

Le système immunitaire intestinal : arbitre du dialogue entre l'hôte et son microbiote

nadine.cerf-bensussan@inserm.fr

Collège de France
Chaire de Microbiologie et Maladies Infectieuses
8 Janvier 2014



C.R. Woese

1928-2012

16S RNA: tool for phylogeny of prokaryotes

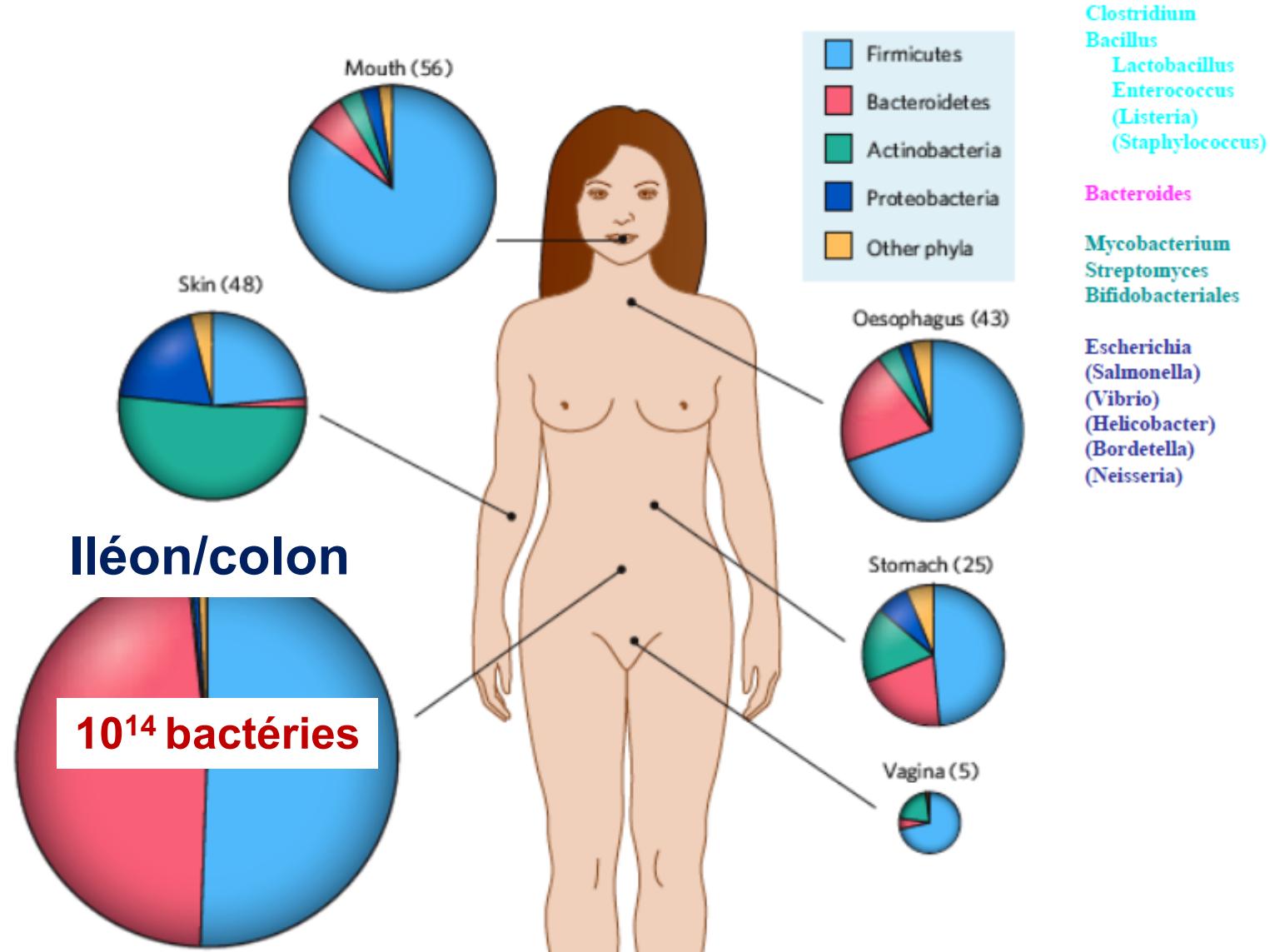
Woese, C. R.; G. E. Fox (1977)

"*Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms*". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74 (11): 5088–5090.

« The Microbial World—Biology's Sleeping Giant »

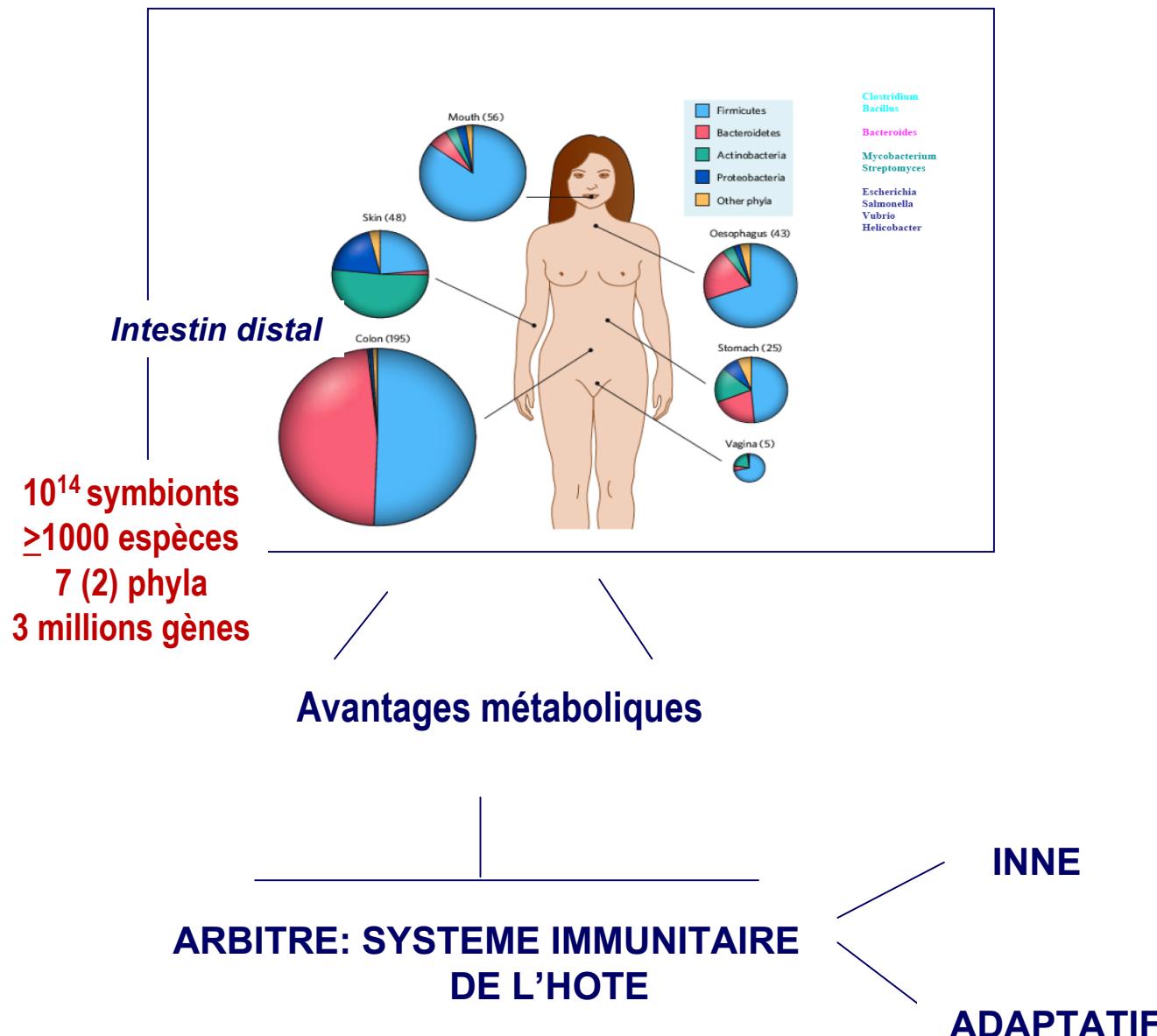
« The cellular biomass on this planet is predominantly microbial (24), and in numbers the earth's microbial population completely dwarfs that of multicellular organisms. It is the web of interactions among microorganisms that defines and supports the biosphere, the global ecosystem. »

L'HOMME ET SES COMMUNAUTES MICROBIENNES



Dethlefsen et al Nature 2007

QUEL COMPROMIS EVOLUTIF A PERMIS ET MAINTIENT DES INTERACTIONS MUTUALISTES ENTRE L'HOTE ET SON MICROBIOTE



SYSTEME IMMUNITAIRE ET MICROBIOTE



BARRIERE



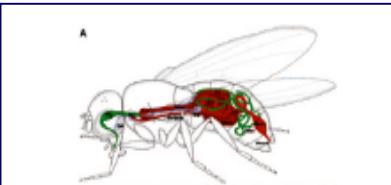
POUR CIRCONSCRIRE LE MICROBIOTE DANS
LA LUMIÈRE INTESTINALE



REGULATION



POUR LIMITER L'INFLAMMATION
DELETERE POUR CHAQUE PARTENAIRE

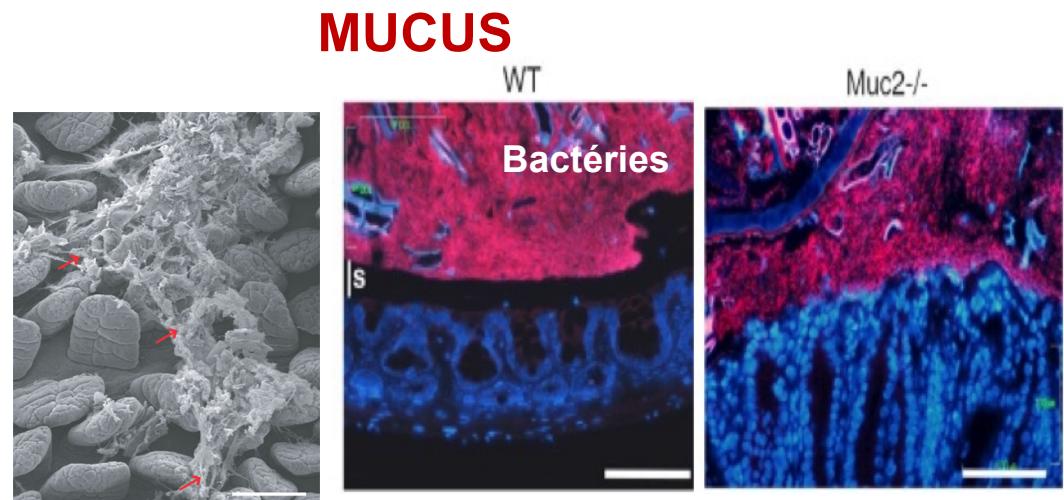


DEFENSES INNÉES

EPITHELIUM

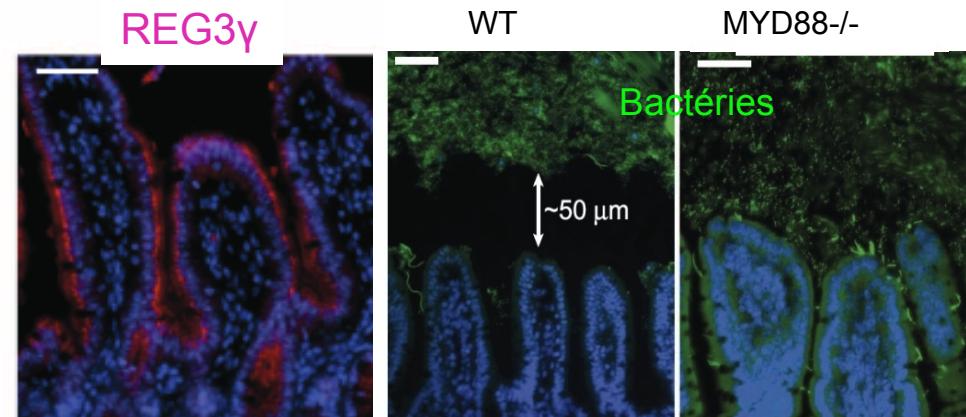


Barrière physique et chimique
régulée par les signaux microbiens
via des récepteurs Toll et NOD/NLR



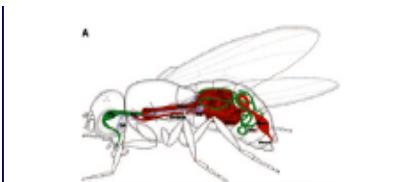
Johansson et al PNAS 2008

PEPTIDES MICROBICIDES



Vaishnava et al Science 2011

DEFENSES INNEES



EPITHELIUM



Barrière

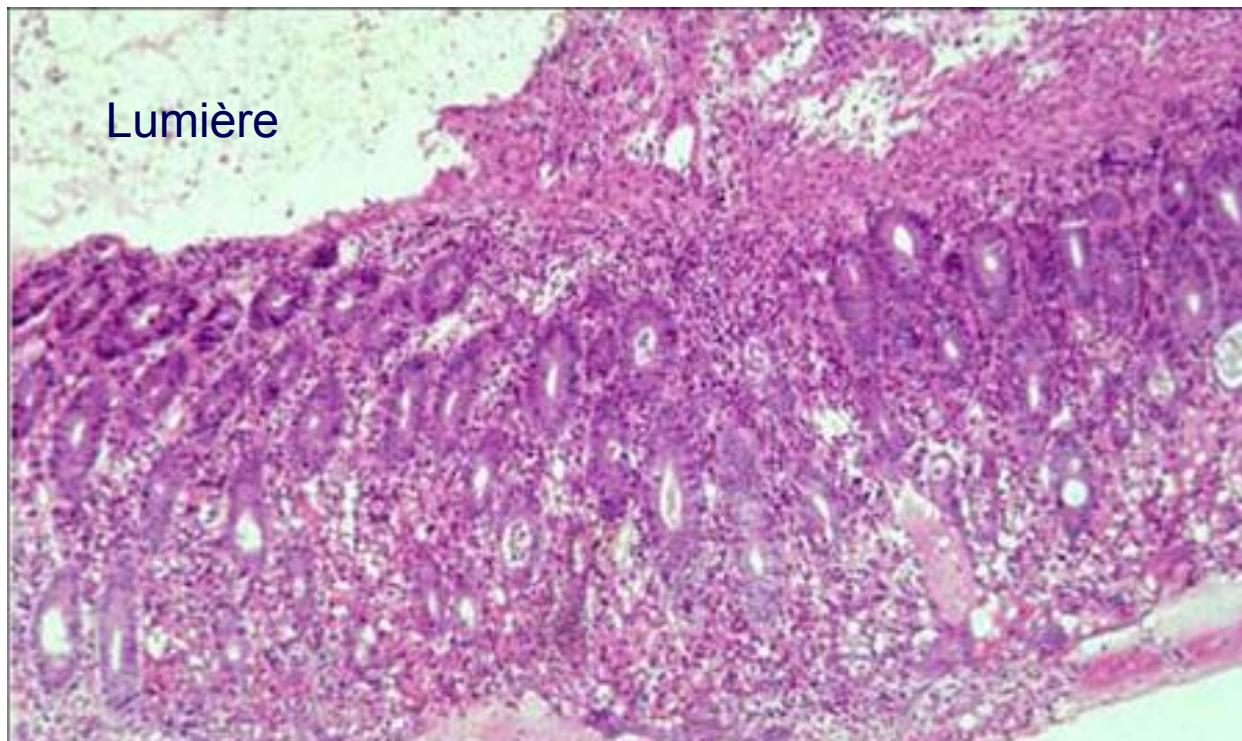


Phagocytes
Macrophages/polynucléaires

Recrutement de cellules
immunitaires mobiles

chimiokines

COLITE DESTRUCTIVE LORS D'UNE INFECTION PAR SHIGELLE



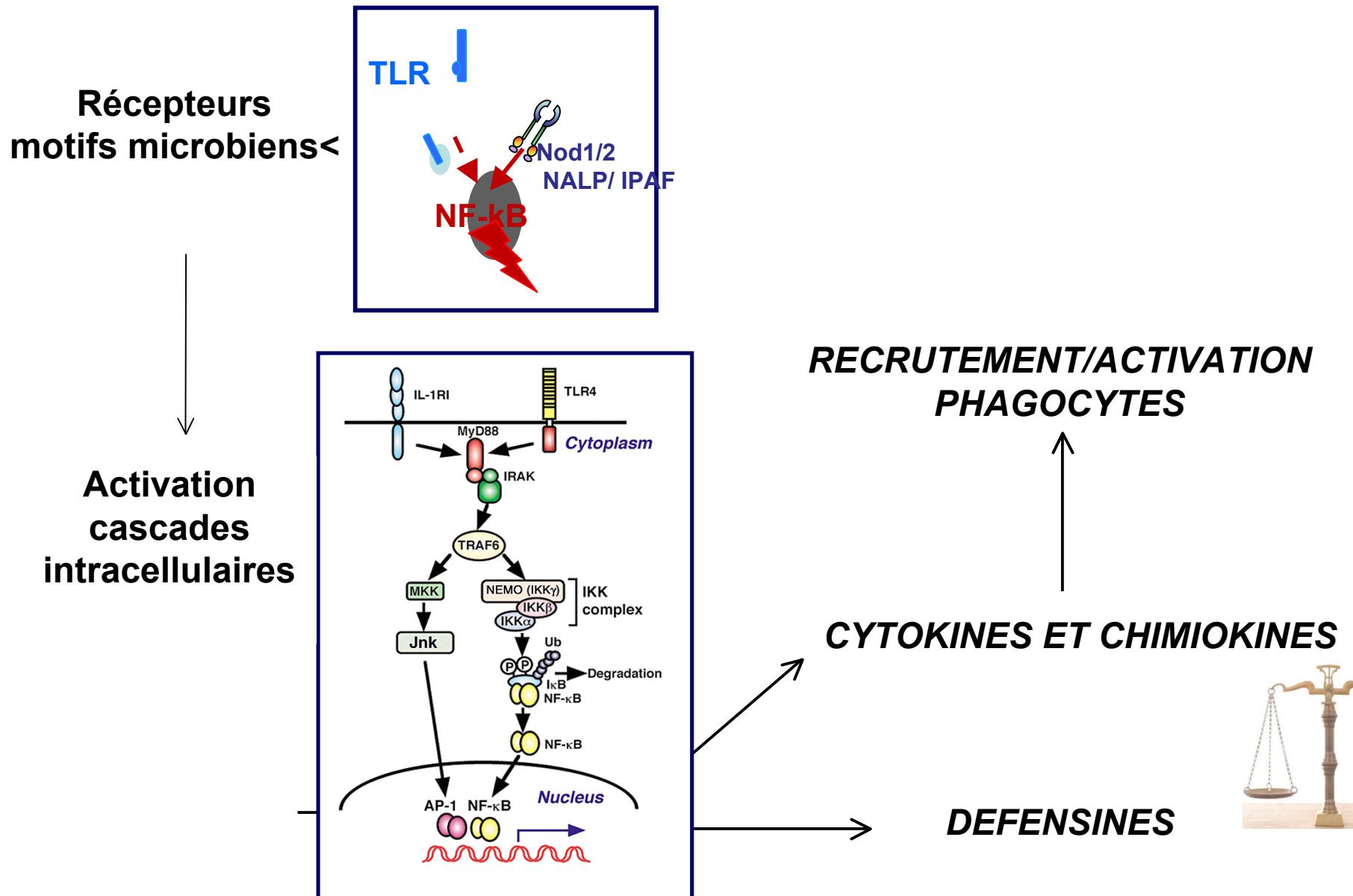
**Infiltration massive du colon par des polynucléaires
Coût>bénéfice?**

Salmonella enterica Serovar Typhimurium Exploits Inflammation to Compete with the Intestinal Microbiota

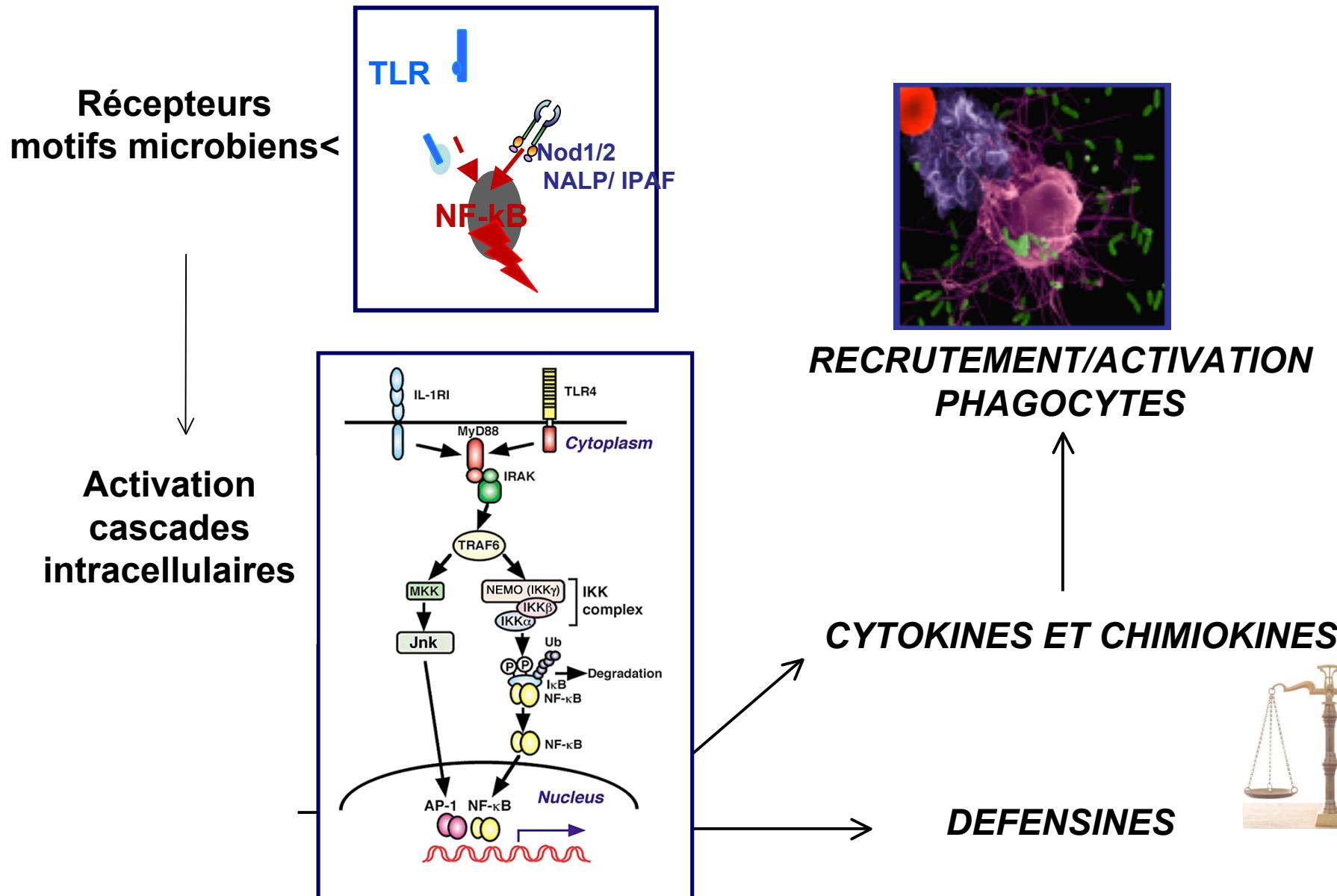
Bärbel Stecher¹, Riccardo Robbiani¹✉, Alan W. Walker²✉, Astrid M. Westendorf³, Manja Barthel¹, Marcus Kremer⁴, Samuel Chaffron⁵, Andrew J. Macpherson⁶, Jan Buer³, Julian Parkhill², Gordon Dougan², Christian von Mering⁵, Wolf-Dietrich Hardt^{1*}

1 Institute of Microbiology, Swiss Institute of Technology Zurich, Zurich, Switzerland, **2** Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, United Kingdom, **3** Department of Mucosal Immunity, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany, **4** Technical University Munich, Munich, Germany, **5** Bioinformatics Group, Institute of Molecular Biology, University of Zurich, Zurich, Switzerland, **6** Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

IMMUNITE INNÉE : REGULATION

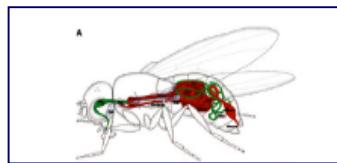


IMMUNITE INNÉE : REGULATION



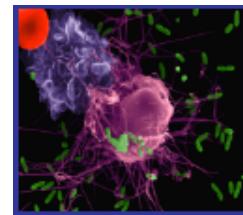
Immunité innée

Rapide mais peu spécifique
et sans mémoire



Epithélium

Phagocytes



Macrophages
Polynucléaires

Cellules dendritiques

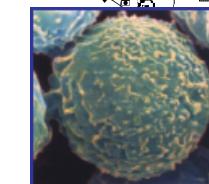
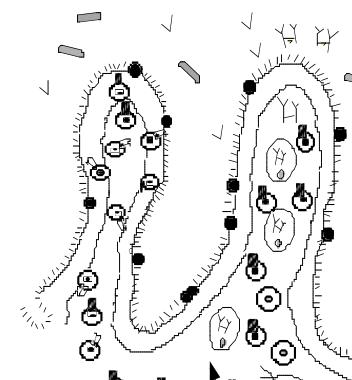
Cellules lymphoïdes innées

Immunité adaptative

Spécificité, mémoire, régulation



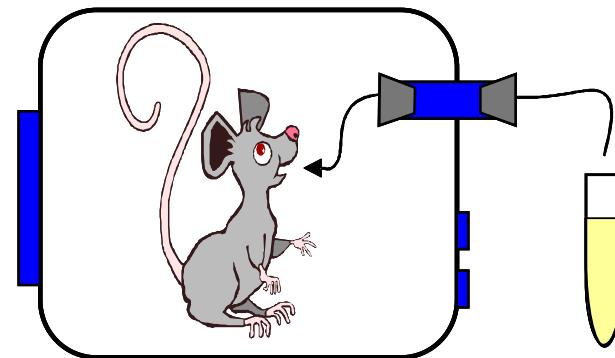
10^{10} ? lymphocytes T et B
/m intestin



IMMUNITE ADAPTATIVE ET INTESTIN



OUTIL: SOURIS AXENIQUES ET GNOTOXENIQUES
*nées et élevées en conditions stériles
colonisées par des bactéries/flores sélectionnées*

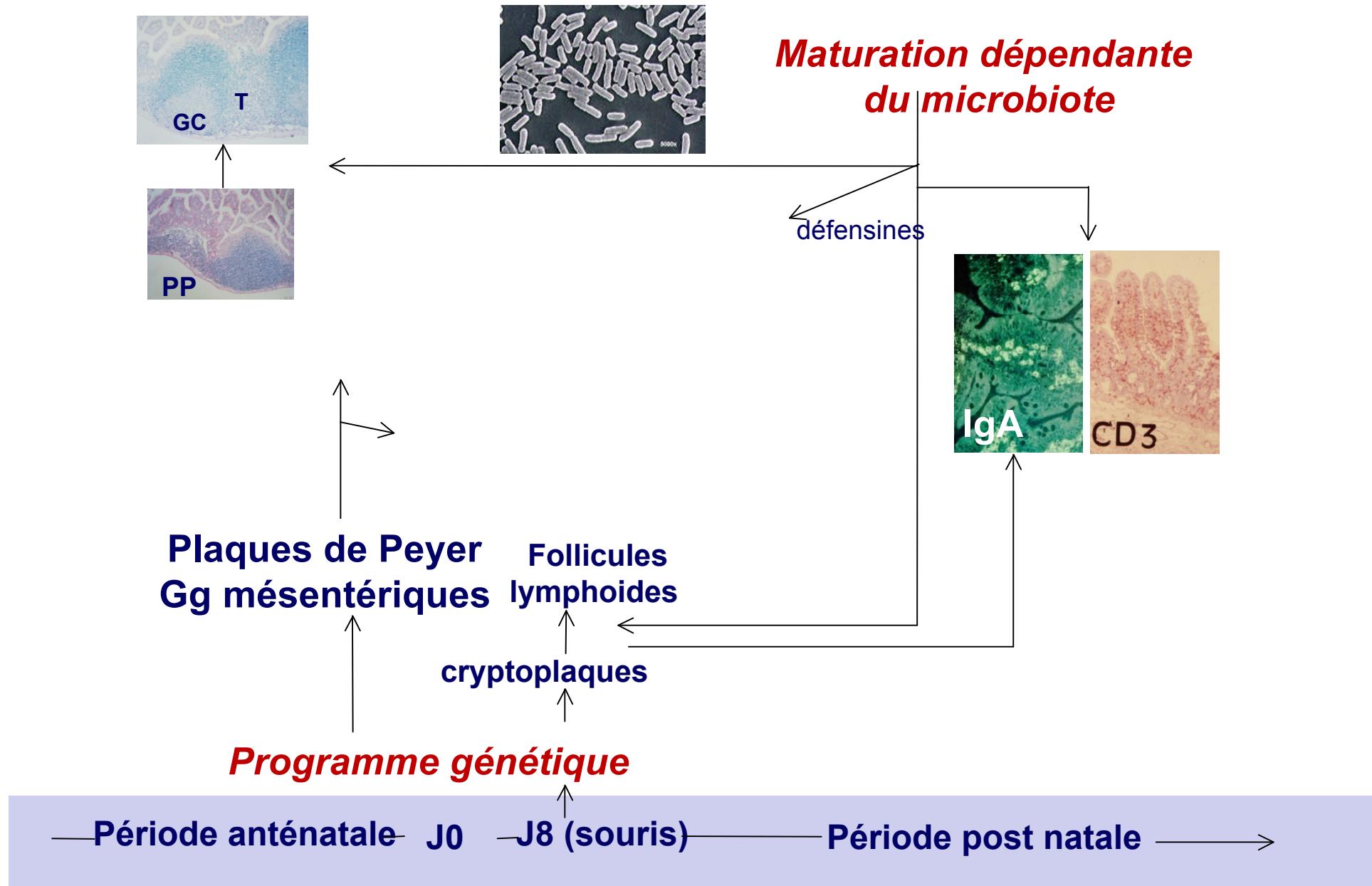


Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals
to their commensal intestinal microbiota

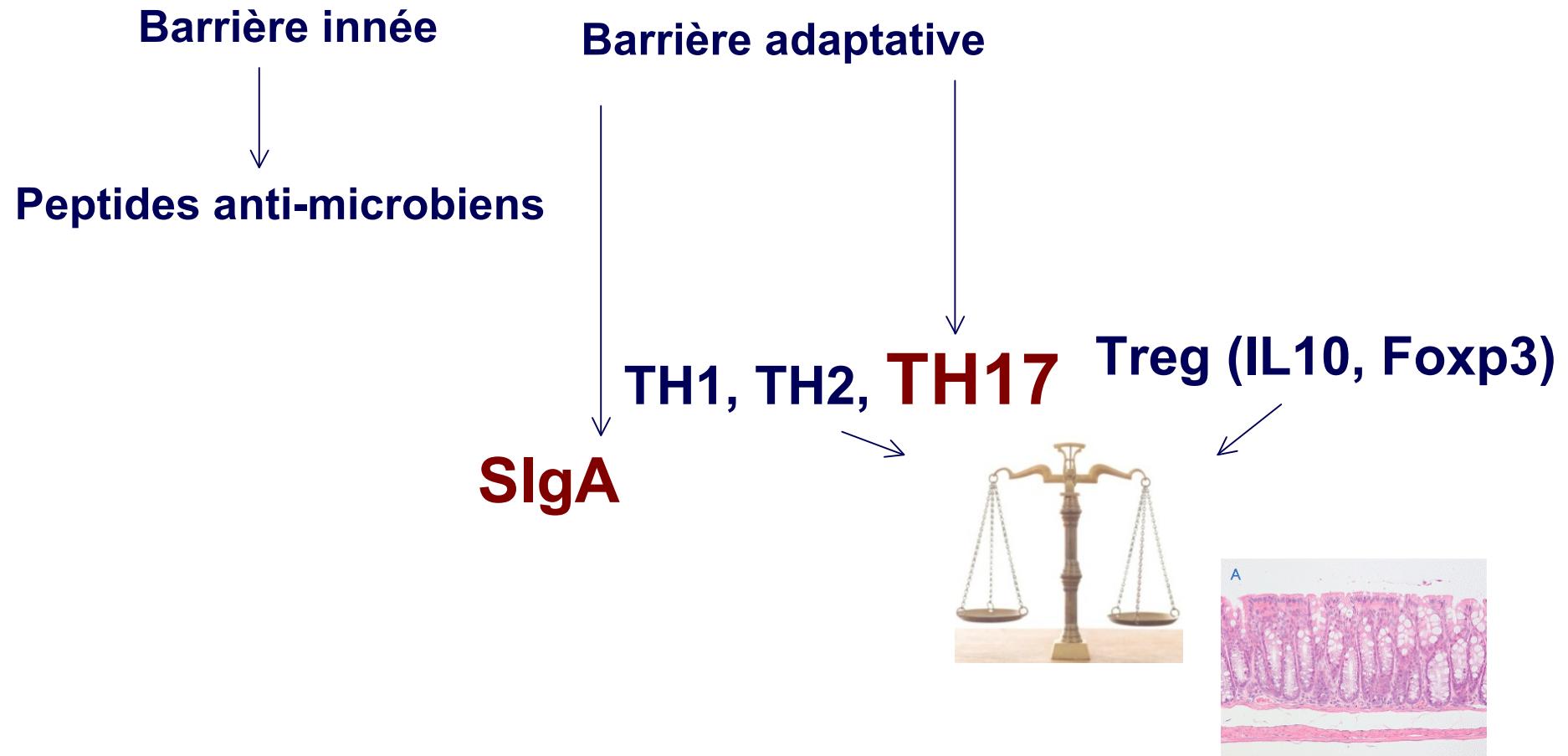
Karen Smith, Kathy D. McCoy –, Andre w J. Macpherson

Seminars in Immunology 19 (2007) 59–69

Développement de la barrière immunitaire intestinale



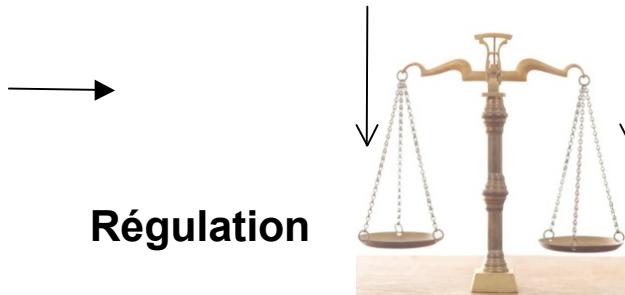
La colonisation de souris par une flore murine induit un large éventail de réponses immunes qui s'équilibrent et maintiennent l'homéostasie intestinale



Gaboriau-Routhiau et al *Immunity* 2009

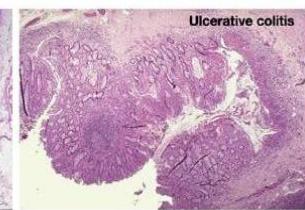
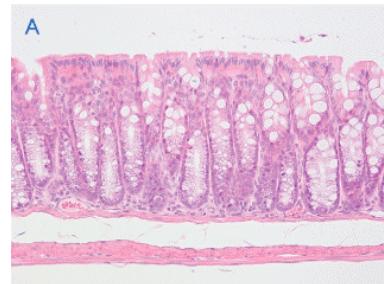
LA COMPOSITION DU MICROBIOTE PEUT-ELLER INFLUER SUR LA MATURATION DES RÉPONSES IMMUNITAIRES ADAPTATIVES ?

Bactéries ?



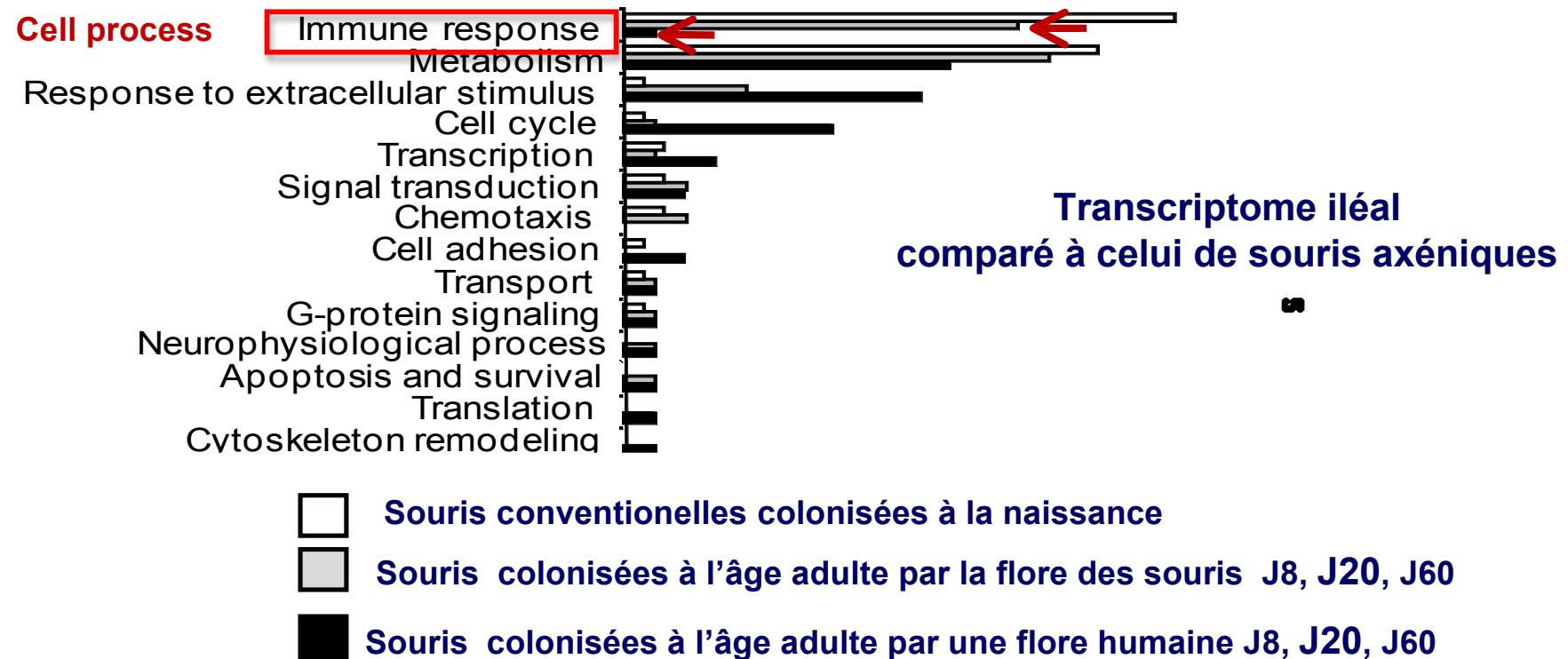
Régulation

Inflammation



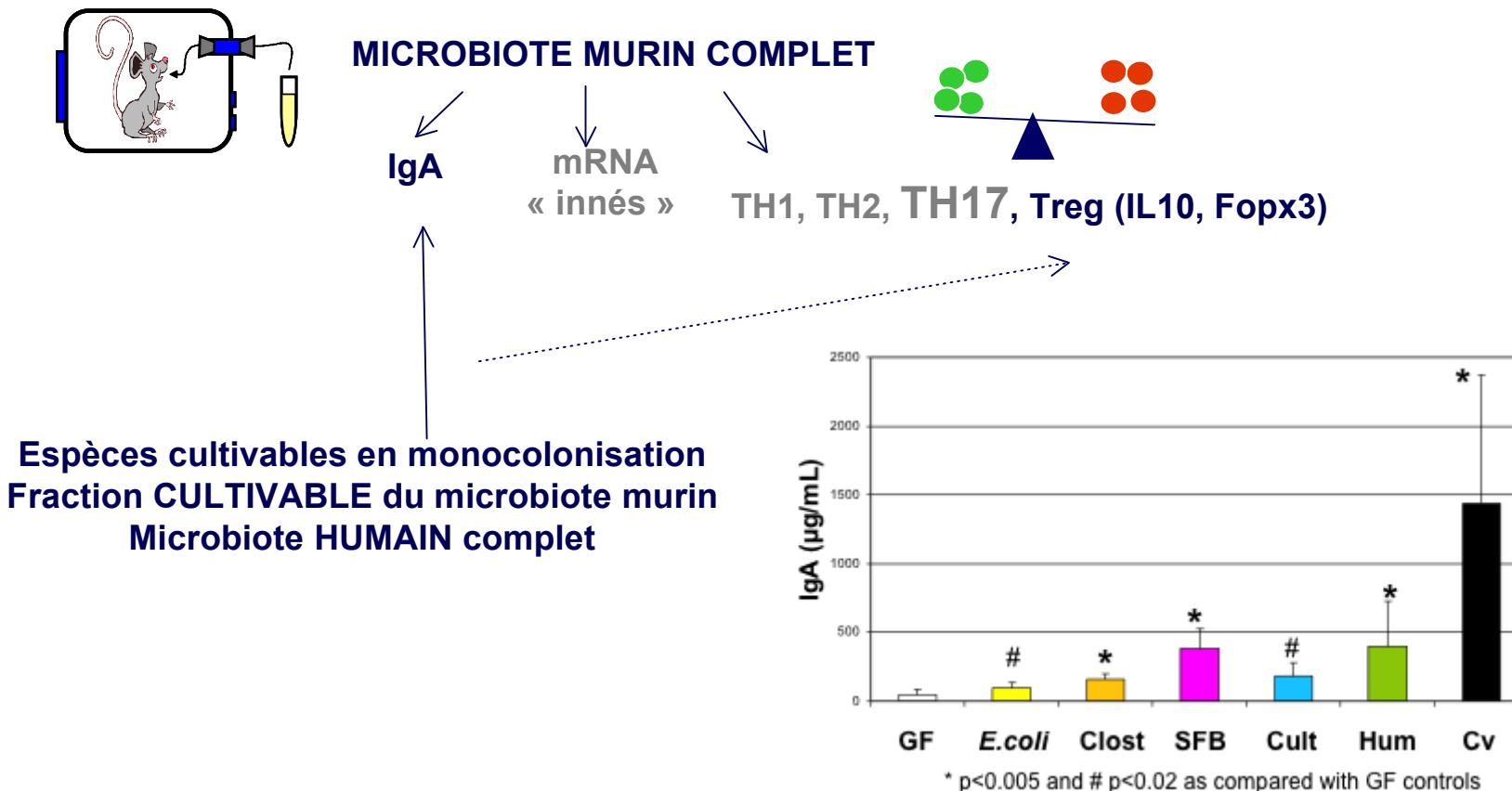
Nature Reviews | Immunology

UNE FLORE HUMAINE N'INDUIT QUE TRES FAIBLEMENT LES GENES TEMOINS D'UNE RÉPONSE IMMUNE DANS L'INTESTIN MURIN



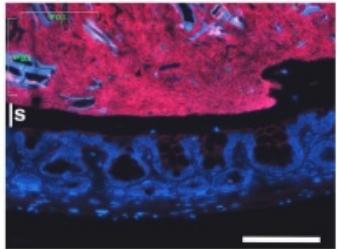
Gaboriau-Routhiau et al *Immunity* 2009
Chang et al *Cell* 2012

LA MAJORITE DES BACTERIES DU MICROBIOTE INDUISENT LA PRODUCTION DE SIgA ET DE FAÇON VARIABLE UNE REPONSE T REGULATRICE

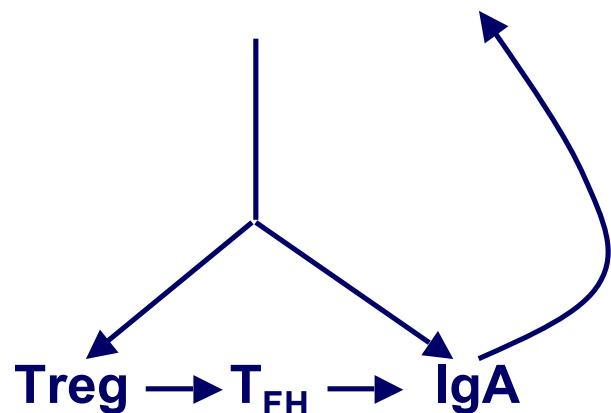


Gaboriau-Routhiau et al *Immunity* 2009, *Nature Rev Immunol* 2010, Lochner et al *JI* 2011
Lecuyer et al *Cur op Gastroenterology* 2011, Eberl& Cerf-Bensussan Seminar in Immunology 2012

“PEACE-KEEPING TRADE-OFF” DES BACTERIES INTESTINALES COLONISANT LE MUCUS



Induction de SIgA
favorisant l'exclusion des bactéries dans
la lumière intestinale
et leur accrochage dans le mucus

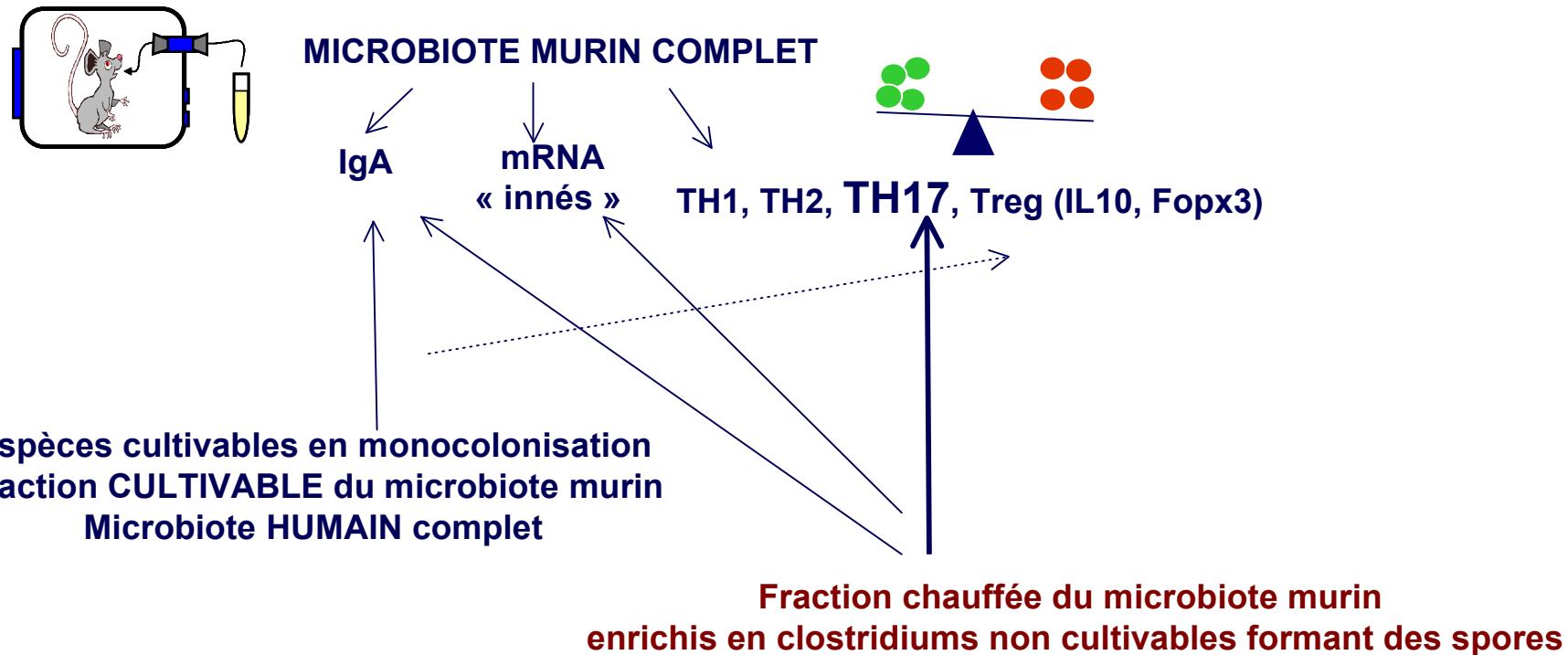


Induction de LT régulateurs
évitant une réponse inflammatoire excessive
délétère pour les bactéries et leurs hôtes

*Mazmanian et al Science 2008; Science 2010
Sokol et al PNAS 2008, Cong et al PNAS 2009
Geuking et al Immunity 2011
Atarashi et al Science 2011, Nature 2013*

Treg may also promote IgA responses
Tsuji et al Science 2009; Cong et al PNAS 2009

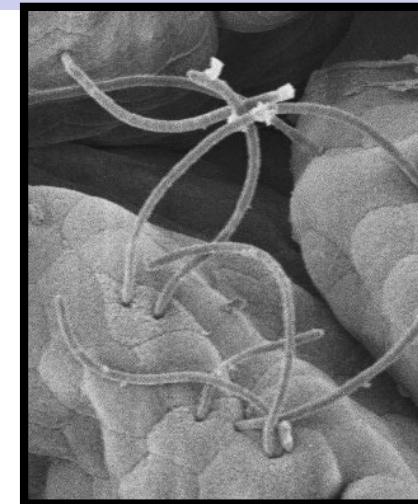
QUELLE(S) ESPECES SONT NECESSAIRES A LA MATURATION COMPLETE DE LA BARRIERE IMMUNE INTESTINALE (LT EFFECTEURS) CHEZ LA SOURIS?



Gaboriau-Routhiau et al *Immunity* 2009, *Nature Rev Immunol* 2010, Lochner et al *JI* 2011
Lecuyer et al *Cur op Gastroenterology* 2011, Eberl & Cerf-Bensussan *Seminar in Immunology* 2012

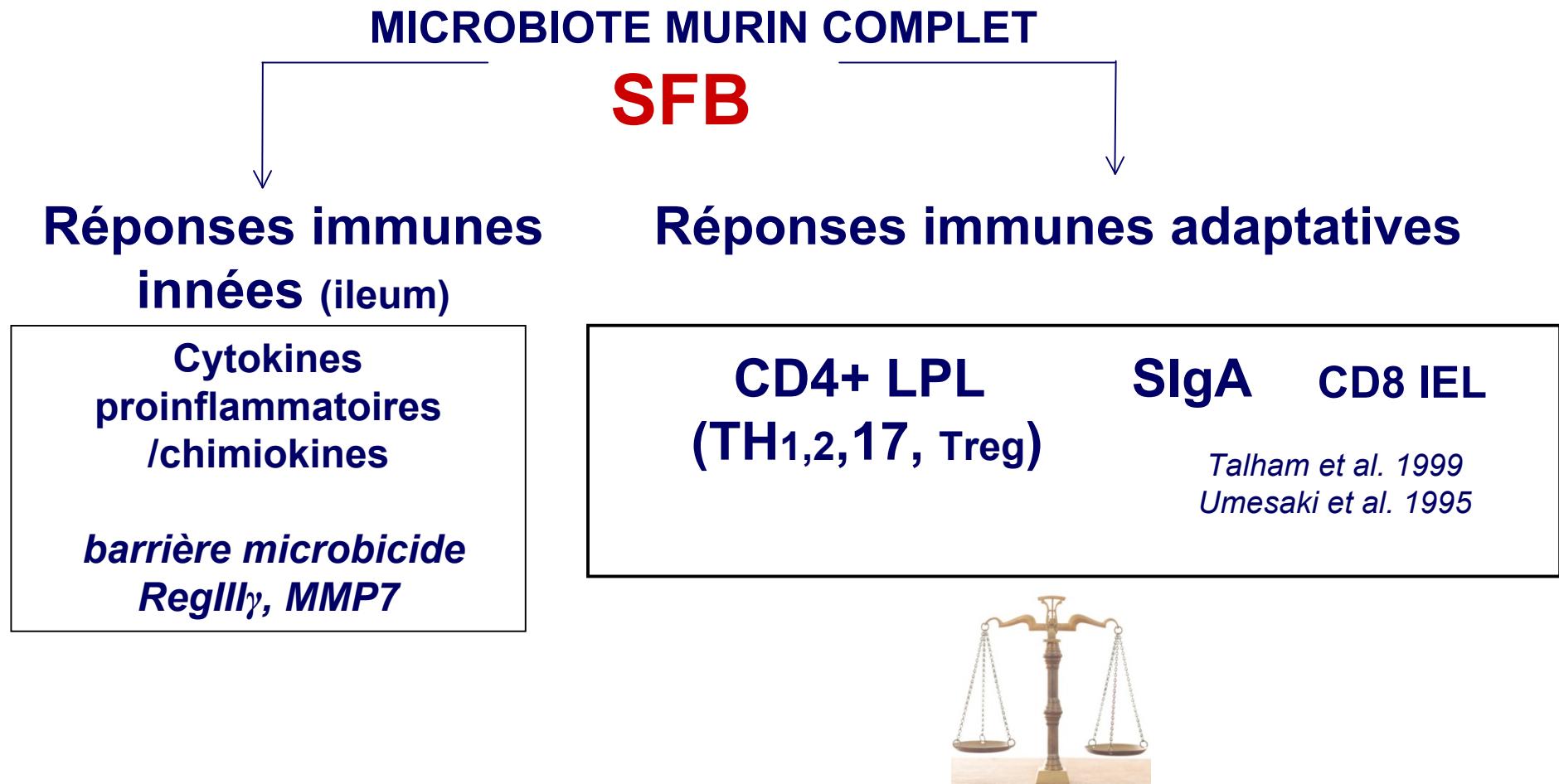
SEGMENTED FILAMENTOUS BACTERIUM (SFB) UN BON CANDIDAT ?

- Espèce apparentée aux *Clostridiums* et formant des spores décrite pour sa morphologie inhabituelle en 1849 (Leidy? *Candidatus arthromitus?*) ou 1960 (Savage)



- DéTECTÉE (16SRNA) chez de nombreuses espèces vertébrés (poissons , oiseaux, mammifères)
(Snel et al. 1995)
- mais avec une spécificité d'hôte nécessaire à son adhérence à l'iléon des rongeurs (Davis & Savage 1974, Tannock et al. 1984, Okada et al. 1994)
- s'installant dans l'iléon au sevrage lors du début de la maturation du système immunitaire intestinal adaptatif
- Non-cultivable mais purifiée par passage chez des souris axéniques et disponible en monocolonisation
(Klaasen et al. 1991, Umesaki 1995)
- capable d'induire en monocolonisation une très forte réponse IgA et le recrutement de LT CD8+ activés dans l'épithélium intestinal (Klaasen et al. 1993, Talham et al. 1999, Umesaki et al. 1995)

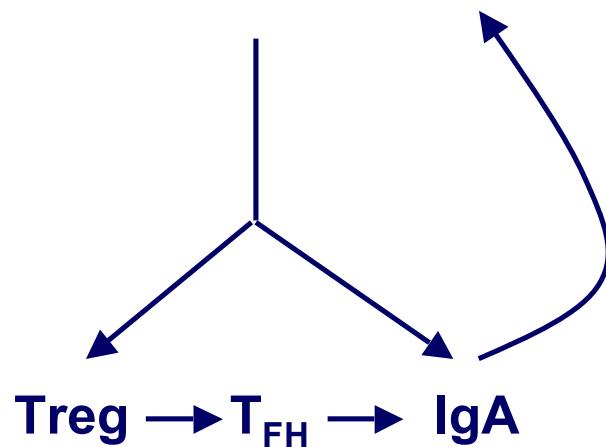
SFB EST UN PUISSANT INDUCTEUR DE LA MATURATION POSTNATALE DE LA BARRIERE IMMUNE INTESTINALE



Gaboriau-Routhiau et al *Immunity* 2009, *Nature Rev Immunol* 2010, Ivanov et al *Cell* 2009, Lochner et al *JI* 2011
Lecuyer et al *Cur op Gastroenterology* 2011, Schnupf et al *Seminar in Immunology* 2013

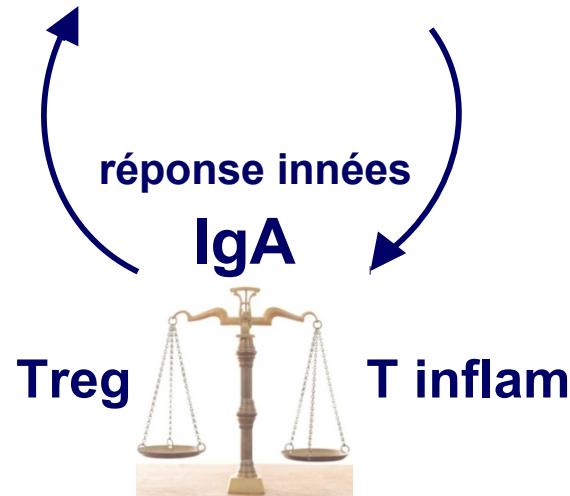
DIFFERENTS COMPROMIS SONT POSSIBLES ENTRE BACTERIES SYMBIOTIQUES ET HOTES IMMUNOCOMPETENTS

Bactéries
vivant dans le mucus



Bactéries vivant en contact plus
intime avec leur hôte

SFB

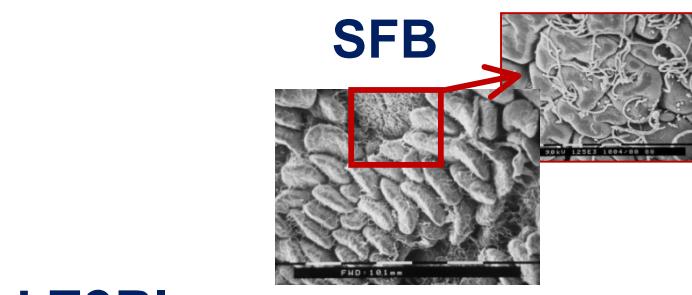


« rôle privilégié dans l'induction
de la barrière immune intestinale ? »

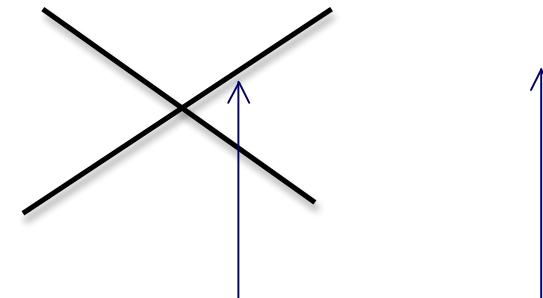
Reviewed in Schnupf et al Sem Immunol 2013

QUESTION 1 : QUEL(S) MECHANISM(S) EXPLIQUE(NT) LES PROPRIETES FORTEMENT IMMUNOSTIMULANTES DE SFB ?

**H1= ADHERENCE
AUX PLAQUES DE PEYER?**

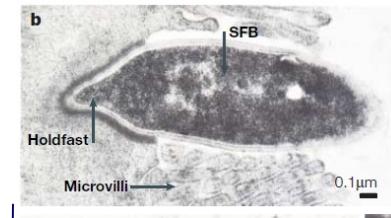


LT β R Ig

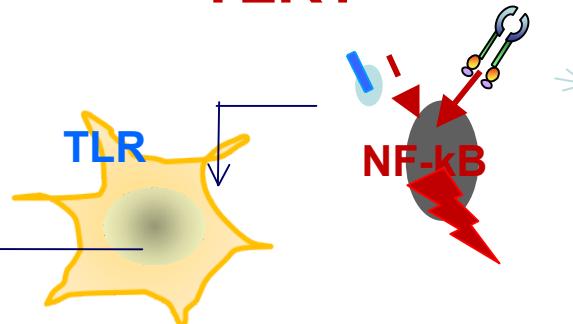


*Induction de tissu lymphoïde
organisé*
→ réponses IgA/IL-17

**H2= ADHERENCE à un récepteur
capable d'induire un fort signal inné nécessaire
à une forte réponse adaptative effectrice (TH17)**



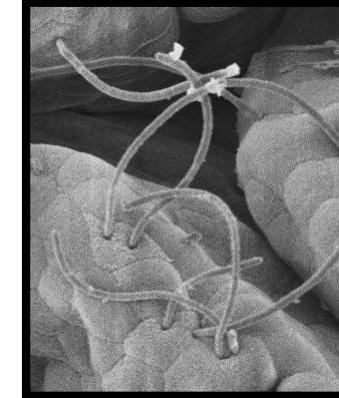
TLR?



QUESTIONS (2)

- Existe-t-il une version de SFB propre à l'homme ?

Yin Y et al : Comparative analysis of the distribution of segmented filamentous bacteria in humans, mice and chickens. ISME J 2012.



- Est-elle aussi capable d'orchester la maturation de la barrière immune intestinale
- D'autres bactéries du microbiote peuvent elles induire une réponse inflammatoire capable de stimuler la maturation physiologique de la barrière immune intestinale ?

QUESTION 3: COUTS ET BENEFICES DE LA COLONISATION PAR SFB POUR L'HOTE

	Effets locaux	Effets à distance
Hôte immunocompétent	Inflammation contrôlée renforçant la barrière épithéliale	Préactivation/effet adjuvant des défenses anti-infectieuses?
Hôte avec défaut de régulation immunitaire	Inflammation pathologique en synergie avec d'autres bactéries <i>Stepankova et al IBD 2007</i>	Protection contre le diabète de type I de la souris NOD <i>Kriegel et al PNAS 2011</i> Aggravation EAE : <i>Lee et al YK et al PNAS 2010</i> Arthrites autoimmunes: <i>Wu HJ et al Immunity 2010</i> <i>Chappert et al Immunity 2013</i>

LE MICROBIOTE (SFB) CALIBRE LE SEUIL D'ACTIVATION DES REPONSES IMMUNES SYSTEMIQUES INNEES ET ADAPTATIVES

« EFFET ADJUVANT »

An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System

Sarkis K. Mazmanian,^{1,3,*} Cui Hua Liu,^{1,2}
Arthur O. Tzianabos,^{1,3} and Dennis L. Kasper^{1,3,*}

Cell 2005

D. Artis & coll

A. Diefenbach & coll

UN SYSTEME IMMUNITAIRE COMPETENT EST CLE POUR GERER LES INTERACTIONS HOTE-MICROBIOTE

BACTERIES du MICROBIOTE INTESTINAL



**Sepsis sévère
en cas de déficit immunitaire**

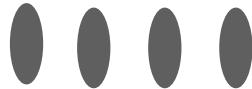
B. fragilis

**Inflammation en cas
d'immunorégulation
altérée**

**Modèles murins
Maladies inflammatoires
intestinales humaines**

MODELES MURINS DE COLITES

→ INFLAMMATION DEPENDANTE DU MICROBIOTE

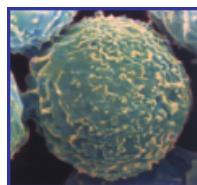


Altérations de la barrière épithéliale

- Destruction chimique (DSS)
- Inactivation molécules contrôlant l'étanchéité (E-cadhéline)
- Défaut de régulation négative des « Toll like » récepteurs
- Défaut de production de défensines et/ou de mucus
 - * mutations de NOD
 - * mutations des signaux d'autophagie (ATG16L1)
 - * mutations des voies du stress du réticulum endoplasmique

Altérations des mécanismes immunorégulateurs

KO: IL2/IL2R α β , IL10, RIL10, TGF β
Lack of FOXP3



SEVERE COLITE À DEBUT PRECOCE CHEZ LES ENFANTS AVEC UN DEFAUT DE SIGNALISATION DE L'INTERLEUKINE 10

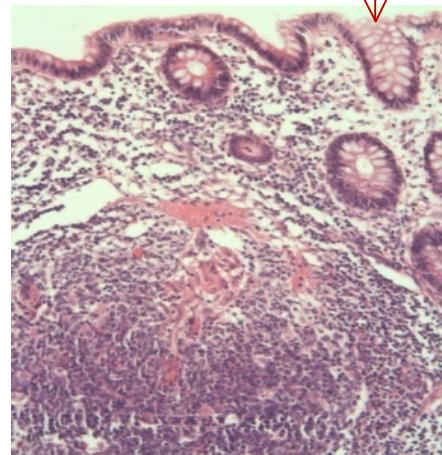
production de cytokines proinflammatoires par des monocytes sanguins stimulés par le LPS

%

CD
n=35 UC
n=27 EO-IBD
n=11

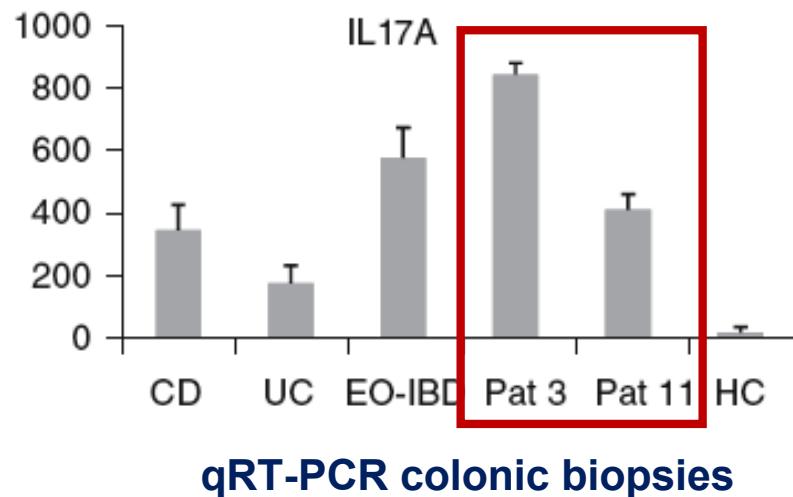
Healthy Controls
n=20

Pat.3 Pat.11



Pas d' inhibition par l' IL-10

Patient 3 stop codon exon 3 *rIL10b*
Patient 11 mutation ponctuelle *rIL10a*



Glocker et al NEJM 2009

Begue et al AJG 2011

FACTEURS DE PREDISPOSITION GENETIQUE AUX MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

Cho & Brant Gastroenterology 2011

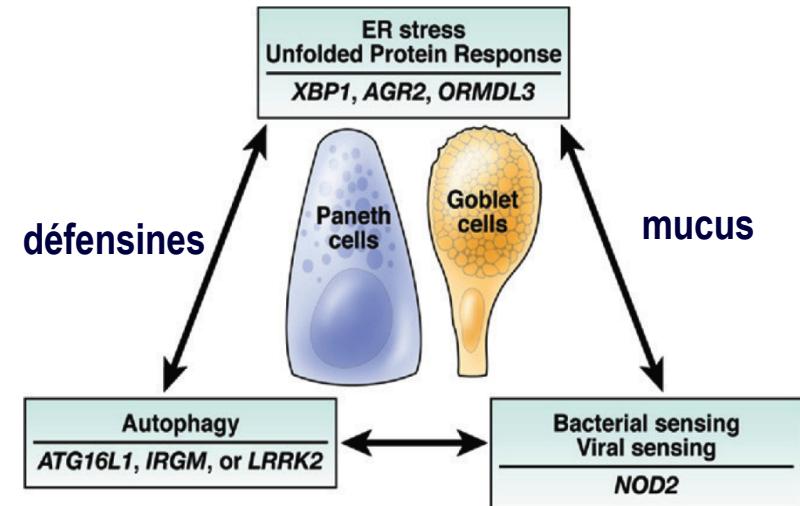
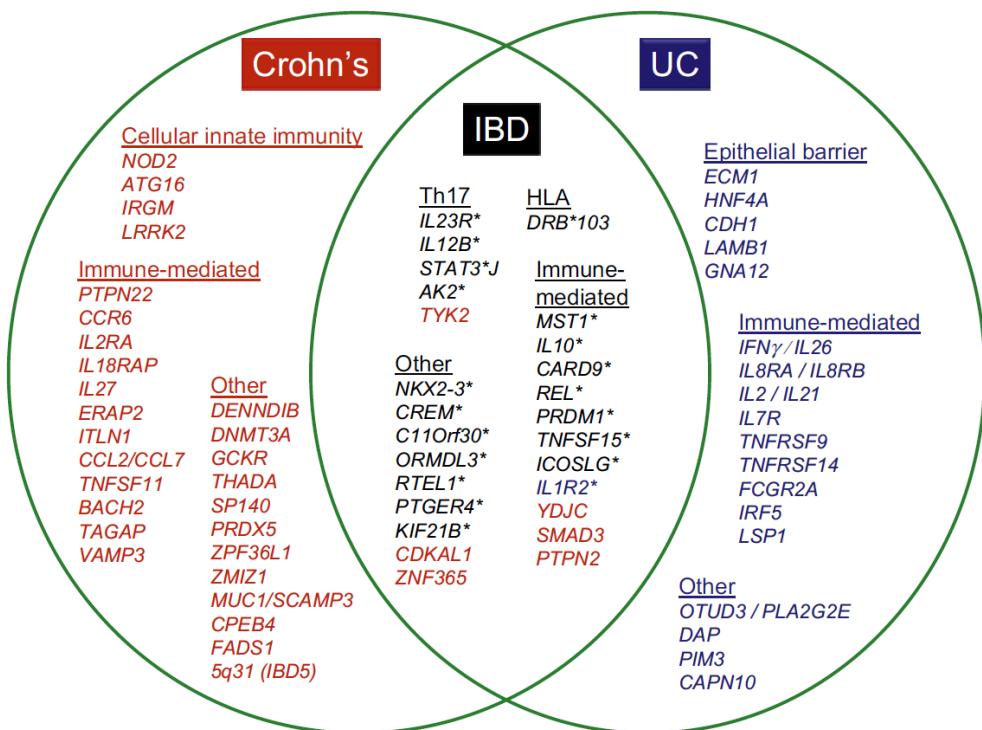


ENVIRONMENT

Début précoce

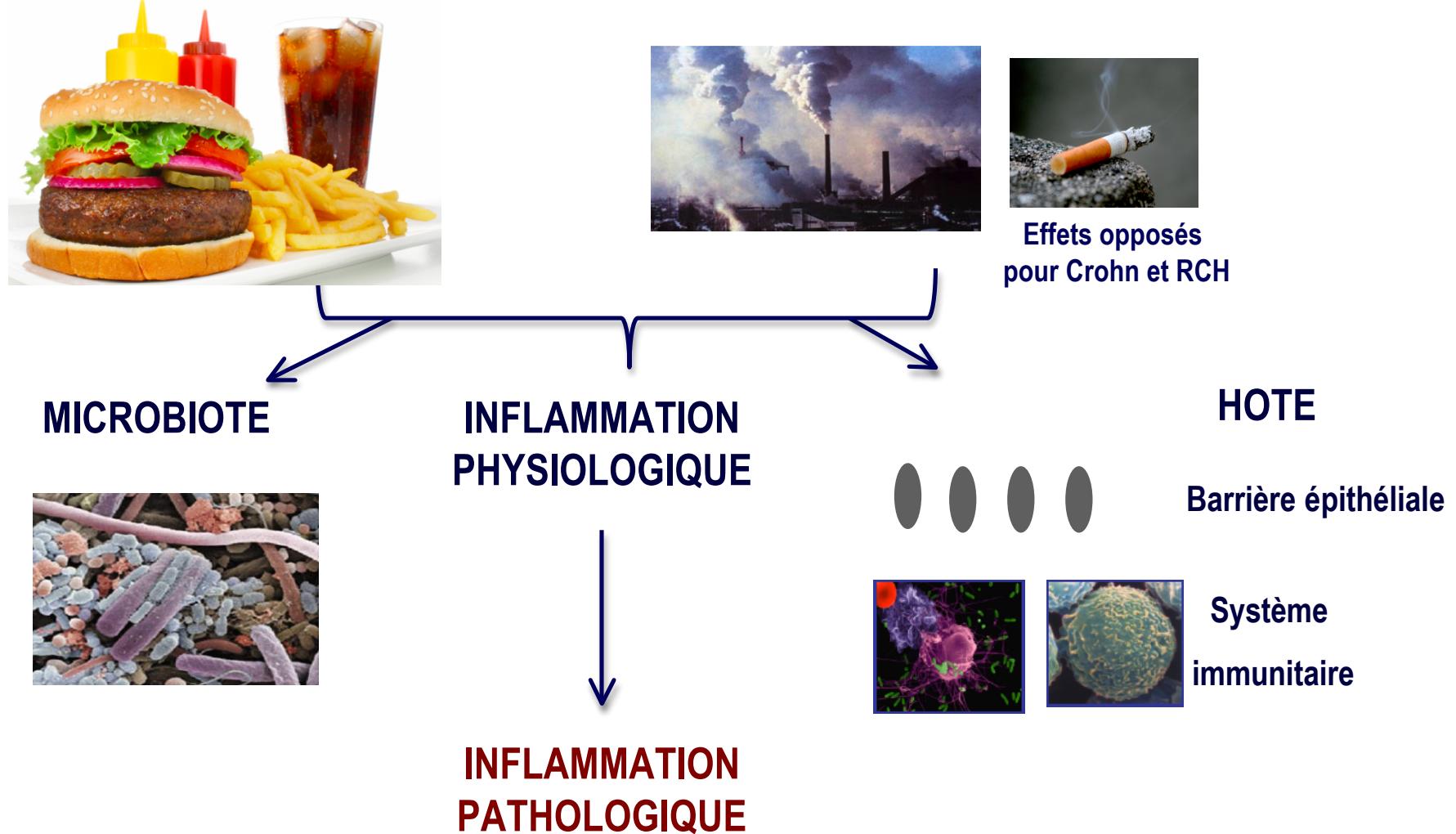
Début tardif

« Genome wide associations » : 163 polymorphismes génétiques



Rendant compte de seulement 14% du risque de développer une maladie inflammatoire intestinale

QUELS FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ALTERENT LE DIALOGUE ENTRE L'HÔTE ET SON MICROBIOTE ET EXPLIQUENT L'AUGMENTATION RECENTE CONSIDERABLE DES MCI

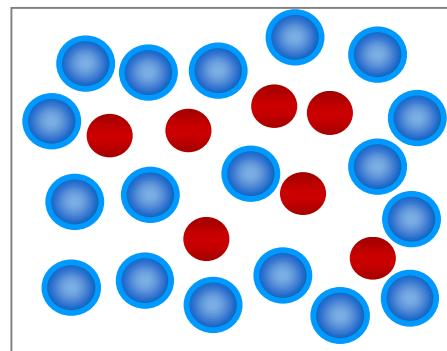


Inflammation \leftrightarrow dysbiose



Déséquilibre de la composition du microbiote avec

Perte de bactéries
aux effets immunorégulateurs



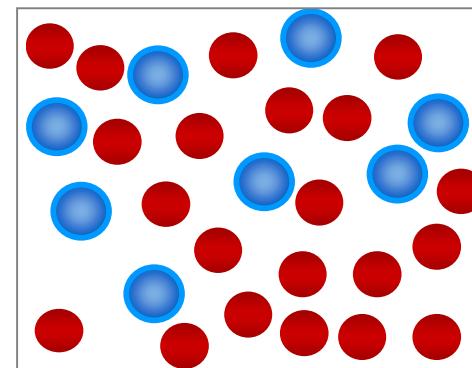
Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients

Sokol et al PNAS 2008

A decrease of the butyrate-producing species
Roseburia hominis and *Faecalibacterium prausnitzii*
defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis

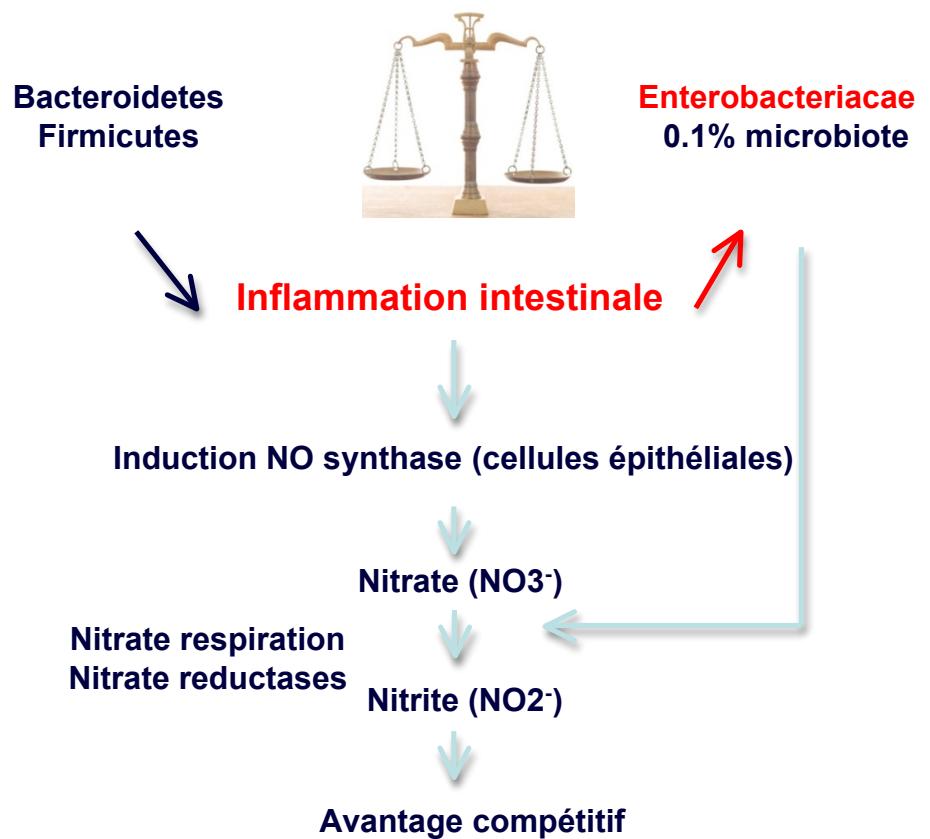
Machiels K et al. Gut 2013

Emergence de bactéries plus agressives
(protéobactéries)



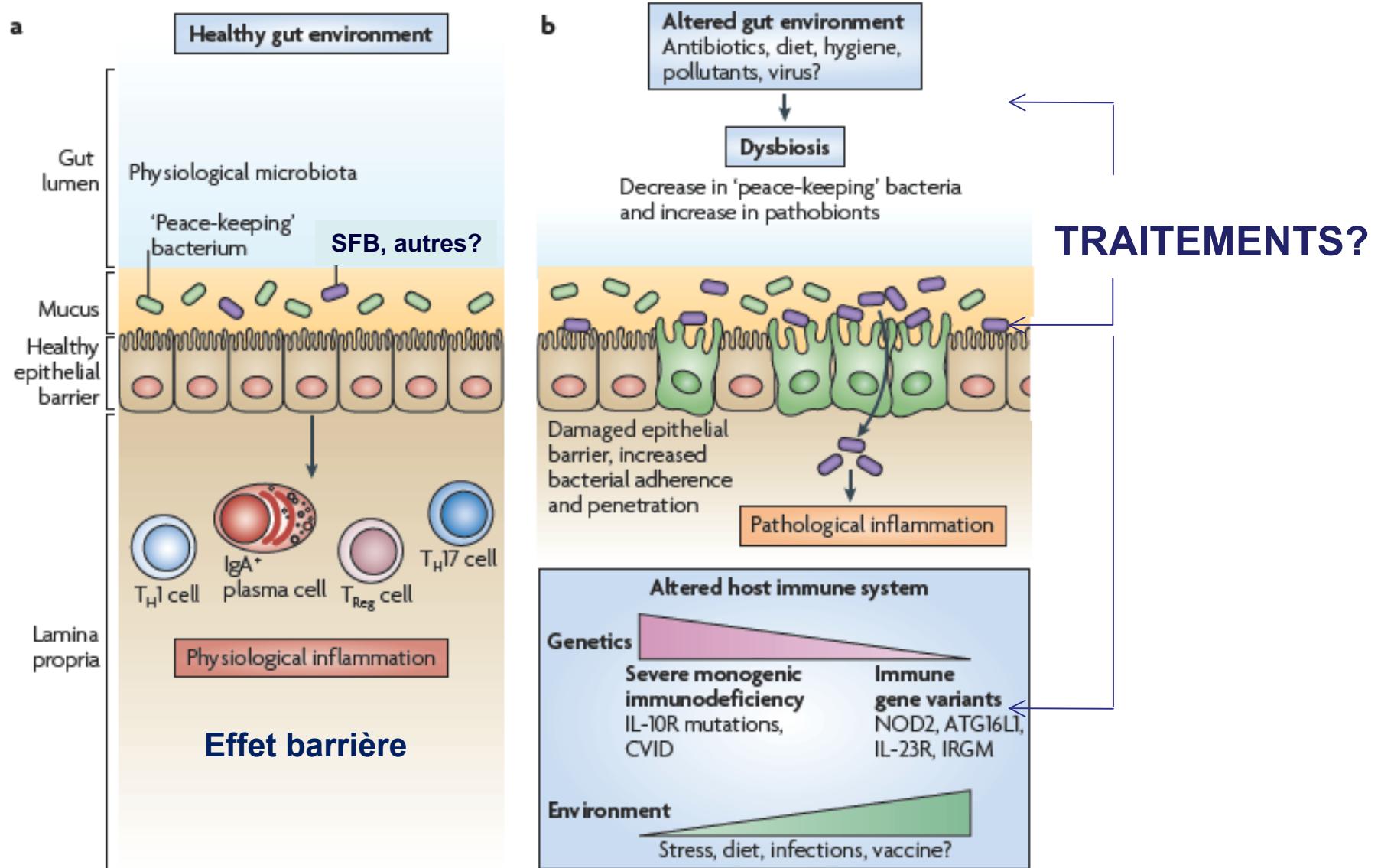
Emergence d'*E. coli* adhérents-invasifs (LF82)
dans l'iléon de M . Crohn

Darfeuille-Michaud et coll



= mutants unable to reduce nitrate

CONCLUSION: HÔTE ET MICROBIOTE ENTRETIENNENT UN DIALOGUE DYNAMIQUE À TRAVERS LE SYSTÈME IMMUNITAIRE





INSERM U989 and INRA MICALIS

Paris

Valérie Gaboriau-Routhiau

Emelyne Lecuyer

Hélène Lengliné

Sabine Rakotobe

Jouy-en-Josas

Hervé Blottière

Tomas de Wouters

Catherine Juste

Joël Doré

Emmanuelle Maguin

ANAXEM platform



Rowett Institute, Aberdeen

Denise Kelly

INSERM U781, Paris

Claude-Agnès Reynaud

Institut Pasteur, Paris

Gerard Eberl

Philippe Sansonetti

Pamela Schnupf



University of Bern

Andrew Macpherson

Kathy McCoy

Jeff Browning Biogenidec

Giovanni Brandi University of Bologna

Hans Snel Nizo Food Research