



Mutualisme Hôte-Microbiote: apports des modèles animaux gnotobiotiques

François LEULIER

Institut de Génomique Fonctionnelle de Lyon, Université de Lyon, Ecole Normale Supérieure de Lyon, UMR5242 CNRS, UCBL1, 46 Allée d'Italie, F-69364, France.

francois.leulier@ens-lyon.fr

Tous les organismes multicellulaires établissent des interactions fonctionnelles avec leurs communautés bactériennes commensales. Malgré de récents progrès, une vision précise des bénéfices physiologiques liés aux interactions microbiote-hôte reste évasive. En particulier les mécanismes moléculaires par lesquels le microbiote exerce son influence bénéfique sont encore largement inconnus. Par conséquent, nos travaux visent à identifier le dialogue moléculaire gouvernant les interactions mutualistiques entre bactéries intestinales et leur hôte. Dans ce but, nous utilisons des organismes modèles permettant le couplage d'approches de gnotobiologie et de génétique. En particulier, nous utilisons la *Drosophila* que nous mono-colonisons avec certaines souches de l'une de ses espèces bactérienne commensale principale, *Lactobacillus plantarum*. Nous développons ainsi des approches fonctionnelles multi-échelles afin d'identifier les mécanismes moléculaires régissant leur association mutualistique se traduisant par la promotion de la croissance linéaire de la *Drosophila* via la potentialisation de sa signalisation Insuline/IGF-like. Nos travaux visent à identifier à la fois les bases génétiques chez la bactérie et chez l'hôte de ce phénomène. Enfin, nous transposons nos découvertes à des modèles gnotobiotiques murins afin d'étudier l'influence du microbiote intestinal sur la croissance linéaire et l'axe somatotrope des mammifères.



Toxoplasma gondii, parasite ou symbionte ? Quand un parasite intracellulaire active les défenses de son hôte

Mohamed-Ali Kakimi

Equipe interactions Hôte-Pathogène et immunité des infections.
IAB - Institute for Advanced Biosciences
CNRS UMR5309 – INSERM U1209 - Université Grenoble Alpes
Site Santé. Allée des Alpes, 38700 La Tronche

Toxoplasma gondii est l'agent pathogène responsable de la toxoplasmose, il se développe dans une vacuole « parasitophore » qui l'isole du milieu intracellulaire de la cellule qui l'héberge. Tout en le protégeant des défenses cellulaires de son hôte, cette vacuole lui permet de créer un environnement singulier et propice à sa multiplication. Pendant toute la durée du cycle infectieux, il injecte également des effecteurs protéiques dans sa cellule hôte pour détourner des fonctions cellulaires essentielles à son propre avantage.

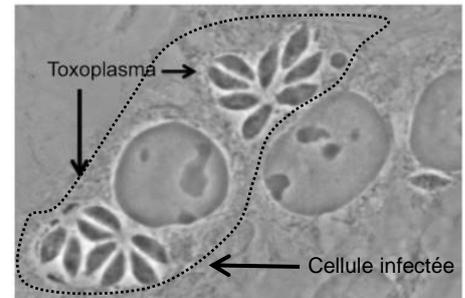


Figure 1 : observation de *Toxoplasma* dans une cellule infectée

Parmi ces effecteurs, une protéine parasitaire, appelée GRA24, a la propriété unique de traverser la membrane de la vacuole parasitophore pour être délivrée dans la cellule hôte où elle interagit directement avec la kinase MAPK p38-alpha. Cette kinase fait partie de la voie de transduction des MAPK, une série de phosphorylations qui mène à l'activation de gènes spécifiques. En se fixant à MAPK p38-alpha, GRA24 provoque l'autophosphorylation prolongée de p38-alpha, et son accumulation dans le noyau de la cellule infectée.

Dans le compartiment nucléaire, p38-alpha active par phosphorylation plusieurs facteurs de transcription tels que Egr-1 et c-Fos, qui reprogramment alors l'expression du génome de la cellule. Le complexe p38/GRA24 est ainsi responsable de l'induction de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukin 12 ou la chemokine MCP-1. *In vivo*, la sécrétion de ces cytokines conduit à l'inhibition de la réplication du parasite et à son élimination partielle. La sécrétion de GRA24 permet donc à *Toxoplasma gondii* de contrôler la réponse immunitaire pro-inflammatoire de son hôte, dans le but de limiter la prolifération des parasites et de maintenir son hôte en vie le temps de poursuivre son cycle infectieux.

Cette stratégie, par laquelle *Toxoplasma gondii* détourne une des plus anciennes voies de transduction du signal impliquée dans l'immunité des animaux et des plantes, illustre, d'un point de vue général, les dialogues et les conflits moléculaires mis en place dans les systèmes hôtes-parasites au cours de l'évolution.

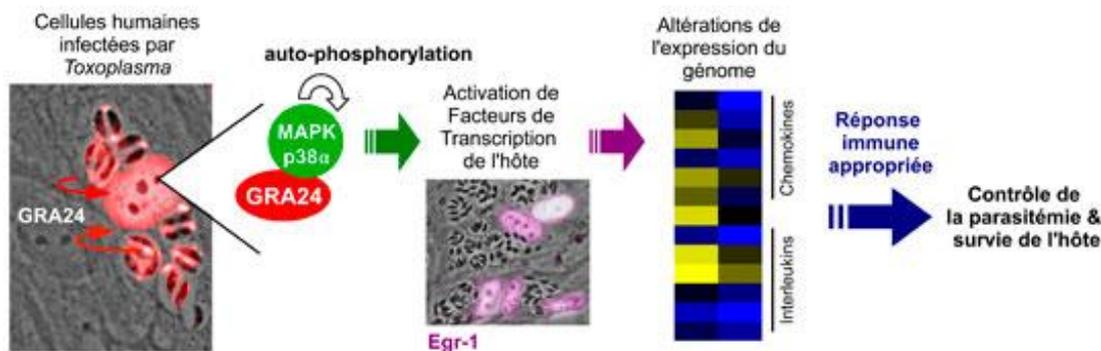


Figure 2 : Mécanisme d'action de la protéine parasitaire GRA24 sécrétée dans la cellule hôte par *Toxoplasma gondii* pour moduler la réponse immunitaire.