1934)



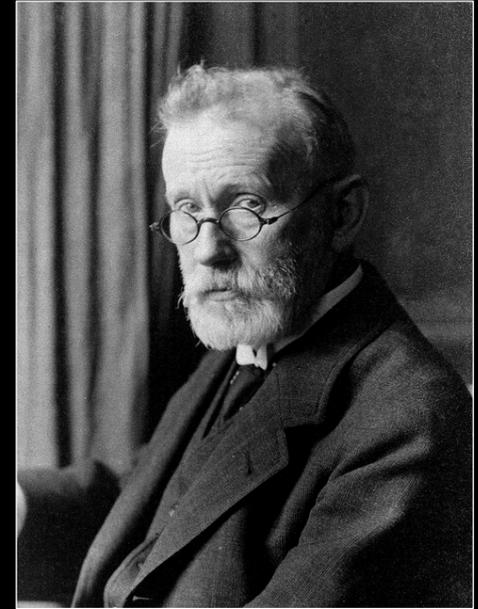
# Les débuts de l'immunologie moderne



Louis Pasteur  
(1822-1895)



Elie Metchnikoff  
(1845-1916)



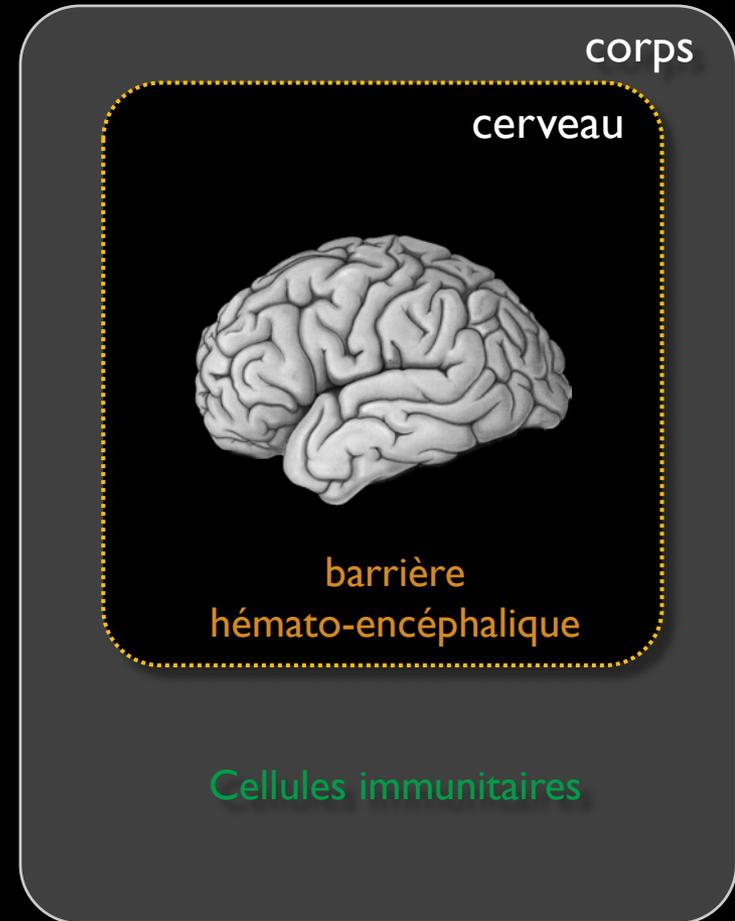
Paul Erlich  
(1854-1915)

# Le privilège immunitaire du cerveau

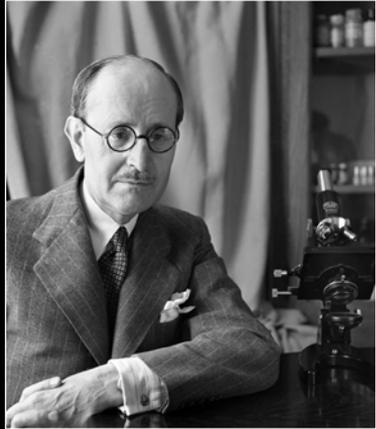


Peter Medawar  
(1915-1987)

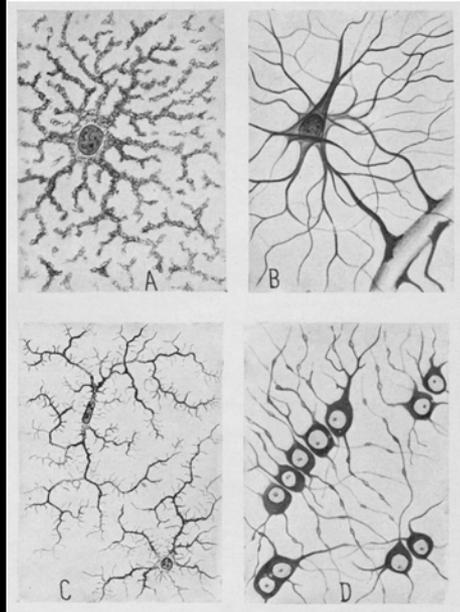
McFarlane Burnet  
(1899-1985)



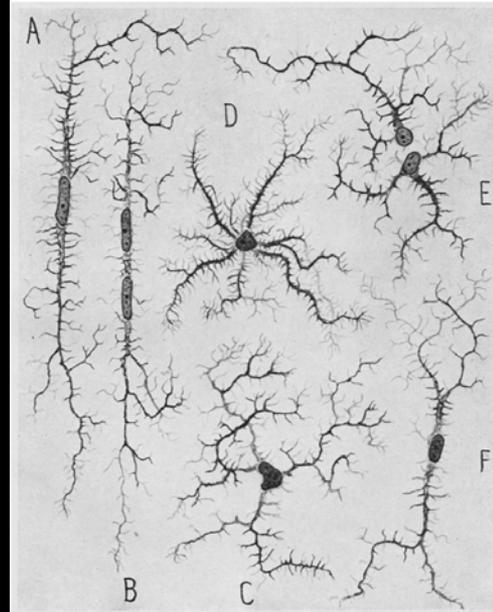
# La découverte des microglies en 1919



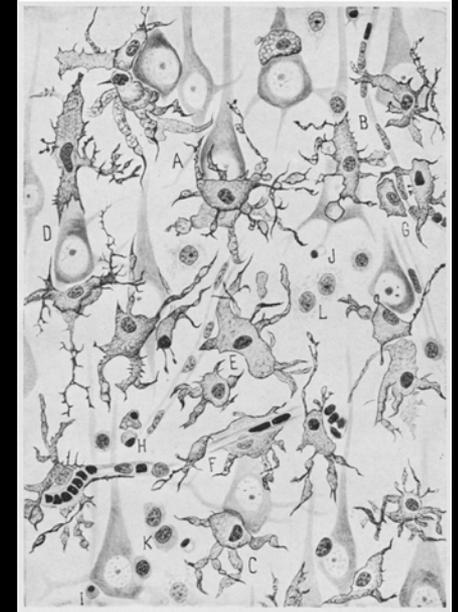
Pio Del Rio Hortega  
(1882-1945)



Microglies

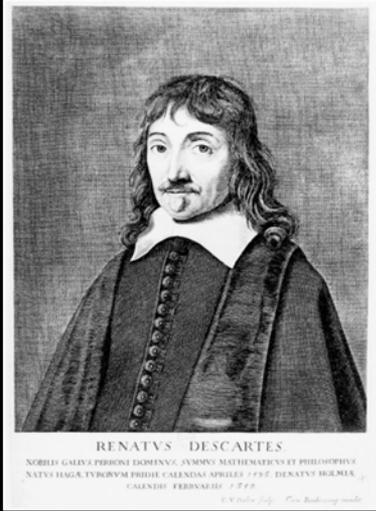


Microglies



Microglies  
« neurodégénératives »

# Du dualisme à l'ordinateur



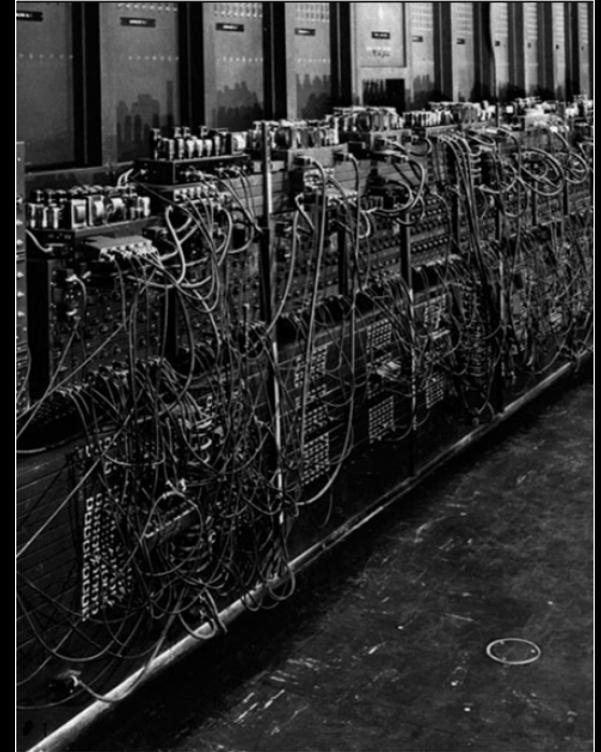
René Descartes  
(1596-1650)



Thomas Hobbes  
(1588-1679)



Denis Diderot  
(1713-1784)



# Une révolution technologique ces 20 dernières années

## Décrire à grande échelle

- *Séquençage haut-débit*
- *Marquage et traçage in vivo*
- *Enregistrements de l'activité*

## Manipuler avec une précision inégalée

- *Modèles génétiques*
- *Vecteurs viraux*
- *Optogénétique*

## Des outils issus de la recherche fondamentale

- Protéines fluorescentes, sensibles au calcium, au voltage ou à la lumière
- Microscopie
- Miniaturisation

- Cellules souches / CRISPR-Cas9

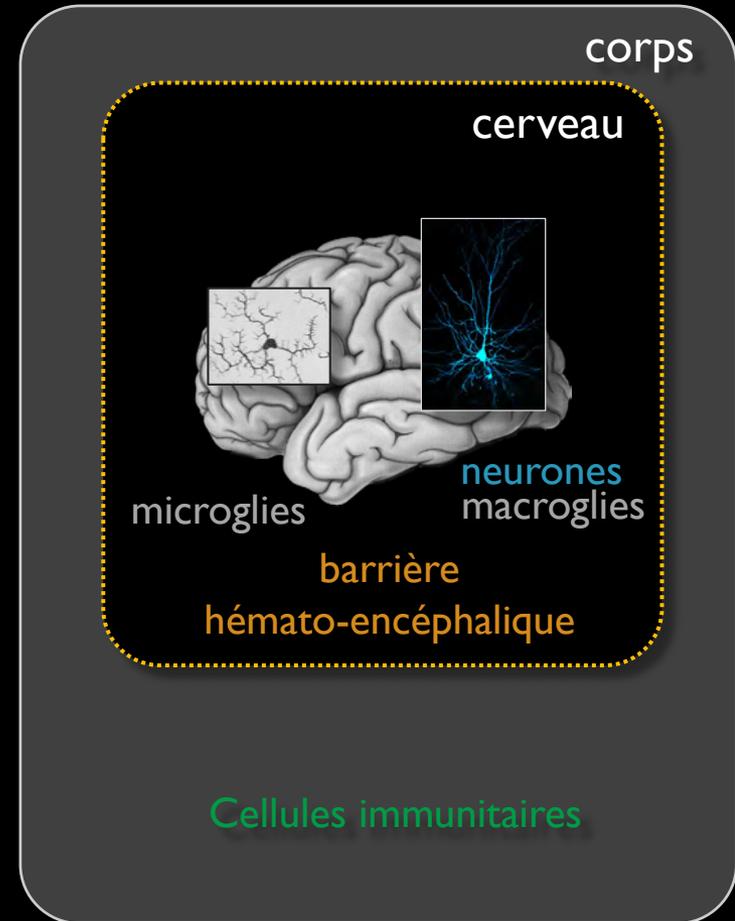


Emmanuelle  
Charpentier

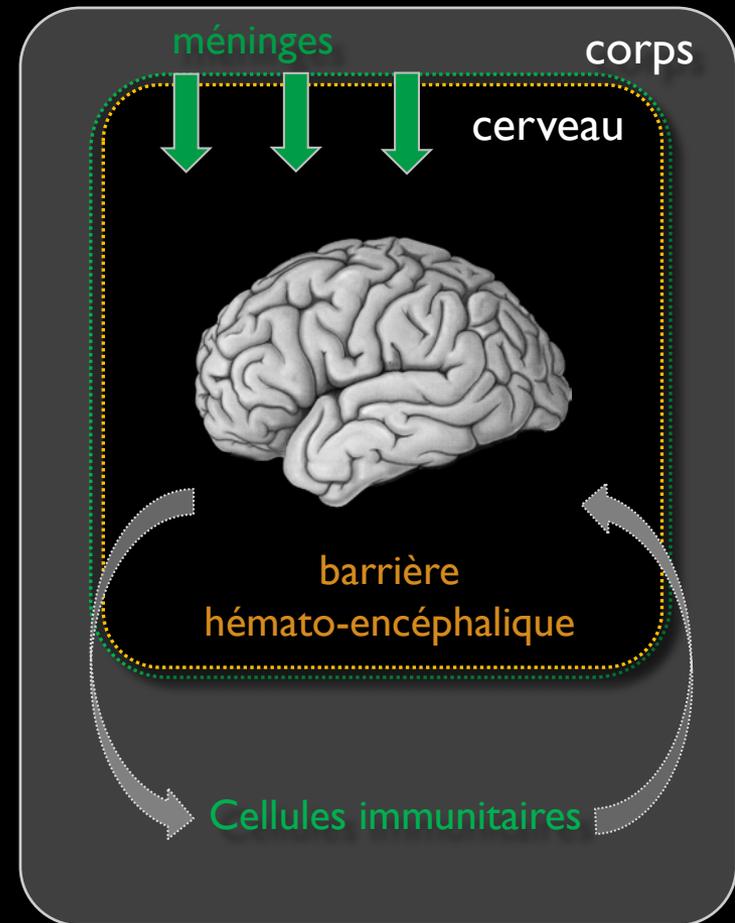


Jennifer  
Doudna

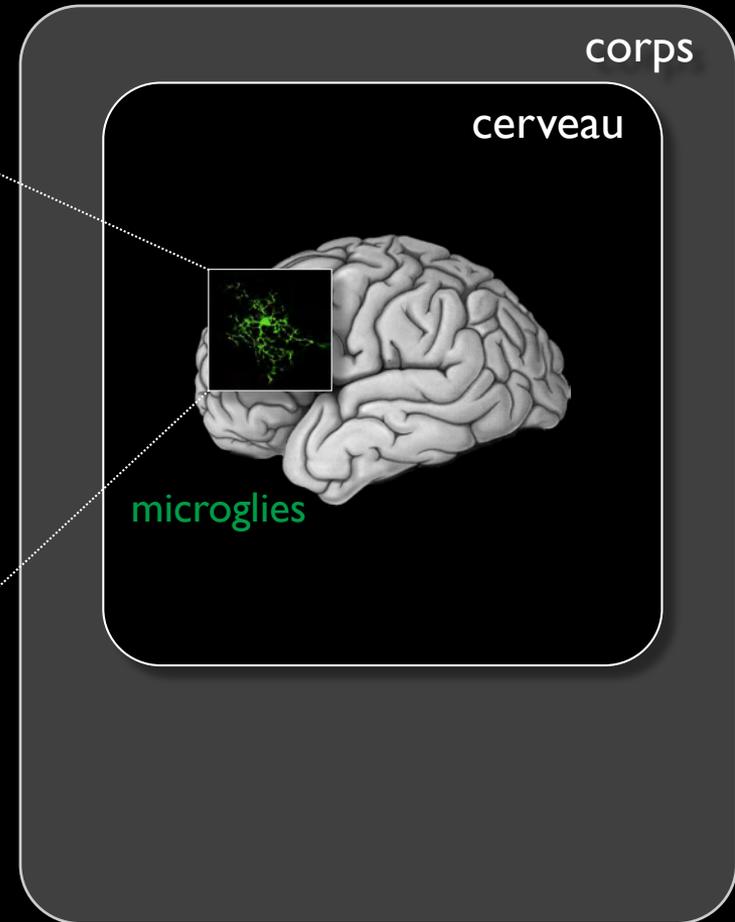
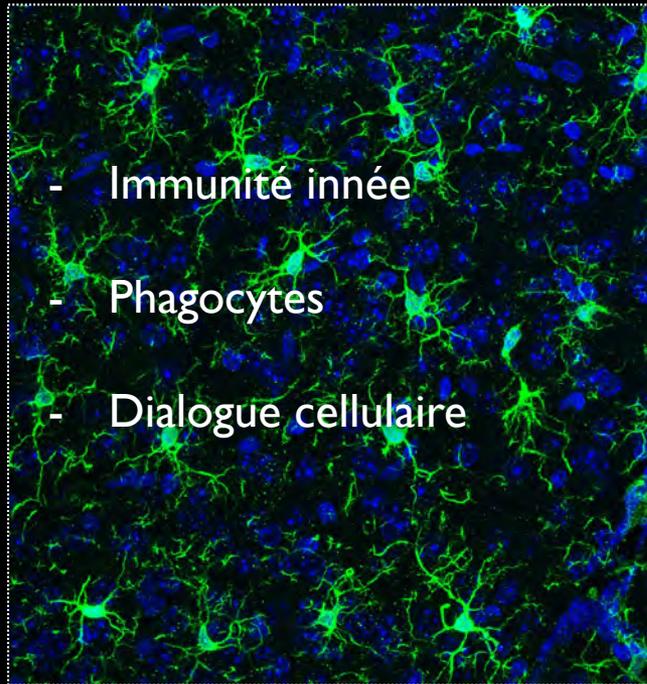
# Un cadre conceptuel qui a évolué



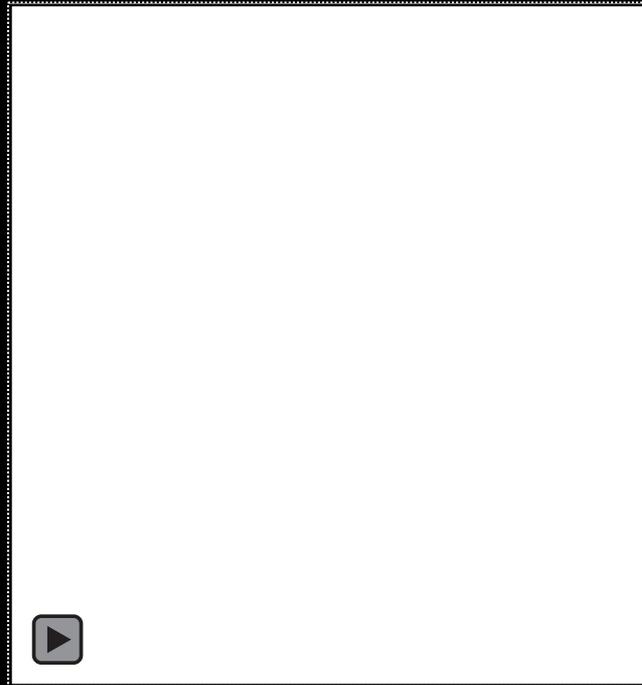
# L'influence du système immunitaire « non-résident »



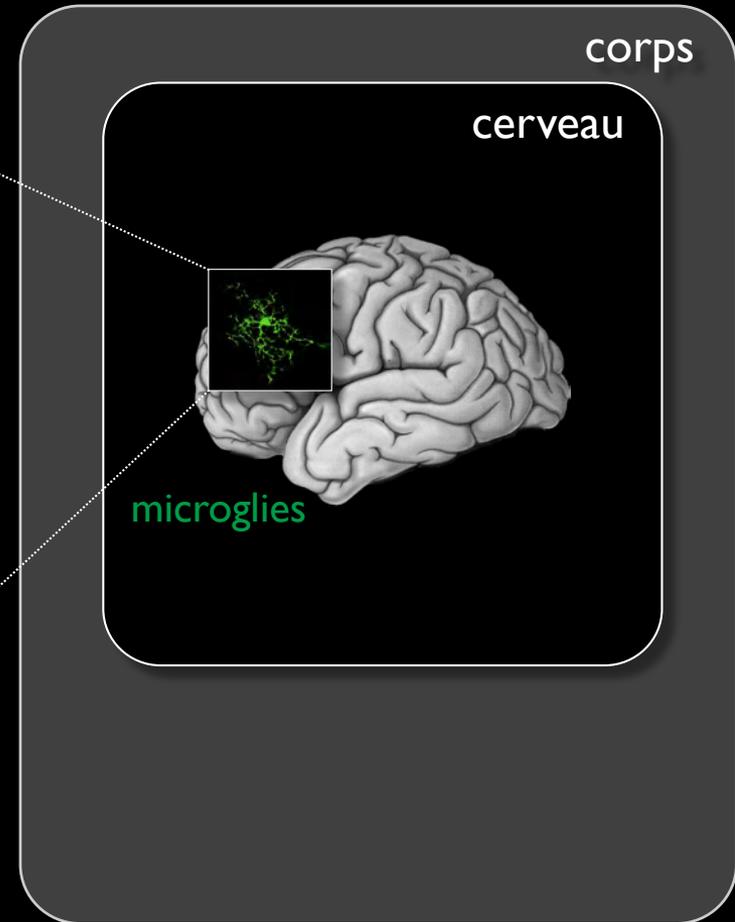
# Les microglies, cellules immunitaires résidentes



# Les microglies participent à la physiologie cérébrale

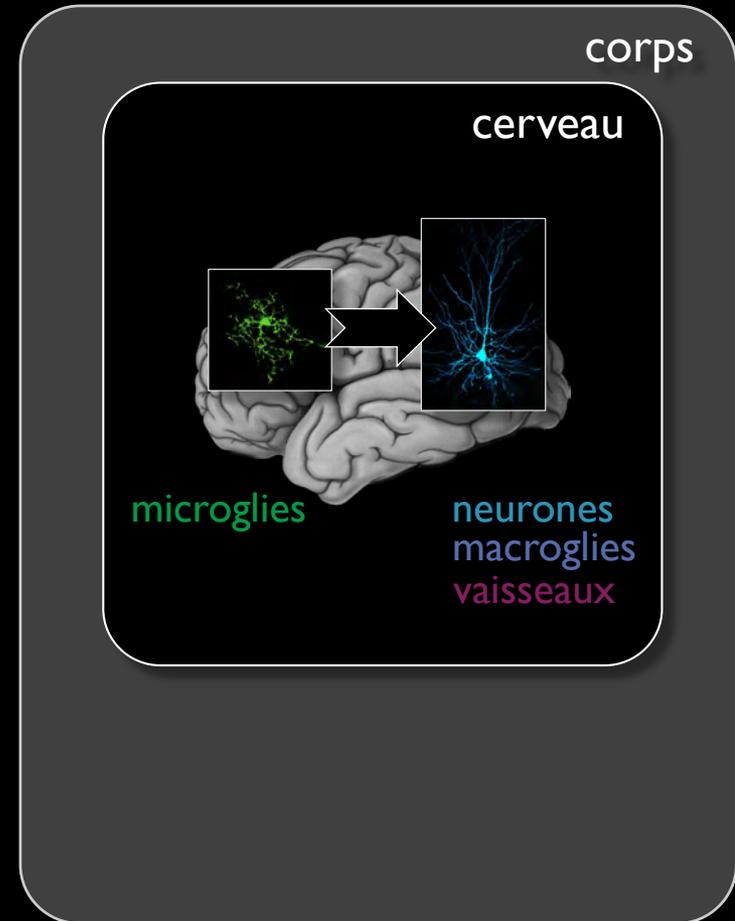


Nimmerjham et al., Science, 2005  
Davalos et al., Nat Neurosci, 2005



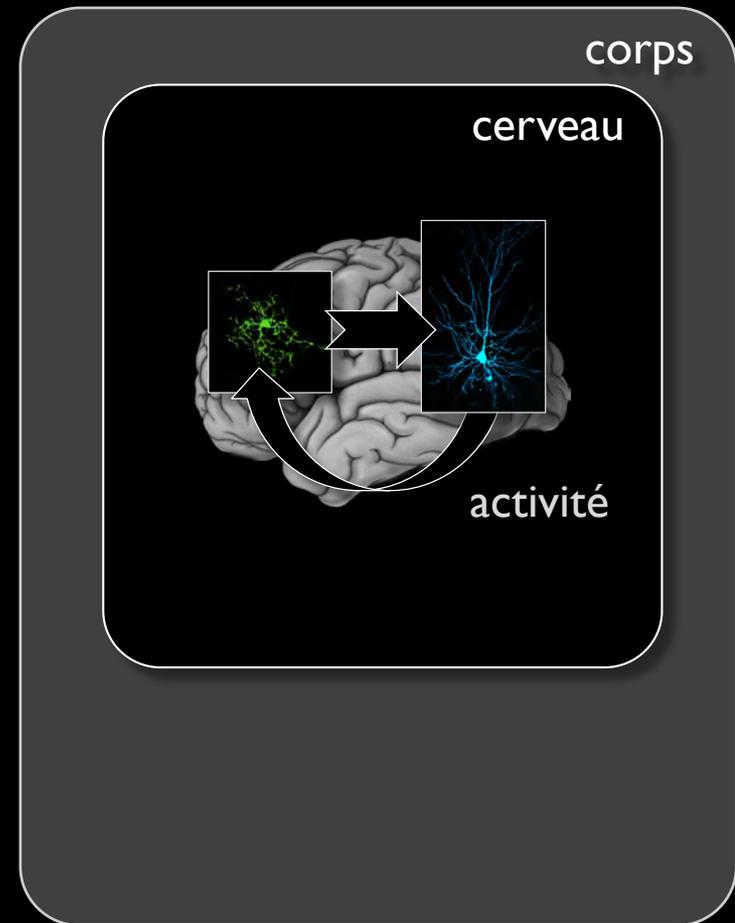
# Les microglies participent à la physiologie cérébrale

- Survie / mort cellulaire
- Synapses / Excitabilité
- Myélinisation
- ...



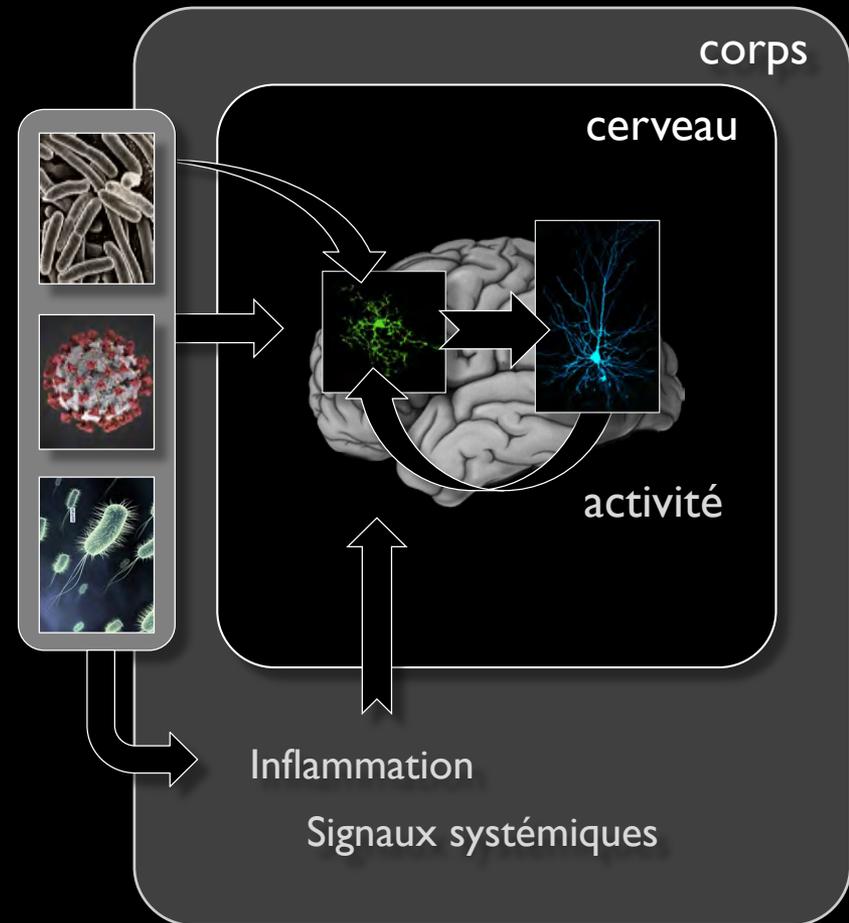
Marin-Teva et al., Neuron, 2004; Tremblay et al., PloS Biol, 2010; Paolicelli et al., Science, 2011; Schafer et al., Neuron, 2012; Pascual et al., PNAS, 2012; Li et al., Dev Cell, 2012; Sierra et al., Cell Stem Cell, 2013; Parkhurst et al., Cell, 2013; Ueno et al., Nat Neuro, 2013; Zhan et al., Nat Neuro, 2014; Miyamoto et al., Nat Comm, 2016; Hagemayer et al., Acta Neuro, 2017; Włodarczyk et al., EMBO J, 2017; Weinhard et al., Nat Comm, 2018; Vainchtein et al., Science, 2018; Gunner et al., Nat Neuro, 2019; VanRayzin et al., Neuron, 2019; Cserep et al., Science 2020; Badimon et al., Nature 2020; Nguyen et al., Cell, 2020; Merlini et al., Nat Neuro, 2021

# Les microglies sont sensibles à leur environnement



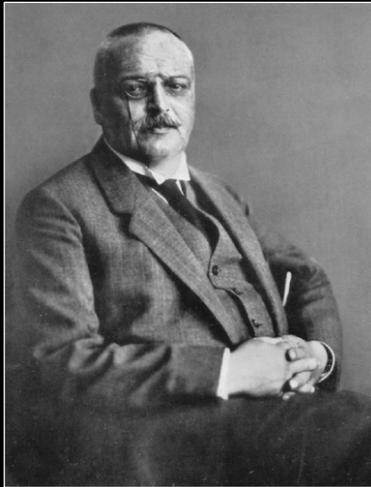
Umpierre et al., eLife, 2020; Badimon et al., Nature, 2020; Cserep et al., Science, 2020; Eyo et al., J Neurosci, 2014; Dissing-Olesen et al., J Neuro, 2014; Hickmann et al., Nat Neuro, 2013; Krabbe et al., Brain Behav Imm, 2012; Li et al., Dev Cell, 2012; Wake et al., J Neuro, 2009; Haynes et al., Nat Neuro, 2006; Färber and Kettenmann, Glia, 2006; Davalos et al., Nat Neuro, 2005

# Les microglies sont sensibles à leur environnement

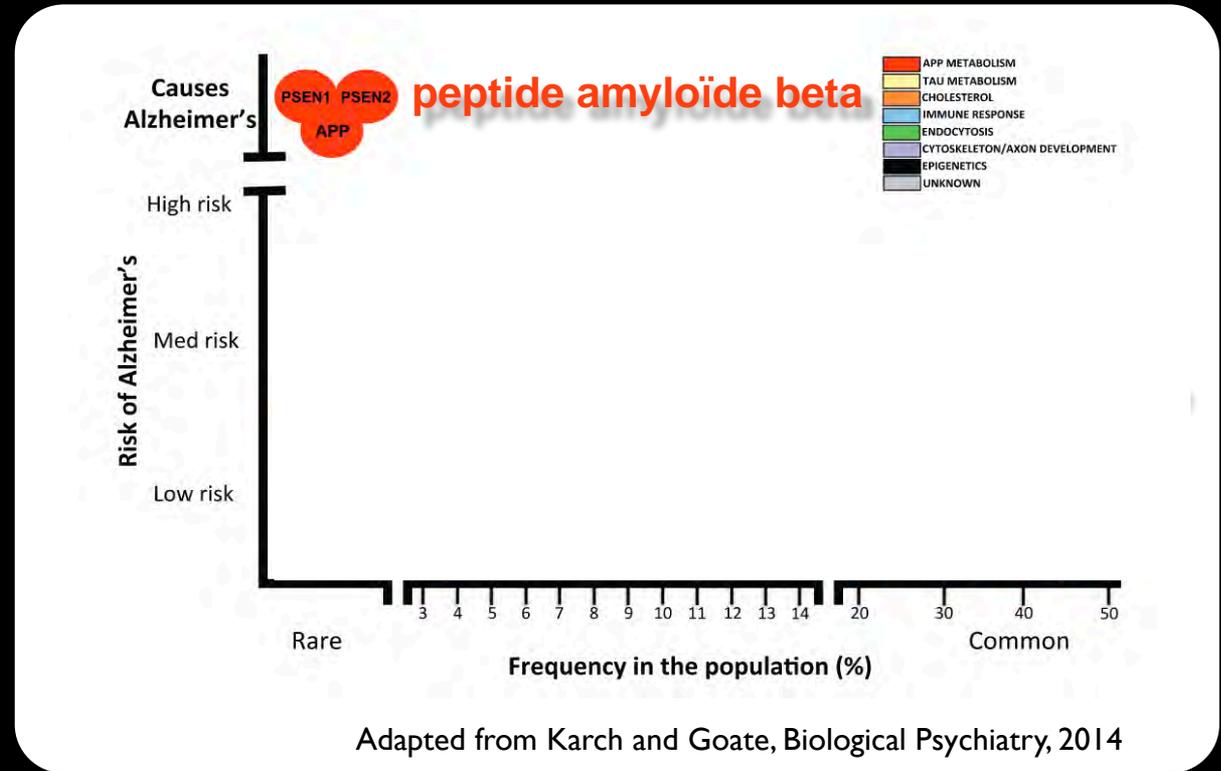


Matcovitch-Natan et al., Science, 2016; Gosselin et al., Cell, 2014; Lavin et al., Cell, 2014; Thion et al., Cell, 2018; Hanamsagar et al., Glia, 2017; Villa et al., Cell Reports, 2018; Guneykaya et al., Cell Reports, 2018; Erny et al., Nat Neuro, 2015; Li & Barres, Nat Rev Immunol, 2018; Rothhammer et al., Nature, 2018; Thion et al., Science, 2018

# Contribution des microglies à la neurodégénérescence



Alois Alzheimer  
(1864-1915)



Disease-Associated Microglia (DAM)

## Alumni

Franck Bielle  
Caroline Mailhes  
Marie Deck  
Paola Squarzoni  
Cristina de Frutos  
Guillaume Oller  
Andrea Tinterri  
Pauline Grisel  
Alex Sinclair-Wilson  
Seiki Achiedo



Cécile  
Bridlance



Akindé  
Lawrence



Nicolas  
Olivé



Hugues  
Cartonnet



Ioana  
Genescu



Alice  
Canzi



Jonathan  
Pégon



Maryama  
Keita



Ludmilla  
Lokmane



Morgane  
Thion

## Collaborateurs

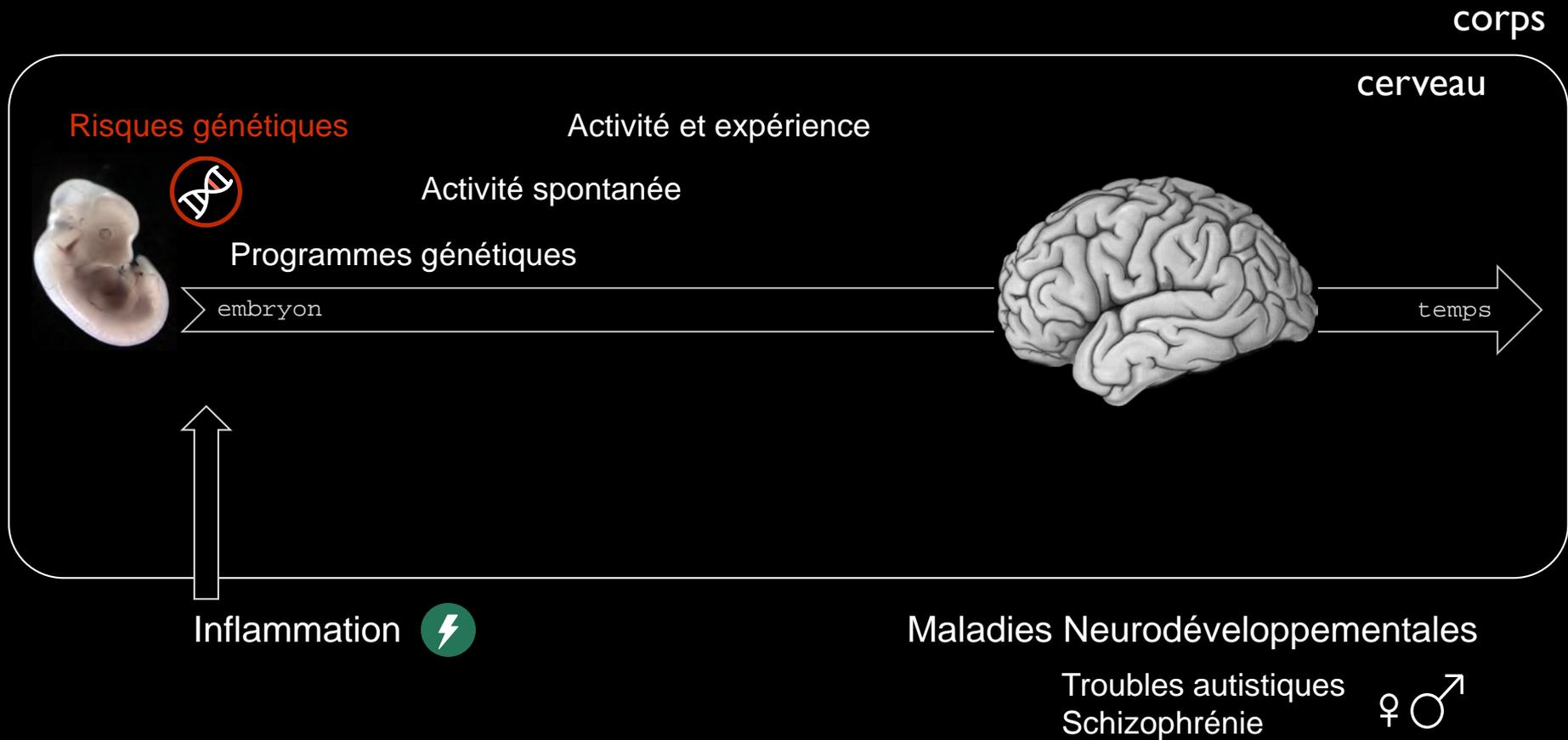
Florent Ginhoux, SgN, Singapour  
Etienne Audinat, IGF, Montpellier  
Isabelle Ferezou, Neuropsy, Saclay  
Sven Pettersonn, KI, Stockholm  
Stéphane Dieudonné, IBENS, Paris  
Benjamin Mathieu, IBENS, Paris  
Mélanie Greter, Zurich, Suisse  
Evelyne Bloch-Gallego, Cochin, Paris  
Denis Thieffry, IBENS, Paris

Alessandra Pierani, IPNP/Imagine, Paris  
Maria-Cecilia Angulo, IPNP, Paris  
Vincent Studer, IINS, Bordeaux  
Alain Bessis, IBENS, Paris  
Clément Léna, IBENS, Paris  
Daniela Popa, IBENS, Paris  
Marco Diana, IBPS, Paris  
Frédéric Gambino, Bordeaux  
Guillermina Lopez-Bendito, Alicante

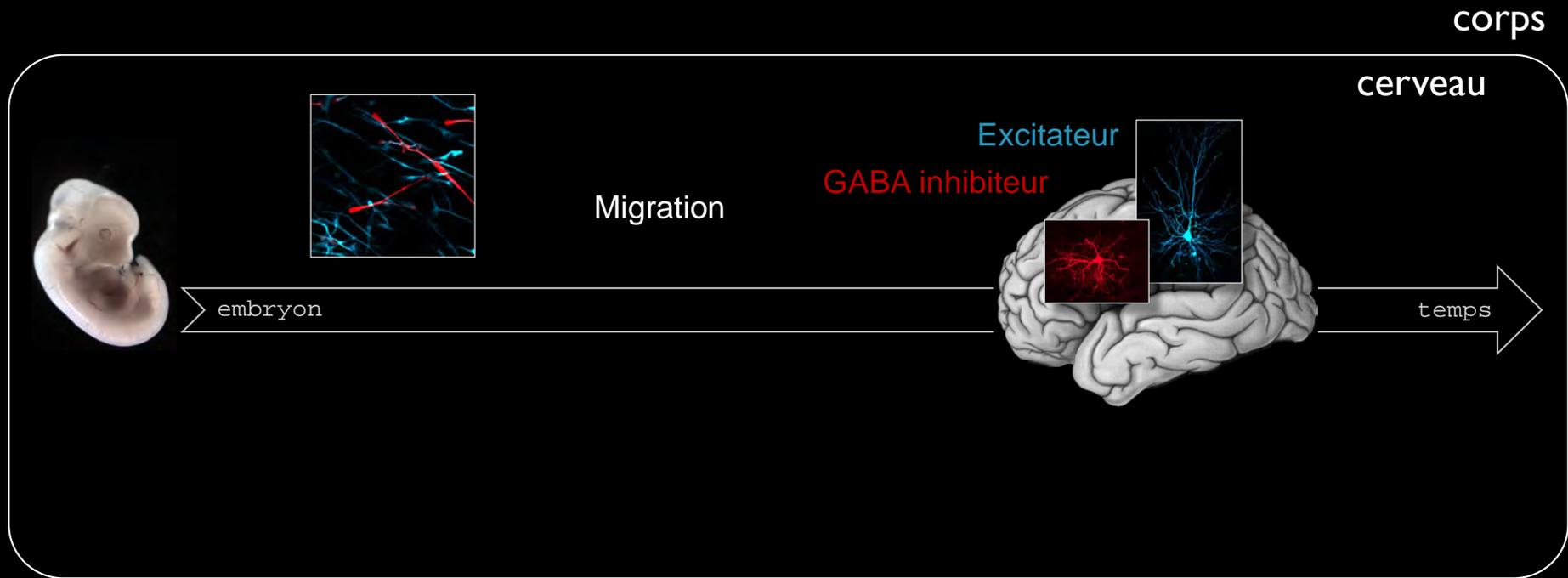
Imagerie  
Animalerie  
Génomique



# Le développement des circuits cérébraux



# La chorégraphie du développement cérébral

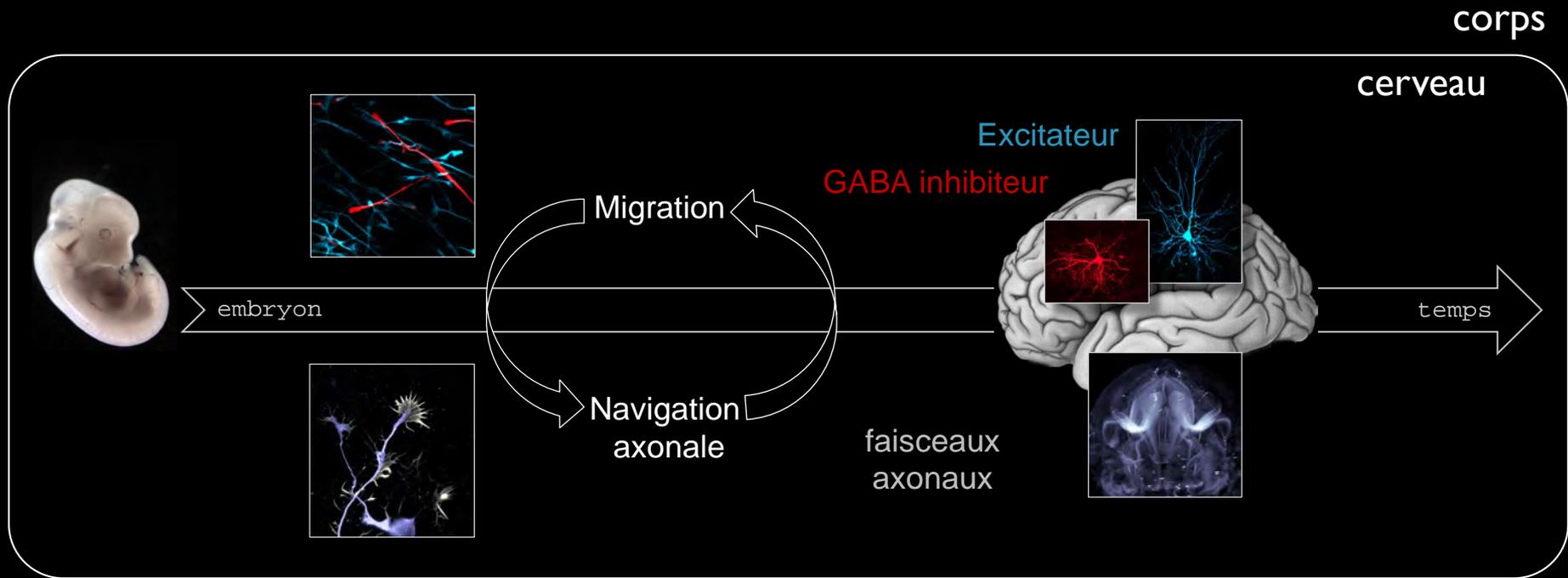


Maladies Neurodéveloppementales

Troubles autistiques  
Schizophrénie



# La chorégraphie du développement cérébral



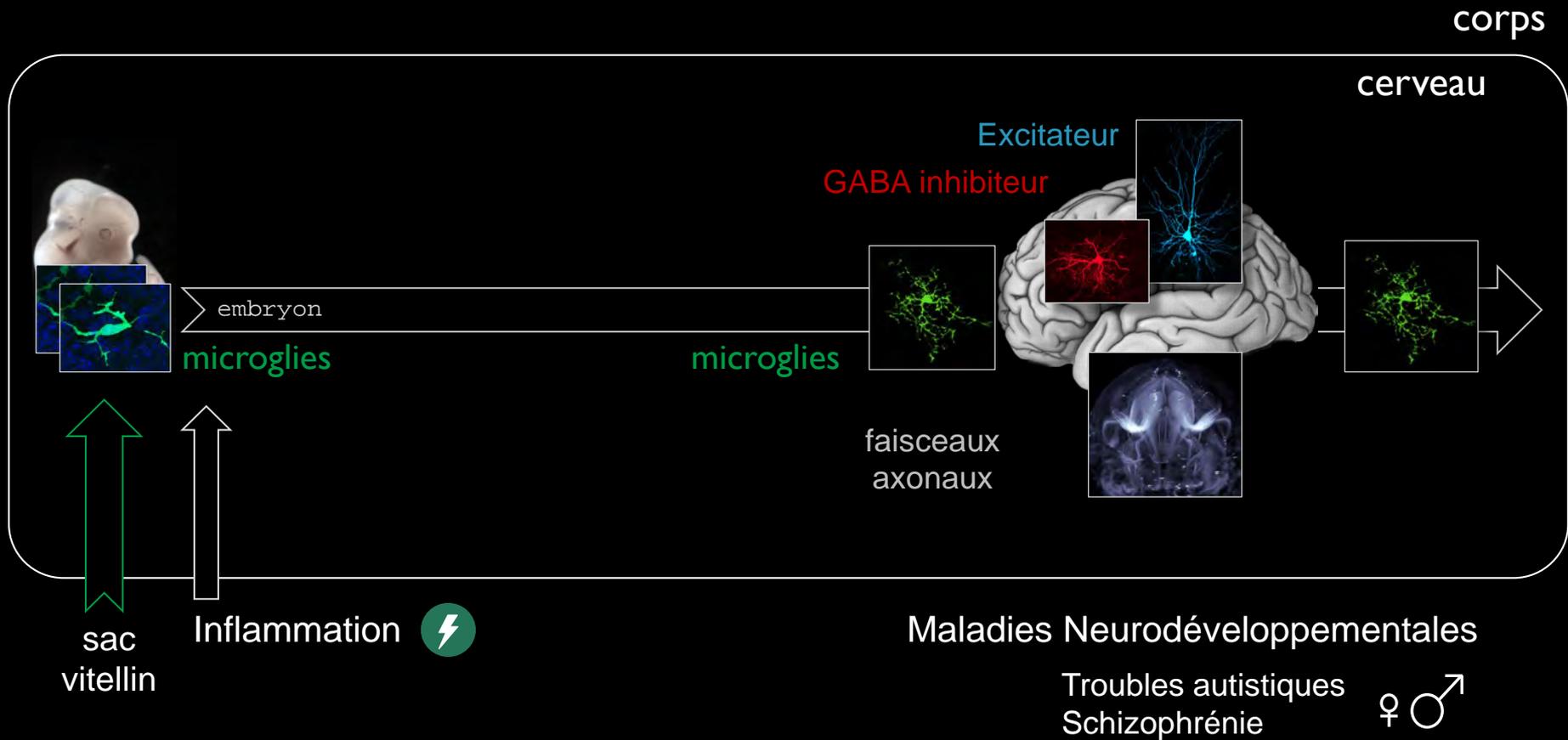
## Maladies Neurodéveloppementales

Troubles autistiques ♀♂  
Schizophrénie

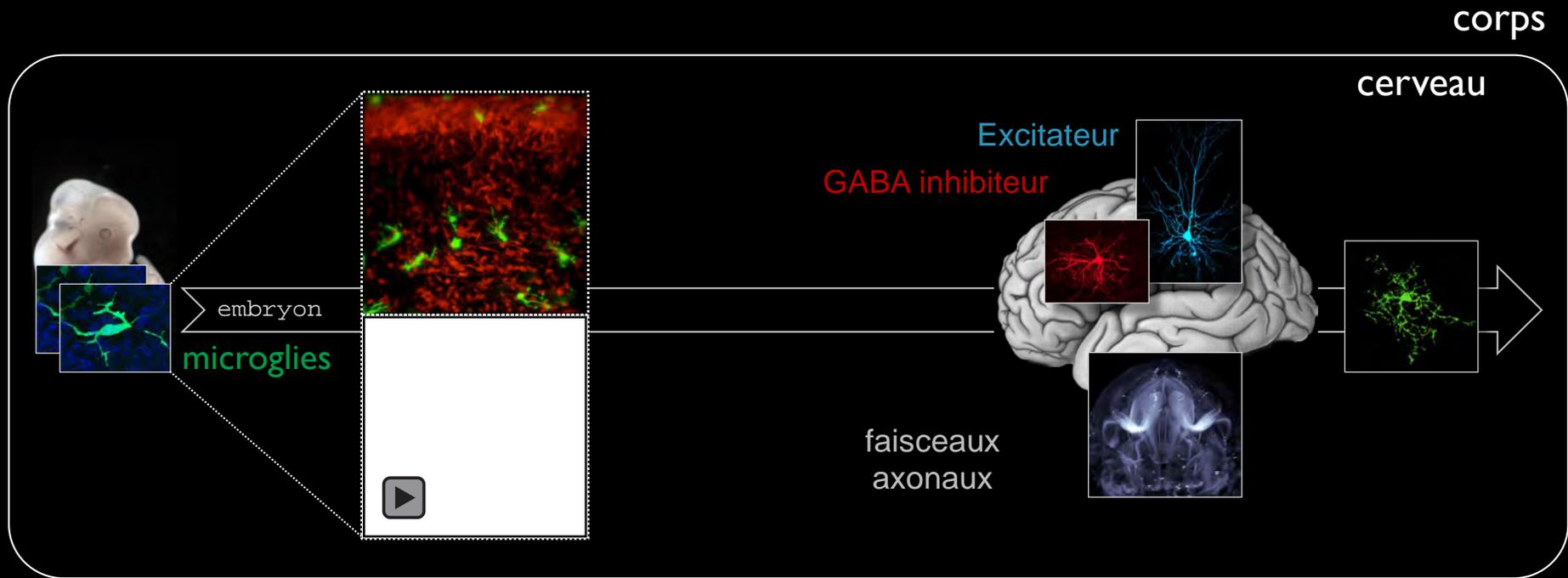
Genescu et al., in prep  
Sinclair-Wilson et al. Lokmane, in prep  
Riva\*, Genescu\*, Habermascher\* et al., eLife, 2019  
Tinterri et al., Nature Comm, 2018  
De Frutos et al., Neuron, 2016

Lokmane et al., Current Biology, 2013  
Deck et al., Neuron, 2013  
Bielle et al., Current Biology, 2011  
Bielle et al., Neuron, 2011  
Lopez-Bendito\*, Cautinat\* et al., Cell, 2006

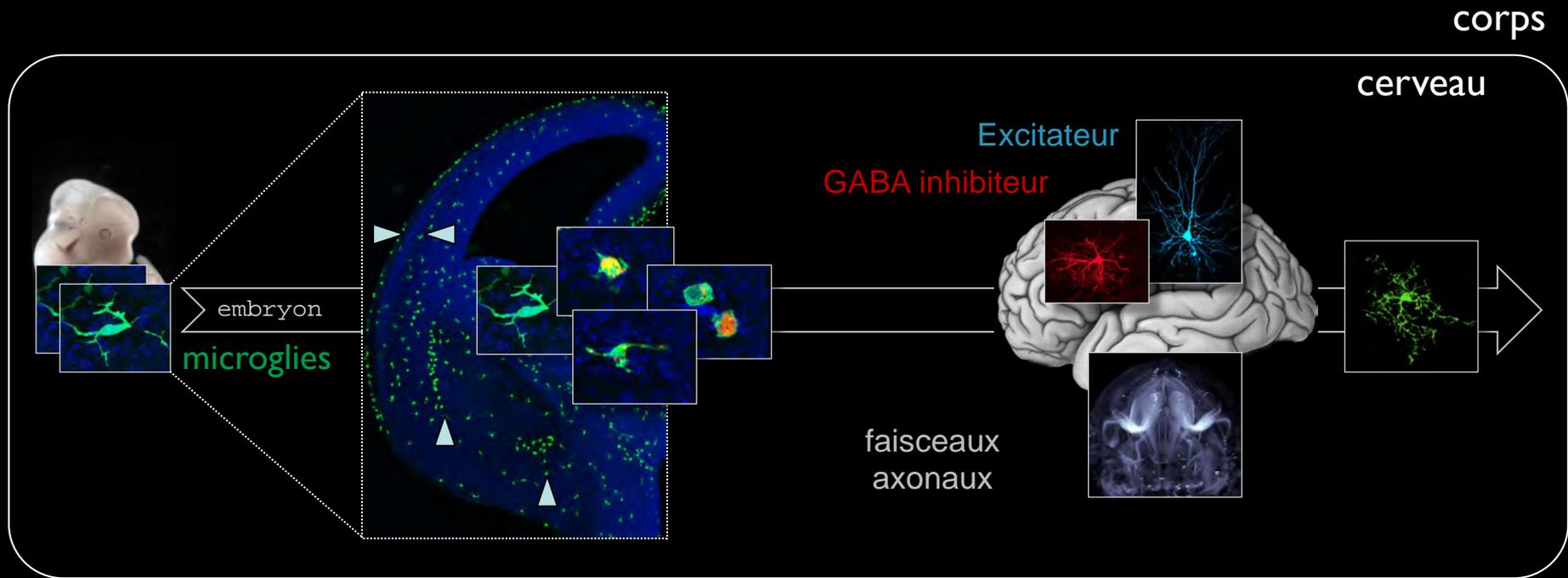
# Les microglies sont des migrantes



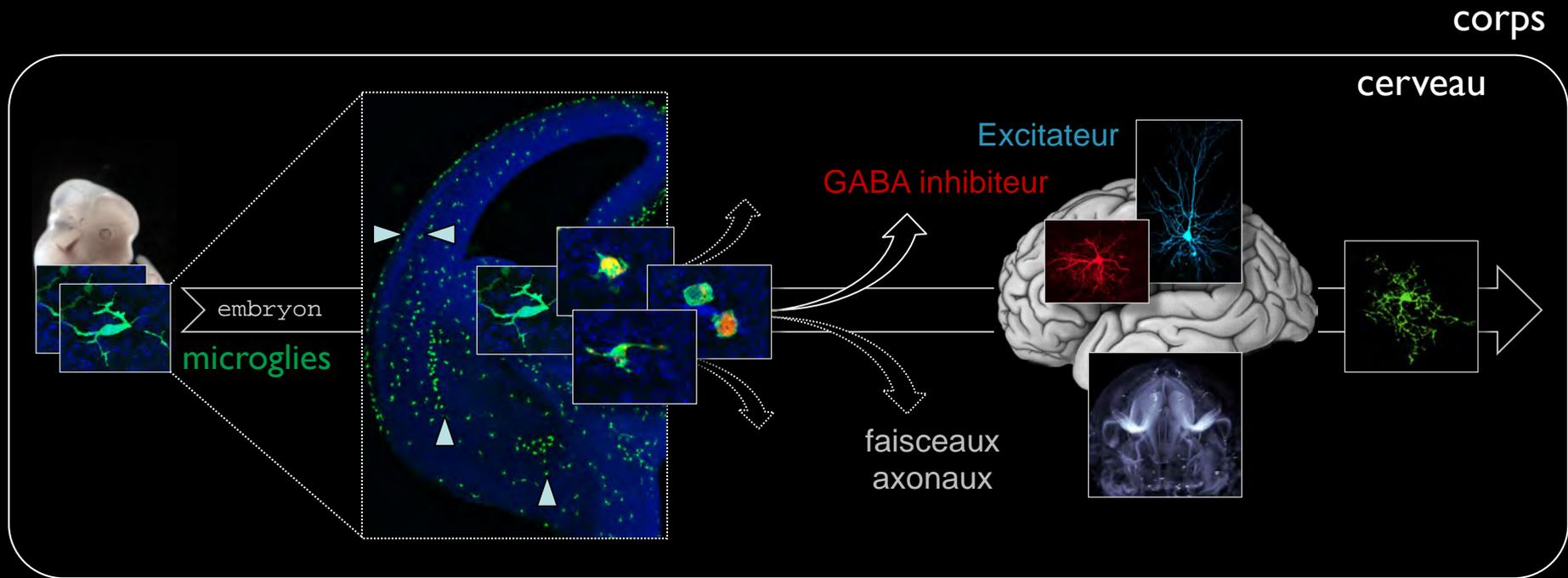
# Les microglies ont des particularités développementales



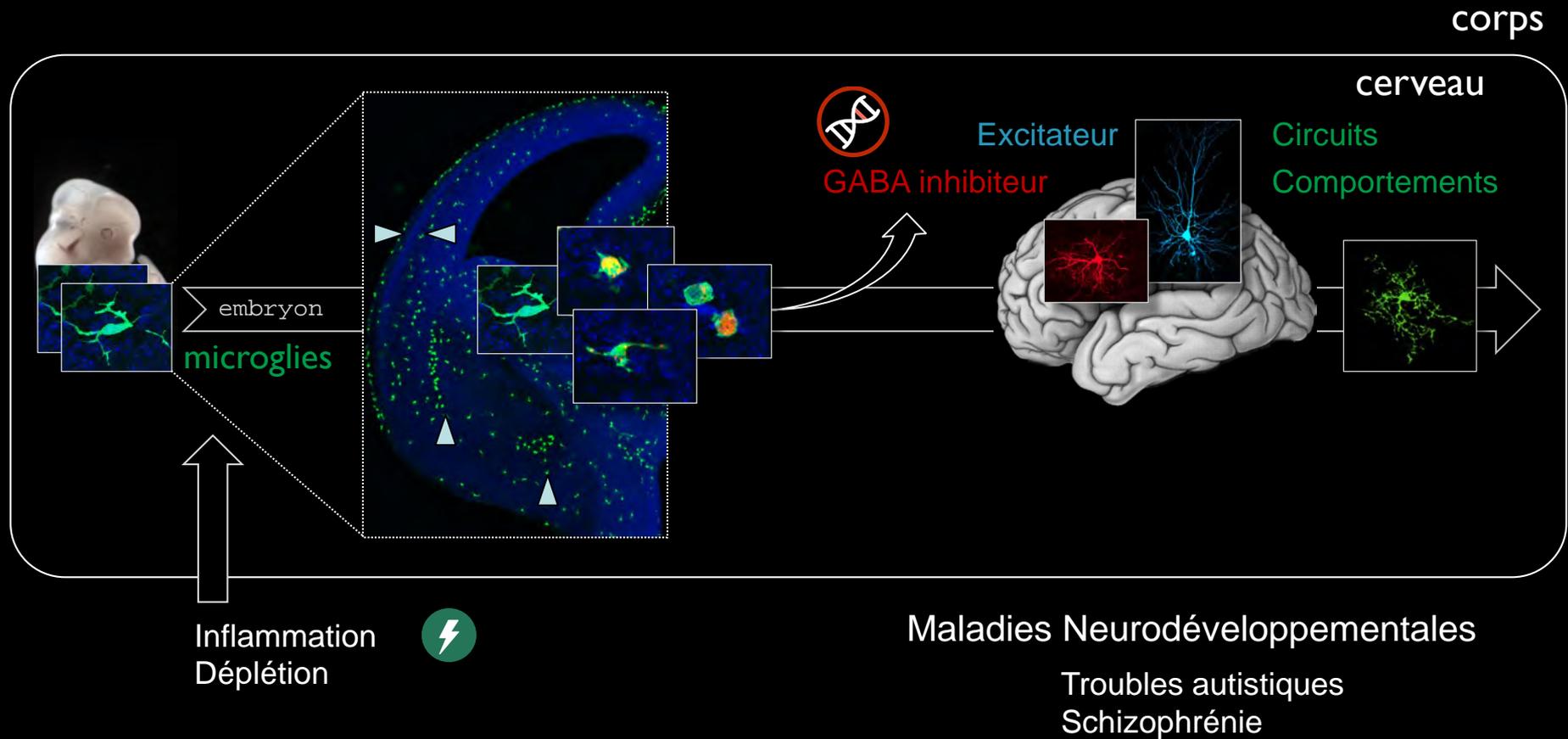
# Les microglies ont des particularités développementales



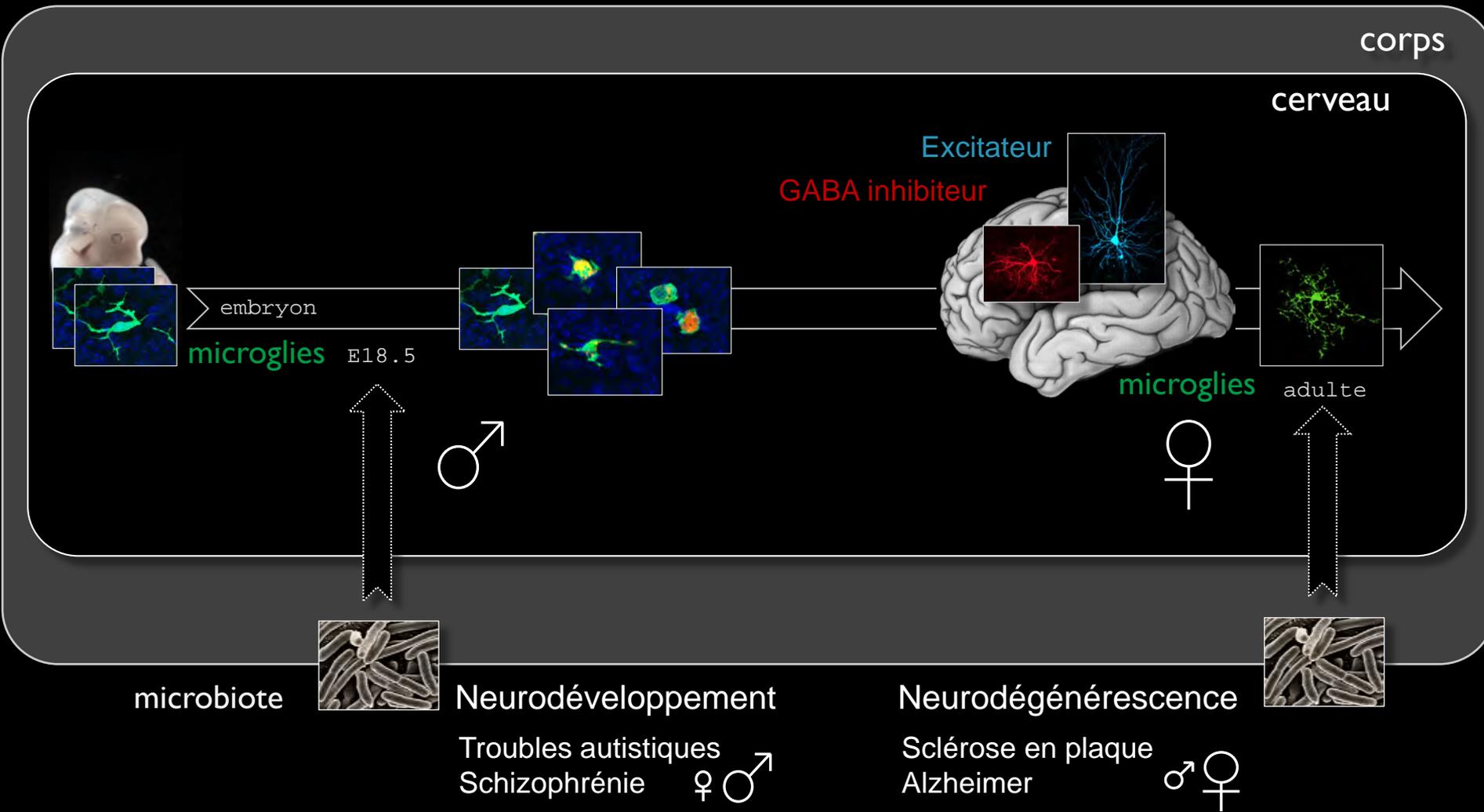
# Les microglies ont des fonctions développementales



# Rôle précoce dans le développement des circuits inhibiteurs



# Microbiote, dimorphisme sexuel et microglies



# Vers une vision intégrée

