

Le microbiote intestinal: une source d'innovation, un potentiel de fonctions à découvrir et explorer

24 novembre 2020

Le microbiote intestinal : une multitude de micro-organismes produisant une multitude de molécules

— Le microbiote intestinal c'est une multitude de micro-organismes, des milliards au sein de nos intestins. Il est constitué principalement de bactéries, mais aussi des archées, champignons et virus. Nous vivons en symbiose avec notre microbiote intestinal: un **bénéfice mutuel pour l'équilibre de notre santé et bien-être.**



Les bactéries de notre microbiote intestinal produisent des molécules également nommées métabolites. **Certaines molécules permettent aux bactéries de communiquer entre elles et d'autres sont essentielles pour l'homme** comme les vitamines (K, B9, B12...) ou les acides gras à chaîne courte (AGCC) par exemple. **Les AGCC ont un rôle fondamental pour notre organisme.** Ils regroupent essentiellement **le butyrate, l'acétate et le propionate.** Comment sont-ils produits ?

Une chaîne alimentaire microbienne existe dans nos intestins, un véritable réseau. **Ces bactéries dialoguent entre elles mais aussi avec nos cellules.** Les fibres, contenues dans les aliments que nous ingérons, ne sont pas dégradées par les enzymes d'origine humaine et arrivent quasiment intactes dans le côlon, contrairement à ce qu'on aurait pu penser. Certaines bactéries du microbiote intestinal vont se nourrir de ces fibres alimentaires en les dégradant et produire des molécules permettant d'activer la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC) par d'autres

types de bactéries. Les AGCC sont ensuite absorbés par notre organisme. La quantité de AGCC produits varie en fonction de la consommation d'aliments riches en fibres. Plusieurs effets bénéfiques sur la santé des AGCC ont été identifiés à ce jour : source d'énergie pour les cellules du côlon, amélioration du transit, renforcement de la barrière intestinale et du système immunitaire, effet sur le cholestérol et la glycémie, réduction de l'inflammation, régulation de l'appétit, prévention contre certaines pathologies comme le cancer colorectal par exemple.

Le microbiote intestinal ou certaines de ses molécules produites peuvent donc constituer des outils thérapeutiques potentiels. Le microbiote intestinal est une source d'innovation, un potentiel de fonctions à découvrir et explorer.

Quel est le rôle des bactéries intestinales dans le maintien de notre santé ?

Comment étudier les mécanismes d'interactions entre les bactéries du microbiote intestinal et nos cellules intestinales ?

Comment identifier ces nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique ?

Comment comprendre le mode d'action de bactéries probiotiques ?

La métagénomique fonctionnelle : un outil puissant pour découvrir de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et décoder les interactions bactéries-cellules intestinales

— **Les actions des bactéries intestinales restent encore mal définies à ce jour.** Or mieux connaître ces bactéries et leur fonction est devenu un enjeu majeur, avec l'ambition de pouvoir les utiliser pour améliorer notre santé et notre bien-être. **La compréhension des mécanismes par lesquels le microbiote intestinal interagit avec nos cellules est essentielle afin d'identifier les gènes et métabolites bactériens impliqués dans ce dialogue.** D'un côté, les métabolites identifiés peuvent constituer de nouvelles cibles à potentiel thérapeutique. D'un autre côté,

les éventuels récepteurs ou voies de signalisation identifiés chez l'hôte peuvent représenter des cibles pour de nouveaux anticorps médicaments ou des molécules pharmacologiques. **Un des défis technologiques pour décoder ces interactions bactéries-cellules intestinales est la difficulté à cultiver les bactéries présentes dans notre microbiote intestinal.** Celles cultivables en laboratoire n'en représentent qu'une faible partie. Ces bactéries intestinales sont en effet très sensibles au dioxygène, néfaste pour elles, quasiment absent dans notre côlon.

Pour décoder ces interactions, MetaGenoPolis-INRAE a mis en place une technologique de pointe nommée **métagénomique fonctionnelle**. **La métagénomique fonctionnelle permet de mieux comprendre la fonction de chacune des bactéries du microbiote intestinal, de décoder les interactions hôte-microbiote et d'identifier des nouvelles molécules/cibles d'intérêt thérapeutique sans culture préalable.** Elle permet ainsi de se rapprocher au mieux des interactions qui existent entre bactéries et cellules intestinales dans le milieu naturel.



Hervé Blottière
Directeur scientifique MetaFun
MetaGenoPolis INRAE

« La métagénomique fonctionnelle est une approche innovante basée sur un ensemble de technologies de criblage à haut débit permettant l'analyse de l'ensemble du génome de tous les micro-organismes appartenant à une niche écologique, y compris ceux qui ne sont pas cultivables. »

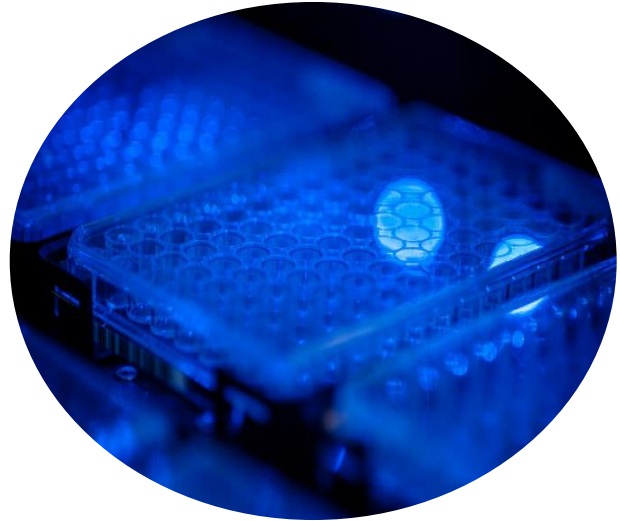
En quoi cela consiste d'un point de vue technique ?

La (méta)génomique fonctionnelle est basée sur un ensemble de technologies de criblage à haut débit.

Elle cible l'ensemble des gènes présents dans un génome bactérien ou dans un échantillon plus complexe tel qu'un échantillon de selles. L'ADN est extrait puis fragmenté en morceaux de 40kb. Chaque insert métagénomique de 40 kb est cloné et intégré dans une bactérie facilement cultivable (par exemple *Escherichia coli*).

Des banques de clones métagénomiques, de 20 000 à 70 000 clones, sont alors obtenues.

Des criblages à haut débit sont ensuite mis au point dans le but d'identifier des gènes portant la fonction recherchée. Les clones sont ainsi mis en présence de cellules humaines afin d'identifier les voies métaboliques activées. Les clones positifs, porteurs de la séquence génomique d'intérêt, sont séquencés dans l'objectif d'identifier les gènes et de connaître de quelle bactérie est issu l'insert métagénomique. Le nombre de clones à tester étant important, une approche à haut débit est utilisée concernant la croissance et lyse des clones métagénomiques, la culture cellulaire, le traitement et l'analyse des données obtenues.



L'ensemble des échantillons étudiés a permis de produire au sein de MetaGenoPolis-INRAE 18 banques métagénomiques issues entre autre de selles de donneurs sains, de patients atteints de maladie de Crohn ou souffrant d'obésité soit au total 575 000 clones prêts à être testés.



Hervé Blottière

Directeur scientifique MetaFun
MetaGenoPolis INRAE

« MetaGenoPolis-INRAE explore la diversité fonctionnelle du microbiote intestinal avec une plateforme automatisée assurant un screening à haut débit de haute qualité. Notre méthode de production de bibliothèques de clones est certifiée ISO9001. Des milliers d'échantillons étudiés ont permis d'établir une banque de plus de 500 000 clones prêts à être testés. Nous pouvons identifier les gènes d'intérêt de votre produit (probiotique, ...) sur des fonctions intestinales ciblées (endocriniennes, métabolisme, barrière intestinale, immunité), et également identifier de nouvelles molécules d'intérêts pour la découverte de médicaments ou l'optimisation de la nutrition. »

Envie d'en savoir plus ?

Inscrivez-vous au webinar de Hervé Blottière vendredi 4 décembre 2020 : <https://www.lecampus.online/conferences/alexandre-cavezza>

Consultez sur notre site internet pour obtenir plus d'informations sur notre plateforme de métagénomique fonctionnelle :
<http://mgps.eu/offer/metafun/?lang=fr>

Rédigé par Anne-Sophie ALVAREZ

Responsable communication

MetaGenoPolis by INRAE

<http://mgps.eu/>

References

Impact of newly developed metagenomic tools on our knowledge of the gut microbiota and its role in human health: diagnostic and therapeutic issues]. *Med Sci (Paris)*. 2016 Nov;32(11):944-951. French. doi: 10.1051/medsci/20163211009.

Doré J, Multon MC, Béhier JM; participants of Giens XXXII, Round Table No. 2. The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? *Thérapie*. 2017 Feb;72(1):21-38. doi: 10.1016/j.therap.2016.12.007

Makki K, Deehan EC, Walter J, Backhed F. 2018. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe* 23: 705-15. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>

Koh, F. De Vadder, P. Kovatcheva-Datchary, Bäckhed F. 2016. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 165, 1332–1345. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

Valdes Ana M, Walter Jens, Segal Eran, Spector Tim D. Role of the gut microbiota in nutrition and health *BMJ* 2018; 361 :k2179 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>