

- **Éditorial du président**
- **Biotechnocentre actualités**
 - Programme de la 10^e journée thématique
« Thérapies innovantes et leurs promesses »
 - Retour sur l'enquête de satisfaction auprès des adhérents de Biotechnocentre
 - Les doctorants de l'ED549 à l'honneur au 36^e colloque
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
 - Dr François DJITIE KOUATCHO, INRAE Centre-Val de Loire
- **Vie des laboratoires**
 - UMR BioForA – Biologie Intégrée pour la valorisation de la diversité de l'arbre et de la forêt
 - Les microARN, petits par leur taille mais grands par leur efficacité : de leur découverte à leur imagerie dans des modèles de pathologies
- **Liste des thèses soutenues en 2024**
- **Brèves Biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Patrick Baril ; Léa Bedja-lacona ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Franck Brignolas ; Bertrand Castaing ; Camille Causette ; Benjamin Caux ; Margaux Charrier ; Jean-Claude Chénieux ; Jean-Louis Dacheux ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Agnès Delmas ; Isabelle Gillaizeau ; Pamela Guerillot ; Nathalie Guivarc'h ; Hugo Hénaut ; Véronique Jorge ; Bila Abdoul Fatahou Kabore ; Malorie Laffon ; Chloé Lameli ; Enzo Lezin ; Aurélien Montagu ; Emilie Munnier ; Gilles Pilate ; Henri Salmon ; Leopoldo Sanchez ; Christelle Suppo ; Catherine Taragnat ; Dieudonnée Togbe ; Marie-Claude Viaud-Massuard

Président : Marc Bertrand - Responsable éditorial : Bertrand Castaing - Secrétariat : Nathalie Riche

Chères et chers collègues et doctorant(e)s,

Après être revenu sur l'historique de Biotechnocentre puis sur la situation de l'association au regard de l'avenir dans les deux lettres de 2024, je voudrais ici vous donner des nouvelles pour 2025.

Nous avons pu organiser une nouvelle journée thématique, la 10^e depuis le début de cette action, et le thème cette année est : les thérapies innovantes et leurs promesses. La compréhension des mécanismes entraînant certaines pathologies a beaucoup progressé ces dernières années, et les nouvelles cibles pharmacologiques identifiées ont entraîné la recherche et la mise au point de nouveaux principes thérapeutiques, comme les médicaments biologiques (anticorps, protéines, ARNs et même cellules), mais aussi via de nouvelles modalités d'action pour les molécules chimiques. Explorer certaines des avancées thérapeutiques actuelles, à travers des exemples concrets déjà disponibles pour le traitement des patients pour certaines d'entre elles ou encore en recherche et développement pour d'autres, ceci afin de mieux comprendre ce qui se cache derrière ces innovations qui ont et qui vont encore compléter l'arsenal thérapeutique des médecins au bénéfice des patients, nous est apparu comme un thème important à traiter cette année. Nous espérons que vous avez pu être nombreux à vous connecter, et que vous en avez tiré tout le profit espéré.

La deuxième action historique de Biotechnocentre concerne l'organisation d'un colloque sur 2 jours dans un site entre Orléans et Tours, et avec hébergement sur place. Ce n'est pas possible cette année compte tenu de nos finances à la suite de la refonte des soutiens proposés par le Conseil Régional Centre-Val de Loire. Les dispositifs de soutien du CRCVL n'ont pas encore été portés à la connaissance des forces de recherche en Région. Cependant, l'enquête sur les actions de Biotechnocentre, mentionnée lors de l'Assemblée Générale au colloque d'octobre 2024 et réalisée depuis (vous en avez le retour dans cette lettre), nous a conforté dans la nécessité de garder un colloque annuel, multi-domaine dans les sciences de la vie, sur 2 jours pour proposer suffisamment de temps d'échange car c'est tout l'intérêt d'un tel colloque régional. Il aura en revanche lieu à Orléans, avec l'idée d'alterner annuellement avec Tours, et cela a été du reste suggéré lors de l'enquête. Le Colloque comportera une journée étiquetée Loire Val-Health (LVH), et j'en profite pour remercier sincèrement le programme LVH pour le soutien qui nous a été accordé pour ce colloque, et une journée complémentaire au regard des autres domaines de recherche en sciences de la vie en Région. La place habituelle sera donnée aux doctorants pour des présentations orales et des posters, et avec la remise de prix pour les meilleures présentations. Le site sera celui de l'hôtel Dupanloup et les modalités d'organisation et d'inscription sont en cours d'élaboration. Une liste d'hôtels à proximité pour les participants qui ne pourront pas rentrer chez eux entre les 2 jours sera fourni pour pallier l'absence d'hébergement dans ce nouveau format. Nous espérons que ce ne sera pas un frein à la réussite de ce colloque, très liée à la participation et la représentation de toutes les forces régionales de recherche en sciences de la vie. Nous comptons sur vous !

Les 2 lettres d'information annuelles continuent comme vous pouvez le voir ici mais sous un format uniquement électronique cette année, sans oublier le site Internet avec ses mises à jour régulières.

Une dernière information concerne la demande de Rescrit Mécénat faite auprès du Centre des impôts de Tours dans l'optique de pouvoir générer des reçus fiscaux à nos sponsors habituels et à de nouveaux nous l'espérons. Enfin une demande de Rescrit Mécénat a été faite auprès du Centre des impôts de Tours dans l'optique de pouvoir générer des reçus fiscaux à nos sponsors habituels et à de nouveaux nous l'espérons. Un retour est attendu cet été.

Tout cela ne serait pas possible sans le bénévolat actif des membres du CA et je les en remercie ici vivement.

Nous nous approchons de l'été alors bonne fin d'année universitaire à tous, bonnes vacances à ceux qui auront la possibilité d'en prendre, et rendez-vous au colloque 2025.

Marc BERTRAND

Président de Biotechnocentre

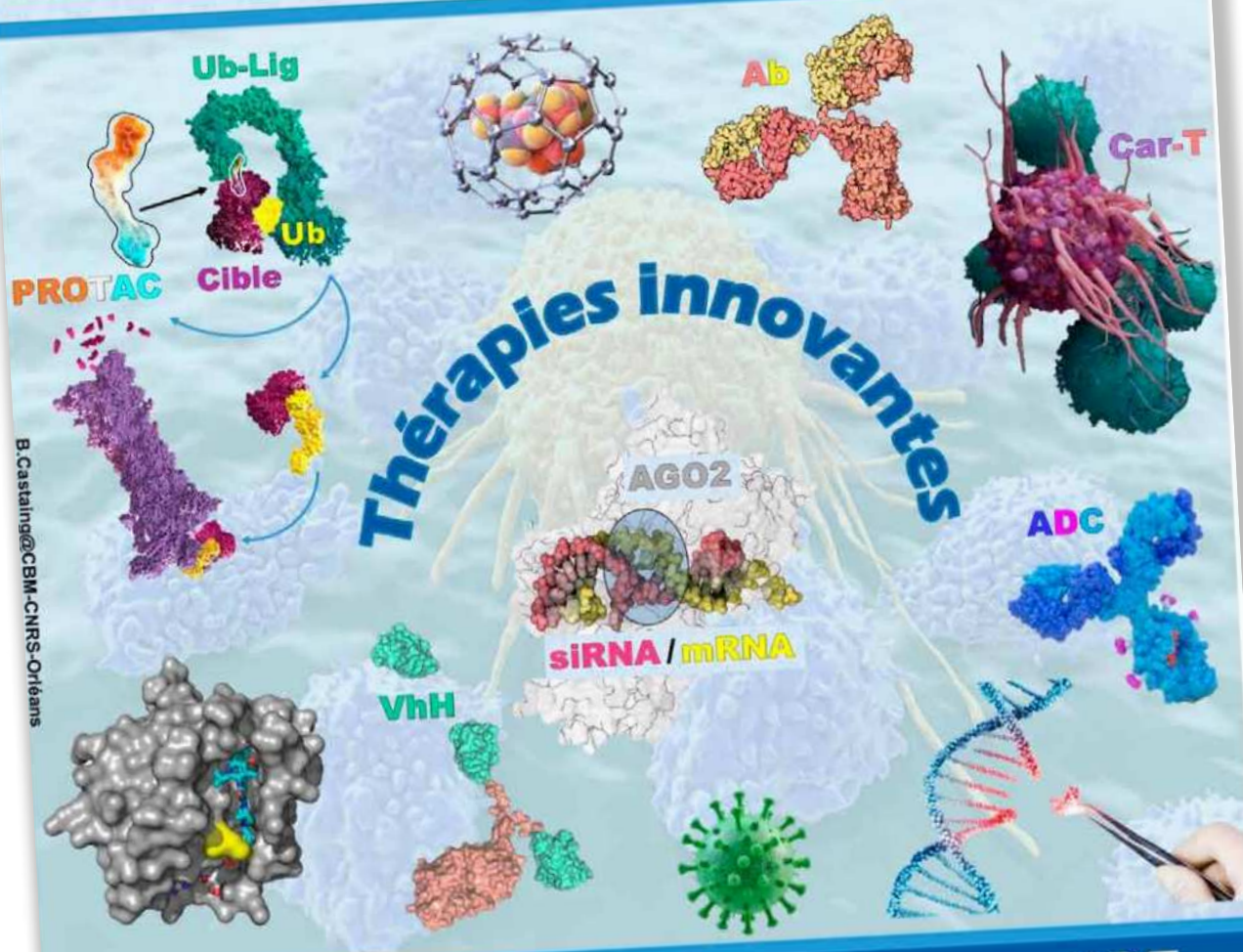
10^{ème} Journée thématique de Biotechnocentre



LE STUDIUM

Loire Valley
Institute for Advanced Studies

Les thérapies innovantes et leurs promesses



B.Castaigne@CBM-CNRS-Orléans

Webinaire 9h-17h 20 juin 2025

Inscription gratuite mais obligatoire

<https://www.lestudium-ias.com/events/>





10e Journée thématique de Biotechnocentre Webinaire du 20 juin 2025

« Les thérapies innovantes et leurs promesses »

- **09h30** Ouverture de la journée par Marc BERTRAND (Président 2024-2025)
- **09h45-10h20** Guillaume LACONDE, Société Oxeltis, Montpellier
"PROTAC" : nouvelles modalités pour les médicaments de demain.
- **10h20-10h55** Charline KIEFFER/Thomas LEMAITRE, Université de Caen
Dégradation ciblée de protéines par les colles moléculaires : une stratégie innovante pour de futurs traitements
- **10h55-11h10** Pause
- **11h10-11h45** Gilles GUICHARD, CMBN, IECB, Université de Bordeaux
Mimes structuraux de protéines et peptides stabilisés à visées thérapeutiques.
- **11h45-12h20** Pascale Crépieux, DR CNRS, PRC de Nouzilly
Des fragments d'anticorps intra-cellulaires ciblant les récepteurs hormonaux, pour l'innovation thérapeutique
- **12h20-14h00** Pause déjeuner
- **14h00-14h35** Emilie ALLARD-VANNIER, Professeure, UPR-CNRS 4301 - CBM-NMNS, Université de pharmacie de Tours
Ingénierie pharmaceutique des ADCs dans le cancer du sein.
- **14h35-15h10** Mélanie ETHEVE-QUELQUEJEU, Université Paris Cité
L'apport de la chimie dans les nouvelles thérapies à ARN.
- **15h10-15h45** Hélène AERTS, Servier recherche, Saclay
Les Oligonucléotides Antisens (ASO) : Thérapie Innovante pour les Maladies Neurologiques.
- **15h45-16h00** Pause
- **16h00-16h35** Nicolas VALLET, Chef de clinique assistant, Service Hématologie et Thérapie Cellulaire, U1069 N2COx, Tours
Traitement par CAR-T cells au CHU de Tours.
- **16h35-17h10** Emmanuel GARCION, DR INSERM UMR1307/CNRS UMR6075, Angers
Radiothérapie vectorisée et implants interventionnels dans le cadre du Glioblastome.
- **17h10** Clôture de la journée par Marc BERTRAND

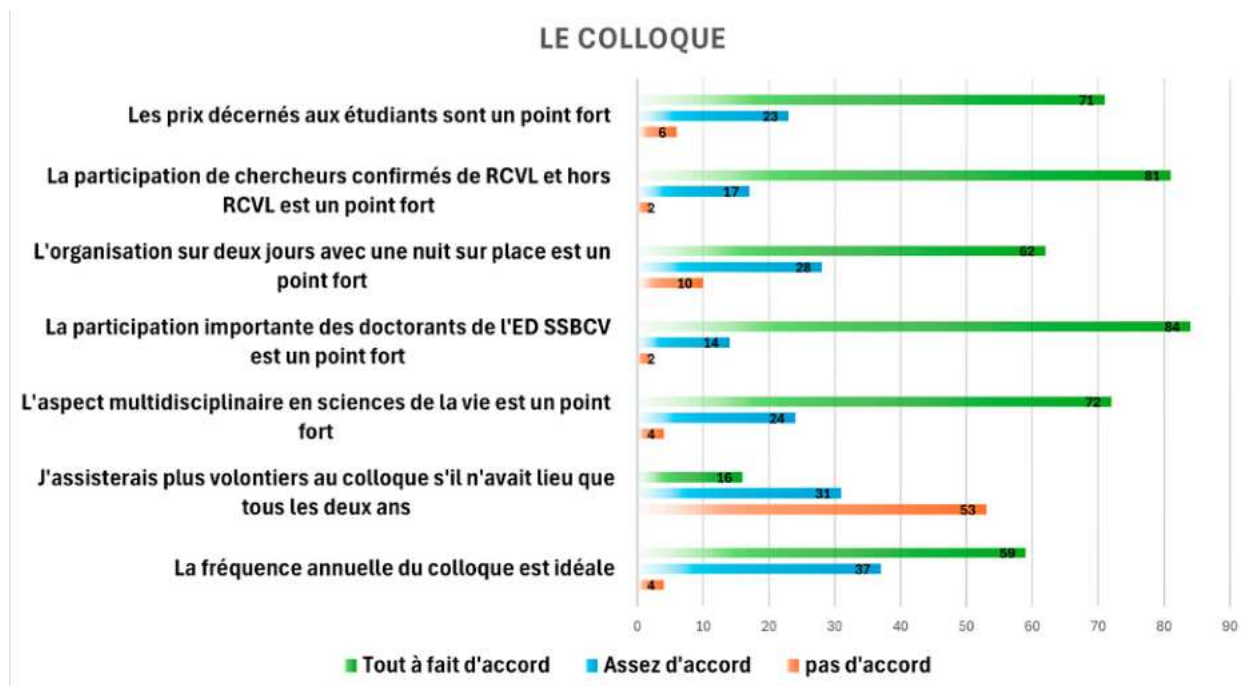
Premiers résultats sur l'enquête de satisfaction auprès des adhérents de Biotechnocentre

Vous avez été une centaine, chercheurs permanents, doctorants, post-doctorants et ITA/BIATSS à répondre à notre enquête en ligne. Trois points principaux étaient abordés : le Colloque annuel de l'association, la Journée Thématique ainsi que la communication au travers de la Lettre de Biotechnocentre et son site internet. Vous avez été très nombreux à faire des propositions constructives. Le CA pourra s'en inspirer pour redynamiser l'action de l'association.

Le colloque annuel de Biotechnocentre

Le sondage révèle des tendances significatives concernant le colloque Biotechnocentre.

À la fois apprécié pour sa convivialité et sa portée régionale, il suscite également des attentes fortes en matière d'organisation, de diversité thématique et d'implication communautaire.



Un événement perçu comme fédérateur

L'enquête reflète une forte adhésion au format et à l'esprit du colloque, tout en exprimant des attentes claires pour son évolution. Vous l'avez décrit comme un espace convivial de mise en réseau régional, au cours duquel les doctorants sont valorisés, avec des occasions de présenter leurs travaux et des prix intéressants, dans un environnement bienveillant. Le format sur deux jours et la diversité des disciplines représentées sont des atouts pour la grande majorité d'entre vous, et la qualité des présentations a été soulignée.

Cependant, des freins à une participation régulière ont été mis au jour. Principalement un manque de temps, mais aussi des thématiques jugées trop loin de leurs préoccupations par certains collègues, ou d'autres encore sous-représentées (chimie thérapeutique, imagerie...). Enfin, la localisation du colloque à la Ferme de Courcimont n'est pas pratique pour un certain nombre d'entre vous.

Vous avez été très nombreux à faire des propositions constructives permettant au Conseil d'Administration de renforcer l'attrait de ce rendez-vous incontournable. Si des propositions semblent difficiles à mettre en œuvre du fait du bénévolat des membres du CA de l'association, comme l'organisation d'un appel à communication pour les conférenciers hors Ecole Doctorale, certaines d'entre elles seront mises en place dès le prochain colloque qui aura lieu les 16 et 17 octobre 2025. Ainsi, pour répondre à une forte demande d'alternance entre Tours et Orléans, cette édition aura lieu à Orléans. À votre demande d'organiser des sessions thématiques ciblées, nous répondons par l'organisation d'une première journée dédiée aux thématiques du programme Loire Val-Health LVH) le 16 octobre et une seconde dédiée aux autres thématiques régionales. Enfin, vous avez été nombreux à apprécier l'ouverture récente de Biotechnocentre vers les sciences humaines, la philosophie et l'éthique scientifique, ce que nous allons maintenir et accentuer à l'avenir.

La Journée Thématique

Vous avez été une grande majorité à demander la poursuite de cet événement pointu d'une journée sur une thématique précise d'actualité. Vous avez salué la pertinence du choix des thématiques et avez fait de nombreuses propositions actuellement étudiées par le CA pour la prochaine édition. Enfin, vous plébiscitez une organisation en présentiel.

La communication de Biotechnocentre

Vous avez été nombreux à nous dire que vous appréciez de parcourir la Lettre semestrielle afin de vous tenir informé de l'actualité des laboratoires de la région. Un format électronique vous convient et nous allons donc diminuer le nombre de versions papier distribuées dans les laboratoires.

Concernant le site internet de l'association, malgré un design à revoir et une mise à jour à effectuer, vous y trouvez toutes les informations nécessaires concernant l'association et ses événements. Vous avez été force de proposition pour ajouter de nouvelles rubriques, telles que des offres de stage de thèse et post-doctorat.

Vous avez également été nombreux à proposer de nouvelles animations scientifiques à mettre en place, en impliquant notamment les doctorants et le grand public. Ces propositions sont actuellement à l'étude.

Une restitution plus précise des résultats de cette enquête est prévue lors du prochain colloque.

Un grand merci à tous les collègues ayant répondu à l'enquête !

Synthèse d'Émilie Munnier

Crédit Photos Jean-Louis Dacheux



**Instants choisis au 36^e colloque de Biotechnocentre
Nouan-le-Fuzelier, Octobre 2024**

Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 36^e colloque

Sous l'impulsion du Professeur Franck Brignolas (Président de l'Association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingard, Biotechnocentre a établi en 2012 un partenariat fort avec l'Ecole Doctorale 549 « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant » commune aux Universités d'Orléans et de Tours. Biotechnocentre participe ainsi à l'animation de l'ED549. Comme nous en avons pris l'habitude depuis 2012, un appel à résumé a été lancé par l'ED549 au printemps 2024. Les membres du Bureau ont retenu 14 doctorants pour des présentations orales réparties équitablement dans les quatre filières de l'ED (inclues 2 communications orales suite à une mobilité européenne subventionnées par Biotechnocentre et l'ED549), 45 doctorants pour des présentations par affiche et 16 présentations courtes d'affiches (communications « pitch »). 2 prix de 750 € ont été attribués aux deux meilleures présentations orales (toutes filières confondues), 5 prix de 250 € ont récompensés les cinq meilleures affiches de chaque filière (supportés financièrement par nos partenaires du secteur privé) et 3 prix de 100 € ont été attribués aux meilleures présentations « pitch ». Les membres du bureau de l'ED549 et du Conseil d'Administration de Biotechnocentre tiennent à vivement remercier tous les doctorants qui ont participé au 36^e Colloque. Nous avons tous apprécié la qualité scientifique de vos présentations, le soin apporté aux supports de vos travaux et la clarté de vos propos. Nous comptons sur vous pour être de bons ambassadeurs de ces journées et espérons vous compter parmi nous au 37^e Colloque qui se tiendra les 16 et 17 octobre 2025 à l'Hôtel Dupanloup (Le Studium), 1 rue Dupanloup à Orléans (45).



• Prix « Communication orale »

Analyse fonctionnelle de variants génétiques du gène SOD1 dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, un gène ciblé par une thérapie par *oligonucléotide antisens*

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative entraînant la mort des neurones moteurs, conduisant au décès du patient en moyenne 3 à 5 ans après l'apparition des symptômes. Le gène SOD1, codant l'enzyme superoxyde dismutase 1, est le premier

gène identifié dans la SLA. Il est muté chez environ 15 % des patients atteints de SLA familiale et 2 % des cas sporadiques en France, avec plus de 200 variants identifiés. La détection d'un variant pathogène ou probablement pathogène (classes 5 ou 4 selon ACMG) permet de proposer un traitement par un oligonucléotide antisens ciblant SOD1 (ASO Tofersen, Biogen). Cependant, la fonction des variants de classe 4 n'est pas clairement identifiées et plusieurs variants



sont encore classés comme ayant une signification inconnue (VUS, classe 3).

Mon projet vise à étudier la fonction d'une quinzaine de variants de classe 3 ou 4 en utilisant des approches *in silico*, *in vitro* et *in vivo* afin de les reclasser. Les études *in silico* reposent sur des logiciels de prédiction de pathogénicité et de modélisation 3D des protéines. Les analyses fonctionnelles consistent à examiner l'impact de l'expression des variants sur des modèles cellulaires, notamment leur tendance à former des agrégats protéiques, un marqueur clé de la SLA. Nous utilisons également des modèles « neurone-like » pour différents tests comme la mesure de la longueur des neurites. Des études *in vivo* sont aussi réalisées sur un modèle de poisson zèbre, en collaboration avec une équipe de Montpellier (INM).

En combinant l'ensemble de ces résultats, nous pouvons reclasser certains variants comme pathogènes, ce qui permet un retour d'information aux patients



avec un potentiel accès au Tofersen et une meilleure compréhension de la pathogénicité. De plus, les protocoles établis pourraient être exportés en clinique pour l'étude d'autres variants de classe 3 ou 4 du gène SOD1 et d'autres gènes associés à la SLA.

Léa BEDJA-IACONA (Ibrain, U1253 Inserm, Tours) **Filière 2IP**

« *Le colloque Biotechnocentre est une formidable occasion d'échanges et de découvertes. Les présentations variées ont offert un large éventail de sujets captivants, et les moments conviviaux ont permis de tisser des liens avec d'autres doctorants, chercheurs et entrepreneurs de la région. C'est une expérience enrichissante à la fois sur le plan scientifique et humain.* »

• Prix « Communication orale »

Élucidation de la biosynthèse de pachysiphine : précurseur de molécules pharmaceutiques chez *T. elegans*

Les alcaloïdes indole monoterpéniques (AIM) sont des métabolites spécialisés des plantes, formant des molécules aux structures complexes et aux propriétés pharmacologiques importantes. Bien que certaines voies de biosynthèse d'AIM ont été élucidées au cours de la dernière décennie, celle de la pachysiphine chez la plante tropicale *Tabernaemontana elegans* reste incomplète. La pachysiphine est le précurseur de la conophylline, une molécule à l'activité anti-Alzheimer. À ce jour, neuf des dix étapes enzymatiques nécessaires à la biosynthèse de la pa-

chysiphine ont été caractérisées. La dernière étape entre la tabersonine et la pachysiphine reste inconnue, j'ai donc recherché



un cytochrome P450 responsable de l'époxydation de la tabersonine. Pour mieux comprendre la synthèse de la pachysiphine, le génome de *T. elegans* a été séquencé. En analysant le génome obtenu, 20 gènes candidats codant des P450 ont été identifiés par homologie avec des époxydases déjà caractérisées chez *Catharanthus roseus* et aux activités similaires. Pour tester leur activité, j'ai cloné ces candidats dans un vecteur d'expression en plante pour les surexprimer de manière transitoire dans *Nicotiana benthamiana* et en présence de tabersonine, le potentiel substrat. J'ai pu mettre en évidence deux enzymes qui, d'après des analyses de RMN, ont formé un nouveau composé correspondant à la pachysiphine. Ces deux enzymes sont nouvellement nommées pachysiphine synthase 1 et 2 (PYS1/2). De



plus, j'ai pu bio-produire cette pachysiphine ainsi qu'un dérivé non naturel de pachysiphine en cellule-usine exprimant le gène PYS1 de *T. elegans* et des enzymes décoratrices déjà connues de *C. roseus* pour bio-produire un dérivé non naturel de pachysiphine avec de potentielles nouvelles propriétés pharmacologiques.

Enzo LEZIN (BBV, EA2106, Université de Tours) **Filière C2B**

« *Pour ma troisième participation à ce colloque en trois ans de thèse, je suis content d'avoir pu présenter mes travaux lors de cette communication orale. Ce colloque est une très bonne occasion de rencontrer tous les autres doctorants de la région afin de faire connaissance et même de travailler sur le team building avec les autres membres du laboratoire ! Je suis reconnaissant envers l'association BTC de rendre possible cet évènement très utile pour nous, doctorants* »

• Prix « Affiche » Filière C2B

Valorization of the protected species *Drosera rotundifolia* via *in vitro* culture and enhanced metabolite production for cosmetic applications

Plant specialized metabolites display a wide range of biological activities making them an important source of natural ingredients for the cosmetic industry. The exploitation of field-grown or wild species for this purpose raises several issues : the environmental factors impacting reproducibility and supply, the use of arable lands and the low concen-

tration of specialized metabolites. To overcome these challenges, in vitro plant cultures have been developed to ensure sterile environment, controlled conditions and minimal use of space.

This work focuses on the in vitro culture of *Drosera rotundifolia*, a carnivorous plant from the Droseraceae family. *D. rotundifolia* is an endangered species in several regions, and is thus protected in France. Its harvest and commercialization are forbidden, making the in vitro culture a sustainable option for the study of this species.

After initiation and multiplication of in vitro cultures, growth and metabolite production in Automatic Temporary Immersion Reactors (RITA®) was measured. The metabolic profiling of plant extracts was assessed by UPLC-MS/MS. Elicitation experiments were carried out to enhance the production of specialized metabolites.

Maximum growth was achieved in RITA® in 8 weeks, with an 11-fold multiplication of the biomass. Metabolic profiling revealed the presence of phenolic acids, naphthoquinones and flavonols in the extracts, including ellagic acid, hyperoside, rosmolide and 7-methyljuglone, characteristic from this species. However, thirteen unknown compounds never described in the literature were detected, highlighting the originality of this extracts and potential new biological activities. Significant changes in the meta-



bolic content were observed among the 8 weeks of growth. The identified specialized metabolites are known for their antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory and photoprotective activities, which is promising for the upcoming biological activity tests.

Malorie LAFFON (BBV, EA2106, Université de Tours)

« C'est la troisième année que je participe au colloque Biotechnocentre, et c'est toujours un réel plaisir ! J'ai eu l'occasion de présenter une partie de mes résultats de thèse à de nombreux chercheurs, et de créer des liens avec les autres doctorants de l'école doctorale, aussi bien de Tours que d'Orléans. Les communications orales ont bien représenté la pluridisciplinarité des recherches dans la région et ont été suivies d'échanges riches et instructifs. Je pense que ce colloque est une étape indispensable pour les doctorants et jeunes chercheurs qui veulent faire découvrir leurs travaux en région Centre Val de Loire. »



• Prix « Affiche » Filière AEB

Atténuation de la toxicité cuprique à l'aide de biochars issus de coproduits viticoles

L'utilisation de fongicides à base de cuivre (Cu) en viticulture a entraîné une forte accumulation de ce polluant dans les sols viticoles, engendrant une phytotoxicité. Le biochar est un matériau carboné issu de la pyrolyse de biomasse organique qui possède des propriétés de sorption d'éléments traces métalliques, comme le cuivre. Dans cette expérience, nous évaluons comment des biochars dérivés de coproduits viticoles (pépins de raisin, sarments de vigne, marc de raisin) peuvent atténuer la phytotoxicité cuprique sur une plante indicatrice, le haricot (*Phaseolus vulgaris*).

Pour ce faire, un sol viticole est enrichi en cuivre et mélangé avec des biochars à 2 % et 4 % en masse, puis placé dans des pots. La première partie de l'expérience consiste à faire traverser de l'eau distillée à travers ce substrat et à récupérer les percolats pour analyser leur concentration en Cu par ICP-OES. Ensuite, des haricots se développent dans ces pots pendant 20 jours, et diverses mesures sont réalisées : mesure de la croissance aérienne de *Phaseolus vulgaris*, quantification de la concentration en Cu dans les eaux porales & dans les organes des haricots (feuilles, tiges et racines).

Les résultats montrent que les biochars étudiés permettent de retenir le cuivre dans la matrice solide d'un sol viticole riche en cuivre, diminuant ainsi la charge en cuivre des eaux porales (fraction disponible pour



les organismes), réduisant ainsi l'accumulation de cuivre dans les organes de *Phaseolus vulgaris*, ce qui induit une croissance plus forte du haricot. Parmi les biochars testés, celui de marc de raisin se révèle le plus prometteur.

Hugo HENAUT (P2E, Université d'Orléans)

« Le colloque Biotechnocentre offre l'opportunité de rencontrer divers chercheurs ainsi que d'autres doctorants dans un cadre convivial. Les conférences sont enrichissantes et couvrent des sujets variés, permettant à chacun d'élargir ses connaissances »



• Prix « Affiche » Filière 2IP

Étude de la réponse immunitaire lors d'une surinfection aspergillaire post infection grippale

Les infections des voies respiratoires inférieures, principalement causées par le virus influenza A (IAV), sont la quatrième cause de mortalité mondiale. Ces infections, en particulier chez les personnes âgées ou immunodéprimées, peuvent causer des insuffisances respiratoires et accroître les admissions en soins intensifs. Au-delà des effets directs de la pneumonie virale, cette dernière peut être responsable d'un affaiblissement du système immunitaire et créer un environnement propice à des surinfections microbiennes complexes, avec plus de 30 % des patients développant des infections bactériennes



secondaires. Les surinfections fongiques, notamment dues à *Aspergillus fumigatus* (A.f), pathogène opportuniste, ont également suscité un intérêt croissant en raison de leur morbidité et mortalité accrues. Ces dernières années, plusieurs études ont identifié l'infection grippale sévère comme un facteur de risque majeur pour l'aspergillose pulmonaire invasive (IAPA). La défense de l'hôte contre les spores fongiques commence dans les voies respiratoires, où l'épithélium pulmonaire élimine les conidies grâce à la clairance muco-ciliaire. Cependant, des infections comme la grippe endommagent cette barrière épithéliale et fonction protectrice via une perturbation des jonctions épithéliales et un affaiblissement des défenses cellulaires. A travers ce projet de thèse, une étude transcriptomique a été initiée sur des modèles d'épithéliums bronchiques humains. Après infection par IAV et/ou A.f, un RNAseq a été réalisé pour identifier les gènes à expression différentielle entre les conditions de surinfection et les

mono-infections. L'analyse bio-informatique a révélé une régulation à la baisse de gènes impliqués dans la réponse immunitaire et une surexpression de gènes associés à la réponse à l'hypoxie dans les conditions de surinfection, fournissant ainsi des pistes pour des études futures.



Margaux CHARRIER (CEPR, UMR 1100 INSERM, Université de Tours)

« Pour un doctorant, le colloque Biotechnocentre représente une expérience précieuse, permettant de valoriser ses travaux tout en découvrant une diversité de thématiques en Sciences de la Vie et de la Santé. En favorisant des échanges enrichissants avec des chercheurs confirmés, des acteurs industriels et

d'autres thésards, cet événement met en lumière la complémentarité des expertises et encourage des collaborations prometteuses. Il renforce ainsi l'attractivité de la Région Centre dans le domaine des biotechnologies et enrichit le parcours scientifique des jeunes chercheurs »

• Prix « Affiche » Filière C2B

Développement de la combinaison de l'extraction et chromatographie par fluide supercritique couplée à la spectrométrie de masse (SFE-SFC-MS) pour l'analyse des additifs plastiques dans les équipements médicaux

Les plastiques font partie des matériaux les plus utilisés dans notre société. Parmi leurs applications possibles figurent les dispositifs médicaux utilisés dans les hôpitaux, tels que les poches de perfusion, de sang ou de nutrition, les tubulures, les seringues, les gants, etc. Les plastiques sont principalement composés de polymères organiques. Cependant, pour obtenir les propriétés plastiques requises, des additifs plastiques sont ajoutés au polymère afin de modifier les propriétés physico-chimiques telles que la flexibilité, la durabilité, la couleur ou augmenter la durée de vie. En fonction de leur objectif, les additifs peuvent appartenir à la classe des plastifiants, des antioxydants, des lubrifiants et des agents de glissement, etc. Cependant, l'un des principaux problèmes est la migration de ces composés potentiellement nocifs du contenant en plastique vers le contenu qui, dans le cas des dispositifs médicaux, peut-être du sang, un liquide nutritif, de l'eau ou de la peau.



La combinaison en ligne de l'extraction avec la séparation permet d'éviter la contamination du laboratoire. Nous avons donc étudié l'intérêt de combiner l'extraction par fluide supercritique à la chromatographie en fluide supercritique et à la spectrométrie de masse (SFE-SFC-MS). Pour combiner la SFE et la SFC, plusieurs méthodes sont possibles, comme l'utilisation d'une colonne à piège sélectif, de cryofocalisation ou d'une boucle d'échantillonnage. Cette dernière méthode permet un développement indépendant des étapes de SFE et SFC et a montré une meilleure répétabilité de l'analyse. De plus, afin de gérer la quantité injectée dans la SFC après l'étape SFE. La combinaison en ligne avec la SFC permet également de conserver le même éluant pour l'analyse, tout en évitant les étapes fastidieuses de préparation des échantillons. Ce poster permet de mettre en avant les différentes étapes d'optimisation du système, ainsi que des exemples d'applications sur des échantillons médicaux.



Benjamin CAUX (ICOA, UMR7311 CNRS, Université d'Orléans)

« Le congrès a été une belle réussite, avec de nombreux sujets abordés que ce soit en chimie ou en biologie. L'ambiance était particulièrement conviviale et stimulante, favorisant des échanges enrichissants et de nouvelles rencontres. En résumé, je trouve cet événement bien organisé et j'ai passé un super moment à la fois formateur et agréable ! J'encourage fortement les doctorants à participer à ces journées. »

• Prix « Affiche » Filière C2B

Understanding dimerization processes and biased signaling elicited by serotonin 5HT7 receptor

G-protein coupled receptors (GPCRs) are integral membrane proteins that bind heterotrimeric G-proteins, playing a crucial role in regulating a wide range of physiological processes. As the largest family of human membrane proteins, they are key drug targets. While GPCRs were once thought to function as monomers binding G-proteins, recent research has revealed that many GPCRs can form functional homomeric or heteromeric complexes. Additionally, GPCRs can activate β -arrestin pathways independently of G-proteins, a process known as biased signaling. Biased ligands, which favor specific GPCR conformations, selectively activate these pathways, offering new opportunities for drug development. 5-hydroxytryptamine (5-HT), or serotonin, is a neurotransmitter involved in regulating mood, cognition, sleep, and other brain functions. It exerts its effects by binding to 5-HT receptors (5HTRs). Among these, the



5HT7R subtype, which has three isoforms in humans, is highly expressed in the central nervous system and is an emerging target for treating psychiatric and neurological disorders. However, the molecular mechanisms governing 5HT7R activation, transducer coupling, and dimerization remain poorly understood. Dimerization can lead to diverse physiological effects, including modulation of receptor signaling. In our lab, we identified a biased ligand, serodolin, which preferentially activates β -arrestin-mediated signaling, bypassing the G-protein pathway. Using a combination of biochemical, biophysical, and cellular approaches, we demonstrated that 5HT7R forms constitutive oligomeric complexes. We also investigated how different types of ligands including biased and allosteric impact these complexes. Our findings reveal that the ability of 5HT7R to form constitutive

heteromeric complexes adds complexity to its signaling, offering new opportunities for therapeutic regulation



Bila Abdoul Fatahou KABORE (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)

« The 36th Biotechnocentre symposium was my first, and I am truly grateful for the experience. The event featured a wide range of excellent presentations from across the Centre Val de Loire region, offering valuable insights into various scientific fields and research methods.

It was also a great opportunity to present my own work through a poster session, engage in stimulating discussions with experts and fellow PhD students, and expand my professional network in a welcoming environment.

I would like to thank Biotechnocentre organizers and collaborators for creating these valuable opportunities for knowledge exchange, which play an essential role in advancing scientific research »

• Prix « Pitch »

Rôles des flux calciques mitochondriaux des cellules tumorales coliques dans la modulation de l'immunité antitumorale

Le cancer colorectal (CRC) est le troisième cancer le plus fréquent en France, représentant un véritable problème de santé publique. Certains patients atteints de CRC, notamment ceux présentant une instabilité des microsatellites (MSI), montrent une résistance à la chimiothérapie. L'immunothérapie, incluant les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), est alors employée, bien que la réponse varie selon les patients et puisse entraîner des phénomènes de résistance.

Nos recherches explorent le rôle de la signalisation calcique mitochondriale dans les cellules cancéreuses coliques afin de moduler la réponse immunitaire et d'optimiser l'efficacité des ICI. Dans des modèles *in vivo* tels que l'embryon de poulet (in ovo) et le poisson-zèbre (zebrafish), nous avons étudié les effets de l'inhibition de MCU et de NCLX, qui contrôlent respectivement l'entrée et l'extrusion du calcium dans la mitochondrie. Nos résultats préliminaires indiquent que la modulation de NCLX favorise l'infiltration immunitaire et améliore la réponse aux ICI, offrant de nouvelles perspectives pour renforcer l'efficacité de l'immunothérapie dans le CRC.





Camille CAUSSETTE
(N2Cox, UMR1069 In-
serm, Université de Tours)
Filière 2IP

*« Le 36^e colloque du Biotech-
nocentre a été une formidable
opportunité de découverte
et d'échange, permettant de
plonger dans la diversité des*

*champs de recherche menés dans la région Centre-
Val de Loire. J'ai apprécié rencontrer de nombreux
autres doctorants et pouvoir échanger avec eux,
notamment sur des thématiques bien éloignées de
mon domaine d'étude, telle que la chimie. Cela m'a
permis d'élargir ma perspective et de découvrir des
recherches fascinantes, telles que celles menées à
l'INRAE, qui abordent des problématiques très dif-
férentes de celles que je rencontre dans mon projet
de recherche sur le cancer colorectal.*

*Le cadre du colloque, la ferme de Courcimont, a
grandement contribué à l'ambiance chaleureuse
et conviviale de l'événement, avec des logements
partagés nous permettant de rencontrer d'autres
jeunes chercheurs et chercheuses. L'ambiance,
moins stricte et plus propice à des échanges, était
très différente des colloques internationaux plus
formels auxquels nous sommes souvent confron-
tés. Les discussions étaient ainsi plus spontanées,
ajoutant une dimension humaine et accessible à ces
rencontres scientifiques.*

*De plus, ce colloque m'a permis de mieux connaître
les actions de l'association Biotechnocentre, notam-
ment en matière de mobilité internationale, qui est
un levier important pour les jeunes chercheurs. Ce
fut une expérience à la fois instructive et motivante,
renforçant mon sentiment d'appartenance à la com-
munauté scientifique régionale. »*

• **Prix « Pitch »**

**Deciphering vacuolar escape and cytosolic hyper-
replication : two essentials steps in *Salmonella* pa-
thogenesis**

Life's origin on Earth is widely accepted in the scien-
tific community, but extraterrestrial life remains a
topic of interest. Recent discoveries of complex or-
ganic molecules in comets support the panspermia
hypothesis. The Tanpopo mission investigated micro-
bial space travel in rocks, examining the effect of cell
aggregate size on survival in situ outside the Inter-
national Space Station (ISS) for 1 to 3 years. Initial
analysis showed that dead cells on the top layer pro-
tected the cells beneath, indicating potential micro-
bial survival in Low Earth



Orbit (LEO).

The Tanpopo mission conducted a multi-omic ana-
lysis of *Deinococcus radiodurans* cells exposed for
one year, known for their resilience to UV and ion-
izing radiations and low gravity. This study presents
the results of 3 years of in-orbit exposure using *D.*
radiodurans cells. Comparing dehydrated cells ex-
posed in space and non-exposed cells, we identified
new upregulated targets related to extreme life resis-
tance over time.

The combination of radiation- and dehydration-in-
duced cellular stresses, particularly oxidative stress,
can damage DNA, proteins, and lipids, and alter
cellular physiology and metabolic pathways. Repair
mechanisms for DNA damage, including the DNA
damage response cluster, were identified as essential
for preserving genome integrity after single-stranded



breaks. Molecular chaperones
were crucial in restoring pro-
per protein folding, while
membrane trafficking facilita-
ted cell wall repair, energy up-
take, and waste removal. Initial
recovery prioritized genome
and membrane restoration be-
fore resuming routine cellular
processes, adapting to the most
urgent challenges.

Pamela GUERILLOT (CBM, UPR4301 CNRS,
Orléans) **Filière C2B**

*« Participer deux années consécutives au colloque
Biotechnocentre a été pour moi une expérience
extrêmement enrichissante. Dès la première édi-
tion, j'ai apprécié l'opportunité unique de décou-
vrir une diversité de recherches innovantes menées
dans la région. Cette première participation m'a
permis de recevoir des retours constructifs que j'ai
pu valoriser pour parfaire ma présentation lors de la
deuxième année. Le colloque m'a offert, à chaque
fois, un cadre convivial propice aux échanges scien-
tifiques et aux rencontres enrichissantes avec des
chercheurs et doctorants de multiples horizons. Je
remercie chaleureusement les organisateurs pour
l'organisation de cet événement qui contribue à
élargir nos perspectives et à renforcer nos réseaux
professionnels »*

• **Prix « Pitch »**

**Délivrance de doxorubicine et de siARN à l'aide de
nanovecteurs magnétiques ciblant EGFR pour obte-
nir un effet synergique apoptotique dans les cellules
du cancer du sein triple négatif**

Le cancer du sein triple négatif (CSTN), représentant
15 à 20% des cancers du sein (1^{ère} cause de décès
par cancer et cancer le plus fréquent chez la femme),
est de mauvais pronostic car agressif, chimiorésistant



et en manque d'options thérapeutiques. Mon projet de thèse consiste à développer des nanovecteurs magnétiques ciblés (NVscFv), injectables par voie intraveineuse, qui co-vectorisent de la doxorubicine (DOX) et des siARN afin de (re) sensibiliser les cellules du CSTN à la chimiothérapie. Ces acides nucléiques, ciblant des transporteurs ABC (ABCG2) et/ou des protéines apoptotiques (survivine, Bcl-xL), permettront respectivement de diminuer l'efflux de la chimiothérapie et/ou de rétablir l'apoptose potentialisant ainsi la cytotoxicité de la DOX par effet synergique. Les NVscFv, générés à partir de nanoparticules d'oxydes de fer superparamagnétiques (SPIONs), sont marqués par un fluorochrome (pour le suivi in vitro et in vivo), fonctionnalisés avec un polymère permettant d'augmenter la furtivité et avec des fragments d'anticorps (scFv) ciblant le récepteur à l'EGF de type 1 (EGFR) surexprimé dans environ 70% des CSTN. La DOX est chargée sur les NVscFv (NVscFv-DOX) via l'utilisation d'un complexe DOX/fer pH-sensible qui va être adsorbé à la surface des NVscFv [3] tandis que les siARN sont chargés électrostatiquement sur les NVscFv (NVscFv-si) grâce à deux polymères cationiques (poly-L-arginine, chitosan). Les NVscFv-DOX et NVscFv-si ont des caractéristiques physico-chimiques acceptables pour une

administration IV (taille $\approx 100\text{nm}$, PDI $< 0,3$, $\zeta \approx 0\text{mV}$). Le chargement de DOX sur les NVscFv-DOX a été caractérisé par Diffusion Raman Exaltée de Surface (SERS) et quantifié par spectrofluorimétrie ($\approx 63\text{ mg DOX/g fer}$). L'internalisation in-vitro des NVscFv-



DOX est actuellement évaluée par cytométrie en flux sur les MDA-MB-468 (lignée cellulaire du CSTN surexprimant l'EGFR) et l'évaluation biologique va être poursuivie afin de comprendre le potentiel synergique apoptotique des NVscFv-DOX et des NVscFv-si.

Chloé LAMELI (CBM, CNRS, Tours) Filière C2B

« Pour les doctorants de la filière SSBCV, le colloque Biotechnocentre est un rendez-vous à ne pas louper ! C'est l'opportunité parfaite d'élargir ses connaissances sur les recherches menées en région Centre Val de Loire et de rencontrer les acteurs de celles-ci. La qualité des présentations ainsi que le mélange intergénérationnel apportent expertise et richesse aux échanges scientifiques. »



Trois questions à François DJITIE KOUATCHO, chercheur « Le Studium »

• Who are you ? What is your background ?

My name is François Djitie Kouatcho, Associate Professor at the Department of Science and Technique of Biological Agriculture at the University of Ngaoundéré in Cameroon. I have been serving as a Lecturer and Researcher since 2012 and have also served for 6 years as the Head of the Service of Research, Cooperation and Income Generating activities in one of our schools. I hold a Ph.D. from the Faculty of Agronomy and Agricultural Sciences of the University of Dschang. My research focuses on animal growth and reproductive physiology, as well as adaptation to climate change, with a strong emphasis on the 'One Health' approach. I explore the valorisation of local and alternative resources as sustainable substitutes for synthetic additives in livestock production.

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

Throughout my career, I have been awarded several prestigious grants and fellowships, including the TSARA research mobility program at INRAE in France, a postdoctoral fellowship at the Iasi University of Life Sciences in Romania, African Union IBAR, World' Poultry Congress 2022, Paris, and the FAO LEAP partnership in Rome, Italy. Beyond academia, I serve as the Secretary General of the Cameroonian branch of the World's Poultry Science Association (WPSA), disseminating of scientific knowledge for the development of the poultry sector in sub-Saharan Africa. I also worked as international consultant. I have around forty scientific publications to my credit and fifty Master's and PhD students supervised or undergoing.



INRAE



• What is the purpose of your visit in the Center-Val de Loire region ?

The purpose of my visit to the Centre-Val de Loire region is to engage in a multidisciplinary research program led by INRAE, within the UMR BOA (Avian Biology and Poultry Science), particularly the GENUTS team (Genetics, Nutrition, and Systems) based in Nouzilly. This program addresses key challenges in optimizing alternative poultry production systems, especially outdoor rearing of slow-growing broilers under climate change, focusing on heat stress resilience. My contribution lies within this scientific framework and aims to explore the combined effects of genotype, rearing system (indoor vs. outdoor), and Heat stress on bone

quality and feed efficiency in Label Rouge broiler chickens. A major concern is the discrepancy between the environments of selection animals kept in confined spaces and production birds reared outdoors. This mismatch can result in genotype-by-environment (G×E) interactions that reduce the precision and effectiveness of genetic selection for traits like feed efficiency, bone robustness, locomotion, and adaptability to free-range conditions in a context of global warming. We hypothesize that birds raised in outdoor systems benefit from enhanced physical activity, which in turn stimulates bone mineralization and improves skeletal integrity.

These benefits could be particularly relevant under heat stress, where reduced feed intake typically shifts metabolism toward fat accumulation, compromising protein deposition and bone development. We aim to assess whether increased physical activity in open environments can mitigate these effects through enhanced osteoblastic activity and reduced osteoclastic resorption. I actively participate in data collection and analysis, focusing on phenotypic and physiological traits. This includes growth performance, feed intake patterns using automated Bird-E feeders, fillet yield, and bone structure



assessments. Tibiae will be analysed using computed tomography (CT) to determine bone mineral density (BMD) and microstructure (trabecular vs. cortical compartments), as well as three-point bending tests for biomechanical resistance and ash content analysis for mineralization. Statistical modelling using multifactorial analyses and mixed linear models will be applied to quantify G×E interactions, estimate heritability, and identify genetic correlations. This will help define new selection criteria incorporating robustness, feed efficiency, and resilience.

• Which kind of last-lasting relations do you envisage with our region ?

Immersed in a dynamic and multidisciplinary scientific ecosystem, I am surrounded by a wealth of expertise. At INRAE's GENUTS team, I am part of a collaborative environment that combines expertise in genetics, nutrition, physiology, animal welfare, and systems analysis to address the challenges of sustainable poultry production. This closely aligns with both my research interests and institutional priorities. Recognising the strong complementarities and shared goals, I intend to establish long-lasting collaborations by formalising partnerships between my home university and regional research institutions. These will include joint research projects, co-publications, co-organised scientific events, student mobility, and the joint supervision of Master's and PhD students. These scientific ties are reinforced by an emerging institutional partnership. During a recent visit to the Centre-Val de Loire region, my Rector and university delegation held strategic discussions with INRAE, LE STUDIUM, and CBM-CNRS to strengthen international academic cooperation. These initial contacts are creating fertile ground for future joint initiatives, both during and beyond my current fellowship. My goal is to foster sustained and productive exchanges that will advance research and training in both ins-

titutions, while also contributing meaningfully to the agroecological transition in sub-Saharan Africa and Europe.

Propos recueillis par AM



François DJITIE KOUATCHO

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies,

Unité Mixte de Recherche « Biologie et Oiseaux et Aviculture »

*INRAe Centre Val de Loire
Nouzilly*

UMR BioForA – Biologie Intégrée pour la valorisation de la diversité des arbres et de la forêt



Histoire

L'Unité Mixte de Recherche BioForA a été créée en 2018, par l'association de l'unité de recherche INRAE Amélioration, Génétique et Physiologie Forestières et du Conservatoire Génétique des Arbres Forestiers de l'ONF. Situées sur le site d'Ardon du Centre INRAE Val de Loire, ces deux entités collaboraient depuis plus de 20 ans sous la forme d'une Unité Sous Contrat (USC). Cette association unique en France, concrétise les collaborations entre INRAE et ONF sur le thème de l'adaptation des forêts au changement climatique.

Nos objectifs

Nos recherches ont pour objectif la **valorisation des ressources génétiques forestières pour une production durable de bois dans un climat changeant**. Elles s'articulent dans un continuum entre la recherche fondamentale, les développements méthodologiques et les applications, au bénéfice du secteur forestier, et pour soutenir la politique nationale sur les **ressources génétiques forestières** (Fig.1). A ce titre, notre partenariat INRAE - ONF est facilitateur de ce continuum thématique entre la recherche fondamentale et le développement.

Nos compétences en biotechnologie, physiologie moléculaire, génomique fonctionnelle, génétique quantitative et des populations ainsi qu'en méthodologie de sélection et modélisation mais aussi en expérimentation sont un atout pour développer des recherches intégratives. L'unité est constituée de 35 personnels permanents dont 6 personnels ONF, chercheurs, ingénieurs et techniciens, et elle accueille en moyenne 4 doctorants, 1 post-doctorant, 5 à 6 stagiaires, 2 apprentis et 2 CDD par an. En appui à ces recherches, nous avons développé deux infrastructures : la **plateforme Phénobois** et le **Laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'Arbre** (LICA).

Nous étudions plusieurs espèces d'arbres forestiers dans un objectif fondamental comme avec le modèle peuplier, mais aussi avec des objectifs d'application. Ainsi, nous sommes en charge de plusieurs programmes d'amélioration : Douglas (Projet Douglas avenir), peupliers (<https://gispeuplier.hub.inrae.fr/>), mélèzes, frênes et merisier. De plus, une partie de nos recherches porte sur des espèces mineures et/ou d'avenir afin de répondre à un objectif de diversification spécifique de la forêt française. Ces travaux sont complétés par des actions de conservation in situ et ex situ des ressources génétiques avec un focus particulier sur les ressources méridionales. Nos recherches s'appuient sur des ressources génétiques dont la gestion est confiée à l'Unité Expérimentale GBFor dans le cadre de l'infrastructure RARE (lien), avec un appui des PNRGF de l'ONF, des réseaux de conservation de



Figure 1 : Quelques espèces étudiées dans l'UMR BioForA : A - Le peuplier ; B- le douglas ; C- le mélèze d'Europe (fleurs femelles) ; D- le frêne. Crédits photos : INRAE – H. Duruflé, M. Villar, J.C. Bastien, G. Bodineau.

ressources génétiques, et des arboretums.

Notre projet de recherche se décline en **trois axes** principaux, chacun portant spécifiquement sur **une échelle d'étude** (individus, populations, unités de gestion), intégrant la notion d'environnement changeant.

- | -

3 Axes de recherches qui questionnent différentes échelles

Axe A

Comprendre la construction de phénotypes complexes

La production de connaissances sur le **déterminisme physiologique et génétique** de grands processus impliqués dans la croissance et l'adaptation des arbres à un environnement changeant est abordée à l'échelle d'un petit nombre d'individus par des approches de **génomique fonctionnelle** et un phénotypage fin en conditions contrôlées. L'objectif est d'identifier les gènes, les réseaux de gènes impliqués dans trois grands processus que sont le développement de l'embryon, celui des racines, la formation et la mise en place des propriétés du bois (**Fig.2**).

Nous identifions des gènes et protéines et des réseaux par des approches de **transcriptomique et de protéomique** sur les organes, depuis les tissus jusqu'à **des approches cellule unique**. Le modèle peuplier est central pour ces études, mais certains processus spécifiques chez des espèces comme le douglas (formation du bois de cœur¹), le robinier (synthèse de la robinétine) et le hêtre (qualité germinative) sont également les supports de ces approches.

La caractérisation et la validation fonctionnelle des gènes candidats identifiés reposent sur notre investissement sur l'amélioration et le développement des méthodes de transgénèse. Nous avons une expertise reconnue dans le domaine depuis plus de 30 ans^{2,3},

notamment sur le peuplier et le mélèze et nous avons bénéficié plus récemment de la construction du Laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'Arbre (voir paragraphe II : infrastructures). Par ailleurs, durant le PIA GENIUS (2012-2020), nous avons acquis des compétences en édition du génome chez le peuplier ce qui permet notamment d'envisager des approches fines et ciblées sur un gène ou une famille d'endogènes cibles, sur certains membres de leurs réseaux de régulation mais aussi sur les polymorphismes identifiés par des approches de génétique d'association (axe B). Nos objectifs sont (1) de compléter la boîte à outils disponible par le développement du prime editing⁴ sur peuplier (Projet ciblé TYPEX du PEPR Sélection Végétale Avancée - SVA), (2) de générer des peupliers édités sans insertion d'ADN étranger, (3) d'adapter ces techniques d'édition à un plus large panel d'espèces/génotypes de peuplier, (4) de réactualiser la transformation génétique sur le mélèze pour disposer d'un modèle d'étude conifère, et enfin (5) d'utiliser ces méthodes pour répondre à des questions biologiques, que ce soit pour les physiologistes ou les généticiens de l'unité et de les mettre à disposition de la communauté scientifique travaillant sur les arbres.

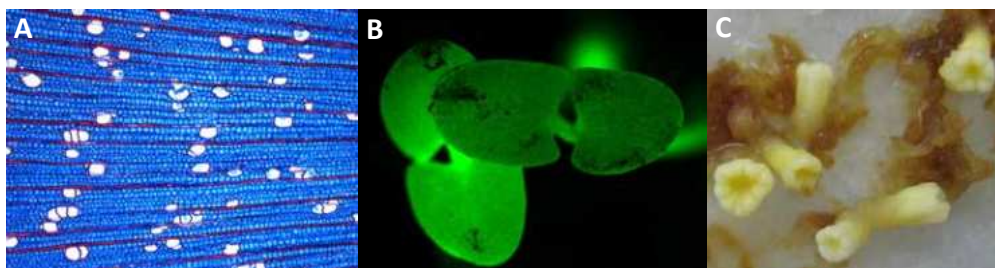


Figure 2 : A- Bois de tension de peuplier, coloration bleu Astra, 10X; B- Screening de plantules de peuplier transformés par GFP ; C- Embryons somatiques de mélèze hybride. Crédit photos INRAE F. Laurans, M.A. Lelu-Walter.

Axe B

Analyser les réponses des populations naturelles et sous sélection artificielle

L'objectif de cet axe est d'expliquer et de **prédire** l'ensemble des phénotypes qui caractérisent la réponse biologique aux changements de l'environnement en

s'appuyant sur la **variabilité au sein des populations** et en intégrant des informations provenant de deux échelles d'étude à partir d'un point de référence com-

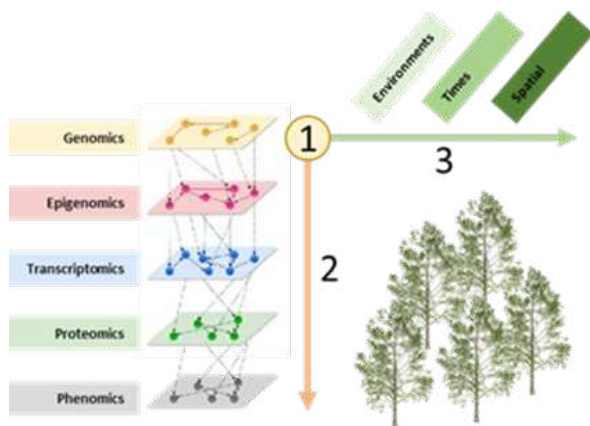


Figure 3 : Intégration de données : à partir de l'étude des génomes et de leur variation (1), l'intégration de données multi-omiques (2) dans le temps et l'espace (3) constitue l'objectif de l'axe A.

mun (point 1, [Fig.3](#)). Ce point de référence est l'**étude du génome et de ses variations**. Les deux échelles d'étude sont : la **dimension multi-omique** qui intègre les informations du génome au phénotype (dimension 2, [Fig.3](#)), et l'**échelle multi-environnementale** qui caractérise l'environnement changeant dans lequel les populations se développent de manière dynamique, soit longitudinalement au cours du temps, soit spatialement (dimension 3, [Fig.3](#)).

La description de la structuration spatiale de la diversité génétique naturelle et les facteurs évolutifs qui la modèlent comme l'histoire démographique⁵ (projet H2020 GenTree), la sélection, les flux de gènes est une première étape de caractérisation de la variabilité des populations. Nous cherchons également à identifier différents types de polymorphismes comme les variations structurales de l'ADN et les marques épigénétiques et à les utiliser pour caractériser cette diversité mais aussi pour les intégrer dans des modèles de prédictions des phénotypes.

Un caractère dit complexe est influencé par de multiples facteurs génétiques et environnementaux, souvent régulés par des interactions non linéaires entre différents niveaux biologiques. Comprendre ces interactions, notamment entre différents niveaux omiques

comme la génomique, l'épigénomique et la transcriptomique par exemple, constitue un enjeu majeur en biologie pour expliquer la variation observée de ces caractères. Nous travaillons ainsi à améliorer la précision des modèles de prédiction de caractères complexes en intégrant les données multi-omiques afin de construire des modèles de prédiction robustes basés sur des approches statistiques^{6,7}. En intégrant plusieurs types de données, les modèles permettent de mieux comprendre les relations entre ces différents types de données. L'intégration nécessite des données multi-omiques, lesquelles peuvent être accompagnées d'un phénotypage à haut débit comme la Spectrométrie en Proche Infra Rouge (SPIR)⁸ ou l'imagerie hyperspectrale.

Nous étudions également la **plasticité phénotypique** qui est la réponse phénotypique (physiologique, biochimique ou morphologique) d'un génotype aux variations de son environnement. Cette plasticité a potentiellement un rôle direct dans l'adaptation, l'évolution et la diversité des populations. Sa mesure passe par la quantification des interactions **Génome x Environnement** de phénotypes complexes et leurs composantes. Les environnements considérés correspondent à des variations le long de gradients spatiaux, temporels, en conditions naturelles ou contrôlées, où les paramètres biotiques et/ou abiotiques varient. Ces gradients nous permettent de modéliser des normes de réaction individuelles pour étudier leur déterminisme génétique et leur potentiel comme critère de sélection (ref).

La plasticité phénotypique est également étudiée par des approches de **dendroécologie** et plus particulièrement par de la **microdensitométrie** aux rayons X qui permet de déterminer les variations de densité à l'intérieur des cernes de croissance ou le suivi de croissance journalière par des dendromètres ([Fig.4](#)). Sur un gradient altitudinal de populations naturelles de mélèzes d'Europe, nous avons montré par les approches de microdensitométrie qu'il existe une forte variation inter-individuelle de la norme de réaction qui dépend de la température⁹. Nous avons également développé des modèles de régression aléatoire permettant d'estimer des normes de réaction¹⁰.

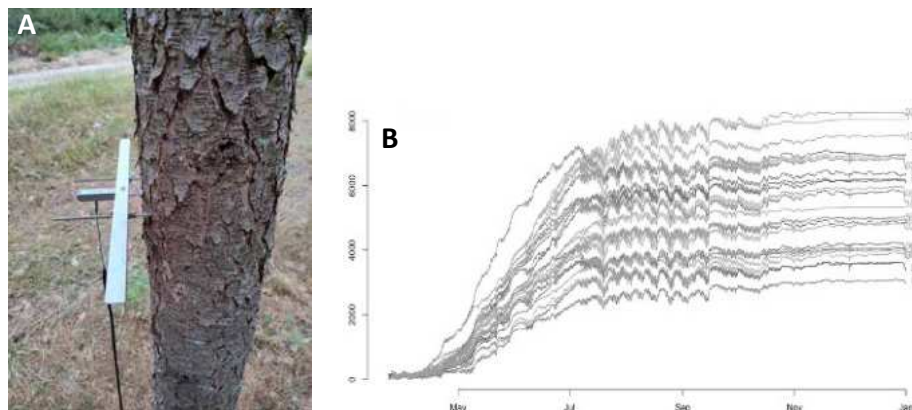


Figure 4 : A- dendromètre installé sur un mélèze ; B- courbes de croissance journalières (Crédit photos V. Jorge, G. Bodineau, INRAE)

Axe C

Optimiser la gestion durable de la diversité génétique dans les populations naturelles et d'amélioration

Les ressources génétiques forestières sont gérées au travers de deux stratégies avec des objectifs différents et complémentaires. **Les programmes de conservation** visent à préserver les espèces et leur diversité génétique par des approches complémentaires de conservation in situ et ex situ. **Les programmes d'amélioration** visent à créer de nouvelles ressources génétiques qui répondent à un besoin pour la plantation. Dans les deux cas, nous sommes amenés à nous intéresser à **des unités de gestion** à l'échelle de l'espèce, au-delà de l'échelle « populations », qui peuvent être par exemple des unités conservatoires, des conservatoires ex situ, des populations d'amélioration, des vergers à graines ou encore des peuplements porte-graines.

La conservation des ressources génétiques des espèces forestières se heurtent aujourd'hui à de nouveaux défis en particulier le changement climatique et l'apparition plus fréquente de problèmes sanitaires. L'UMR s'inscrit dans une réflexion méthodologique pour une conservation simple et efficace de ressources génétiques ainsi que sa mise en œuvre sous l'égide de la **Commission de Ressources Génétique Forestière** (CRGF). Il s'agit d'élaborer des méthodes dans un continuum allant de la conservation in situ à ex situ avec des intensités de conservation différentielles selon les enjeux.

Une des premières étapes de ces programmes est **la caractérisation de la diversité neutre et adaptative** présente dans les populations naturelles qui permet de faire un état des lieux de la diversité disponible, de sa structuration et de sa dynamique. Nous avons développé un ensemble d'outils moléculaires pour cette étape¹⁰ (<https://biofora.val-de-loire.hub.inrae.fr/ressources/pole-genotypage>).

Nous développons des stratégies de **conservation in situ** qui repose sur choix des populations, un raisonnement à l'échelle européenne en lien avec les réseaux de conservation des ressources génétiques forestières (EUFORGEN) et dans le cadre de projets européens¹² (H2020 Forgenius). Dernièrement, ce travail s'est enrichi

d'une réflexion particulière sur les ressources génétiques méridionales (Fiche Assises de la forêt, Interreg SUDOE Cooptree). Des unités conservatoires sont suivies dans le temps avec un souci particulier sur les populations marginales. Pour la **conservation ex situ**, nous testons des méthodes de choix de génotypes au sein des populations naturelles et des méthodes de conservation pour constituer **des core collections** (en pépinière, en verger, en cryoconservation, en banque de graines) servant de collection froide aux programmes d'amélioration ainsi que des vergers conservatoires de sauvegarde d'espèces ou génotypes menacés.

Les espèces qui font l'objet de programmes de conservation sont : le peuplier noir, le pin sylvestre, le merisier, le frêne, le hêtre, les chênes sessile, faux corsier et pubescent, le pin pignon, le genévrier thurifère.

Le renouvellement forestier par plantation (13% de la surface forestière française) repose réglementairement sur les **Matériels Forestiers de Reproduction** (MFR). Ils correspondent à différents niveaux de qualité génétique selon les espèces depuis des sources de graines simplement identifiées jusqu'à du matériel testé et les variétés améliorées issues des programmes d'amélioration. Dans l'UMR, nous gérons différents programmes d'amélioration pour produire ces MFR en collaboration avec d'autres unités INRAE et le FCBA (exemple : <https://gispeuplier.hub.inrae.fr/>). La biologie de l'espèce est un facteur clé qui détermine la forme que peut prendre la sortie variétale : des clones (ou **cultivars**) pour les peupliers et le merisier, des **vergers à graines** pour le Douglas, les mélèzes et le frêne ou encore le chêne pubescent (**Fig.5**).

Nous travaillons également sur des méthodologies pour **gérer la diversité dans les populations de sélection** (PEPR SVA DIVEDIT), **améliorer les modèles de prédiction génomique**¹³ en prenant en compte différentes sources d'informations omiques⁶, et en intégrant la plasticité phénotypique dans les critères de sélection¹⁴. Pour des espèces ne bénéficiant de programme développé



Figure 5 : A- Cultivar de peuplier *P. x euramericana* Orcane (Photo © FCBA); B- Verger à graines de mélèzes d'Europe, provenance Sudètes (Crédit photo: INRAE L. Pâques).

d'amélioration, nous nous appuyons sur le repérage d'arbre + en forêt. Cette stratégie de diversification s'appuie sur la feuille de route du Comité Technique Permanent de la Sélection des plantes cultivées (CTPS).

La diversification des Ressources Génétiques Forestières s'appuie également sur des **réseaux de comparaison de provenances et d'espèces**. Le réseau multipartenaire Esperence¹⁵ (INRAE, ONF, CNPF, FCBA) permet de tester la réponse aux conditions climatiques des provenances et des espèces de la phase juvénile à la fin de la révolution dans les zones à enjeux de production ainsi que dans leurs futurs climatiques. Le **réseau des arboreturns scientifiques** et celui des **peuplements atypiques** agés de plus de 40 ans établis dans des conditions climatiques variées permet également d'apporter des informations aux gestionnaires¹⁶. Ces données sont intégrées dans le module fiche essence de l'outil ClimEssences (<https://climessences.fr/>) portant à la connaissance de tous les facteurs limitants afin d'éclairer le choix. Ils contribuent aussi à la stratégie de **migration assistée** que cela soit pour les flux de gènes assistés ou de migration d'espèces¹⁷ sur de larges territoires forestiers (projet Gio-no, MigForest).

Nous développons des projets de **sciences participatives** avec un objectif de co-construction de solutions d'adaptation des forêts aux changements globaux et en particulier au changement climatique qui soient bien sûr basées sur la science, mais aussi plus consensuelles et moins génératrices de conflits d'intérêt. L'UMR aborde cette perspective sur trois fronts : 1) Par la création d'un consortium science société dans le Briançonnais (projet « Forêts communes »), relai des laboratoires de recherche sur le terrain pour **l'observation de la réponse des écosystèmes forestiers au changement climatique**, et acteur de la prise de décision participative pour la gestion adaptative des forêts du territoire aux nouvelles conditions environnementales ; 2) dans le déploiement d'un système de **sélection participative** et de mise en place de vergers à graines collaboratifs, avec des pépiniéristes privés, et pour pallier l'absence de programmes de sélection pour de nombreuses espèces aujourd'hui d'intérêt pour la diversification nécessaire face au changement climatique ; et 3) dans le suivi de dispositifs pour l'étude en **autoécologie (îlots d'avenir)** pour les espèces qui peuvent contribuer à la diversification

des MFR développé avec les gestionnaires forestiers ; 4) dans le développement et le déploiement **d'applications mobiles pour évaluer des arbres en forêts** ou agroforêts (DIAFNOSTIC et Fr@xinus), et d'un outil d'aide à la décision pour agroforestiers (ECOAF sur CAPSIS), en impliquant les acteurs du monde agricole et forestier.

Dans l'objectif d'adapter les structures de production de MFR et leur déploiement pour répondre à un programme ambitieux de sécurisation de l'approvisionnement en MFR (fiche 2.9 des Assises de la forêt et du Bois, Plan de relance France 2030), l'UMR met en œuvre trois approches complémentaires : la modélisation, la dendrométrie et la physiologie du développement.

L'approche de **modélisation basée sur la compatibilité climatique** permet d'identifier les espèces pour lesquelles les conditions climatiques selon différents scénarios seront plus défavorables ou plus favorables permettant d'identifier les espèces en inconfort climatique et les besoins futurs en MFR pour les espèces d'avenir dans un contexte de changement climatique (**Projet OptForest**), et ainsi pouvoir alimenter la réflexion de la filière Graines et Plants au sein du CTPS sur les besoins de nouvelles structures de production. **L'approche dendrométrie** nous permet également au travers de l'évaluation de réseaux expérimentaux anciens et de peuplements forestiers d'identifier des espèces d'avenir adaptées aux conditions stationnelles actuelles et futures et capables de produire des volumes de bois utilisables par l'industrie. La **physiologie du développement** se concentre sur la prédiction de la qualité des graines afin d'optimiser la récolte. Dans le cadre de ce travail, une série d'études physiologiques et biochimiques sont menées sur les déterminants environnementaux de la qualité et de la viabilité des graines (Projet OptForests).

La diversité génétique et la capacité d'adaptation des forêts au changement climatique se gèrent aussi directement au sein des peuplements forestiers qui hébergent une très grande diversité génétique. De plus, la régénération naturelle (renouvellement des forêts sans plantation) est encore un mode de renouvellement très majoritaire. Nous étudions donc **l'impact des différents choix de sylvikulture sur la diversité génétique** des forêts par des approches de simulations principalement mais aussi des observations en forêt.

- II -

Infrastructures

La plateforme PHENOBOIS

La plateforme PHENOBOIS (<https://phenobois.hub.inrae.fr/>) associe plusieurs laboratoires et ateliers adossés aux Unités BioForA du Centre Val de Loire (site d'Orléans), BIOGECO du Centre Nouvelle-Aquitaine-Bordeaux (sites de Cestas et Pessac) et PIAF du Centre Clermont-Auvergne-Rhône-Alpes (site de Crouël). PHENOBOIS propose une large gamme de mesures d'appréciation directe ou indirecte de paramètres phénotypiques en lien avec les propriétés structurales, physiques et chimiques du bois. Les outils de phénotypage développés par PHENOBOIS permettent de (1) caractériser le bois et comprendre les processus d'élaboration de ce tissu, (2)

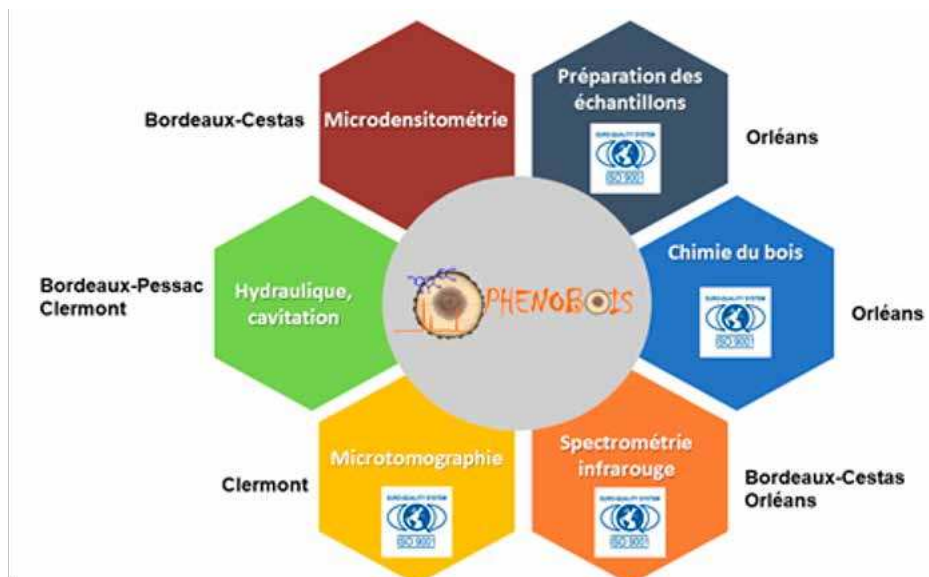


Figure 6 : Analyses et technologies déployées par les sites de la plateforme PHENOBOIS.

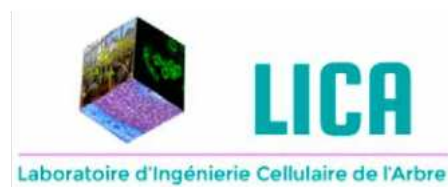
étudier l'adaptation et la réponse des arbres au stress hydrique, (3) identifier les ressources génétiques forestières capables de s'adapter aux climats changeants de demain tout en produisant du bois de qualité et en quantité.

PHENOBOIS met en œuvre une approche multi-échelle allant de la cellule jusqu'à la caractérisation du bois des arbres issus de populations naturelles ou des programmes d'amélioration génétique. Selon les technologies mises en œuvre, la plateforme atteint des capacités d'analyses à haut débit, soit plusieurs milliers d'échantillons par an. PHENOBOIS participe ainsi aux projets de recherche dans les domaines de la génétique quantitative, l'écophysiologie, la génomique, l'anatomie et la dendrochronologie. Ses compétences en chimie du bois permettent également à PHENOBOIS de répondre aux besoins grandissants de la R&D industrielle dans la valorisation du bois et de ses dérivés.

Le laboratoire d'ingénierie de l'arbre (LICA)

Le LICA est un bâtiment combiné laboratoire – serre, dédié à la production et la caractérisation d'arbres transformés ou édités par ingénierie cellulaire, pour venir en appui à tout projet de biologie intégrative sur le fonctionnement des arbres.

Le LICA est un plateau technique partagé entre l'UMR BioForA et l'UE GBFor, inauguré en 2017 à Orléans. C'est un bâtiment confiné (L2S2) respectant les procédures réglementaires en matière de sécurité biologique. Financé par l'INRA, le LICA a complété ses équipements grâce à la Région Centre Val de Loire. Il est intégré à l'infrastructure nationale IN-SYLVA. Le LICA fait partie de l'infrastructure distribuée du PEPR Sélection Végétale Avancée, réseau de laboratoires réparti sur l'ensemble du territoire et permettant de mettre à disposition à la communauté scientifique des outils pour l'édition des génomes.



Services proposés : Ingénierie cellulaire, Phénotypage, Multiplication et élevage de plants



Figure 7 : Laboratoire d'Ingénierie Cellulaire de l'Arbre (LICA) – serre et laboratoire.

Bibliographie

1. Delourme, D. et al. Transcriptomic monitoring of Douglas-fir heartwood formation. *BMC Genomic Data* 24, 69 (2023).
2. Levée, V., Lelu, M.-A., Jouanin, L., Cornu, D. & Pilate, G. Agrobacterium tumefaciens-mediated transformation of hybrid larch (*Larix kaempferi* T L. decidua) and transgenic plant regeneration. *Plant Cell Rep.* 16, 680–685 (1997).
3. von Schwartzenberg, K., Doumas, P., Jouanin, L. & Pilate, G. Enhancement of the endogenous cytokinin concentration in poplar by transformation with Agrobacterium T-DNA gene ipt. *Tree Physiol.* 14, 27–35 (1994).
4. Hong, J. C. & Kim, J.-Y. Prime editing: mechanism insight and recent applications in plants. *Plant Biotechnol. J.* 22, 19–36 (2024).
5. Olsson, S. et al. Diversity and enrichment of breeding material for resilience in European forests. *For. Ecol. Manag.* 530, 120748 (2023).
6. Chateigner, A. et al. Gene expression predictions and networks in natural populations supports the omnigenic theory. *BMC GENOMICS* 21, (2020).
7. Wade, A. R., Durufle, H., Sanchez, L. & Segura, V. eQTLs are key players in the integration of genomic and transcriptomic data for phenotype prediction. *BMC GENOMICS* 23, 476 (2022).
8. Gebreselassie, M. N. et al. Near-infrared spectroscopy enables the genetic analysis of chemical properties in a large set of wood samples from *Populus nigra* (L.) natural populations. *Ind. CROPS Prod.* 107, 159–171 (2017).
9. Escobar-Sandoval, M., Pâques, L., Fonti, P., Martinez-Meier, A. & Rozenberg, P. Phenotypic plasticity of European larch radial growth and wood density along a 1,000 m elevational gradient. *Plant-Environ. Interact.* 2, 45–60 (2021).
10. Marchal, A. et al. Deciphering Hybrid Larch Reaction Norms Using Random Regression. *G3 GenesGenomesGenetics* 9, 21–32 (2019).
11. Faivre-Rampant, P. et al. New resources for genetic studies in *Populus nigra*: genome-wide SNP discovery and development of a 12k Infinium array. *Mol Ecol Resour* 16, 1023–1036 (2016).
12. Fady, B. et al. Conservation in situ des ressources génétiques forestières : stratégies, dimensions nationale et pan-européenne. *Rendez-Vous Tech. ONF* 28–34 (2012).
13. Pégard, M. et al. Favorable Conditions for Genomic Evaluation to Outperform Classical Pedigree Evaluation Highlighted by a Proof-of-Concept Study in Poplar. *Front. Plant Sci.* 11, (2020).
14. Papin, V., Bosc, A., Sanchez, L. & Bouffier, L. Integrating Environmental Gradients into Breeding: Application of Genomic Reactions Norms in a Perennial Species. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.11.22.568058> (2023) doi:10.1101/2023.11.22.568058.
15. Paillassa, E., Musch, B. & Legay, M. Le réseau Esperense: Un réseau participatif et multipartenaire. *For. Entrep.* 260, 46–49 (2021).
16. Augusto, L. et al. Widespread slow growth of acquisitive tree species. *Nature* 640, 395–401 (2025).
17. Musch, B. & Paillassa, E. Migration assistée des essences forestières : un levier d'adaptation parmi d'autres. *Ann. Mines-Responsab. Environ.* 115, 46–50 (2024).



Contacts :

Véronique JORGE, veronique.jorge@inrae.fr
 Leopoldo SANCHEZ, leopoldo.sanchez-rodriguez@inrae.fr

Les microARN, petits par leur taille mais grands par leur efficacité : de leur découverte à leur imagerie dans des modèles de pathologies

Découverts entre le milieu des années 1990 et le début des années 2000, les microARN étaient initialement perçus comme de simples produits transcriptionnels non fonctionnels, parfois qualifiés d'« avortons transcriptionnels ». Depuis, ils ont suscité un intérêt grandissant au sein de la communauté scientifique en raison de leur capacité à contrôler la quasi-tota-



lité de nos processus cellulaires. Aujourd'hui, les microARN sont considérés comme des cibles moléculaires d'intérêt, tant fondamentales que diagnostiques et thérapeutiques. Il aura fallu plus de 30 ans pour que les biologistes américains Victor Ambros et Gary Ruvkun soient récompensés, en 2024, par le prix Nobel de physiologie ou de médecine pour la découverte



du premier microARN, lin-4, suivie de celle du bien connu microARN, let-7. Toutefois, c'est en 2006 qu'un autre prix Nobel de médecine a été attribué à Andrew Fire et Craig Mello pour leur découverte du mécanisme d'interférence à ARN : un processus endogène fondamental que les microARN exploitent pour réguler l'expression des gènes à l'échelle post-transcriptionnelle. Cette lettre est l'occasion de rappeler les travaux pionniers ayant conduit à la découverte des microARN et de faire un point sur leur mode d'action biologique. Nous présentons également nos activités de recherche, qui portent sur l'étude de la dynamique d'expression fonctionnelle des microARN au cours du temps et de manière individualisée dans des modèles de pathologies. Pour cela, nous avons conçu un vecteur d'expression inductible par les microARN, appelé RILES (RNAi-Inducible Luciferase Expression System), qui permet l'émission de signaux optiques dans les cellules ou un tissu lorsqu'un microARN d'intérêt est exprimé et capable d'activer la machinerie d'interférence à ARN.

Au départ, il y avait un ver, bien connu, *C. elegans*, puis plus tard, 2 prix Nobel de médecine attribués : l'un en 2006 l'autre en 2024

La découverte du premier microARN (miARN), lin-4, remonte à l'année 1993, chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, un organisme modèle en biologie du développement (1). À la faculté de médecine de l'Université du Massachusetts, le laboratoire du Pr Victor Ambros cherchait à comprendre les mécanismes par lesquels une région de seulement 3,2 kb était suffisante, à elle seule, pour interrompre le programme de développement larvaire précoce de cet animal modèle. Des études de perte et de gain de fonction ont permis de démontrer que cette région génomique ne codait pour aucune protéine, mais produisait en revanche deux petits ARN de 22 et 61 nucléotides, dont l'expression était systématiquement inversement corrélée avec celle de l'ARNm codant pour la protéine LIN-14. Cette protéine est essentielle à la transition larvaire de L1 à L2. Cette corrélation a conduit à l'hypothèse que ces ARN courts non codants n'étaient pas des avortons transcrip-

tionnels, mais bien au contraire des régulateurs essentiels du développement larvaire. Le laboratoire du Pr Ruvkun, qui étudiait le rôle mécanistique de la protéine LIN-14 chez *C. elegans*, a analysé la séquence de l'ARNm lin-14 et a pu identifier, dans la région 3'UTR de ce transcrit, plusieurs sites de liaison imparfaite mais complémentaires aux petits ARN codés par le locus lin-4 (Figure 1). La démonstration expérimentale que ces deux ARN interagissaient par complémentarité de séquence pour conduire à l'arrêt de la traduction de l'ARNm hybridé a été apportée par le clonage des sites de liaison imparfaite au miARN lin-4 dans la région 3'UTR du gène rapporteur β -galactosidase. L'introduction par transgénése de cette construction chez *C. elegans* a conduit à la perte de coloration bleue des embryons au stade larvaire L1, après incubation des tissus avec le substrat de cette enzyme. C'est à partir de ces travaux qu'a émergé, pour la première fois, le paradigme -

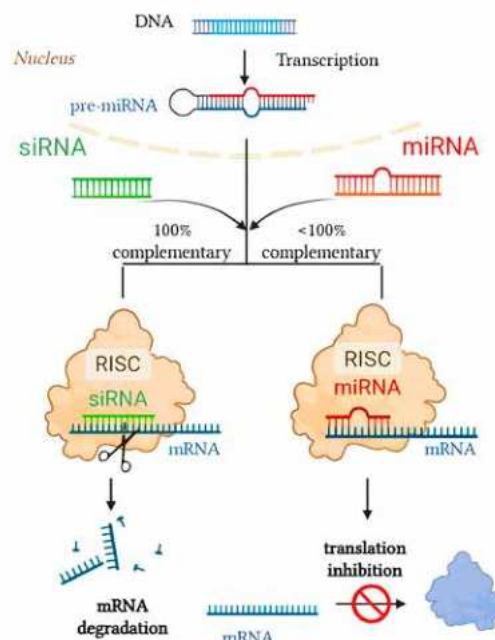
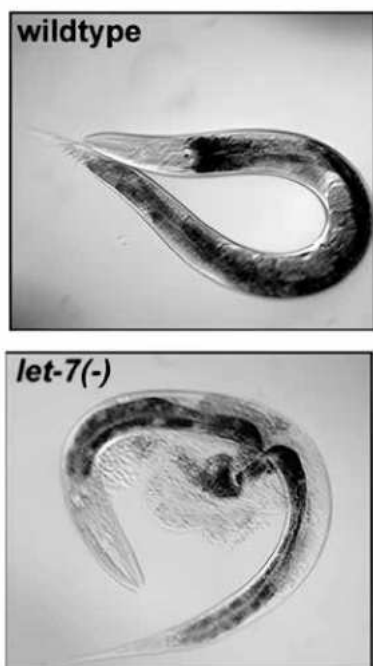


Figure 1 : Morphologie du ver nématode *C. elegans* « contrôle » (Wild type) et « mutant » (*let-7(-)*) n'exprimant pas le microARN, *Let-7* (gauche). Mécanisme moléculaire de l'activité RNAi induite par les siARN et les miARN dans les cellules de manières (à droite). Le brin mature des siARN présente des complémentarités de séquences parfaites (100% d'hybridation) à un ARNm ce qui conduit à un arrêt de la traduction et par voie de conséquence à la dégradation des ARNm hybridés. Le brin mature des miARN présente des complémentarités de séquences imparfaites (40 à 80% d'hybridation) à plusieurs ARNm ce qui conduit à un arrêt de la traduction et parfois également à une dégradation des ARNm hybridés.

depuis largement confirmé - du mécanisme de régulation post-transcriptionnelle des gènes par des ARN non codants de petite taille, capables de s'hybrider à des ARN messagers codants par complémentarité de séquence. Très rapidement, en 2000, l'équipe de Gary Ruvkun identifie un

deuxième miARN, *let-7*, chez *C. elegans*, impliqué dans le contrôle temporel de l'expression de la protéine LIN-41 lors de la transition de la phase larvaire L4 à l'état adulte (2). Fait notable, le miARN *let-7* est conservé chez de nombreuses espèces de mammifères, y compris chez l'humain, ce qui suggère qu'il pourrait réguler un large éventail de cibles transcriptomiques, au-delà de celles impliquées dans le contrôle du développement embryonnaire (**Figure 1**).

Depuis, on sait que les miARN font partie d'une classe beaucoup plus large d'ARN régulateurs non codants (ncRNA, pour non-coding RNA), constituée d'ARN simple ou double brin, allant de

22 nucléotides pour les miARN à plusieurs centaines de nucléotides pour les ARN longs non codants. Dans ce dernier cas, ces ARN présentent des structures en tiges-boucles bien définies dans l'espace, servant d'éléments de capture pour di-

Tableau 1 : Médicaments à base de petits ARN interférents (siARN) approuvés par FDA, classés par année d'approbation

Médicaments à base de petits ARN interférents (siARN) approuvés par la FDA, classés par année d'approbation					
Médicament (nom commercial)	Nom générique	Année d'approbation	Indication principale	Système de délivrance	Entreprise
Onpattro	Patisiran	2018	Polyneuropathie liée à l'amyloïdose hATTR	LNP-siRNA	Alnylam Pharmaceuticals
Givlaari	Givosiran	2019	Porphyrie hépatique aiguë	GalNAc-siRNA	Alnylam Pharmaceuticals
Oxlumo	Lumasiran	2020	Hyperoxalurie primaire de type 1	GalNAc-siRNA	Alnylam Pharmaceuticals
Leqvio	Inclisiran	2021	Hypercholestérolémie primaire	GalNAc-siRNA	Novartis
Amvuttra	Vutrisiran	2022	Polyneuropathie liée à l'amyloïdose hATTR	GalNAc-siRNA	Alnylam Pharmaceuticals
Rivfloza	Nedosiran	2023	Hyperoxalurie primaire de type 1	GalXC™ RNAi	Novo Nordisk

D'après : - Friedrich M, Aigner A. Therapeutic siRNA: State-of-the-Art and Future Perspectives. *BioDrugs*. 2022 Sep;36(5):549-571. doi: 10.1007/s40259-022-00549-3. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35997897; PMCID: PMC9396607 et - Syed YY. Nedosiran: First Approval. *Drugs*. 2023 Dec;83(18):1729-1733. doi: 10.1007/s40265-023-01976-4. Erratum in: *Drugs*. 2024 Feb;84(2):255. doi: 10.1007/s40265-024-01996-8. PMID: 38060091; PMCID: PMC10803381.

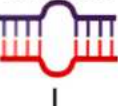
vers partenaires régulateurs, tels que certains ARN (ARNm, ARNt, ou encore miARN) ou des protéines comme les facteurs de transcription, d'épissage ou d'élongation. À ce jour, trois grandes familles d'ARN non codants ont été identifiées : les miARN, les long non-coding RNA (lncRNA) et les piRNA (PIWI-interacting RNA) (3).

Il aura fallu attendre 31 ans pour que la découverte des miARN soit enfin mise à l'honneur, avec l'attribution du prix Nobel de physiologie ou de médecine 2024 à Victor Ambros et Gary Ruvkun. Si ces travaux ont permis d'identifier les deux premiers miARN, le mécanisme d'action biologique précis de ces petits ARN non codants n'était alors que partiellement élucidé. C'est en 1998, peu de temps après cette découverte, que **Craig Mello** et **Andrew Fire** ont comblé cette lacune, de façon indépendante des travaux de **Victor Ambros** et **Gary Ruvkun**. Pionniers de l'étude de la régulation génique chez *C. elegans* par l'utilisation d'ARN ou d'ADN antisens simple brin, ils ont été les premiers à observer que des structures d'ARN double brin, de 20 à 30 nucléotides, pouvaient inhiber l'expression d'un gène cible jusqu'à 1 000 fois plus efficacement qu'une structure simple brin, à condition qu'un des brins de l'ARN double brin soit parfaitement complémentaire à la séquence de l'ARNm cible hybridé. Ils ont également noté que ce phénomène d'extinction de l'expression génique était d'autant plus efficace que la structure double brin présentait des extrémités 5' sortantes sur les deux brins. En cherchant à élucider

les mécanismes moléculaires sous-jacents à ce phénomène inattendu, ils ont identifié la protéine catalytique essentielle à ce processus : Argonaute 2 (une hélicase à ARN), elle-même en interaction avec d'autres protéines régulatrices telles que DC-P1a, TRBP ou DDX6, certaines possédant des activités exo- ou endonucléases. Ce complexe macromoléculaire a été dénommé RISC (RNA-Induced Silencing Complex), et le phénomène général a été baptisé interférence à ARN (RNA interference ou RNAi), également connu sous le nom de PTGS (Post-Transcriptional Gene Silencing) (4).

Ces travaux majeurs de Craig Mello et Andrew Fire leur ont valu l'attribution du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 2006. L'énorme potentiel de cette découverte a rapidement été anticipé, notamment pour des applications en médecine moderne et en biothérapie. Cela a conduit au développement des siRNA (small interfering RNAs), des molécules d'ARN double brin de 20 à 22 nucléotides, conçues pour s'hybrider à une cible transcriptomique spécifique. Les siRNA sont désormais utilisés en routine dans les laboratoires de recherche, notamment pour des études de perte et de gain de fonction. Ces molécules ont atteint un tel niveau d'efficacité, spécificité et innocuité qu'elles ont obtenu des autorisations de mise sur le marché. À ce jour, six médicaments à base de siRNA sont disponibles (**Tableau 1**). Le premier, Onpatro® (patisiran, Alnylam), a été approuvé en 2018 pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine. Le plus récent, Leqvio® (inclisiran,

Tableau 2 : Formes synthétiques des miARNs mimétiques et inhibiteurs en cours d'évaluation clinique

MiARN /antimiRNA	Nom du médicament	Indication	Statut clinique	
miR-34a	MRX34	Cancers solides, leucémies	Essai de phase I terminé (NCT01829971) - 5 événements indésirables graves	 miRNA mimics ↓ Gene regulation
miR-29b	MRG-201	Cicatrices fibreuses et/ou chéloïdes	Phase II terminée (NCT03601052)	
miR-16	TargomiR (MesomiR1)	Mésothéliome, cancer du poumon	Phase I terminée (NCT02369198)	
miR-193a	INT-1B3	Cancers solides	Phase I en cours (NCT04675996)	
miR-21 inhibitor	RG-012 (Lademirsén)	Syndrome d'Alport	Phase II terminée (NCT03373786)	 miRNA inhibitors ↓ No gene regulation
miR-155 inhibitor	Cobomarsén (MRG-106)	Lymphomes T, leucémies	Phase II terminée (NCT03837457)	
miR-122 inhibitor	Miravirsén	Hépatite C	Phase II terminée (NCT02452814)	
miR-132 inhibitor	CDR132L	Insuffisance cardiaque	Phase II terminée (NCT05350969)	
miR-92a inhibitor	MRG-110	Cicatrisation, insuffisance cardiaque	Phase I terminée (NCT03603431)	
miR-10b inhibitor	TTX-MC138	Cancer du sein métastatique	Phase 0 en cours (NCT01849952)	

Novartis), a été approuvé en 2021 pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Parallèlement aux siRNA, un miARN synthétique a également été évalué pour le traitement du cancer. Il s'agit du miARN suppresseur de tumeur miR-34a, développé sous le nom MRX34 par Mirna Therapeutics. Toutefois, son développement clinique a été inter-

rompu en phase II en raison de toxicités sévères, probablement liées au système de formulation utilisé et/ou à une délivrance non spécifique de la molécule dans des tissus sains. D'autres miARN sont actuellement en cours de développement clinique ([Tableau 2](#))

Aujourd'hui, ou en sommes-nous ?

Depuis ces découvertes majeures, qui datent au début des années 2000, on sait désormais que le système de régulation par interférence à ARN est conservé entre espèces, des organismes les plus simples aux espèces supérieures. À ce jour, environ 2 500 miARN ont été identifiés chez l'humain. Fait remarquable, ce nombre relativement restreint est suffisant pour réguler jusqu'à 70 % de l'ensemble du transcriptome cellulaire. Cette capacité remarquable des miARN s'explique par leur aptitude à s'hybrider à de multiples cibles transcriptomiques, grâce à un mode d'interaction moléculaire qui, contrairement aux siRNA, repose souvent sur un appariement imparfait avec les ARNm. Ce mécanisme leur confère un répertoire d'hybridation de cibles en ARNm plus large. Les gènes codant pour les miARN sont transcrits par l'ARN polymérase II, soit à partir de leur propre promoteur, soit à partir de promoteurs partagés avec d'autres gènes. Dans ce dernier cas, leur expression est co-réglée par divers facteurs de transcription (p53, AP-1, STAT, NF-κB, HIF-1α...), leur conférant souvent une spécificité tissulaire et une régulation temporelle dépendante des conditions physiopathologiques. La biogenèse des miARN débute dans le noyau cellulaire sous la forme de transcrits primaires appelés pri-miARN, contenant plusieurs structures en tige-boucle. Ces structures sont excisées par l'endonucléase DROSHA, générant des pré-miARN individualisés. Ces derniers sont ensuite exportés vers le cytoplasme, où ils subissent une nouvelle maturation par l'endonucléase DICER, qui élimine la boucle terminale pour produire un duplex d'ARN de ~22 nucléotides. Ce duplex est ensuite intégré au sein du complexe RISC (RNA-induced silencing complex), dans lequel seul un des deux brins, le brin mature (miARN), est conservé. L'autre brin, dit passager,

est généralement dégradé. Le brin mature guide le complexe RISC vers ses cibles transcriptomiques par appariement partiel (dans le cas des miARN) ou total (dans le cas des siRNA), généralement au niveau de la région 3'UTR des ARNm. Cette hybridation conduit soit à la répression de la traduction (miARN), soit à la dégradation de l'ARNm cible hybridé (siRNA ou, parfois, miARN) (4).

En termes d'activité biologique, le rôle des miARN est particulièrement complexe en raison de leur fonction régulatrice, mais il peut globalement être classé en deux grandes catégories ou fonctions biologiques. La première, qui concerne la majorité des miARN, consiste à « tamponner » les variations d'expression génique induites par la cellule en réponse à des fluctuations environnementales. Ces variations peuvent résulter de stress transitoires ou aigus — qu'ils soient hydriques, salins, thermiques, ou encore moléculaires (facteurs de croissance, cytokines, hormones, etc.). Ces signaux, bien que physiologiques, ne doivent en aucun cas déclencher des réponses biologiques majeures sous peine de déstabiliser les systèmes biologiques de façon inconsidérée et non nécessaire. La seconde grande fonction des miARN concerne leur rôle fondamental dans la programmation biologique des cellules, des tissus et des organes. Ils interviennent dans des processus majeurs tels que le développement embryonnaire, la morphogenèse, l'équilibre entre différenciation et prolifération cellulaires, la survie cellulaire ou encore les mécanismes de migration cellulaire. Compte tenu de ces fonctions centrales, il n'est guère surprenant de constater que les miARN soient systématiquement associés à un large éventail de pathologies - voire à la quasi-totalité d'entre elles - qu'elles soient d'origine immunitaire, oncologique, hormonale ou cardiovasculaire (4).



Étude de l'activité spatiotemporelle des miARN dans des modèles de pathologies

Alors que la biogenèse et le mécanisme d'action des miARN sont désormais bien décrits dans la littérature, la dynamique d'expression des miARN demeure, de manière surprenante, peu explorée. Pourtant, des données récentes montrent que les miARN suivent eux-mêmes un programme d'expression complexe, caractérisé par une régulation dynamique, spatiale et temporelle. Ce caractère multifactoriel rend difficile l'intégration de ces aspects dans les modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo*. Ceci peut s'expliquer par la difficulté de développer des sondes moléculaires suffisamment résolutive pour hybrider ces acides nucléiques de petite taille, de 20 à 22 nucléotides, par l'absence de méthodes de détection fiables permettant d'appréhender leur dynamique d'expression temporelle et spatiale à l'échelle individuelle, et enfin par les données expérimentales indiquant que seulement 60 % de la totalité des miARNs (miRNOME) des cellules possèdent une activité fonctionnelle (5).

C'est dans ce contexte précis que nous avons

développé au laboratoire un projet d'imagerie de l'expression des miARN, visant à révéler leur dynamique d'expression spatiale et temporelle. Ce projet repose sur l'ingénierie moléculaire de systèmes de régulation génique artificiels, contrôlés par des promoteurs inducibles de type Tet-R, Tet-ON/OFF ou Tet-Krab. L'objectif était d'induire l'expression d'un gène rapporteur optique, tel que la luciférase ou la GFP, sous le contrôle fonctionnel d'un miARN, de manière à générer une signature optique dans des cellules et/ou dans des tissus, qui refléterait l'activité fonctionnelle de ces cibles moléculaires en ARN. La stratégie générale consiste à cloner une cassette miR T, parfaitement complémentaire d'une séquence connue d'un miARN d'intérêt, dans la région 3'UTR d'un gène codant pour un répresseur transcriptionnel (CymR, **Figure 2**). Lorsque le miARN est présent dans les cellules, il s'hybride par complémentarité à la région 3'UTR de l'ARNm codant ce répresseur, ce qui conduit à sa dégradation via la machinerie d'interférence à ARN (RNAi).

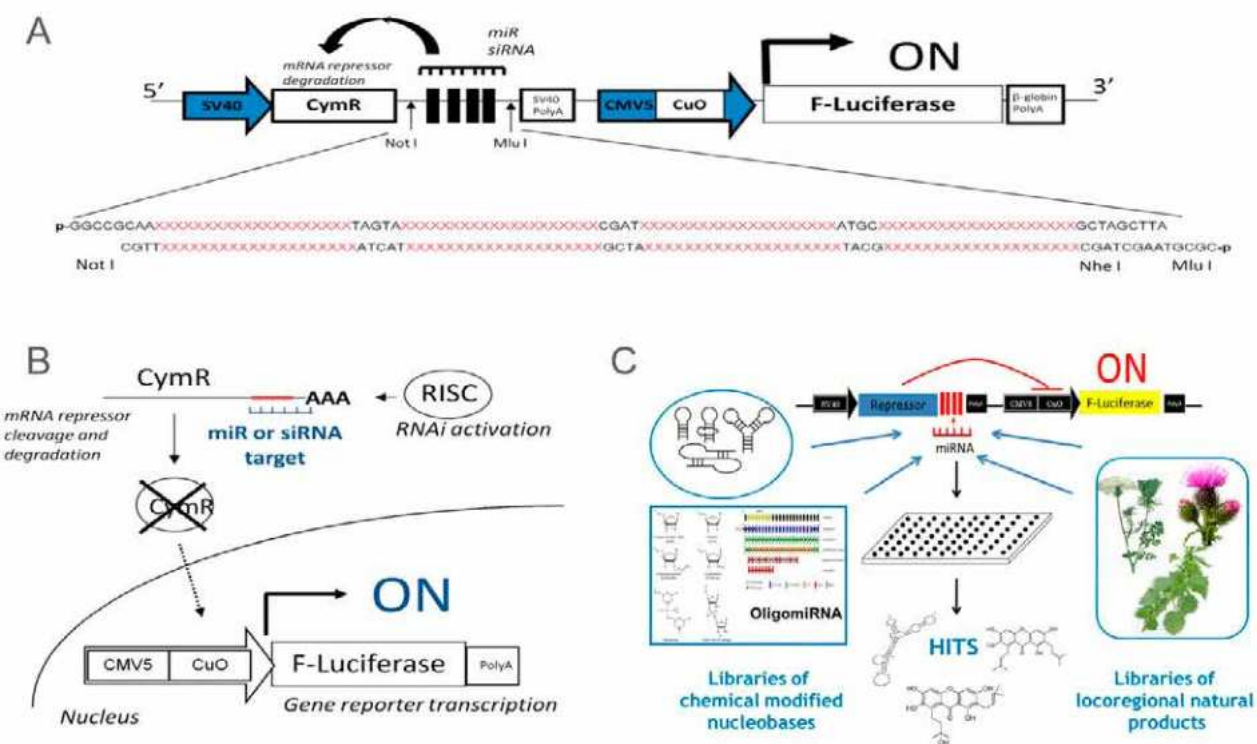


Figure 2 : A) Représentation schématique de la cassette d'expression inductible placée sous le contrôle d'un microARN: RILES (RNAi-Inducible Luciferase Expression System). B) Après transfection du plasmide d'expression RILES dans les cellules cibles, si le microARN d'intérêt est présent et fonctionnel, il peut se lier par complémentarité de séquence à la région 3'UTR du répresseur transcriptionnel CymR, ce qui conduit à l'activation de la machinerie d'interférence à ARN (RNAi) et à la dégradation du transcrite. En l'absence du répresseur lié à l'opérateur CuO, l'ARN polymérase peut se lier au promoteur inductible (CMV5/CuO) et induire la transcription, puis l'expression de la luciférase Firefly utilisée comme gène rapporteur. Le système RILES passe en configuration ON, générant des signaux bioluminescents dans les cellules, facilement capturables à l'aide d'équipements de bioluminescence. C) Le RILES est utilisé en routine pour cribler des miARNs synthétiques double brin (oligomiRNAs) et des agents de vectorisation de microARN (synthetic formulations).

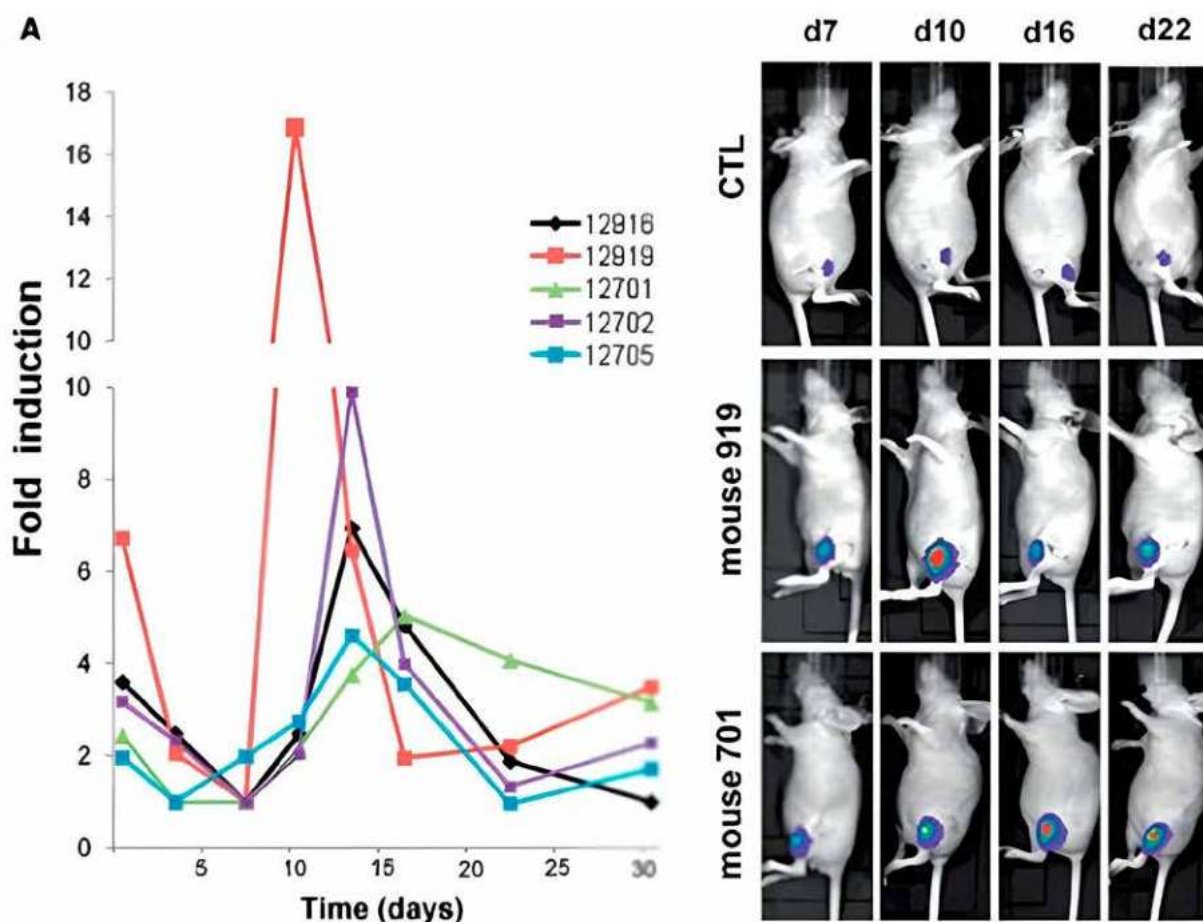


Figure 3 : Imagerie longitudinale et à l'échelle de chaque souris de l'expression du miARN -206 dans les muscles squelettiques des tibias antérieurs des souris transfectées avec le plasmide pRILES/206T puis placées en condition d'atrophie musculaire.

Par conséquent, en l'absence du répresseur lié à l'opérateur (Cuo dans la figure jointe), l'ARN polymérase peut se lier au promoteur (CMV, *Figure 2*) et transcrire l'expression d'un transgène placé en aval de ce promoteur inductible. Dans le cas où le transgène est un gène rapporteur tel que la luciférase ou la GFP, le système d'expression inductible passe en configuration ON et permet l'émission de signaux optiques dans les cellules et les tissus qui peuvent être facilement détectés, visualisés et quantifiés à l'aide d'équipements standards d'imagerie optique. Ce circuit d'expression génique, basé sur l'activation de la machinerie RNAi, a été nommé RILES, pour « RNAi-Inducible Luciferase Expression System » (*Figure 2*) (6).

Grâce au RILES, nous avons été les premiers à « imager » la dynamique d'expression temporelle d'un miARN au cours du développement d'une pathologie expérimentale induite chez un petit animal de laboratoire (*Figure 3*). Nos résultats ont montré que les données obtenues par le RILES fournissent des informations beaucoup plus pertinentes et précises que celles générées

par les méthodes conventionnelles de quantification des miARN.

Ces méthodes traditionnelles consistent à lyser les cellules ou les tissus pour isoler la population de ces petits ARNs non codants, puis à les quantifier à l'aide de techniques de biologie moléculaire, telles que la qRT-PCR. Le système RILES, étant par nature non invasif et ne nécessitant ni lyse cellulaire ni sacrifice d'animaux à différents moments, permet de suivre la dynamique d'expression d'un miARN chez un même individu au fil du temps. Cela génère des données longitudinales individualisées, bien plus précises que les données moyennées issues de cohortes de plusieurs individus prélevés à différents moments (6). C'est sur la base des cinétiques d'expression du miARN 206 « imagées » par le RILES dans un modèle d'atrophie musculaire (utilisé comme modèle expérimentale) que nous avons proposé que la régénération des tissus musculaires en condition d'atrophie musculaire pourrait se dérouler en trois phases distinctes et non en deux, comme décrit dans la littérature. La troisième phase, que nous avons qualifiée de « phase

de dégénération tissulaire», surviendrait au pic d'expression du miARN 206. À ce moment, une cascade de signalisation dépendante du miARN 206 et de sa cible transcriptomique principale, HDAC4, pourrait initier des mécanismes de mort cellulaire irréversibles conduisant à l'atrophie des tissus musculaires lisses caractéristiques de cette pathologie (7). Nous avons proposé que le miARN 206 pourrait jouer le rôle de senseur moléculaire induisant des phénomènes d'apoptose lorsque les systèmes de régénération ou de réparation cellulaire sont épuisés ou inefficaces. Cette hypothèse a été récemment vérifiée par d'autres groupes de recherche (8, 9).

Depuis nous exploitons le RILES comme outils d'optimisation de nos protocoles de délivrance de miARNs thérapeutiques dans des modèles animaux du cancer et également comme sonde moléculaire pour réaliser le criblage de composés naturels ou synthétiques pour des applications en recherche fondamentale et thérapeutique (Figure 2).

À titre d'exemple, dans le domaine du cancer, le RILES a été exploité pour cribler des systèmes de vectorisation synthétiques capables de délivrer fonctionnellement des miARN thérapeutiques dans des tumeurs de glioblastome *in vivo*, chez un modèle animal de ce type de cancer. Nous avons imaginé la cinétique de diffusion exacte de ces agents de biothérapie vectorisés dans chacune des tumeurs examinées individuellement. Nous avons pu constater, à notre grande surprise, que l'activité des miARN délivrés dans les tumeurs est bien plus longue et graduelle que ce qui est connu ou publié, avec, à nouveau, des variations d'efficacité d'une tumeur à l'autre. Ces données d'imagerie générées avec le RILES ont été exploitées pour optimiser nos protocoles d'infusion du miARN 200c synthétique choisi pour ses activités antitumorales. Sur la base de ces données, nous avons injecté dans les tumeurs solides seulement deux doses de miARN 200c synthétique, en utilisant une quantité inférieure à celle couramment employée. Nous avons montré que ce protocole optimisé était suffisant pour réduire de façon significative le volume des tumeurs (10, 11). Dans les conditions opératoires décrites dans la littérature et utilisées « à l'aveugle », il aurait

été nécessaire d'infuser les volumes tumoraux au moins quatre fois, avec une quantité double de miARN, pour obtenir des résultats identiques ce qui est difficilement envisageable dans le cadre d'un potentiel transfert vers la clinique.

En termes de criblage, nous exploitons également le système RILES comme plateforme de criblage de bibliothèques d'extraits de plantes médicinales pour leur capacité à moduler des réponses biologiques placées sous le contrôle de voies de signalisation dépendantes de miARN. C'est le cas, par exemple, de la voie de signalisation dépendante du TGF β dans les kératinocytes, qui conduit à l'activation du facteur de transcription Smad et à l'expression du miARN-21. Cet axe de régulation TGF β /Smad/miR-21 est essentiel au maintien de l'intégrité de la peau (12). Des perturbations dans la modulation de cet axe de régulation sont systématiquement impliquées dans la pathogenèse de nombreuses affections cutanées, en particulier le psoriasis, ce qui en fait une cible stratégique de choix pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques innovantes. C'est dans le contexte de cet objectif général que nous avons transféré la sonde RILES, placée sous le contrôle du miARN-21, dans des kératinocytes préalablement traités par le TGF β . Un criblage de 42 extraits de plantes médicinales a permis l'identification de trois extraits naturels de plantes, parmi lesquels la silymarine, un mélange de huit flavonolignanes issus des graines de la plante du Chardon-Marie (SM, *Silybum marianum*). Le séquençage à haut débit du transcriptome intégral des kératinocytes traités avec la SM a permis de révéler trois signatures moléculaires majeures associées à la différenciation, au cycle cellulaire et, de façon inattendue, au métabolisme lipidique de ces cellules de l'épiderme. Point remarquable, l'application topique de la silymarine dans un modèle animal du psoriasis s'est avérée suffisante pour atténuer le développement chronique de cette pathologie et même, dans certains cas, pour la traiter. Cet extrait de plante pourrait par conséquent représenter une alternative prometteuse « naturelle » aux traitements pharmacologiques actuels pour la prise en charge de cette pathologie lourde et invalidante.

Remerciements

Les auteurs remercient les organismes de financements qui ont permis la réalisation des travaux présentés dans ce document : INCA (APP PLBIO Marengo), La ligue Contre le Cancer Régionale (APP GliomiRMAT et CondensamiR) et l'ARD 2020 et FEDER (APP Cosmétoscience, Valbiocosm).

Bibliographie

- (1) Lee et al. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993 Dec 3;75(5):843-54. doi: 10.1016/0092-8674(93)90529-y. PMID: 8252621.
- (2) Reinhart et al. The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000 Feb 24;403(6772):901-6. doi: 10.1038/35002607. PMID: 10706289.
- (3) Chen & Kim. Small and long non-coding RNAs: Past, present, and future. *Cell*. 2024 Nov 14;187(23):6451-6485. doi: 10.1016/j.cell.2024.10.024. PMID: 39547208.
- (4) Shang et al. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet*. 2023 Dec;24(12):816-833. doi: 10.1038/s41576-023-00611-y. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37380761; PMCID: PMC11087887.
- (5) Baril et al. Monitoring the spatiotemporal activities of miRNAs in small animal models using molecular imaging modalities. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar 4;16(3):4947-72. doi: 10.3390/ijms16034947. PMID: 25749473; PMCID: PMC4394458.
- (6) Ezzine et al. RILES, a novel method for temporal analysis of the *in vivo* regulation of miRNA expression. *Nucleic Acids Res*. 2013 Nov;41(20):e192. doi: 10.1093/nar/gkt797. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24013565; PMCID: PMC3814383.
- (7) Williams et al. MicroRNA-206 delays ALS progression and promotes regeneration of neuromuscular synapses in mice. *Science*. 2009 Dec 11;326(5959):1549-54. doi: 10.1126/science.1181046. PMID: 20007902; PMCID: PMC2796560.
- (8) Valsecchi et al. miR-206 Reduces the Severity of Motor Neuron Degeneration in the Facial Nuclei of the Brainstem in a Mouse Model of SMA. *Mol Ther*. 2020 Apr 8;28(4):1154-1166. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.01.013. Epub 2020 Jan 15. PMID: 32075715; PMCID: PMC7132835.
- (9) Di Pietro et al. Potential therapeutic targets for ALS: MIR206, MIR208b and MIR499 are modulated during disease progression in the skeletal muscle of patients. *Sci Rep*. 2017 Aug 25;7(1):9538. doi: 10.1038/s41598-017-10161-z. PMID: 28842714; PMCID: PMC5573384.
- (10) Simion et al. Intracellular trafficking and functional monitoring of miRNA delivery in glioblastoma using lipopolyplexes and the miRNA-ON RILES reporter system. *J Control Release*. 2020 Nov 10;327:429-443. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.08.028. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853728.
- (11) Simion et al. LentiRILES, a miRNA-ON sensor system for monitoring the functionality of miRNA in cancer biology and therapy. *RNA Biol*. 2021 Oct 15;18(sup1):198-214. doi: 10.1080/15476286.2021.1978202. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34570661; PMCID: PMC8682973.
- (12) Abdallah et al. miR-21-3p/IL-22 Axes Are Major Drivers of Psoriasis Pathogenesis by Modulating Keratinocytes Proliferation-Survival Balance and Inflammatory Response. *Cells*. 2021 Sep 26;10(10):2547. doi: 10.3390/cells10102547. PMID: 34685526; PMCID: PMC8534095.
- (13) Henriët E, Abdallah F, Laurent Y, Guimpied C, Clement E, Simon M, Pichon C, Baril P. Targeting TGF- β 1/miR-21 Pathway in Keratinocytes Reveals Protective Effects of Silymarin on Imiquimod-Induced Psoriasis Mouse Model. *JID Innov*. 2022 Dec 16;3(3):100175. doi: 10.1016/j.xjidi.2022.100175. PMID: 36968096; PMCID: PMC10034514.



Patrick Baril, Professeur Associé en Biologie Moléculaire et Cellulaire à l'Université d'Orléans
patrick.baril@cnrs-orleans.fr

Elizaveta Gaïamova, Doctorante 1^e année, Université d'Orléans
elizaveta.gaïamova@cnrs-orleans.fr

Laboratoire de Rattachement :
 Equipe NEUR2IT
 Centre de Biophysique Moléculaire, UPR4301 CNRS

Liste des thèses soutenues en 2024

Site d'Orléans

- **BADESCU-SINGUREANU Codruta** : Conception rationnelle de sondes polyvalentes et hautement luminescentes à base de lanthanides pour l'imagerie optique dans la fenêtre NIR-II. Direction : ELISEEVA Svetlana & PETOUD Stephane (CBM)
- **BURRINI Nastassja** : Néolectines, vers des nouveaux outils pour le ciblage sélectif. Direction : DANIELLOU Richard et LAFITE Pierre (ICOA)
- **CHAFIK Yassine** : Utilisation d'amendements pour la réhabilitation par phytomanagement de sols miniers pollués par des éléments traces métalliques. Direction : MORABITO Domenico, CARPIN Sabine & AHMED Khalid (P2E)
- **CHAMBAUD Marine** : Développement de méthodes d'extra-
ction à l'eau et caractérisation phytochimique de plantes tinctoriales d'intérêt cosmétique. Direction : DESTANDEAU Emilie (ICOA)
- **CHARTIER Solweig** : Combiner la MST à la CE : une stratégie d'intérêt pour l'évaluation des interactions enzyme/ligand de petite taille dans des lysats cellulaires. Direction : NEHME Reine (ICOA)
- **CISSE El Hadji** : Synthèse de protéines par ligation chimique : étude méthodologique pour s'affranchir de la formation d'aspartimide & application aux peptides et protéines SUMOylés. Direction : AUCAGNE Vincent (CBM)
- **FILLION Thibault** : Effets de non-équilibre en biologie cellulaire : Modélisation mathématique et informatique de la transduction du signal par les protéines G et autres réseaux biochimiques de réaction-diffusion. Direction : PIAZZA Francesco & HAMACEK Josef (CBM)
- **FRANZETTI Mylène** : Conception et synthèse d'analogues nucléosi(-ti)diques visant les virus émergents à ARN. Direction : ROY Vincent & AGROFOGLIO Luigi (ICOA)
- **GRAIN Tiphaine** : Quand le cerveau fait le pas : effets de l'orientation de l'attention sur les paramètres de marche et l'activation du cortex préfrontal. Direction : PRIEUR Fabrice (CIAMS)
- **LE CABEC Audrey** : Exploration phytochimique de plantes cultivées en Région Centre-Val de Loire : développement d'approches métabolomiques et intégration d'outils d'annotation. Direction : DESTANDEAU Emilie (ICOA)
- **MATHIEU Thomas** : Etude de deux ANPs Antiviraux : caractéristiques physico-chimiques du LAVR-289 et formulations innovantes du Ténofovir. Direction : AGROFOGLIO Luigi (ICOA)
- **MIMOUN Liliane** : Synthèse de nitriles chiraux via une catalyse duale et nouvelle méthodologie de synthèse disoquinoleines. Direction : GILLAIZEAU Isabelle & NICOLAS Cyril (ICOA)
- **NASSIRI Sarah** : Fonctionnalisations régiosélectives de N-oxyde de pyrazolopyridines via des réactions de CH-activation pallado-catalysées. Direction : SUZENET Franck, EL KAZZOULI Saïd & GUILLAUMET Géraud (ICOA)
- **TAHA Maria** : Rôle des voies de régulation intracellulaire calcium- dépendante dans la modulation des récepteurs cholinergiques de type nicotinique chez les insectes. Direction : THANY Steve (P2E)
- **VARELA MARTINS Timna** : Rôle des senseurs cytosoliques de l'ADN dans le maintien et le développement du psoriasis. Direction : ALVES FILHO Jose Carlos & RITEAU Nicolas (INEM)
- **VEILLAT Loïs** : Approches génomiques pour la biodétection d'insectes invasifs forestiers. Direction : ROUX Géraldine & LOPEZ-VAAMONDE Carlos (INRAE URZF)
- **VILLALONGA Elodie** : Etudes moléculaires des LIM kinases, LIMK1 et LIMK2, protéines impliquées dans le remaniement du cytosquelette : mise en évidence d'un nouveau mécanisme de régulation et développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Direction : VALLÉE MÉHEUST Béatrice (CBM)
- **XAVIER Andy** : Analyse multi-échelle de l'effet de différentes modalités de course sur différents sites anatomiques osseux. Direction : MURAT Catherine & PALLU Stéphanes (INEM)

Site de Tours

- **ALARCAN Hugo** : Évaluation de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique au cours de l'évolution de la Sclérose Latérale Amyotrophique. Direction : BLASCO Hélène et VEYRAT-DUREBEX Charlotte (IBRAIN)
- **ALJIELI Muna** : Toxoplasma gondii et Neospora caninum comme plateformes d'expression de fragments thérapeutiques d'anticorps contre la voie PD-/PD-L1: une nouvelle stratégie pour l'immunothérapie du cancer. Direction : MEVELEC Marie-Noëlle et MOHAMED MOHAMED AHMED ALI Elhadi (ISP)
- **ALLEMANG-TRIVALLE Aude** : Aspects méthodologiques des études thérapeutiques sur les maladies vasculaires rares à expression cutanée. Direction : GIRAudeau Bruno et MA RUANI-RAPHAEL Annabel (SPHERE)
- **ALOJAIMI Yara** : Caractérisation d'une approche thérapeutique ciblant TDP-43 dans la sclérose latérale amyotrophique à l'aide de fragments d'anticorps. Direction : BLASCO Hélène (IBRAIN)
- **BARSAC Émilie** : Etude de l'impact des cellules MAIT au cours de pneumonies à pneumocoque. Direction : PAGET Christophe et BARANEK Thomas (CEPR)
- **BENHARRAT Sara** : Polluants environnementaux et S-SET-MAR: voies de modulation de l'agressivité tumorale dans le glioblastome. Direction : AUGÉ-GOUILLOU Corinne et MORTAUD Stéphane (IBRAIN)
- **BILLY Sandra** : Coopération entre les différents types d'anticorps spécifiques du facteur plaquettaire 4 : un nouveau mécanisme physiopathologique des thrombopénies induites par l'héparine. Direction : ROLLIN Jérôme (ISCHEMIA)
- **BISSON Arnaud** : Machine learning et épidémiologie de la fibrillation atriale. Direction : ANGOUVANT Denis et FAUCHIER Laurent (ISCHEMIA)
- **CLEMENCON Paul** : Neuroéthologie de l'évasion chez un insecte : théorie des jeux, physiologie sensorielle et algorithmes bioinspirés neuronaux. Direction : CASAS Jérôme et LAZZARI Claudio (IRBI)
- **DAUDON Mathilde** : Fibronectin type III domain-containing (FNDC) : Facteurs clés dans le métabolisme énergétique et les fonctions ovariennes chez la vache ? Direction : DUPONT Joëlle et PRICE Christopher Alan (PRC)
- **DAVID Camille** : Le virus de la grippe induit des altérations distinctes des macrophages alvéolaires chez l'humain et la souris : une analyse comparative à visée translationnelle. Direction : GUILLON Antoine et SI-TAHAR Mustapha (CEPR)
- **DE MORI Antoine** : Caractérisation de profils longitudinaux multivariés en santé : Application à la Maladie d'Alzheimer. Direction : TAUBER Clovis (IBRAIN)
- **DECONNINCK Gwenaëlle** : Succès invasif de Drosophila suzukii : Rôle de la polyphagie et de la plasticité thermique. Direction : PINCEBOURDE Sylvain et CHABRERIE Olivier (IRBI)
- **DESPREZ Florence** : Contribution du gène DPYSL5 dans les troubles du neurodéveloppement avec des malformations cérébrales. Direction : LAUMONNIER Frédéric (IBRAIN)
- **DESSART Martin** : La cognition des larves de moustique comme indicateur biologique de la qualité des écosystèmes aquatiques. Direction : LAZZARI Claudio et GUERRIERI Fernando (IRBI)
- **DOMAIN Roxane** : Mécanismes protéolytiques impliqués dans la maturation de la cathepsine C et de ses protéases à sérine cibles dans les cellules immunitaires. Direction : KORKMAZ Brice (CEPR)
- **EYRAUD Noémie** : La stimulation répétée du cortex préfrontal pour renforcer l'apprentissage d'extinction d'un souvenir traumatique : du trouble de stress post-traumatique à sa modélisation chez la souris. Direction : EL HAGE Wissam et BELZUNG Catherine (IBRAIN)
- **FERRIER Manon** : Criblage métabolomique de produits et co-produits de la vigne pour guider la sélection d'ingrédients naturels à visée cosmétique. Direction : GUIVARC'H Nathalie et LANOUE Arnaud (BBV)
- **FLAMAND Anna** : Bien-être social du cheval : intégration et gestion de la dimension sociale dans les infrastructures équestres. Direction : NOWAK Raymond et PETIT Odile (PRC)
- **FREVILLE Mathias** : Impact d'un herbicide à base de glyphosate chez la poule domestique. Direction : DUPONT Joëlle (PRC)
- **GORA Caroline** : Démêler le système ocytocine-vasopressine pour améliorer l'interaction sociale dans des modèles murins mimant des troubles du spectre autistique. Direction : PELLISSIER Lucie (PRC)
- **GUIDOTTI Marco** : Étude multimodale du toucher dans l'autisme. De la neurophysiologie à l'observation clinique. Direction : BRILHAULT Frédérique et WARDAK Claire (IBRAIN)
- **JARDAT Plotine** : Une approche cognitive de la relation humain-cheval dans une perspective de bien-être animal. Etude de la perception des émotions humaines par le cheval (Equus caballus). Direction : LANSADÉ Léa (PRC)
- **LAMIS YAHIA MOHAMED ELKHEIR Lamis** : Thérapeutique émergente : le noyau imidazo[1,2-b]pyridazine en tant que nouveau candidat médicament contre l'eumycétome, une maladie tropicale négligée. Direction : ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile et FAHAL Ahmed (SIMBA)
- **LEBACHELIER DE LA RIVIÈRE Marie-Emilie** : Bisphénol et fertilité femelle : effets cumulés, facteurs de variabilité et mécanismes d'action. Direction : ELIS Sébastien et BINET Aurélien (PRC)
- **MELET Morgane** : Homéostasie du zinc chez Streptococcus agalactiae. Direction : MEREGHETTI Laurent et HIRON-MORELLO Aurélie (ISP)

- **MERCHIE Annabelle** : Traitement de la prosodie émotionnelle dans le trouble du spectre de l'autisme : approche comportementale et neurophysiologique. Direction : GOMOT Marie (IBRAIN)
- **MONTEIRO Jérémy** : Développement d'Approche Quantitative pour la Métabolomique à Visée Clinique. Direction : EMOND Patrick et NADAL-DESBARATS Lydie (IBRAIN)
- **MUGO Loretta** : Contribution du microbiote intestinal au déroulement des infections chez les lépidoptères. Direction : HERNIOU Elisabeth et RAYMOND Ben (IRBI)
- **NIAMA Wijden** : Etudes in vivo et in vitro de l'effet d'extraits aqueux de *Scabiosa atropurpurea* sur la fonction de reproduction chez les ovins. Direction : DUPONT Joëlle et MAHOUACHI Mokhtar (PRC)
- **PIENAAR Robert** : Découverte et pathologie de virus associés à la mouche soldat noire (*Hermetia illucens*). Direction : HERNIOU Elisabeth et HERRERO Salva (PRC)
- **POUPIN Pierre** : Randomisation d'établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes et risque d'attrition : choix du design et analyse statistique. Direction : GLRAUDEAU Bruno et FOUGERE Bertrand (SPHERE)
- **RAYYAD Ayyoub** : Analyse multi-échelle de production de biomédicaments par spectroscopie Raman. Direction : CHOURPA Igor (CBM -NMNS)
- **RIVIERE Clément** : *Neospora caninum* et *Toxoplasma gondii* armés avec un anticorps thérapeutique comme immunothérapies innovantes contre les cancers. Direction : AUBREY Nicolas et DI TOMMASO Anne (ISP)
- **ROY Christianne** : Addiction et Douleur. Soins infirmiers et prise en charge de la douleur aiguë : association avec la consommation d'opiacés et le genre. Direction : BALLON Nicolas et BRUNAULT Paul (IBRAIN)
- **ROY Marie** : Délivrance de molécules thérapeutiques par sonoporation dans un modèle murin de métastases hépatiques de cancer colorectal. Direction : ESCOFFRE Jean-Michel et SERRIERE Sophie (IBRAIN)
- **SIZARET Eva** : Corrélations entre intégrité de la substance blanche et performances neuropsychologiques dans le très grand âge : Étude basée sur la cohorte FIBRATLAS. Direction : ZEMMOURA Ilyess et ANGEL Lucie (IBRAIN)
- **SOULET Delphine** : Première mise en évidence d'expressions faciales chez la Poule domestique (*Gallus gallus domesticus*). Direction : BERTIN Aline et ARNOULD Cécile (PRC)
- **TRIVES Elliott** : Evaluation du rôle des neurones à aromatase dans les comportements socio-sexuels suite à l'expérience sociale. Etudes fonctionnelles in vivo et développement d'outils d'analyse de données d'imagerie calcique. Direction : CHAMERO BENITO Pablo et KELLER Matthieu (PRC)
- **VICTOIR Benjamin** : Design et synthèse d'agents multifonctionnels ciblant la niche hématopoïétique dans les leucémies myéloïdes chimiorésistantes. Direction : PRIE Gildas et CROIX Cécile (CEPR)
- **VOZGIRDAITE Daiva** : Vectorisation ciblée de metformine pour potentialiser l'action des chimiothérapies utilisées dans les cancers du sein triple négatif. Direction : ALLARD-VANNIER Emilie et HERVE AUBERT Katel (CBM - NMNS)
- **YAGMUR Mervé** : Optimisation de l'extraction des composés bioactifs de la spiruline à l'aide de solvants eutectiques naturels : utilisation de l'outil de simulation COSMO-RS. Direction : BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie et MONTIGNY Bénédicte (SIMBA)

Cigarettes électroniques à la nicotine : quels risques pour la santé ?

Le tabagisme demeure la principale cause de maladies et de décès évitables. Presque tous les organes du corps sont concernés par ses méfaits. La fumée de cigarette contient près de 7 000 substances chimiques, dont environ 70 sont cancérogènes¹.

Il n'existe pas à ce jour de produits du tabac sûrs. Les produits du tabac non combustibles, comme les cigarettes électroniques, présentent généralement des risques moins élevés pour la santé que les produits du tabac brûlés¹. Bien que les cigarettes électroniques contiennent généralement moins d'ingrédients nocifs que les cigarettes, leur utilisation n'est pas sans risque et est associée à des effets négatifs sur la santé respiratoire. **Les effets à long terme sur la santé de nombreux ingrédients des e-liquides sont inconnus, y compris le potentiel d'oncogénèse.** De plus, les cigarettes électroniques contiennent de la nicotine, une substance hautement addictive qui peut nuire au développement du cerveau des adolescents et les préparer à la dépendance à d'autres drogues. Par conséquent, tous les jeunes, ainsi que les adultes qui ne consomment pas de produits du tabac actuellement, ne devraient pas utiliser de cigarettes électroniques (en 2021, 11,3 % des lycéens utilisaient des cigarettes électroniques, contre 4,5 % des adultes)^{2,3}. Aux États-Unis, aucune cigarette électronique aux arômes autres que le tabac (tels que les fruits, les bonbons, la menthe ou le menthol) n'a été autorisée par la FDA à ce jour. Malgré les conclusions de la NASEM (Académies nationales des sciences, d'ingénierie et de médecine) selon lesquelles la substitution com-



Pour les jeunes, compte tenu des risques connus des produits du tabac, notamment de l'impact de la nicotine sur le développement du cerveau des adolescents, l'utilisation de produits du tabac, sous quelque forme que ce soit, est dangereuse.

plète des cigarettes électroniques aux cigarettes électroniques réduit l'exposition à de nombreux toxiques et cancérogènes, **nombreux sont ceux aux États-Unis qui estiment que les cigarettes électroniques sont tout aussi nocives, voire plus, pour la**

santé. Environ 11,4 % d'entre eux les considèrent comme moins nocives⁴. De même, de nombreux médecins estiment que tous les produits du tabac sont également nocifs⁵. Pour les jeunes, compte tenu des risques connus des produits du tabac, notamment de l'impact de la nicotine sur le développement du cerveau des adolescents, l'utilisation de produits du tabac, sous quelque forme que ce soit, est dangereuse.

Les cliniciens devraient fournir aux patients une assistance fondée sur des données probantes pour le sevrage tabagique, notamment des conseils comportementaux et des médicaments approuvés par la FDA en première intention. Pour les adultes qui continuent de fumer, les professionnels de santé pourraient envisager d'aborder les risques relatifs des produits du tabac en s'appuyant sur les meilleures données scientifiques disponibles, et d'informer les patients que, bien que les risques à long terme des cigarettes électroniques soient inconnus, l'utilisation exclusive de cigarettes électroniques plutôt que de cigarettes réduirait l'exposition aux substances toxiques et cancérogènes connues. De plus, si des personnes choisissent d'utiliser une cigarette électronique pour abandonner la cigarette, les prestataires doivent les informer des 23 produits et dispositifs de cigarette électronique autorisés par la FDA.

Bibliographie

¹ National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2018. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24952>.

² Gentzke, A. S. et al. MMWR Surveill. Summ. 71, 1–29 (2022).

³ Cornelius, M. E. et al. MMWR Weekly 72, 475–483(2023).

⁴ Bandi, P. et al. Am. J. Prev. Med. 63, 186–194 (2022).

⁵ Delnevo, C. D. et al. JAMA Netw. Open 5, e226692 (2022).

B.C. (un vapoteur)

Les médicaments pour le cerveau peuvent désormais traverser la barrière hémato-encéphalique autrefois impénétrable

Des avancées récentes en médecine permettent désormais à certains médicaments de traverser la barrière hémato-encéphalique, une structure protectrice qui sépare le cerveau de la circulation sanguine et qui empêche la majorité des substances de pénétrer dans le système nerveux central. Cette barrière, essentielle pour protéger le cerveau contre les agents toxiques, a longtemps été un obstacle majeur au traitement des maladies neurologiques. Grâce à des technologies innovantes, il devient possible d'acheminer des médicaments biologiques, tels que des enzymes, des anticorps ou des vecteurs de thérapie génique, directement dans le cerveau.

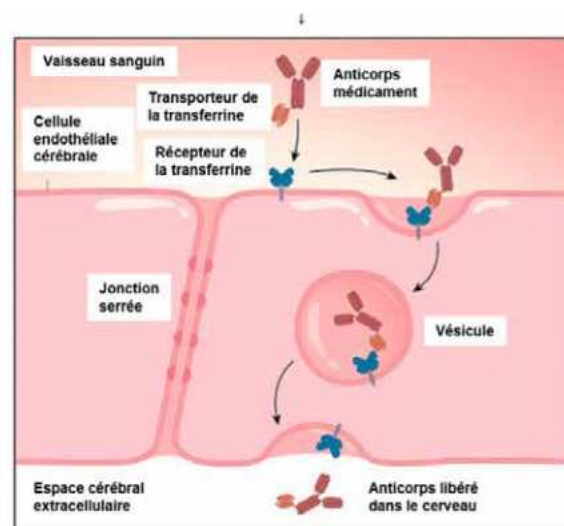
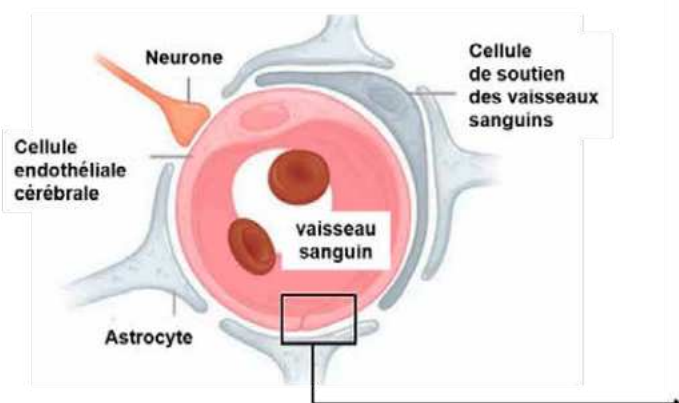
L'une des percées les plus prometteuses est l'utilisation de « navettes moléculaires », qui permettent de franchir la barrière en s'appuyant sur des transporteurs naturels déjà présents dans les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux. Par exemple, certains traitements utilisent une protéine modifiée qui imite la transferrine — un transporteur de fer — pour entrer dans le cerveau via ses récepteurs spécifiques. Cette technologie offre une solution sûre et ciblée, évitant les effets secondaires liés à des doses élevées ou à une mauvaise diffusion des médicaments, comme cela peut arriver avec les traitements actuels contre la maladie d'Alzheimer.

Un exemple concret de ces avancées est celui de Daiza Gordon, dont les trois fils sont atteints du syndrome de Hunter, une maladie génétique rare et incurable causée par une déficience en enzyme iduronate-2-sulfatase (IDS). Cette maladie provoque des troubles cognitifs et physiques

sévères dès la petite enfance. Alors que les traitements conventionnels par perfusion d'enzyme IDS n'agissent que sur les organes périphériques comme le foie et les reins, ils n'ont aucun effet sur le cerveau, où les dégâts sont les plus dévastateurs. Cependant, les fils de Gordon participent à un essai clinique utilisant une version de l'IDS couplée à une navette moléculaire, permettant à l'enzyme d'atteindre le cerveau. Les résultats sont encourageants : les enfants montrent des améliorations motrices, auditives et cognitives notables, et le plus jeune ne présente aucun symptôme grâce à une intervention précoce.

Ce type de thérapie ciblée ouvre la voie à de nouvelles approches pour traiter les maladies du cerveau, en particulier celles causées par des défauts enzymatiques ou la présence d'agrégats pathologiques, comme dans Alzheimer ou Parkinson. Toutefois, les chercheurs soulignent que ce domaine reste jeune. Il reste encore à optimiser la précision de la distribution des médicaments dans les différentes zones cérébrales, à adapter les traitements à chaque pathologie et à s'assurer que les médicaments restent efficaces après leur passage dans le cerveau.

En résumé, la capacité à franchir la barrière hémato-encéphalique représente un tournant majeur dans le traitement des maladies neurologiques. Elle transforme des thérapies jusqu'alors limitées en interventions véritablement efficaces sur le cerveau, redonnant espoir à des milliers de familles confrontées à des maladies autrefois considérées comme incurables.



Pour en savoir plus :

Edavettal et al. (2022) Med 3, 860–882. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.09.007>

Les expressions faciales animales déchiffrées

Pour faire face à un problème fondamental en matière de bien-être animal, notre espèce Homo sapiens, n'est certainement pas la mieux à même de détecter ce que les animaux ressentent.

Bien que nous partagions avec les animaux une partie de nos muscles faciaux, nous ne pouvons lire leurs expressions sur leurs visages comme nous les lisons sur les visages humains. En conséquence, il a fallu analyser de nombreuses photos de visages d'animaux présumés souffrants ou stressés et de les comparer à ceux d'animaux présumés ni souffrants ni stressés. Mais c'est un travail incroyablement fastidieux.

Cette tâche peut être effectuée presque instantanément par l'IA, si on lui donne les points critiques. Tout d'abord, l'IA doit apprendre à identifier les parties du visage cruciales pour créer des expressions. Cela implique de signaler manuellement des « points de repère » importants associés aux mouvements musculaires – le haut et le bas d'un œil, par exemple, ou les côtés d'une narine – sur d'innombrables photos d'animaux et de convertir les images en un ensemble de points numériques. Une fois le repérage terminé, l'IA peut identifier des expressions faciales spécifiques en analysant les distances entre ces repères.

Malgré tout, ces outils, bien que performants reposent sur la première interprétation humaine de l'expression animale.

Mais l'IA peut aussi apprendre par elle-même. En lui donnant à analyser des images d'animaux dans les différentes situations, avant et après opération ou la prise d'analgésiques. Le procédé d'apprentissage profond est capable de déterminer lui-même les signes révélateurs sur les oreilles, les yeux et la bouche (figure ci-joint).

Le procédé devient même plus performant que l'analyse humaine : il détecte non seulement le

stress et la douleur mais également des émotions plus complexes telles que la joie, la colère ou le chagrin. La frustration se détecte chez le chien, le chat et le cheval. Chez le porc, l'IA détecte le stress et il y a même un système d'IA (Intellipig) qui fournit des soins individualisés aux porcs dans



Les systèmes d'IA sont devenus compétents pour sélectionner automatiquement les points de repère importants sur le visage d'un animal.

des « fermes intelligentes »

Ces outils, outre leurs aspects anecdotiques d'identification/recherche de chats/chiens égarés, pourraient inaugurer une nouvelle ère de soins aux animaux. L'utilisation de ces algorithmes pave le chemin d'une éthique animale qui accorde objectivement une plus grande priorité à la santé et le bien-être animal. Et quand nos compagnons ont leur bien-être assuré, leurs propriétaires y trouvent aussi leur compte.

H.S

Pour en savoir plus :

Lesté-Lasserre Christa (2025) Science, 387(6735), 712-714.
<https://doi.org/10.1126/science.adw6475>

Première administration chez l'Homme d'un vaccin nasal contre la COVID-19 : le CHRU de Tours démarre l'essai clinique MUCOBOOST

Une étape majeure dans le développement d'un vaccin nasal contre la COVID-19 vient d'être franchie : cinq ans après la pandémie, le CHRU de Tours et l'ANRS Maladies infectieuses émergentes



(ANRS MIE), co-promoteurs, sont autorisés à débiter l'essai clinique MUCOBOOST. Ce candidat vaccin, reposant sur une technologie inédite, pourrait révolutionner la prévention des infections respira-

toires. Cette innovation, développée par la start-up tourangelle Lovaltech experte en biotechnologies, positionne la France comme pionnière dans la vaccination de nouvelle génération.

Ce vaccin, administré sous forme de spray nasal, doit apporter une protection totale contre la COVID-19. Il devrait assurer une protection efficace contre tous les variants du virus et bloquer sa transmission, réduisant ainsi la contagiosité interhumaine et la circulation du virus.

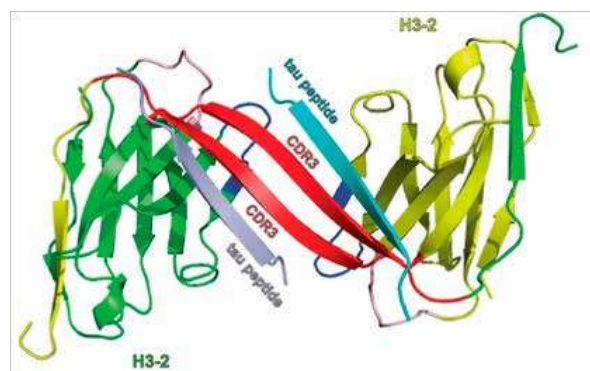
MUCOBOOST est un essai randomisé, contrôlé, multicentrique de phase I / II comparant la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel d'un vaccin intranasal contre la COVID-19 exprimant les protéines recombinantes N/S du SARS-CoV-2 à une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 chez des volontaires adultes en bonne santé.

Communiqué de presse ANRS 05/06/2025

J.C.C.

Comprendre Alzheimer : des petits anticorps prometteurs

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau défectueuse, s'accumule dans les cellules nerveuses et provoque leur mort. Mais, à la manière des prions, ces protéines tau sont également capables de se propager d'une cellule à l'autre. Dans un article publié dans Nature Communications il est rapporté comment de petits anticorps artificiels anti-tau, appelés des nanocorps, peuvent bloquer l'internalisation de la protéine neuronale tau par les cellules. Ces nanocorps peuvent entrer en compétition avec la liaison entre tau et un domaine du récepteur membranaire LRP1. Le récepteur LRP1 (pour Lipoprotein Récepteur-related Protein1) est une protéine transmembranaire qui joue un rôle clé dans l'endocytose et le transport de diverses protéines dans la cellule. En utilisant une combinaison de méthodes biophysiques, les auteurs ont montré que le nanocorps H3-2 forme un dimère dont les deux sous-unités



sont imbriquées, chacune se liant à son site de reconnaissance à l'extrémité de la protéine tau. Ces nanocorps sont une opportunité d'explorer les mécanismes pour cibler la propagation de tau et concevoir une biothérapie.

J.C.C.

Pour en savoir plus :

C. Danis and al. Nature Communications, 2025.
<https://doi.org/10.1038/s41467-025-58383-4>



LE STUDIUM

Loire Valley
Institute for Advanced Studies

ECOLE DOCTORALE SSBCV



16 - 17 Octobre 2025

Hôtel Dupanloup, 1 rue Dupanloup, 45000 Orléans

*Avec la participation de l'Ecole Doctorale 549
Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV)*