



HAL
open science

Quand la surexpression d'un microarn dans la glande mammaire impacte la croissance des souris au cours de plusieurs générations.

Fabienne Le Provost

► **To cite this version:**

Fabienne Le Provost. Quand la surexpression d'un microarn dans la glande mammaire impacte la croissance des souris au cours de plusieurs générations.. 4ème colloque SF-DOHAD, Nov 2018, Grenoble, France. hal-02734420

HAL Id: hal-02734420

<https://hal.inrae.fr/hal-02734420>

Submitted on 2 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Quand la surexpression d'un microARN dans la glande mammaire impacte la croissance des souris au cours de plusieurs générations.



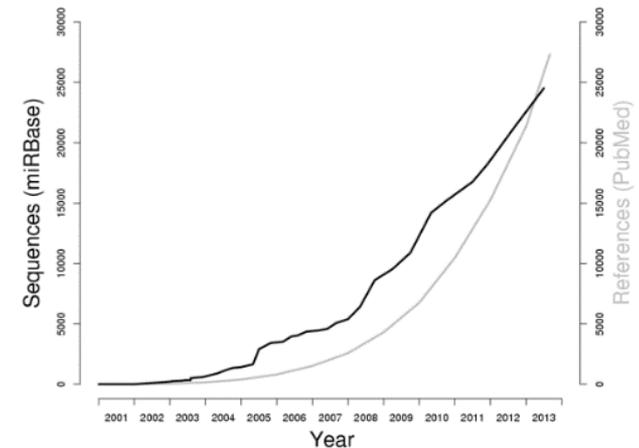
Fabienne LE PROVOST

Les microARN

- Petits ARN non codants endogènes (~22 nt)
- Découverte récente Lee *et al.*, 1993; Reinhart *et al.*, 2000
- Nombre de microARN recensés toutes espèces confondues: 38 589, d'après miRBase v.22 (mars 2018)



(miRBase v.22, mars 2018)



- Très conservés entre les espèces
- Expression ubiquitaire ou spécifique d'un tissu, d'un stade physiologique
- Impliqués dans tous les processus biologiques
- Régulation post-transcriptionnelle des gènes
 - ↳ ~60% des gènes codant pour des protéines chez les mammifères

Dans la glande mammaire...

■ Décrits dans la glande mammaire: miRNomes établis dans plusieurs espèces (Homme, bovins, caprins, porcs, souris...)

■ Variation des profils d'expression en fonction:

- De la race *Wicik et al., J Anim Breed Genet 2016; Peng et al., Int J Mol Sci 2015*
- De l'alimentation *Mobuchon et al., PLoS One 2015*

... jusqu'au lait

■ Lait ⇔ fluide corporel riche en microARNs, avec grande diversité *Weber et al., Clin Chem 2010*

■ Décrits dans différentes espèces, dont l'Homme et les bovins

■ Origine: les microARNs du lait proviennent essentiellement de la glande mammaire *Alsaweed et al., Sci Rep 2016*

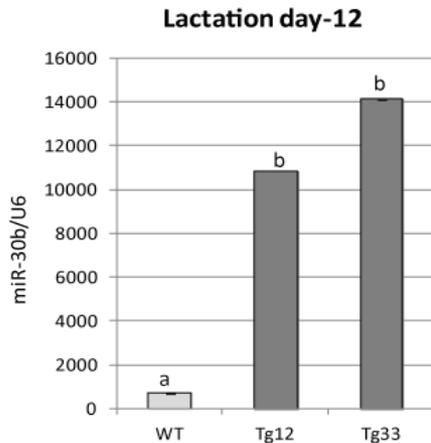
■ Variation des profils d'expression en fonction:

- Des fractions du lait *Li et al., PLoS One 2016*
- Des stades de lactation *Chen et al., Cell Res 2010; Gu et al., PLoS One 2012*
- De leur niveau d'expression dans la glande mammaire *Laubier et al., RNA Biol 2015*
- Des races *Le Guillou et al., IMGIC 2018*

miR-30b est important pour le développement et le fonctionnement de la glande mammaire



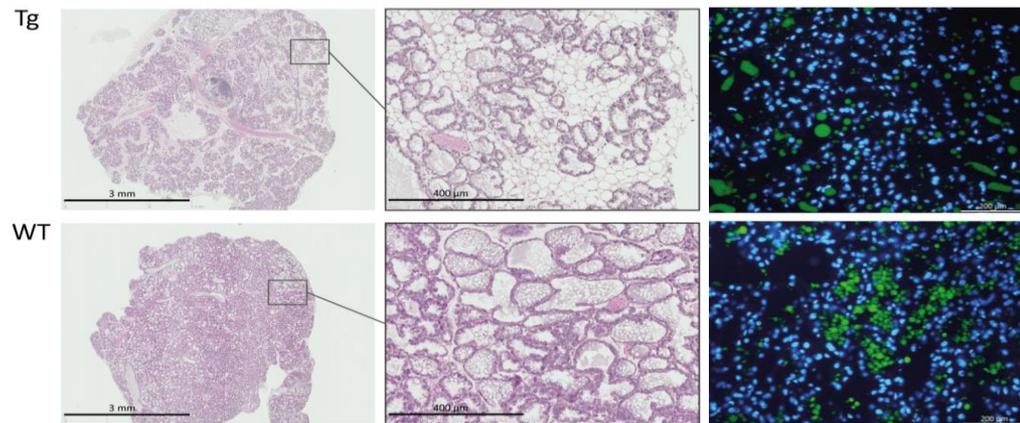
Dérégulation *in vivo* dans les cellules épithéliales mammaires de souris



Le Guillou *et al.*, PLoS One 2012

Lors de la lactation

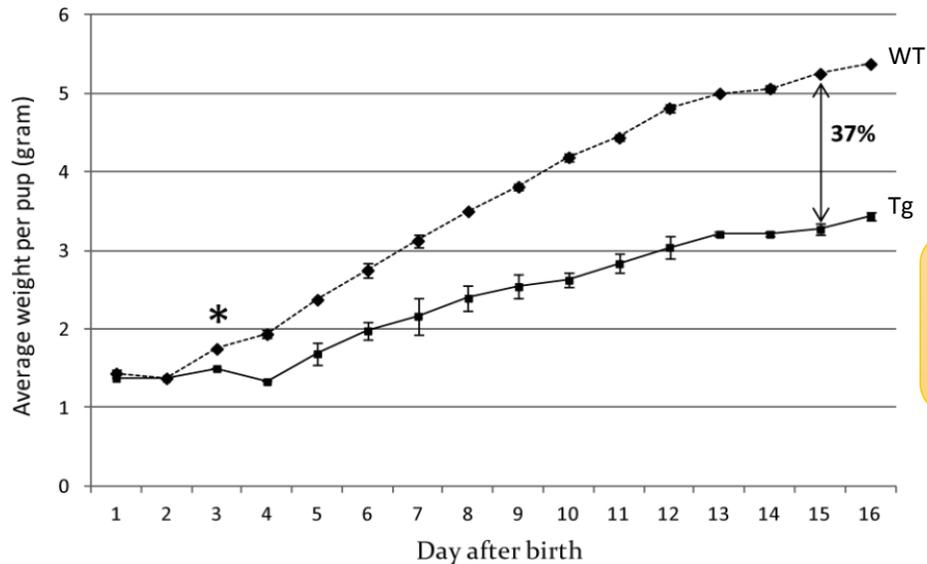
- Phénotype histologique mammaire, avec défaut de remplissage du coussin adipeux avec des alvéoles présentant une lumière réduite
- Globules gras: ↗ taille, moins sphériques, ↘ nombre



Et de l'involution

- Retard d'involution, avec persistance de structures différenciées

Et un impact sur la croissance des petits G1



Croissance souriceaux WT G1
Lait Tg < WT

Le Guillou *et al.*, PLoS One 2012

- Souriceau WT âgé de 15 jours, nourri par une femelle Pm30b Tg
- Souriceau WT âgé de 15 jours, nourri par une femelle Pm30b WT

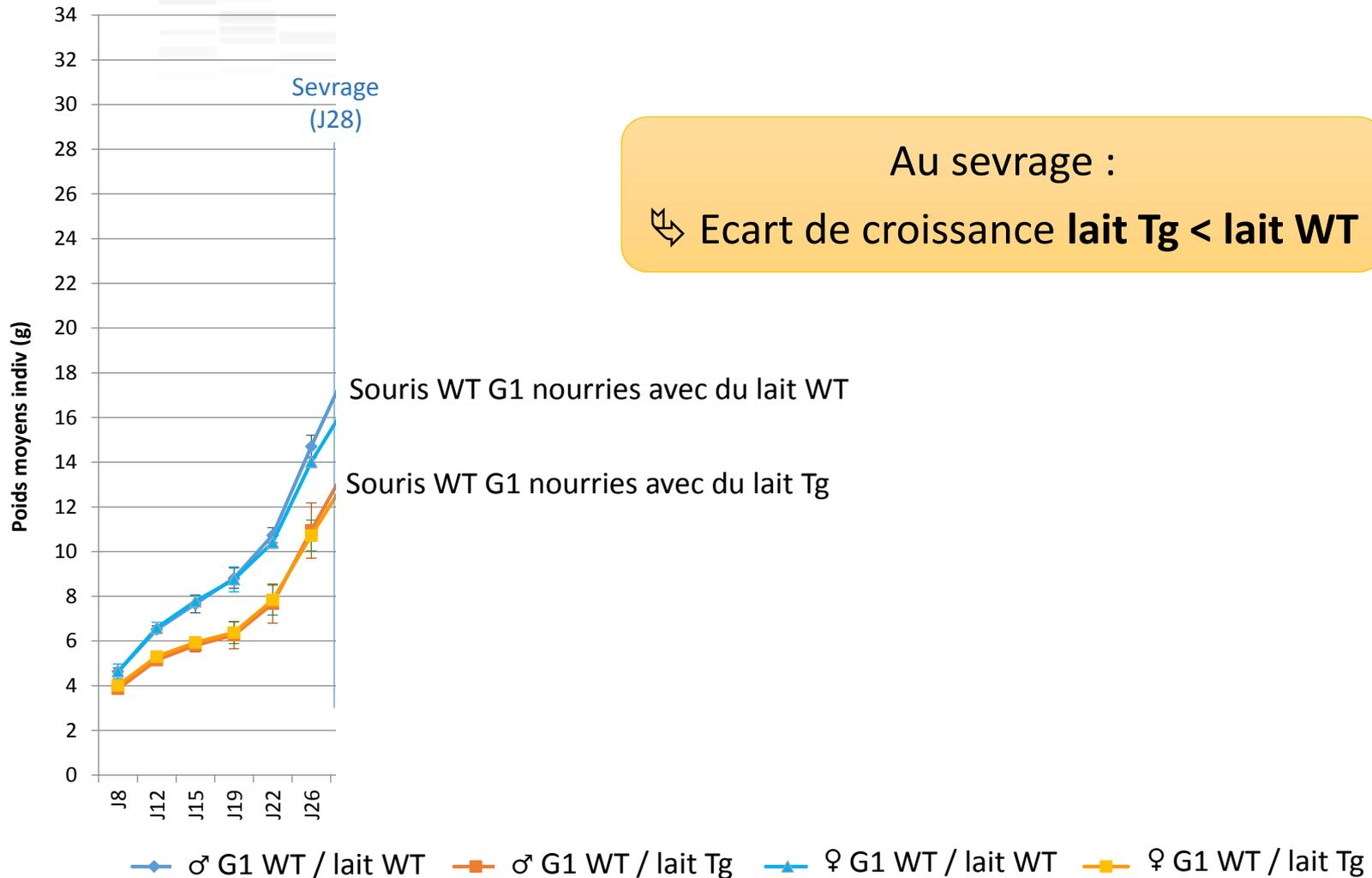


Quel impact en 1^{ère} génération à plus long terme?



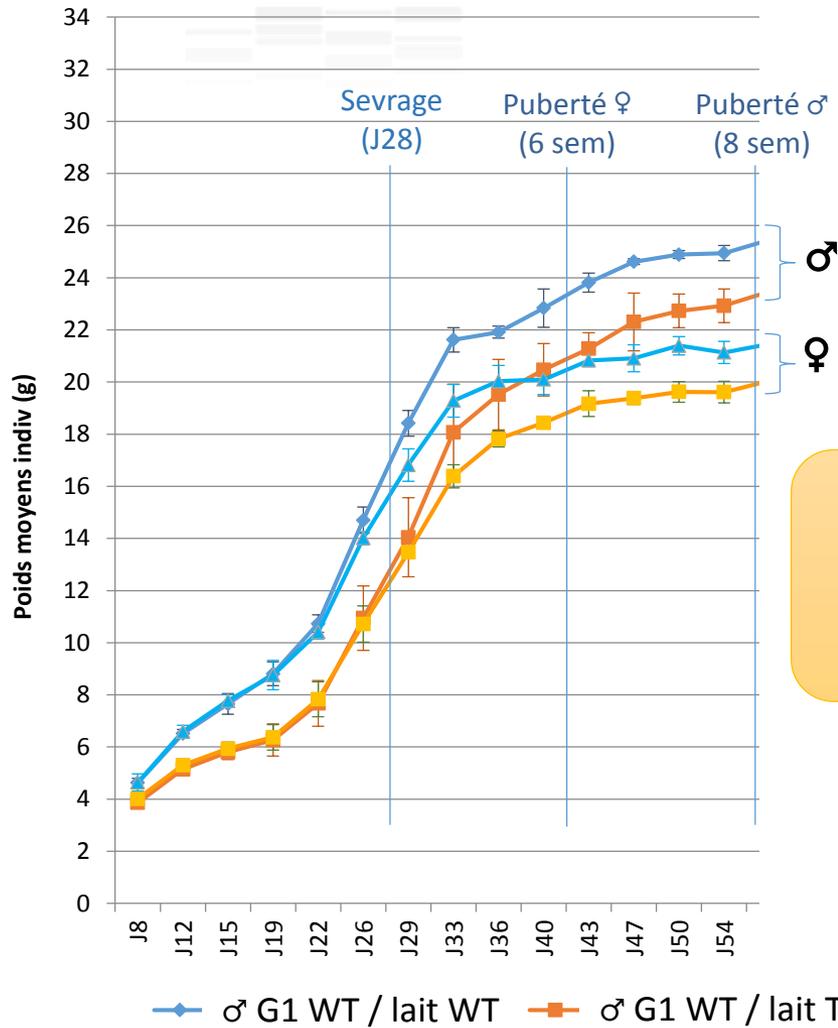
Quel impact en 1^{ère} génération à plus long terme?

Courbes de poids



Quel impact en 1^{ère} génération à plus long terme?

Courbes de poids

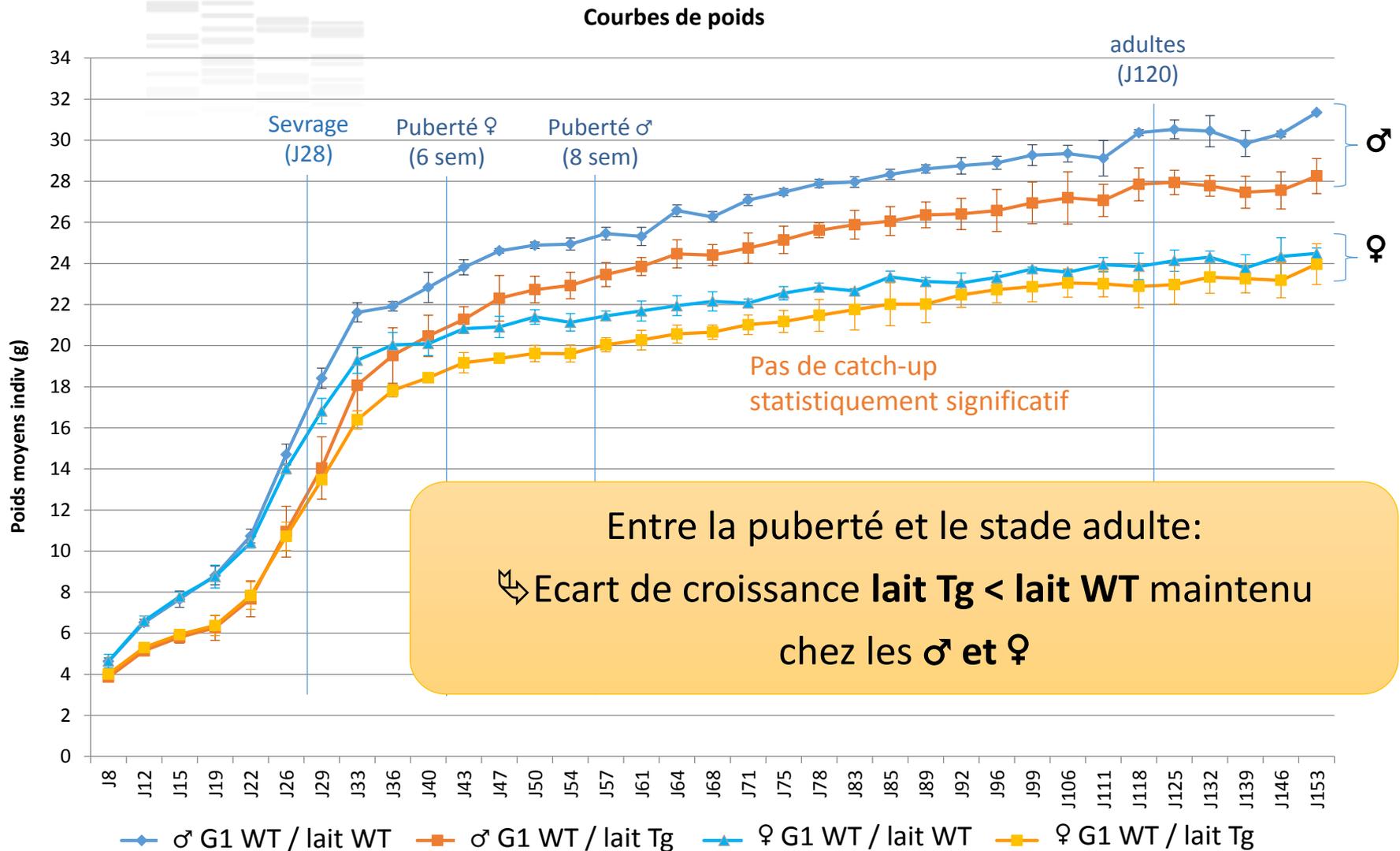


Dimorphisme sexuel
significatif après le sevrage

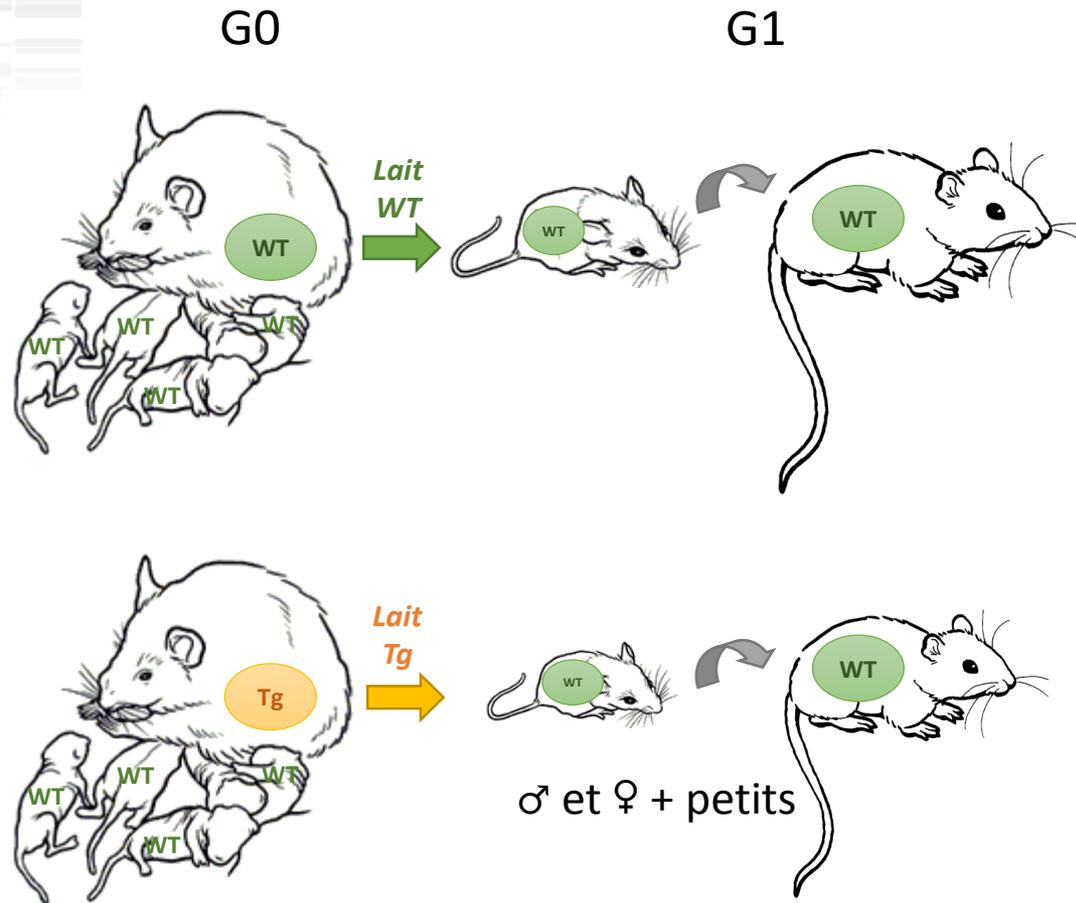
Entre le sevrage et la puberté:
↪ Ecart de croissance **lait Tg < lait WT**
maintenu

♂ G1 WT / lait WT ♂ G1 WT / lait Tg ♀ G1 WT / lait WT ♀ G1 WT / lait Tg

Quel impact en 1^{ère} génération à plus long terme?



Impact sur la croissance en 1^{ère} génération

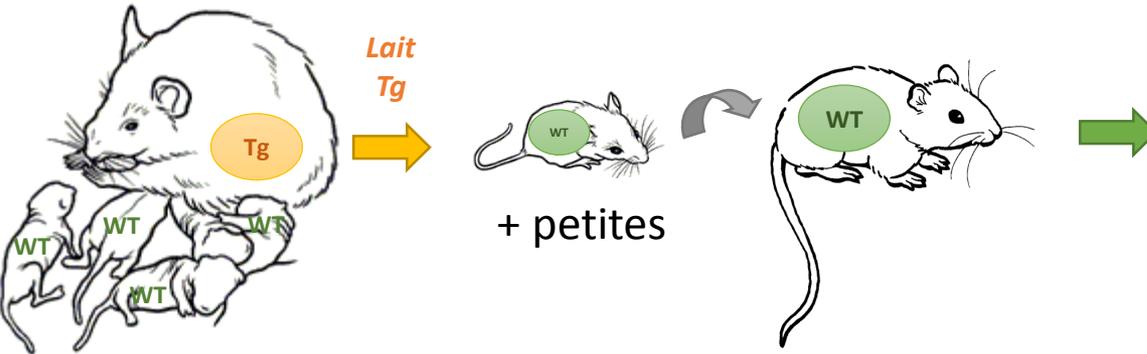
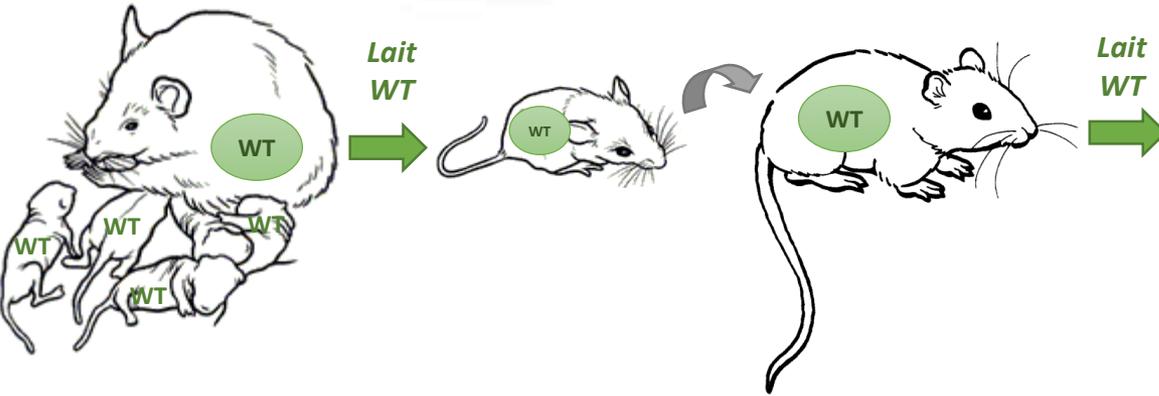


Quel impact en 2^{ème} génération?

G0

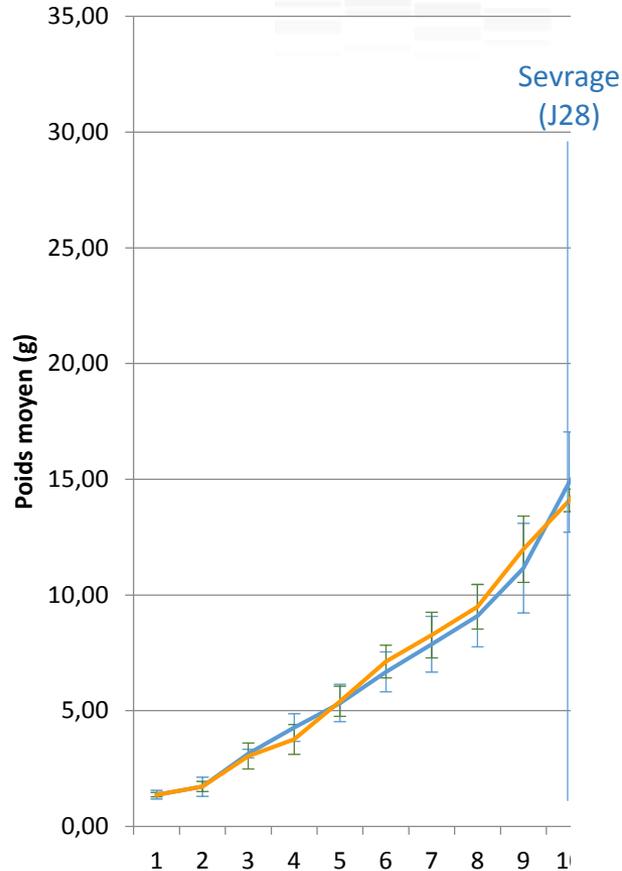
G1

G2



Quel impact en 2^{ème} génération?

Courbes de poids

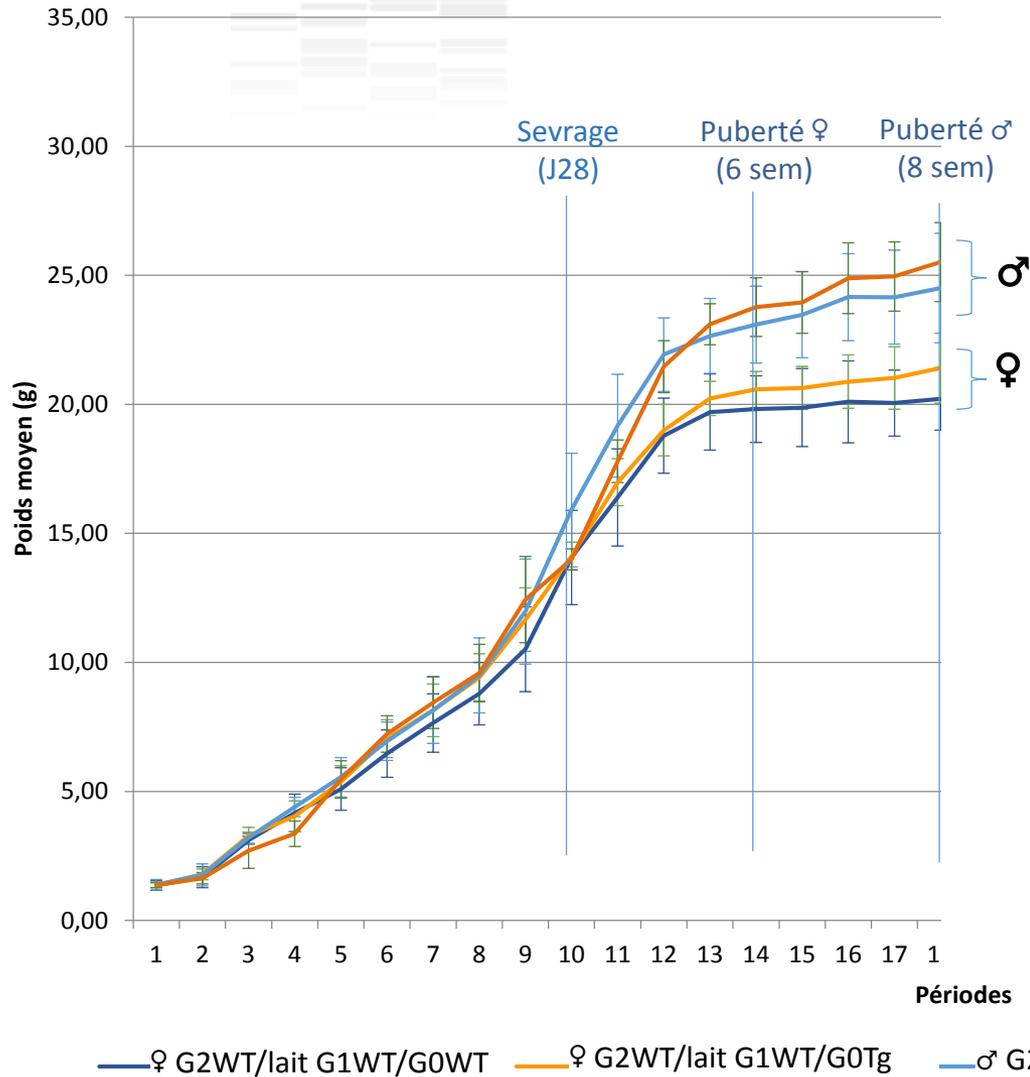


Jusqu'au sevrage:
Pas de différence de croissance selon
les antécédents de la mère G1

— $\sigma+\text{♀}$ G2 WT / lait G1 WT nourrie par G0 WT — $\sigma+\text{♀}$ G2 WT / lait G1 WT nourrie par G0 Tg

Quel impact en 2^e génération?

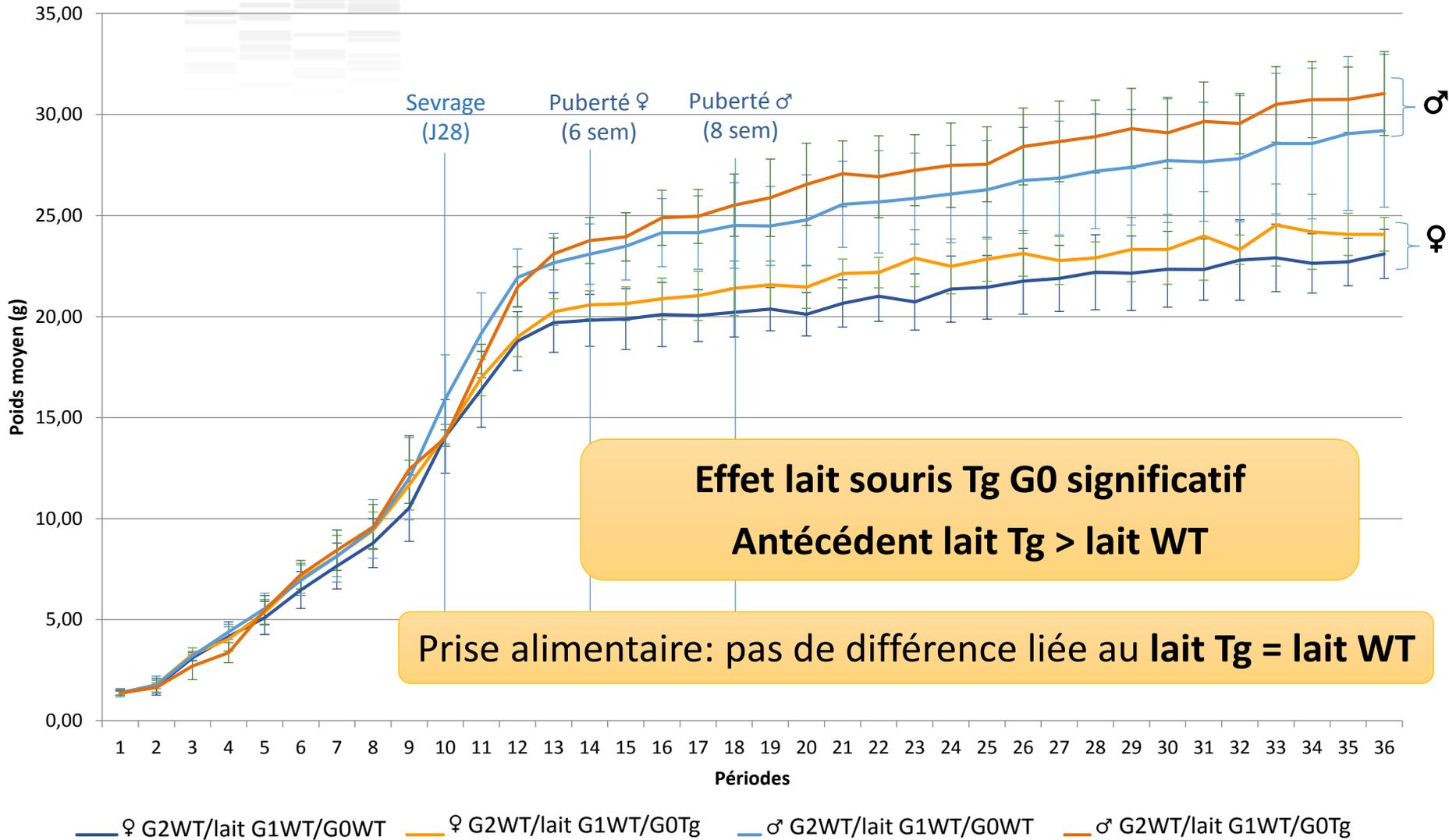
Courbes de poids



Dimorphisme sexuel significatif après le sevrage

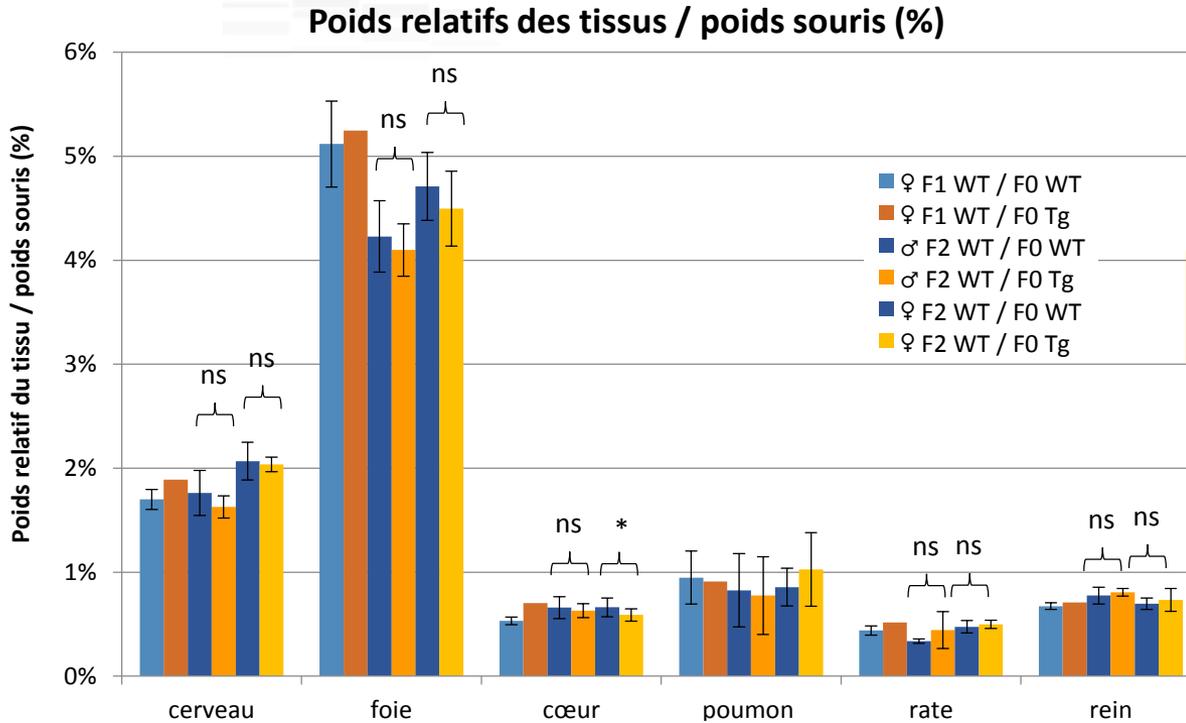
Quel impact en 2^e génération?

Courbes de poids



Quel impact en 2^e génération?

■ Analyses des souris G2 à 6 mois



Pas de différences à $p \leq 0,1$
Sauf cœur: ♀ WT > Tg

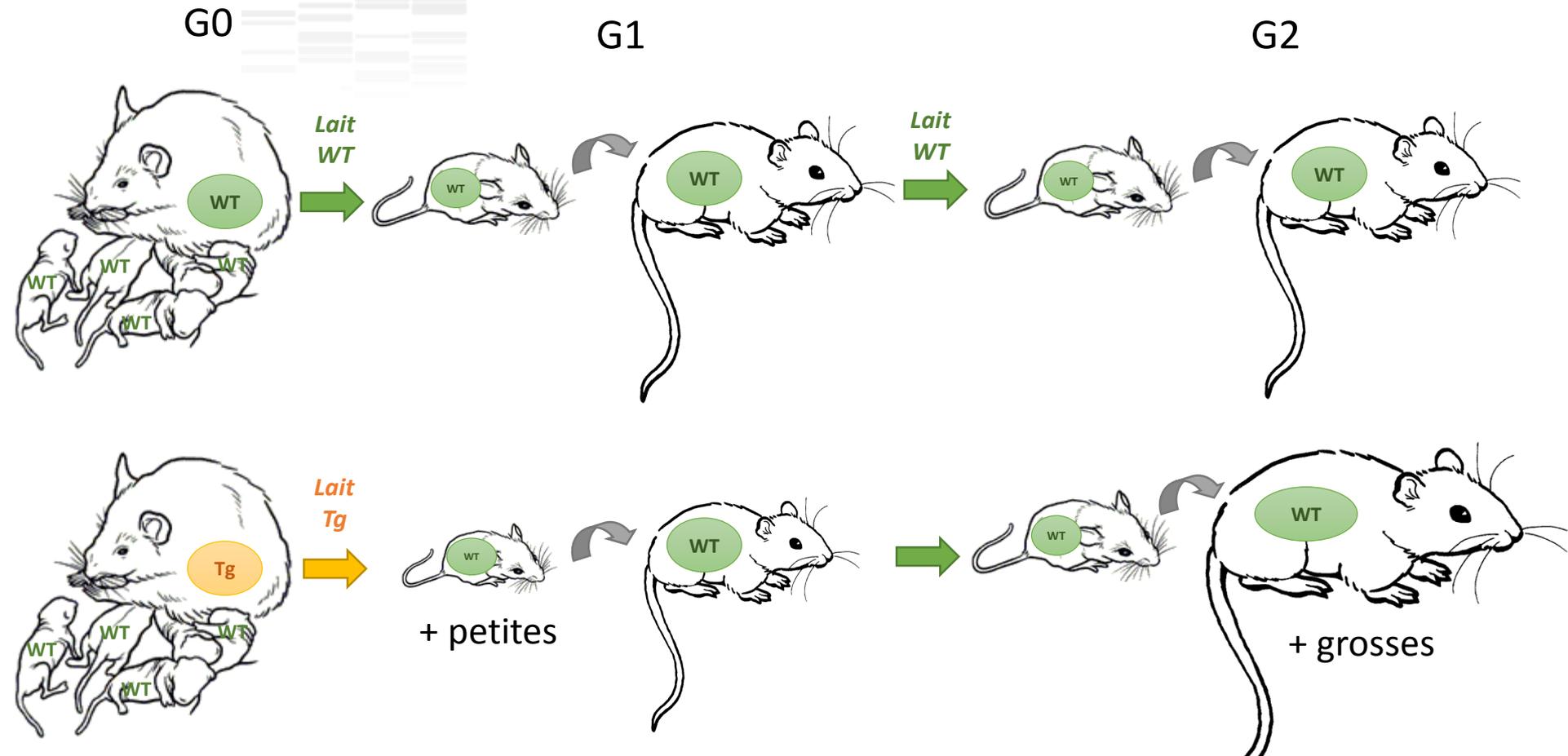
Impact de la nutrition de la mère sur la physiologie cardiaque des descendants?

Geraghty *et al.*, *Nutrit & Metabolic Insights* 2015

■ Analyses métaboliques

- Cholestérol, Triglycérides: pas d'effet lait Souris T G0 WT = Tg
- Glucose: ♂ G2 / G0 Tg > ♂ G2 / G0 WT (♀ ns)

Impact sur 2 générations



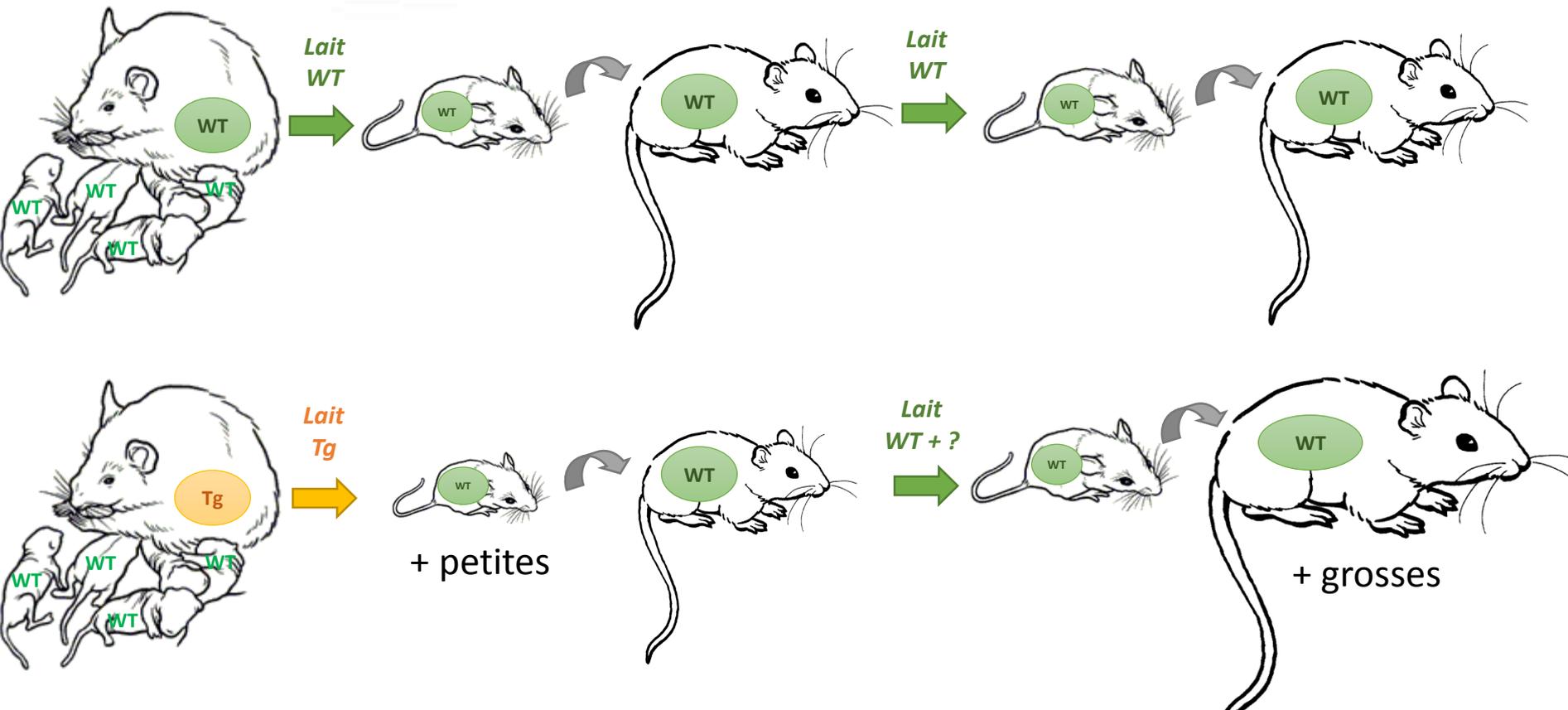
Le lait des souris Tg G0 modifié par la dérégulation d'un microARN dans leur glande mammaire a un impact sur la croissance des 2 générations suivantes

Impact sur 2 générations

G0

G1

G2



⇒ **Message transmis via le lait**
↳ Analyse du lait des souris G0 et G1

Le lait des souris Tg (G0)



Sur la quantité

- Moins de lait chez les souris transgéniques (Tg)

Sur la qualité

- Composition lipidique du lait:

↘ AG saturés, ↗ AG mono-insaturés chez les Tg

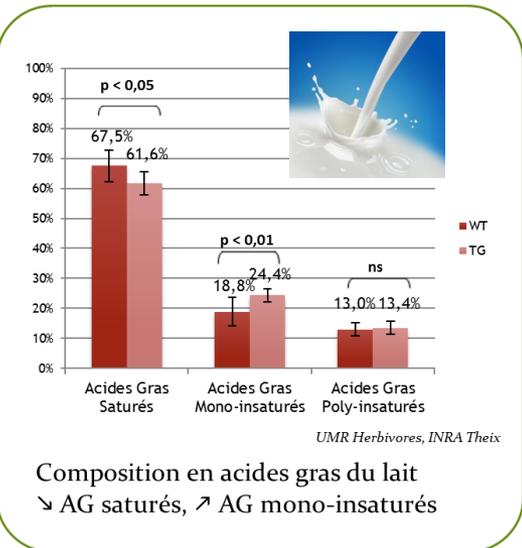
- Composition protéique du lait écrémé: pas de modification des protéines majeures mais ↗ de 6 protéines dans le lait Tg

TENA, OSTP, CATZ, SFTPD, SAA2, MUP2

(en cours pour le lait de souris G1)

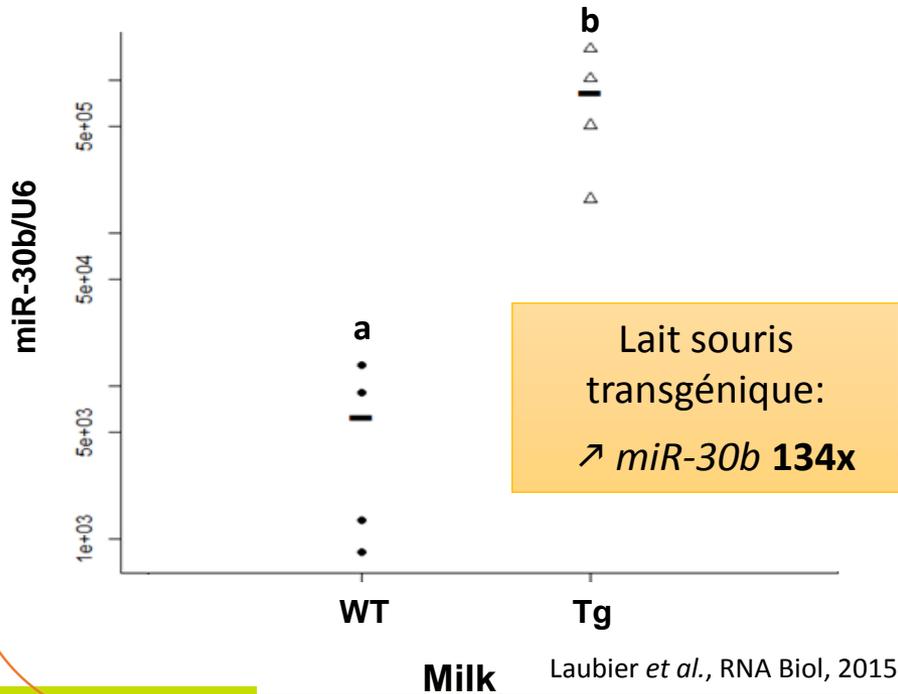
TENA: Isoforme 2 Tenascine
OSTP: Osteopontine
CATZ: Cathepsine

SFTPD: Pulmonary surfactant-associated prot D
SAA2: Serum Amyloid A-2
MUP2: Major urinary prot 2

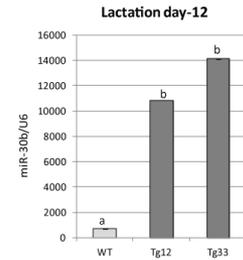


Le lait des souris Tg (G0)

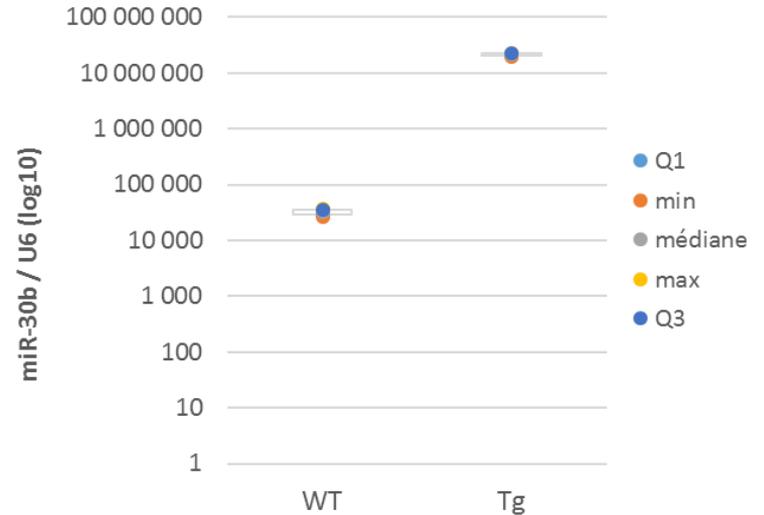
■ Composition en miR-30b du lait:



Glande mammaire



Vésicules extracellulaires du lait de souris Pm30b

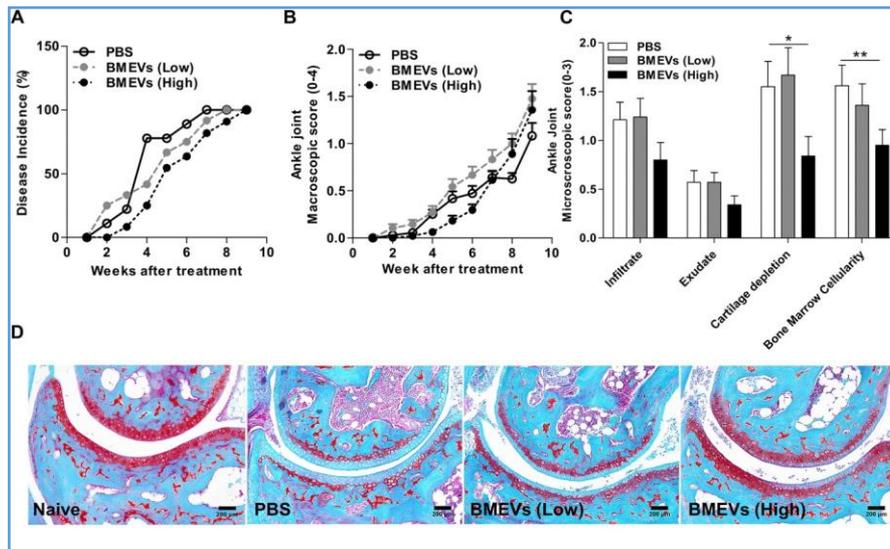


Vésicules extracellulaires du lait

Transfert des VE isolées du lait dans cellules, modèles *in vivo*

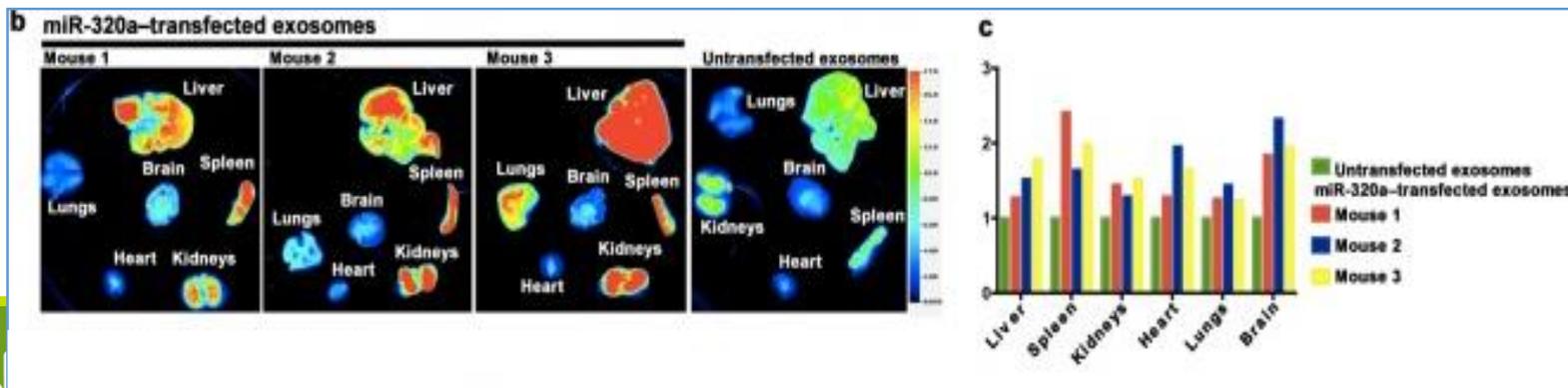
Modèle murin développant des arthrites (souris *Il-1Ra^{-/-}*)

Gavage, BMEVs



Arntz et al., 2015

Souris gavées avec exosomes de lait bovin contenant miARN synthétique

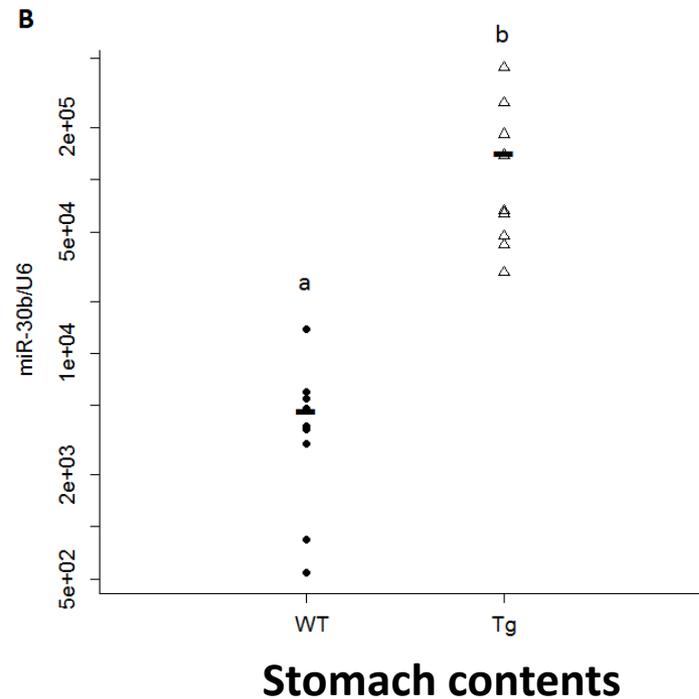


Manca et al., 2018

Transmission horizontale informations génétiques

Souriceaux (G1) nourris par Souris transgéniques miR-30b (G0)

Présence miR-30b chez souriceaux (12 jours)

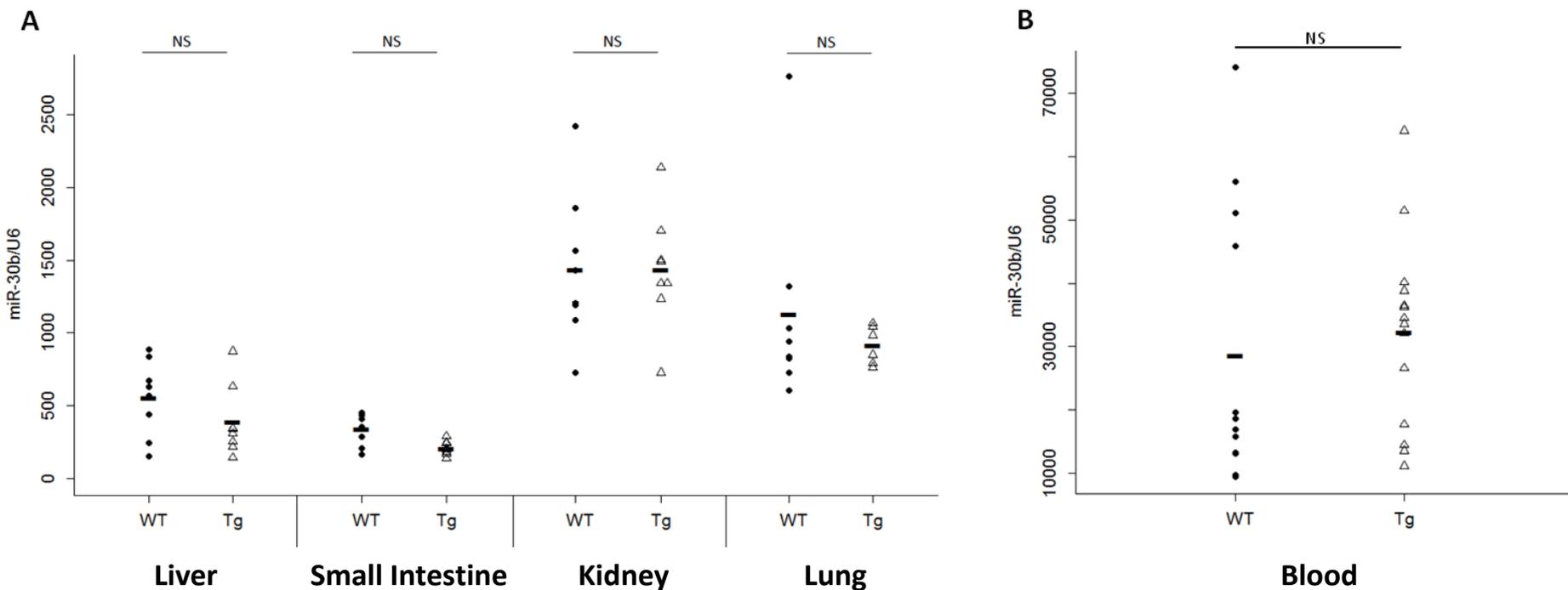


Transmission horizontale informations génétiques

Souriceaux (G1) nourris par Souris transgéniques miR-30b (G0)



Présence miR-30b chez souriceaux (12 jours)



Transmission horizontale informations génétiques



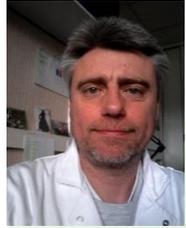
- Dans ce modèle :
 - pas de passage de miR-30b chez souriceaux de 12 jours
- Cependant
 - Que se passe-t-il quand la barrière gastro-intestinale n'est pas mature?
 - miR-30b peut-il agir sur le tractus gastro-intestinal ou le microbiote intestinal?

Actuellement peu d'études, cependant source de controverse.



Le lait modifié par la dérégulation d'un microARN dans leur glande mammaire a un impact sur la croissance des 2 générations suivantes

Quel rôle des microARNs présents dans le lait et de leurs variations sur le consommateur



Etienne AUJEAN



Céline BOURDON
(PhD 2017-2020)



Nicolas BRUN



Christelle CEBO



Madia CHARLIER



Fabienne LE PROVOST

Equipe GFP-GM



Barbara PETRIDOU



Cathy
HUE-BEAUVAIS



Guy MIRANDA



Sandrine LE GUILLOU



Inès HOUTIA (MOO)



Johann LAUBIER

Johan Castille (animalier) et Denis Laloë (Bio-Statisticien), UMR GABI
Unité Expérimentale IERP et Plateforme Protéique PAPPSO, INRA, Jouy-en-Josas

