



- **Éditorial de la Présidente**
- **Biotechnocentre actualités**
 - Le nouveau conseil d'administration de Biotechnocentre depuis janvier 2026
 - Programme de la 11^e journée thématique « Le Yin et le Yang de l'Inflammation »
 - Les doctorants de l'ED549 à l'honneur au 37^e colloque
- **Entretien avec un chercheur « Le Studium »**
 - Dr Judith VOLOLONA, ICOA, UMR7311 CNRS-Université d'Orléans
- **Vie des laboratoires**
 - UMR ISP (INRAE-Université de Tours) – Infectiologie et Santé Publique
 - Le sauvetage de la réplication de l'ADN ou comment les cellules s'adaptent à un stress modéré impactant la duplication fidèle de son matériel génétique – Pr Stéphane KOUNDRIOUKOFF (CBM, UPR4301 CNRS, Université d'Orléans)
- **Liste des thèses soutenues en 2025**
- **Brèves Biotechnologiques**

SOMMAIRE

Ont collaboré à la rédaction de cette lettre :

Christian Andres ; Hélène Bénédicti ; Marc Bertrand ; Bertrand Castaing ; Jean-Claude Chénieux ; Petra Cutuk ; Catherine Dagorn-Scaviner ; Alexis David ; Nicolas Gaudron ; Isabelle Gillaizeau ; Nathalie Guivarc'h ; Stéphane Koundrioukoff ; Aurélien Montagu ; Aanchal Mishra ; Emilie Munnier ; Henri Salmon ; Christelle Suppo ; Catherine Taragnat ; Dieudonnée Togbe ; Antoine Truffier ; Marie-Claude Viaud-Massuard ; Maurine Villiers ; Judith Vololona

Présidente : Émilie Munnier - Responsable éditorial : Bertrand Castaing - Secrétariat : Nathalie Riche

Chères et chers doctorantes et doctorants, chères et chers collègues

C'est avec une grande fierté et beaucoup d'enthousiasme que je m'adresse à vous aujourd'hui, à l'occasion de la parution de cette nouvelle édition de la *Lettre d'informations* de Biotechnocentre, en tant que nouvelle présidente de l'association. Je tiens à remercier chaleureusement celles et ceux qui m'ont accordé leur confiance, ainsi que tous les collègues qui, depuis bientôt quarante ans, font vivre ce réseau dynamique et engagé. Prendre la suite de celles et ceux qui ont œuvré pour structurer, animer et faire rayonner notre communauté est une responsabilité que je mesure pleinement.

Dans un contexte où la recherche scientifique en France fait face à de multiples défis — qu'ils soient financiers, organisationnels ou liés à l'attractivité des carrières — il devient plus que jamais nécessaire de renforcer les synergies à l'échelle locale. Les grandes avancées ne reposent pas uniquement sur des collaborations à l'échelle européenne ou mondiale, mais aussi des écosystèmes resserrés géographiquement, capables de favoriser les échanges, le partage d'expertises et la mise en commun des ressources. Ces collaborations locales, entre chercheurs qui se connaissent et s'apprécient, souvent très fructueuses, nécessitent des budgets plus faibles et permettent de garder sous contrôle l'empreinte écologique des laboratoires. C'est précisément dans ce contexte que Biotechnocentre joue un rôle clé. À travers ses actions, l'association contribue à décroïsonner les disciplines, à rapprocher les acteurs et à faire émerger de nouvelles collaborations.

Les évènements organisés par l'association, tels que la journée thématique en ligne, gratuite et ouverte à tous, ou encore le colloque annuel, constituent des moments privilégiés pour fédérer notre communauté. Ils permettent à chacun de découvrir ou redécouvrir les travaux menés par ses pairs, mais aussi d'identifier des compétences, des équipements ou des plateformes technologiques accessibles à proximité. La *Lettre d'informations*, publiée deux fois par an grâce à l'implication de Bertrand Castaing, s'inscrit pleinement dans cette dynamique en offrant une vitrine aux recherches menées en région et en favorisant la circulation des savoirs. Elle est un outil précieux pour renforcer ce sentiment d'appartenance à une communauté scientifique riche, diverse et complémentaire.

L'année 2026 s'annonce particulièrement stimulante pour Biotechnocentre, avec des rendez-vous qui illustrent pleinement cette volonté de rassemblement et de structuration. La journée thématique consacrée à l'inflammation tout d'abord, un sujet transversal qui concerne de nombreux domaines de recherche et qui constitue un véritable point de convergence entre disciplines, du fondamental à la clinique.

Notre colloque annuel, quant à lui, se tiendra les 15 et 16 juin à MAME, à Tours. Comme chaque année, il réunira des orateurs issus de la région Centre Val de Loire ainsi que des invités extérieurs, favorisant les regards croisés et les échanges. Nous avons le plaisir de reconduire notre partenariat avec le programme Loire Val-Health, lauréat de l'appel à projet ANR France 2030 ExcellencEs, qui nous tient particulièrement à cœur. La première journée sera dédiée aux neurosciences, aux biomédicaments et à l'infectiologie, illustrant l'importance d'une approche intégrée des grandes problématiques de santé. Un temps fort de cette journée sera la présentation flash par les jeunes doctorants des nouveaux sujets de thèse financés, offrant une visibilité précieuse aux projets émergents.

La seconde journée mettra en lumière la diversité des recherches menées en biologie et en chimie du vivant dans notre région, avec des communications variées reflétant la richesse des thématiques, sans oublier des collègues invités de toute la France pour partager leurs dernières avancées.

Les doctorants de l'école doctorale SSBCV occuperont une fois encore une place de choix dans ce colloque : ils pourront présenter leurs travaux sous forme de posters et de communications orales, et bénéficier de retours d'un public large, composé de chercheurs issus de différents horizons, parfois éloignés de leur domaine. Ces échanges sont essentiels pour enrichir les approches, affiner les questionnements et encourager l'ouverture scientifique.

Enfin, ce colloque marquera également le lancement d'un partenariat qui me tient particulièrement à cœur, avec le PUI Loire Valley Innov. Cette collaboration ouvrira de nouvelles perspectives, notamment en sensibilisant les plus jeunes chercheurs à la valorisation de leurs travaux. À travers des animations ludiques et des témoignages, ils pourront découvrir qu'il est possible de donner une dimension économique à leurs recherches. De leur côté, les chercheurs plus expérimentés auront l'opportunité de mieux comprendre les outils et les dispositifs proposés dans ce programme d'accompagnement pour s'engager, eux aussi, dans des démarches d'innovation et d'entrepreneuriat.

Plus que jamais, Biotechnocentre se positionne comme un acteur fédérateur au service de la recherche et de l'innovation en région Centre Val de Loire. Ensemble, continuons à cultiver cette dynamique collective, à faire émerger des idées nouvelles et à construire les collaborations de demain.

Émilie MUNNIER

Présidente de Biotechnocentre

Le nouveau conseil d'administration de Biotechnocentre



Le bureau

Présidente

- **Émilie Munnier**, Professeure, UPR4301 CNRS et Université de Tours

Vice-Présidentes et Secrétaires

- **Isabelle Gillaizeau**, Professeure, ICOA, UMR7311 CNRS-Université d'Orléans
- **Dieudonnée Togbé**, Professeure, INEM, UMR7355 CNRS-Université d'Orléans

Trésorier

- **Marc Bertrand**, Ex-Chef de Département « Recherche Biopharmaceutique », Technologies Servier, Orléans

Autres membres

- **Christian Andrès**, Professeur, INSERM U1253, CHU, Université de Tours
- Correspondant INSERM et LVH
- **Bertrand Castaing**, Directeur de recherche CNRS, CBM, UPR4301 CNRS, Orléans
- Responsable éditorial de la lettre d'information et correspondant CNRS
- **Nathalie Guivarc'h**, Professeure, EA2106, UFR des Sciences et Techniques, Université de Tours
- **Denis Marchand**, Chef de projets « Innovation-Biomédicaments, Polepharma, Tours
- **Aurélien Montagu**, Scientific Relations Manager, Le Studium, Orléans
- **Henri Salmon**, Directeur de Recherche Honoraire INRAE, Tours-Nousilly
- **Catherine Taragnat**, Directrice de recherche INRAE, UMR PRC, Nouzilly-Tours
- Correspondante LVH
- **Marie-Claude Viaud-Massuard**, Professeure, CEPR, UMR Inserm U1100, Faculté de Pharmacie/Médecine, Université de Tours

Commission École Doctorale 549 « Santé, Sciences Biologiques et Chimie du vivant » (SSBCV), Universités Orléans-Tours

- **Hélène Bénédicti**, Directrice adjointe, Directrice de recherche CNRS, CBM – UPR4301, Université d'Orléans
- **Christelle Suppo**, Directrice, Directrice de recherche CNRS, IRBI - UMR CNRS 7261 Université de Tours

Membres invités permanents

- **Daniel Alquier**, Professeur, Vice-Président du conseil administratif de l'Université de Tours délégué à la Recherche
- **Anne Besnier**, vice-Présidente du Conseil régional, déléguée à l'Enseignement Supérieur, à la Recherche et à l'Innovation, Orléans
- **Stéphane Cordier**, Professeur à l'Université d'Orléans, Délégué régional adjoint à la recherche et à la technologie (DRRT/DRARI)
- **Cécile Berri**, Présidente du Centre INRAE Val de Loire
- **Marjolaine Robillard**, Déléguée régionale du CNRS Centre Limousin Poitou Charentes
- **Camélia Turcu**, Professeure, Vice-Présidente du conseil administratif de l'Université d'Orléans en charge de la Commission de la Recherche

Membres d'Honneur

- **Jean-Claude Chénieux**, Professeur Honoraire à l'Université de Tours
- **Michel Monsigny**, Professeur Honoraire, Université d'Orléans

Bienvenue aux nouveaux membres du conseil d'administration



Isabelle Gillaizeau

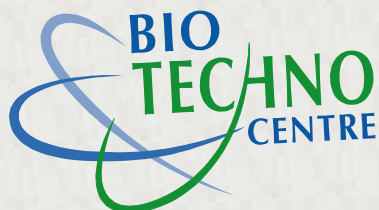
Professeure de chimie organique à l'Université d'Orléans depuis 2010, elle dirige l'équipe « Méthodologie en chimie hétérocyclique et chimie verte » de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA, UMR CNRS 7311).

Après avoir soutenu un doctorat en chimie organique réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette consacré à la synthèse totale d'alcaloïdes, elle effectue plusieurs stages postdoctoraux : en chimie organométallique à l'University College London, en chimie radicalaire à l'École polytechnique de Palaiseau, puis comme ATER à Nantes sur la synthèse de complexes bipyridiniques de ruthénium.

Depuis son arrivée à l'ICOA en septembre 2000, ses travaux portent sur le développement de méthodologies de synthèse organique appliquées à la chimie hétérocyclique (N, O, S) non aromatique impliquant la catalyse, éventuellement asymétrique. Ces recherches visent l'accès à diverses petites molécules d'intérêt pour des applications variées dans les domaines phytosanitaire, biocide, anti-inflammatoire, anticancéreux ou photophysique.

I. Gillaizeau participe également à plusieurs projets ANR en chimie moléculaire. Elle est aussi impliquée dans des programmes consacrés au biomimétisme et à l'ingénierie métabolique (MITI CNRS et ARD Biomédicaments, en collaboration avec BBV à Tours). Enfin, elle développe des projets dédiés aux produits phytosanitaires en partenariat avec l'ISTO, l'ICMN, le BRGM et le laboratoire P2E à Orléans.

11^{ème} Journée thématique de Biotechnocentre



Le Yin et le Yang de l'inflammation

LE STUDIUM

Loire Valley
Institute for Advanced Studies



B. Castaing@CBM-CNRS

Webinaire 9h-17h 19 juin 2026

Inscription gratuite mais obligatoire

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





11e Journée thématique de Biotechnocentre
Webinaire du 19 juin 2026

Le Yin et Yang de l'inflammation

- 09h00 Ouverture de la journée par Emilie MUNNIER (Présidente 2026-2027) et Dieudonnée TOGBE (Vice-Présidente)

- 09h10-09h45 **Brice Korkmaz, CEPR, Tours**
Ciblage pharmacologique de l'inflammation neutrophilique dans les maladies pulmonaires : avancées cliniques de l'inhibition de la cathepsine C (DPP1).

- 09h45-10h20 **Michel Simon, INFINITY, Toulouse**
La dermatite atopique canine, un modèle de la maladie humaine

- 10h20-10h55 **Sylvain Routier, ICOA, Orléans**
Chimie médicinale et imagerie médicale, des solutions pour traiter ou imager l'inflammation.

10h55-11h10 Pause

- 11h10-11h45 **Philippe Langella, MICALIS, Jouy-en Josas**
*Utilisation en santé humaine de la bactérie commensale *Faecalibacterium prausnitzii**

- 11h45-12h20 **Aurélien Gombault, INEM, Orléans**
Quand la pollution déclenche l'inflammation : Nlrp6 en chef d'orchestre

12h20-14h00 Pause déjeuner

- 14h00-14h35 **Dominique Bonnet, LIT, Strasbourg**
Design of Metabolically Stable Peptides to Study GPCRs: Application to Spexin in Pain Treatment

- 14h35-15h10 **Benoit Poinssot, IPM, Dijon**
L'immunité végétale : des mécanismes moléculaires très efficaces pour protéger les plantes des maladies.

15h10-15h25 Pause

- 15h25-16h00 **Guillermo Carvajal Alegria, CBM, Tours**
L'inflammation, au cœur de la physiopathologie et des cibles thérapeutiques de la polyarthrite rhumatoïde.

- 16h00-16h35 **Guillaume Dorothée, CRSA, Paris**
Neuroinflammation et immunité adaptative dans la maladie d'Alzheimer et les Tauopathies

- 16h35 Clôture de la journée par Emilie MUNNIER

Crédit Photos Thierry Normand



Instants choisis au 37^e colloque de Biotechnocentre
Hôtel Dupanloup, Orléans, Octobre 2025

Les doctorants de l'ED 549 à l'honneur au 37^e colloque

Sous l'impulsion du Professeur Franck Brignolas (Président de l'Association 2012-2013) et des professeurs Luigi Agrofoglio et Philippe Roingeard, 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. Le 37^e colloque de Biotechnocentre s'est tenu à l'Hôtel Dupanloup le 16 et 17 octobre 2025 avec une première journée dédiée au programme d'excellence France 2030 Loire Val-Health (LVH) porté par Philippe Roingeard, Président de l'Université de Tours. Nous voudrions remercier tout particulièrement le soutien financier du programme LVH sans lequel ce colloque n'aurait pas pu avoir lieu et en particulier Dorothée Leroux (Cheffe de projet LVH) et Patrick Vourc'h, vice-Président des Ecoles doctorales de l'Université de Tours, qui a bien voulu assurer l'ouverture de ces journées. Comme nous en avons pris l'habitude depuis 2012, un appel à résumé a été lancé par l'ED549 au printemps 2025. Les membres du Bureau ont retenu 12 doctorants pour des présentations orales réparties équitablement dans les quatre filières de l'ED, 5 courtes présentations des sujets de thèse retenus en 2025 par LVH et 33 doctorants pour des présentations par affiche. 3 prix de 750 € ont été attribués aux meilleures présentations orales (toutes filières confondues) et 2 prix de 250 € ont récompensés les meilleures affiches. Nous remercions particulièrement l'association Beauval Nature pour sa participation au financement de ces prix. 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 37^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 38^e Colloque qui se tiendra les 15 et 16 octobre 2026 à l'espace de coworking MAME, 49 Bd Preuilly, 37000 Tours.



• Prix « Communication orale »

Advancing Near-Infrared Optical Imaging Agents for Investigating SKCa Channel Regulation via the cAMP/PKA Pathway in Cancer Cells

Small conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (SKCa) channels are a subtype of potassium channels increasin-

gly implicated in cancer biology. In addition to their essential roles in neurons and muscles, SKCa channels contribute to tumor signaling leading to tumor progression promoting cell proliferation, survival, and metastasis in cancers such as breast, colon, prostate, ovary, melanoma, pancreas, urothelial cancer, and Ewing sarcoma. Their activity is modulated by

the cAMP/PKA signaling pathway, where activation leads to current amplitude reduction of all SKCa isoforms (SK1/2/3). Due to the absence of efficient imaging tools, the exact regulatory mechanisms remain unclear. To overcome this, we are developing lanthanide-based fluorescent probes conjugated to SKCa-specific blocking peptides. These probes enable selective visualization of distinct SKCa isoforms, by using near-infrared II (NIR-II) optical reporters for deep tissue imaging with high specificity, minimal background, and plasma membrane-targeted detection. Given that all SKCa lead to tumor progression with SK3 channels promoting migration/invasion and metastasis, SK2 proliferation, apoptosis, and therapy resistance, and SK1 with cell proliferation, SKCa channels represent promising therapeutic targets. Our aim is to unravel SKCa regulation and create innovative diagnostic tools for detecting SKCa expression in tumor biopsies. Importantly, if peptide-blocking activity is preserved, these probes may also act as theragnostic agents, uniting diagnosis and therapy in cancer treatment.



Petra CUTUK (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans) **Filière C2B**

« The 37th Colloque Biotechnocentre was an inspiring and enriching experience. It gathered researchers and doctoral students from diverse scientific fields, where a friendly and stimulating atmosphere was created for exchange. The presentations were of high quality and covered a wide range of fascinating topics. It was a great opportunity to share my PhD work, receive valuable feedback, and connect with scientists from different disciplines. Winning the award for the best presentation made the experience even more rewarding. I highly recommend this event to all doctoral students looking to grow scientifically and expand their professional network. »

• Prix « Communication orale »

Bioproduction and sustainable supply of the anti-cancer compound etoposide by yeast cell-factories

L'étoposide, dérivé de la podophyllotoxine, est une molécule largement utilisée dans les traitements contre le cancer. Aujourd'hui, ce composé est obtenu par hémisynthèse de précurseurs extraits directement de *Podophyllum hexandrum*. Cette méthode de production exerce une forte pression sur les res-



sources végétales, difficiles à cultiver et affectées par le réchauffement climatique, entraînant de fortes variations dans la production. Pour garantir un approvisionnement durable, la bioproduction apparaît comme une alternative prometteuse. Notre travail visait à affiner la conception et la construction d'une souche de *Saccharomyces cerevisiae* exprimant des gènes issus de plante et assurant la production de 4'-déméthylepodophyllotoxine (4'dEPT), un nouveau précurseur de l'étoposide. Par la suite, nous avons mis oeuvre de manière rationnelle un procédé de culture contrôlé, combinant des stratégies d'alimentation optimisées et des paramètres physi-



co-chimiques adaptés, tout en identifiant et en surmontant les obstacles liés à la montée en échelle. Cette souche productrice de 4'dEPT a permis d'obtenir, par bioconversion, la concentration la plus élevée jamais rapportée, tous modèles confondus.



Nicolas GAUTRON (BBV, EA2106, Université de Tours) **Filière C2B**

« Ce colloque a été une expérience enrichissante, offrant aux doctorants l'opportunité de présenter leurs travaux de recherche dans un cadre bienveillant. Obtenir un prix a été une belle reconnaissance, mais aussi une motivation supplémentaire pour poursuivre mes recherches. Je tiens à remercier Biotechnocentre ainsi que l'ensemble des membres de l'organisation pour la qualité de l'événement et l'accueil réservé aux participants. »

• Prix « Communication orale »

Exopolysaccharides de bactéries marines : inhibiteurs sélectifs de l'activité élastolytique de la cathepsine S humaine

La cathepsine S (Cat S) est une protéase à cystéine qui joue un rôle clé dans l'homéostasie pulmonaire par sa capacité à remodeler la matrice extracellulaire, en agissant en particulier sur l'hydrolyse de l'élastine (activité élastolytique). Des études cliniques indiquent que, dans de nombreux cancers humains dont le cancer du poumon, la surexpression excessive de la Cat S au niveau extracellulaire et la dégradation des fibres insolubles d'élastine sont corrélées à une progression maligne et à un mauvais pronostic de survie. De ce fait, la Cat S est considérée comme une cible prometteuse pour le développement de nouveaux inhibiteurs d'intérêt théra-

peutique. Sachant que l'activité de la Cat S peut être modulée par des polysaccharides ou des glycosaminoglycanes, nous nous sommes intéressés à une nouvelle source d'exopolysaccharides (Infernane et Diabolicane) produits par des bactéries marines extrêmophiles (*Alteromonas infernus* et *Vibrio diabolicus*, respectivement), issues de sources hydrothermales océaniques profondes. Cette étude consiste à évaluer la capacité de dérivés (sulfatés, non sulfatés, de tailles variables) d'Infernane et de Diabolicane à moduler l'activité élastolytique de la Cat S. Nous avons identifié deux inhibiteurs puissants et sélectifs de la Cat S. De façon intéressante, ces deux EPS inhibent uniquement l'activité élastolytique de la Cat S sans interférer avec ses autres activités protéolytiques. Des études de dynamique moléculaire suggèrent que ces inhibiteurs sont capables de se lier à un domaine situé hors du site catalytique (exosite) de la Cat S, essentiel pour l'interaction entre l'enzyme et l'élastine. Ces résultats présentent un nouveau mécanisme d'inhibition sélective de l'activité élastolytique de la Cat S et suggèrent que ces deux EPS pourraient des candidats prometteurs pour l'inhibition de la Cat S *in vivo*.



Alexis DAVID (CEPR, UMR 1100 INSERM, Université de Tours) **Filière AEB**

« Le 37^e colloque du Biotechnocentre à Orléans a marqué mon dernier congrès en tant que doctorant. J'ai eu la chance d'y recevoir un prix pour ma présentation, et j'ai beaucoup apprécié la qualité scientifique des communications ainsi que la richesse des échanges tout au long du colloque. J'y ai appris énormément de choses grâce à la diversité des thématiques abordées, ce qui a rendu l'événement à la fois stimulant et inspirant. C'est une belle façon de conclure mon doctorat et une source supplémentaire de motivation pour la suite de mon parcours. »

• Prix « Affiche » Filière C2B

Crystallization of human SUMO1 via fusion protein crystallization

SUMOylation is a dynamic post-translational modification that regulates a wide array of cellular processes by modulating protein-protein interactions. Central to this regulation are SUMO-Interacting Motifs (SIMs), which facilitate non-covalent binding to SUMO proteins. While crystal structures of SUMO1 in complex with binding partners have been reported, the apo



form of SUMO1 has not been crystallized before. To address this, we engineered a fusion construct by attaching TELSAM (a crystallization chaperone derived from residues 47-123 of ETV6/TEL) to the N-terminus of a truncated SUMO1 (lacking the N-terminal residues as this region is highly flexible). Using a streamlined purification workflow, we successfully obtained a 2.05 Å crystal structure of apo TELSAM-SUMO1. Isothermal titration calorimetry (ITC) and SUMOylation assay confirmed that the fusion does not disrupt SUMO:SIM binding, supporting the utility of this construct for studying SUMO:SIM interactions. Overall, this work demonstrates a robust strategy to enhance the crystallizability of SUMO1, providing a foundation for future structural studies of SUMO in complex with SIM-containing peptides.



Aanchal MISHRA (CBM, UPR4301 CNRS, Orléans)

Filière C2B

« The conference was a remarkable two-day event, with great organization, delicious food, and a welcoming atmosphere. Few presentations were nothing short of amazing- delivered in such a clear, engaging way that they truly resonated with the audience. What stood out to me was how the event served as a reminder of the interconnectedness of Science. Topics ranging from Biomedicines to Neurosciences to broader scientific fields demonstrated how knowledge in these areas can open doors to new ideas and perspectives. It was a lightbulb moment- Science isn't just for the lab coats and test tubes; it's got the power to spark and inspire a whole bunch of curious minds, no matter the field. »

• Prix « Affiche » Filière AEB

Effet d'un mélange de pesticides SDHI sur la prolifération des cellules souches neurales murines *in vitro*

Les inhibiteurs de la succinate déshydrogénase (SDHI) sont des fongicides largement utilisés en agriculture pour le traitement et le stockage des fruits, légumes et semences, ainsi que dans le jardinage domestique. Très stables, ils peuvent persister dans l'environnement pendant plusieurs mois. Leur mode d'action cible la succinate déshydrogénase (SDH, complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale), fortement conservée de la levure à



l'humain. Plusieurs études montrent que les SDHI manquent de spécificité et peuvent altérer l'activité mitochondriale chez des espèces non cibles, notamment les lombrics, les abeilles et les mammifères, y compris l'homme (Bénit et al., 2019 ; Bouly et al., 2024 ; Duarte Hospital et al., 2025). Or, la fonction mitochondriale joue un rôle essentiel dans la neurogenèse et le maintien de l'homéostasie cérébrale (Khachcho & Slack, 2018). Malgré ces préoccupations, les effets neurotoxiques potentiels des SDHI demeurent largement inexplorés. Dans ce contexte, notre étude vise à évaluer l'impact d'un mélange de pesticides reproduisant une formulation industrielle réaliste, combinant deux SDHI (bixafen et fluopyram) et un triazole non-SDHI (prothioconazole). L'approche repose sur un modèle in vitro de cultures primaires de cellules souches neurales murines en monocouche (2D). Ce modèle nous permet d'étudier dans un premier temps leurs capacités de prolifération en présence de ces pesticides. Les résultats préliminaires suggèrent que ce mélange perturbe la prolifération des cellules souches neurales, indiquant



un effet délétère potentiel sur le développement du système nerveux. Ces travaux contribuent à améliorer l'évaluation des risques liés à l'exposition aux SDHI et à mieux comprendre les mécanismes mitochondriaux susceptibles d'altérer le développement cérébral.



Antoine TRUFFIER

(INEM, UMR7355 CNRS-Université d'Orléans)

« Ma première participation au colloque Biotechnocentre a été une expérience très enrichissante. J'ai pu découvrir la diversité des recherches menées dans la région et assister à des présentations captivantes. Les échanges avec d'autres doctorants et chercheurs ont été particulièrement stimulants et conviviaux. Ce colloque représente une belle opportunité de s'informer, de partager et de se motiver pour la suite de la thèse. »



Trois questions à Judith VOLOLONA , chercheuse « Le Studium »

• Qui êtes-vous ? Quel est votre parcours ?

Je m'appelle Judith Vololona, je suis Docteure en biologie et écologie végétale, spécialisée en conservation de la biodiversité, originaire de Madagascar. J'ai obtenu mon doctorat en sciences de la vie et de l'environnement en 2020 au cours duquel mes recherches ont porté sur les interactions entre les plantes et les animaux dans les forêts sèches Malgache, avec un accent particulier sur les chauves-souris frugivores endémiques et leur rôle dans la pollinisation et la dispersion des graines. Ces travaux ont permis de mieux comprendre leur

LE STUDIUM
Loire Valley
Institute for Advanced Studies

importance écologique dans le maintien de la reproduction végétale et le fonctionnement de l'écosystème forestier.

Après mon doctorat, j'ai rejoint l'université d'Antsiranana (Madagascar) en tant qu'enseignante, tout en poursuivant mes recherches sur la conservation de la biodiversité. Mes recherches portent principalement sur l'étude biologique, écologique et la conservation des plantes menacées d'extinction, en particulier de la région Nord de Madagascar.

• Quel est le but de votre visite dans la région Centre-Val de Loire ?

Je suis actuellement chercheuse invitée à l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) de l'Université d'Orléans, dans le cadre de la bourse Le Studium. Mon projet de recherche porte sur la conservation et la valorisation d'espèces végétales en danger critique d'extinction, endémiques de Madagascar. J'adopte une approche intégrée combinant l'analyse de la morphologie des graines, des essais de germination, la multiplication in vitro ainsi que la caractérisation

phytochimique. L'objectif est de mettre au point des protocoles reproductibles pour la régénération des plantes menacées, tout en explorant le potentiel biochimique de ces espèces endémiques. Ces travaux contribuent à l'élaboration de stratégies de conservation ex situ et participent aux efforts de restauration forestière, tout en mettant en évidence les perspectives de valorisation durable des ressources végétales.



- Quel type de relations durables envisagez-vous avec notre région ?

Ce séjour de recherche offre une opportunité de développer une collaboration à long terme entre le laboratoire ICOA et l'Université d'Antsirananana. Ce partenariat s'appuiera sur la complémentarité entre la biologie végétale et la chimie afin de répondre à des enjeux de recherche communs liés aux espèces végétales menacées. Il sera axé sur l'étude d'espèces végétales menacées, soit communes à la région nord de Madagascar et à la région Centre-Val de Loire, soit étroitement apparentées sur le plan taxonomique.

Nous visons à promouvoir l'échange d'expertise, de méthodologies et d'outils de recherche, en particulier dans les domaines de la biologie des graines et de la phytochimie. À plus long terme, cette collaboration pourrait déboucher sur des projets de recherche conjoints, ainsi que sur le renforcement de la mobilité scientifique entre les deux institutions.

Propos recueillis par AM

Judith Vololona

LE STUDIUM Loire Valley Institute for Advanced Studies,

Institut de Chimie organique et Analytique, UMR7311 CNRS-Université d'Orléans



UMR 1282 INRAE-Université de Tours – ISP « Infectiologie et Santé Publique »



L'UMR 1282 Infectiologie et Santé Publique (ISP), créée le 1^{er} janvier 2012, est une très grande unité sous la double tutelle d'INRAE et de l'Université de Tours¹. La direction est assurée par la Dr Nathalie Winter (DR INRAE) assistée de 3 directeurs-trices adjoint-es : Dr Catherine Schouler (DR INRAE), Pr Isabelle Dimier-Poisson (PU – UFR de Pharmacie – Université de Tours) et Patrice Valade (Ingénieur INRAE). L'unité est constituée de 110 personnes statutaires regroupées en dix équipes de recherche, un plateau d'imagerie,

un Centre International de Ressources Microbiennes dédié à l'identification et à la conservation des bactéries pathogènes et une équipe d'appui à la recherche. Les dix équipes de recherche de ISP sont organisées en trois pôles scientifiques dédiés à l'étude des pathogènes bactériens (4 équipes), parasitaires (3 équipes) ou viraux (3 équipes). Les équipes sont réparties sur trois sites géographiques : sur le campus INRAE Centre Val de Loire (Nouzilly), à la faculté de Pharmacie (campus Grandmont) et de Médecine (site Bretonneau) de Tours.

Préambule



EMERG'IN

ISP est adossée sur le campus d'INRAE à la Plateforme d'Infectiologie Expérimentale², membre de l'infrastructure nationale Emergin³, où les infections expérimentales sur animal de laboratoire ou de rente sont conduites dans le strict respect des règles d'éthique et de biosécurité.

Comme l'a illustré la récente pandémie de COVID-19, les maladies infectieuses, qu'elles soient endémiques, réémergentes ou émergentes, constituent et continueront de représenter une menace majeure pour notre planète. Selon les projections de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 13 millions de décès pourraient être attribués aux maladies infectieuses d'ici 2050, dont environ 60 % auraient pour origine l'animal, y compris la faune sauvage. Pour lutter contre cette menace, une approche intégrée de l'interface animal-humain-écosystème s'impose : c'est le concept « Une seule santé » (One Health).



Les enjeux de la santé animale sont également renforcés par une demande croissante en produits d'origine animale, avec une prévision de doublement des besoins mondiaux en production d'élevage d'ici 2030. Assurer une production durable d'aliments microbiologiquement sûrs, tout en répondant aux attentes sociétales en matière de bien-être animal et aux nouvelles habitudes alimentaires (comme l'agriculture biologique), représente un défi.

Concernant les agents infectieux, la santé, humaine comme animale, dépend largement des antimicrobiens, souvent partagés entre les espèces. L'utilisation massive d'antibiotiques ou d'antiparasitaires dans les pratiques d'élevage contribue à la dissémination de la résistance aux antimicrobiens, un phénomène préoccupant à l'échelle mondiale.

Pourtant, les micro-organismes offrent aussi des opportunités pour développer des thérapies innovantes :

- La manipulation du microbiote, afin de renforcer l'effet barrière, est une piste déjà exploitée en santé humaine et émergente en santé animale.
- Grâce à leurs motifs moléculaires associés aux microbes (MAMP), capables d'activer des récepteurs innés des cellules immunitaires, les micro-organismes peuvent être utilisés comme de nouveaux leviers pour stimuler le système immunitaire et lutter contre des maladies chroniques, comme le cancer.
- Les thérapies ciblant l'hôte, qui aident le système immunitaire à éliminer les pathogènes, suscitent un intérêt croissant. Elles complètent les molécules thérapeutiques classiques et incluent la vaccination, l'immunostimulation, l'activation de voies innées antibactériennes ou antivirales, ainsi que des interventions pour moduler les réponses inflammatoires délétères. En ciblant l'hôte plutôt que le pathogène directement, ces approches limitent le risque de développement de résistances antimicrobiennes, un atout majeur.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la mission principale de ISP qui est de lutter contre les maladies infectieuses. Nous travaillons sur des maladies bactériennes, parasitaires et virales qui posent des problèmes majeurs, car :

- Elles représentent un fardeau économique considérable pour le secteur de l'élevage ;
- Elles menacent la santé humaine, soit en raison de leur potentiel zoonotique, soit parce qu'elles causent des problèmes de santé publique importants.

Pour répondre au défi d'une meilleure maîtrise des maladies infectieuses, le projet de ISP se décline en 3 axes de recherche : 2 sont complémentaires et interconnectés et viennent implémenter le 3ème axe, plus appliqué.

- | -

La réponse de l'hôte à une infection

L'infection initiée par un agent pathogène (bactérie, parasite ou virus) va déclencher chez l'hôte une réponse immunitaire dont le but sera d'éliminer l'intrus. Cette réponse s'appuie sur de multiples acteurs cellulaires et moléculaires qui reconnaissent les « signaux de danger » que représentent les pathogènes et qui coopèrent pour aboutir à leur clairance. La réponse inflammatoire déclenchée par le pathogène chez un hôte immuno-compétent, en parfaite condition, peut suffire à éliminer le pathogène. La vaccination qui permet à l'hôte immunisé de répondre rapidement et spécifiquement à l'agent pathogène est également un outil de choix dans le contrôle des maladies infectieuses. Cependant cette réponse immunitaire si elle est mal contrôlée, par exemple chez le sujet immunodéprimé, ou dans des périodes de « fragilité immunitaire » (nouveau-né, sujet âgé, périodes de post-partum, sevrage etc...), contribue à la physiopathologie de l'infection. L'objectif principal de nos recherches est de caractériser finement la réponse immunitaire innée et adaptative déclenchée par un pathogène, qu'il s'agisse d'une bactérie, d'un virus ou d'un parasite, afin de comprendre comment ces réponses aboutissent soit à l'élimination du pathogène et à la protection de l'hôte, soit, à l'inverse, à une inflammation exacerbée et à la maladie. Ces études sont conduites, autant que possible, chez les espèces cibles (humains, animaux d'élevage ou sauvages), mais aussi dans des modèles expérimentaux (souris et modèles alternatifs, comme les organoïdes en **figure 1**), afin d'approfondir la compréhension des mécanismes

immunitaires sous-jacents à la protection ou à la maladie, tout en limitant le recours aux infections expérimentales chez l'animal, conformément aux principes des 3R (Remplacement, Réduction, Raffinement).

Notre approche vise à analyser la réponse immunitaire dans ses différents compartiments, tant au niveau

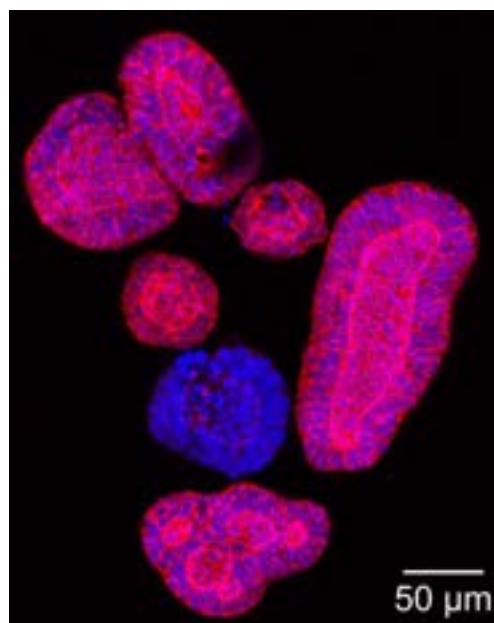


Figure 1 : Photo en microscopie confocale d'organoïdes intestinaux de veau cultivés en 3D. Les organoïdes intestinaux reproduisent l'épithélium de l'intestin. Le marquage rose représente l'actine cellulaire et le bleu marque les noyaux.

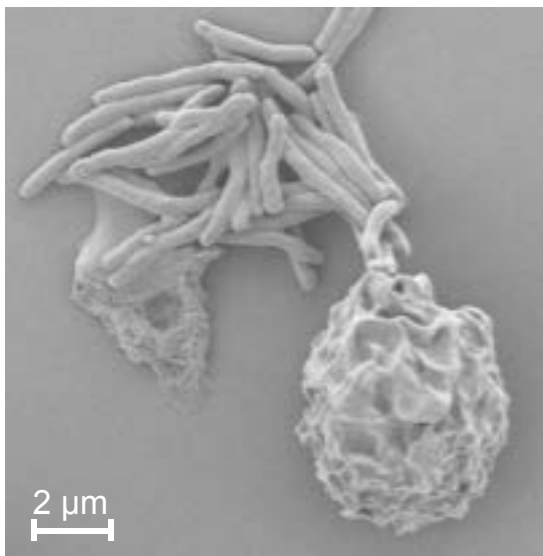


Figure 2 : Image en microscopie électronique à balayage d'un neutrophile sanguin bovin en interaction avec la souche *Mycobacterium bovis* BCG © Aude Remot, Maïa Saint-Vanne, Emma Perdriau et Sébastien Eymieux

systémique (sang circulant, facilement accessible sur le terrain) qu'au niveau des sites d'entrée et de réplication des pathogènes, tels que l'intestin, le poumon, la

glande mammaire ou la peau. Chaque site présente une organisation distincte, et les observations systémiques ne reflètent pas toujours les événements locaux. Nous cherchons également à décrypter, à l'échelle cellulaire, les mécanismes fins régissant l'entrée, la réplication et l'échappement des pathogènes, ainsi que les modes de communication entre cellules (vésicules extracellulaires, métabolites, etc.).

Ainsi, nous avons récemment découvert un nouveau sous-type de neutrophiles régulateurs qui contrairement à leurs proches cousins les neutrophiles conventionnels plus connus, sont capables de supprimer l'inflammation. Ils sont particulièrement importants dans le développement de la tuberculose aussi bien en modèle murin que chez l'animal cible : le bovin⁴ (Figure 2).

Un autre axe majeur porte sur l'impact du microbiote, notamment intestinal, sur le développement, la maturation et l'évolution de la réponse immunitaire, en fonction des sites anatomiques et des stades de la vie, incluant les périodes critiques comme la naissance et le sevrage. Nous explorons les relations complexes entre pathogène(s), microbiote local et réponse de l'hôte (concept d'holobionte), en mettant l'accent sur les métabolites clés régulant ces interactions.

- II -

La réponse du pathogène à son environnement

Les agents pathogènes développent de nombreuses stratégies pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte et aussi aux molécules administrées pour les détruire. Ils s'adaptent ainsi à la « pression » et il est crucial de comprendre par quels mécanismes ils y parviennent afin de proposer de nouvelles stratégies. Les études menées à ISP dans cet axe ont donc pour objectif la caractérisation fonctionnelle approfondie des pathogènes. Elles visent à décrypter les mécanismes de virulence ainsi que les stratégies d'échappement au système immunitaire ou aux antimicrobiens, tout en cherchant à comprendre comment ces agents infectieux s'adaptent pour persister dans leur environ-

nement. Les équipes de ISP explorent également les voies d'évolution et d'adaptation des communautés pathogènes à leurs milieux, qu'il s'agisse de l'hôte, du microbiote ou de facteurs environnementaux plus larges. Une attention particulière est portée à l'identification des réservoirs abritant ces communautés pathogènes, ainsi qu'à la manière dont ces réservoirs favorisent la dissémination intra- et inter-espèces des agents infectieux.

Comme il n'existait pas de modèles *in vitro* permettant d'obtenir des virions matures infectieux du virus de la maladie de Marek (MDV), un alphaherpèsvirus aviaire provoquant des lymphomes chez la

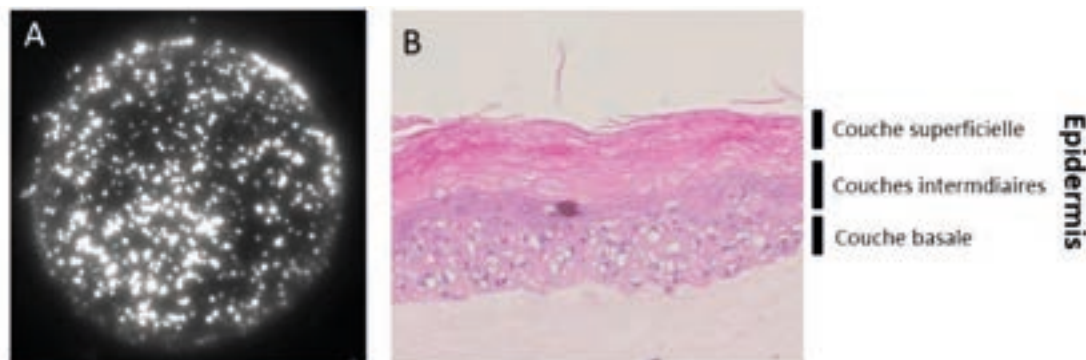


Figure 3 : A gauche, aspect d'une peau reconstruite infectée avec un virus MDV. Les points lumineux correspondent aux zones infectées. A droite, coupe de tissu d'une peau reconstruite. La couche superficielle visible en haut est celle qui s'infecte.

poule, un nouveau modèle basé sur la reconstruction de peau aviaire en 3D a été développé au sein de l'unité. Le MDV est capable d'infecter et de se répliquer dans ces peaux reconstruites (Figure 3). Ainsi, pour la première fois, des particules virales MDV infectieuses ont été produites *in vitro*⁵. Ce système ouvre des perspectives pour étudier les interactions hôtes-pathogènes d'autres virus à tropisme cutané.

Par des approches de métagénomique et de métabolomique, nous décryptons les fonctions des différents microbiotes, tandis que des analyses génomiques permettront d'explorer la diversité des souches pathogènes. Des équipes analysent en détail les mécanismes moléculaires de résistance aux antimicrobiens, notamment aux antibiotiques et aux antiparasitaires, et étudient comment les pathogènes échangent ces traits de résistance, contribuant ainsi à leur propagation (Figure 4).

Nous avons ainsi montré que la bactérie *Salmonella*, souvent présente chez la volaille, peut être combattue avec des bactériophages (virus qui tuent les bactéries). Le traitement fonctionne au début, mais avec le temps, certaines bactéries deviennent moins sensibles ou résistantes à un des phages. Deux types

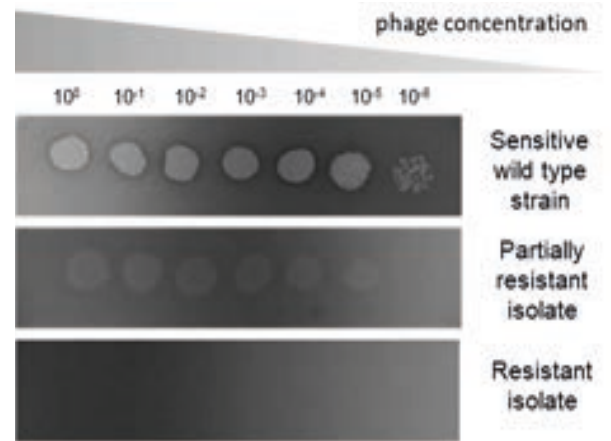


Figure 4 : Titre d'un phage sur la souche de *Salmonella* sauvage, sur un clone partiellement résistant et sur un clone totalement résistant

d'adaptation ont été observés : une résistance totale et stable, et une résistance partielle et réversible. Ces adaptations viennent surtout de modifications à la surface de la bactérie, qui empêchent les phages de s'y accrocher. Néanmoins, ces bactéries adaptées deviennent aussi moins efficaces pour infecter l'intestin, donc potentiellement moins dangereuses⁶.

- III -

Stratégies innovantes pour prévenir et guérir les infections

Les travaux de recherche fondamentale menés dans les 2 premiers axes fournissent les connaissances essentielles pour développer, dans le cadre de cet axe 3, des solutions tangibles pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses :

- Des nouveaux vaccins, adjuvants et plateformes technologiques, adaptés à différentes voies d'administration pour une protection optimale.
- Des biomarqueurs mesurables dans les fluides biologiques ou le sang circulant, permettant d'évaluer les corrélats de protection en cas d'infection maîtrisée ou d'affiner le statut clinique des individus, afin de faciliter une médecine personnalisée et des traitements ciblés.
- Des thérapies ciblant l'hôte, telles que l'immunostimulation ou la modulation de l'inflammation, pour aider les individus à mieux contrôler l'infection.
- Des biothérapies innovantes, comme les anticorps bioconjugués ou les probiotiques, ainsi que de nouveaux outils de biocontrôle (composés naturels) et des médicaments rationnellement conçus, grâce à des criblages à moyen et haut débit.

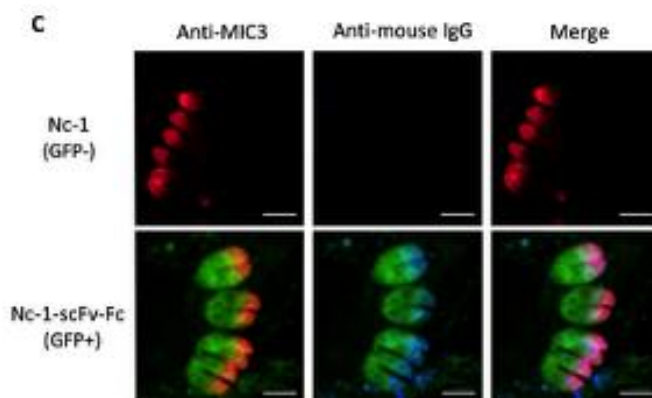


Figure 5 : Images obtenues par microscopie à fluorescence (EVOS) de l'infection de fibroblastes humains par Nc-1 ou Nc-1-scFv-Fc marqués avec des anticorps anti-MIC3 (rouge) et anti-IgG de souris (bleu) ; on observe également la présence intracellulaire de la souche *N. caninum* sécrétant l'anticorps (Nc-1-scFv-Fc (GFP+)) (vert). La superposition des signaux rouge et bleu a permis de mettre en évidence la colocalisation des signaux (rose), validant une sécrétion de l'anticorps par la voie des micronèmes.

Nous avons ainsi développé une immunothérapie antitumorale innovante utilisant le protozoaire *Neospora caninum*, un protozoaire intracellulaire obligatoire non pathogène pour l'Homme (**Figure 5**). Les études menées dans différents modèles pré-clinique

de cancer tel que le mélanome, ont notamment mis en lumière les propriétés immunostimulantes et antitumorales, renforcées par des approches d'ingénierie génétique permettant l'expression et/ou la sécrétion de cytokines ou d'anticorps thérapeutiques⁷.

• ISP, à la pointe de la technologie dans le domaine de l'imagerie du processus infectieux

ISP dispose d'un plateau d'imagerie permettant la caractérisation des interactions hôte-pathogène. Ce dernier met à la disposition de la communauté scientifique son expertise et ses équipements de pointe

échantillon vivant unique en région.

Le plateau a pu acquérir au fil des années une expertise unique dans la caractérisation d'échantillons variés (lignées cellulaires, cellules primaires,

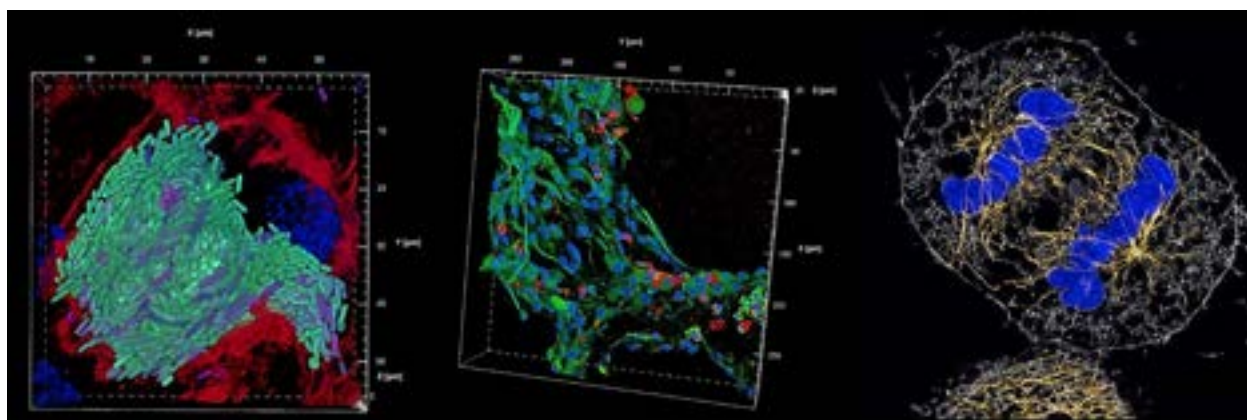


Figure 6 : Exemples d'images générées au sein du plateau d'imagerie. Hyper-réplication cytosolique de salmonelles chez une cellule MRC5 infectée (gauche), marquage de macrophages au sein d'un fragment de poumon (PCLS) transparent infecté par *Mycobacterium tuberculosis* (milieu) et cellule HeLa en anaphase imagée post-traitement de microscopie d'expansion (droite). *caninum* sécrétant l'anticorps (Nc-1-scFv-Fc (GFP+)) (vert). La superposition des signaux rouge et bleu a permis de mettre en évidence la colocalisation des signaux (rose), validant une sécrétion de l'anticorps par la voie des micronèmes.

dans le domaine de l'histologie, de la cytométrie et de la microscopie en environnement confiné de niveau 2. Soutenu par des financements de la région (APR IA), de l'INRAE et de la CNOC (Commission Nationale des Outils Collectifs), le plateau a pu se doter d'un microscope confocal dernière génération et d'un détecteur pour l'imagerie en super-résolution permettant d'atteindre une qualité d'image sur

tissus, organes, sphéroïdes/organoïdes, etc) (**Figure 6**). De plus, l'équipe a pris en charge le développement d'approches innovantes pour le phénotypage tissulaire par multiplexing, l'imagerie d'échantillons épais par transparence, le criblage à haut débit par des approches de microscopie intelligente (ou « Smart Microscopy ») ou l'imagerie super-résolutive par microscopie d'expansion.

• ISP et ses relations partenariales

Combinant recherche fondamentale et appliquée, les équipes de ISP entretiennent des liens avec de nombreuses entreprises privées. ISP accueille au sein de la **plateforme partenariale Zénoé**, un espace de 100m² de laboratoires rénovés, **l'entreprise INVENEsis** qui propose des services R&D d'identification de nouvelles substances actives contre des parasites posant problème en agriculture et/ou médecine humaine. Par ailleurs, ISP a contribué à la création de **Lovaltech**, une start-up deeptech développant une nouvelle génération de vaccins administrés par voie na-



sale fondés sur l'immunité muqueuse. En ciblant les sites d'entrée des pathogènes, cette approche vise à renforcer le contrôle des infections respiratoires et de leur transmission. Elle se concrétise aujourd'hui à travers l'essai clinique de phase I/II – MUCOBOOST, dont le CHRU de Tours est co-promoteur, et qui vise à évaluer un vaccin nasal contre la COVID-19 permettant un contrôle précoce de l'infection, une réduction potentielle de la transmission et une administration non invasive facilitant son déploiement. D'autre part, la start-up deeptech de recherche et développement

en biotechnologie **SPyDiag** a été créée par l'équipe Biologie des Infections à polyomavirus de ISP et l'équipe AGIR (UPJV, Amiens). Elle conçoit des solutions innovantes de diagnostic et de traitement, notamment à base d'anticorps, pour lutter contre certaines infections virales. Elle se concentre en par-



ticulier sur le virus BK, responsable de complications graves chez les patients greffés rénaux. SPyDiag développe à la fois des tests diagnostiques rapides (comme Uri-FastBK) et des thérapies innovantes (anticorps bi-spécifiques, BKNeutrol).

• *ISP un acteur majeur en infectiologie en Région Centre Val de Loire*

ISP a été un acteur majeur entre 2014 et 2023 de la structuration de la recherche sur les maladies infectieuses en Région Centre Val de Loire et au-delà via le réseau thématique régional « Fédération de Recherche en Infectiologie (FÉRI). La FÉRI a été pionnière, avant la crise sanitaire majeure de la COVID19, pour implémenter le continuum de recherche entre santé humaine, animale et environnementale en favorisant les interactions entre les équipes travaillant sur les maladies infectieuses dans

les trois santés. Le concept One Health est maintenant bien établi. Cette communauté de recherche et d'enseignement supérieur, fortement structurée grâce à la FÉRI, est maintenant présente en tant que l'un des trois axes d'excellence du programme Loire Val Health⁸ porté par l'université de Tours (PIA4- ExcellenceS).



Références

- ¹ <https://infectiologie-santepublique.val-de-loire.hub.inrae.fr/>
- ² <https://pfie.val-de-loire.hub.inrae.fr/>
- ³ <https://www.emergin.fr/services/plates-formes-experimentales>
- ⁴ DOI: 10.26508/lsa.202402623, DOI : 10.64898/2026.03.16.712159
- ⁵ DOI: 10.1099/jgv.0.002123
- ⁶ DOI: 10.1186/s13567-025-01589-7
- ⁷ DOI: 10.1016/j.omton.2025.200968
- ⁸ DOI: 10.1016/j.omton.2025.200968

Contact : ispdirection@inrae.fr

Le sauvetage de la réplication de l'ADN ou comment les cellules s'adaptent à un stress modéré impactant la duplication fidèle de son matériel génétique

La réplication de l'ADN est une étape fondamentale pour toutes les cellules en prolifération. Au cours de cette étape, le génome doit être recopié en intégralité et à l'identique pour maintenir l'information génétique. Ce processus, qui a lieu pendant la phase S du cycle des cellules eucaryotes, est finement régulé et ordonné temporellement. La



réplication peut être confrontée à différents obstacles qui peuvent mettre en péril la réplication complète du génome. Ainsi, la cellule possède des voies de signalisations adaptées au niveau de perturbation de ce processus. En cas de faible stress réplcatif, des mécanismes de sauvetages de la réplication sont mis en place tout en continuant la progression dans le cycle cellulaire. Malheureusement, cette adaptation de la cellule est à risque car certaines régions du génome peuvent se retrouver sous répliquées au moment de la division. Dans une cellule humaine, cette sous réplication entraine une instabilité notamment au niveau d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur. La plupart de ces gènes sont impliqués dans les premières étapes du développement tumorale..



La réplication peut être confrontée à différents obstacles qui peuvent mettre en péril la réplication complète du génome. Ainsi, la cellule possède des voies de signalisations adaptées au niveau de perturbation de ce processus. En cas de faible stress réplcatif, des mécanismes de sauvetages de la réplication sont mis en place tout en continuant la progression dans le cycle cellulaire. Malheureusement, cette adaptation de la cellule est à risque car certaines régions du génome peuvent se retrouver sous répliquées au moment de la division. Dans une cellule humaine, cette sous réplication entraine une instabilité notamment au niveau d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur. La plupart de ces gènes sont impliqués dans les premières étapes du développement tumorale..

Assemblage du complexe réplcatif

L'initiation

La duplication des grands génomes métazoaires repose sur l'activation de milliers d'origines de réplication, dont la coordination est essentielle pour éviter une sous-réplication ou une sur-réplication. La formation des origines est un

processus séquentiel, offrant de multiples possibilités de régulation (**Costa et Diffley, 2022**). Dans une première étape, le complexe ORC dirige l'assemblage de deux hexamères MCM2-7 orientés tête-bêche (**Figure 1**), constituant le complexe de pré-réplication (pré-RC). Ce processus est bien conservé chez les eucaryotes, bien que la spécification des sites de liaison d'ORC ne le soit pas. La deuxième étape consiste à recruter Treslin, MTBP, TopBP1, RecQ4, CDC45, les GINS et DONSON chez les métazoaires, pour former le complexe de pré-initiation (pré-IC). Cette étape requiert les kinases cycline-dépendantes (CDK) de la phase S et la kinases CDC7-DBF4 (DDK). La troisième étape est l'éviction de Treslin, MTBP, RecQ4 et TopBP1, permettant l'émergence de l'hélicase réplcatif fonctionnelle, c'est-à-dire le complexe CDC45/MCMs/GINs (complexe CMG) associé à l'ADN

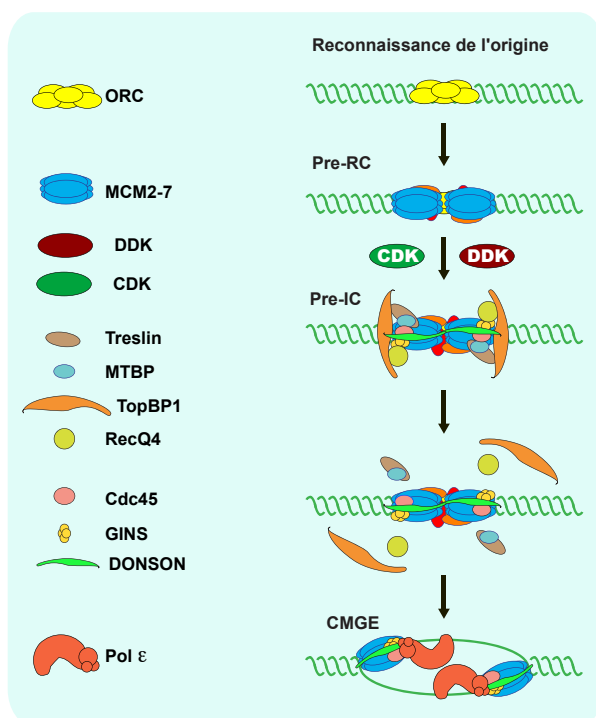


Figure 1 : Initiation de la réplication. L'origine de réplication est reconnue par le complexe ORC qui va servir de plate-forme pour le recrutement des complexes MCM2-7 qui constituent l'élément de base de l'hélicase. Ces premières étapes d'assemblage appelées « Licensing » aboutissent à la formation du complexe pré-RC. La formation du complexe de pré-IC est ensuite initiée par la CDK et la DDK qui permettent l'assemblage du complexe CMG (Cdc45, MCM2-7 et GINS) avec aussi RecQ4, Treslin, MTBP, TopBP1 et DONSON. Enfin, la conversion du pré-IC en deux fourches de réplication dépend de l'éviction d'une partie des protéines qui couvrent le complexe, notamment TopBP1. Leur départ permet l'activation de l'hélicase (CMG) et son association à l'ADN polymérase ϵ , Pol ϵ (complexe CMGE).

polymérase ϵ (complexe CMGE). L'initiation de la réplication se produit alors selon un programme temporel spécifique au type cellulaire, régulé au niveau de grands domaines par une combinaison complexe de séquences cis-régulatrices, de facteurs trans-régulateurs, de l'architecture 3D du génome et de l'organisation de la chromatine.

Le réplisome

Au cours de l'élongation, le complexe CMGE sert ensuite, de plaque tournante pour coordonner les enzymes réplcatives et d'autres partenaires qui composent collectivement le réplisome (**Guilliam et Yeeles, 2020**). Au sein de cet assemblage protéique, l'interaction entre l'ADN Polymérase ϵ

et le complexe MCM assure un couplage de la synthèse du brin avancé avec le déroulement de la double hélice d'ADN.

Contrairement à la synthèse du brin avancé, qui est essentiellement continue, la réplication du brin retardé nécessite un amorçage ARN-ADN répétée par la Polymérase α suivi d'une extension par l'ADN Polymérase δ , pour générer les fragments d'Okazaki (**Sun et al, 2023**). Des nucléases, dont l'endonucléase Fen1 (Flap endonuclease 1) sont recrutées pour éliminer l'amorce ARN-ADN. Pour terminer la maturation des fragments d'Okazaki, une ADN Ligase est recrutée pour ligaturer les deux brins synthétisés (**Figure 2**).

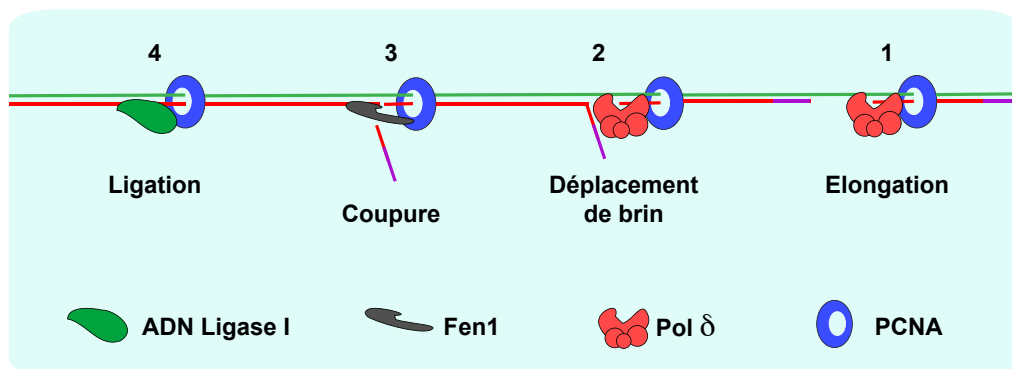


Figure 2 : Maturation des fragments d'Okazaki. En partant de la droite de la figure, élongation par l'ADN Polymérase δ (Pol δ) du brin retardé suivie du déplacement par la Pol δ du brin voisin synthétisé à partir d'une amorce ARN-ADN. La Flap-endonucléase Fen1 coupe le brin déplacé. L'ADN ligase I ligature les deux fragments néosynthétisés.

Le stress réplcatif

• Séquences à risque de blocage de la fourche de réplication

Deux classes différentes de séquences nucléotidiques sont spontanément « à risque » de subir des réarrangements génomiques, car elles peuvent entraver la progression de la fourche de réplication (**Técher et al, 2017**). La première classe de séquences comprend des motifs répétés isolés, notamment des homopolymères, des microsatellites, des minisatellites et des régions satellites, ainsi que des répétitions rapprochées ou dispersées, incluant des éléments transposables à nombre de copies élevé, de longues répétitions terminales et des pseudogènes. Les séquences répétées constituent environ 50 % du génome humain. Elles peuvent collectivement contribuer de manière substantielle au blocage des fourches de réplication en formant des structures secondaires. La seconde classe de motifs, potentiellement similaire à la première,

comprend des séquences capables de former des conformations d'ADN-B non canoniques, telles que l'ADN triplex intramoléculaire, l'ADN-Z gauche formé par l'alternance de purines et de pyrimidines, les épingles à cheveux et les structures cruciformes. Lorsque les fourches de réplication rencontrent ces « obstacles », l'hélicase réplcative et les polymérases s'arrêtent de manière similaire.

• Entrave à la progression des fourches de réplication dépendante de la transcription

La transcription devient une source majeure de stress réplcatif lorsque les mécanismes de transcription et de réplication progressent simultanément le long de la même séquence, un phénomène qui se produit principalement le long des gènes fortement transcrits pendant la phase S. Notamment, les hybrides ARN-ADN qui se forment transitoirement en aval du mécanisme de transcription lors de l'hybridation de l'ARN naissant au brin

d'ADN matrice. Ces structures, appelées boucles R, constituent une source reconnue d'instabilité génomique. Les fourches de transcription et de réplication progressent à des vitesses comparables dans les cellules de mammifères. Il est généralement admis que la progression des deux mécanismes n'est pas significativement affectée lorsqu'ils se déplacent dans le même sens, une situation considérée comme non toxique ou faiblement toxique. En revanche, la contrainte topologique résultant de la rencontre frontale des mécanismes de réplication et de transcription est supposée stabiliser les boucles R, entraînant un blocage de la fourche de réplication.

• Perturbations à la progression de la fourche de réplication dépendantes des dNTP

La taille et l'équilibre des stocks de dNTP (désoxyribonucléoside triphosphate) sont également des déterminants majeurs de la vitesse de progression de la fourche de réplication et de la stabilité du génome. La coordination de la synthèse et de la dégradation périodiques des quatre dNTPs détermine les variations en quantité au cours du cycle cellulaire. En effet, de petites variations affectent considérablement la progression de la fourche de réplication, de la levure aux cellules de mammifères. Chez les cellules de mammifères, on estime que le stock de dNTP serait épuisé en quelques minutes en phase S s'il n'était pas constamment renouvelé. La synthèse de novo des dNTP dépend de la conversion limitante des ribonucléotides diphosphates (NDP) en désoxyribonucléotides diphosphates (dNDP) par l'enzyme ribonucléotide réductase (RNR), après quoi la NDP-kinase (NDPK) assure la conversion des dNDP en dNTP. Le complexe protéique RNR est un hétérotétramère contenant deux copies de la sous-unité catalytique R1 et deux copies d'une sous-unité régulatrice R2. L'expression de R2 est régulée par le cycle cellulaire pour atteindre un pic en phase S. La surexpression de R2 entraîne une instabilité génomique révélant l'importance fonctionnelle de cette régulation. De plus, les quatre dNTP doivent être correctement équilibrés pour éviter la mutagenèse, qui dépend principalement de la régulation par la RNR. Par conséquent, le contrôle précis de la quantité et de l'équilibre en précurseurs joue un rôle majeur dans la régulation de la vitesse de progression des fourches de réplication et le maintien de la stabilité du génome.

• Les dommages de l'ADN, des obstacles à la progression des fourches de réplication

Chaque cellule humaine subit entre dix mille

et un million de lésions de l'ADN par jour (*Barnes D.E. et Lindahl T., 2004*). Les lésions endogènes de l'ADN se forment spontanément via le métabolisme cellulaire normal sans stress exogène, notamment par oxydation, hydrolyse ou alkylation. Les cassures simple brin de l'ADN (CSB) figurent parmi les lésions les plus fréquentes avec des dizaines, voire des centaines de milliers. Des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire lors du métabolisme énergétique dans la mitochondrie peuvent produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Une source majeure de CSB est l'oxydation des désoxyriboses suite à la production des ROS. Les CSB conduisent à une pause de la réplication voir à un effondrement de la fourche, pouvant aboutir à la formation de cassures double brin. Les sites abasiques constituent le second type de dommage le plus fréquent, avec un taux de dix à trente mille par jour. Ces dommages sont générés par les ROS qui induisent une hydrolyse de la liaison N-glycosidique entre la base et le désoxyribose. Lors de la réplication de l'ADN, l'apparition de sites abasiques bloquent les ADN polymérases, générant ainsi un site abasique sur l'ADN simple brin. Parmi les autres lésions abondantes, la production par la cellule humaine de S-adenosylmethionine conduit à l'alkylation d'adénines et de guanines. Par exemple, la formation de N7-méthylguanine ou de méthyl-formamidopyrimidine entrave la réplication. Concernant les dommages qui bloquent la réplication, il existe aussi des bases oxydées comme la thymine glycol.

D'autre part, des sources exogènes de lésions de l'ADN comprennent les rayonnements ionisants, les rayonnements ultraviolets (UV) et divers agents chimiques, tels que ceux utilisés en chimiothérapie. Les rayonnements ionisants peuvent induire directement ou indirectement via l'hydrolyse de l'eau (formation de ROS) des cassures simple et double brin et des oxydations de bases, arrêtant la réplication et la transcription. Les rayonnements UV provoquent principalement la formation de dimères de pyrimidine. Ils perturbent l'appariement normal des bases et déforment l'hélice d'ADN, provoquant ainsi un blocage de l'hélicase de la réplication (MCM2-7). En chimiothérapie, l'utilisation du Cisplatine introduit des pontages de l'ADN intra-brin ou inter-brin, bloquant la réplication et la transcription. D'autres traitements consistent à exposer les cellules cancéreuses à des agents alkylants, comme le témozolomide.

Tous ces dommages de l'ADN présentent un potentiel mutagène important. Pour se protéger, la cellule humaine utilise divers mécanismes de réparation de l'ADN (*Hoeijmakers J.H.L., 2001*).

La compensation, une réponse au stress réplcatif

Le principal mécanisme de secours mis en œuvre lors d'un ralentissement des fourches de réplication, suite à un stress réplcatif, est l'augmentation de la densité d'origines actives au voisinage des fourches ralenties (**Figure 3**). Ce phénomène a été découvert il y a 49 ans, dans des cellules de mammifères traitées par de l'aphidicoline (un inhibiteur des ADN polymérases de la famille B),

démarrer mais seraient effacées par des fourches provenant d'origines plus efficaces ou antérieures du domaine. Alternativement, ou en complément, les origines dormantes peuvent être stoppées à une étape intermédiaire du processus de construction. Dans ce cas, le point de contrôle de la réplication de l'ADN est un candidat évident pour déclencher leur achèvement et leur activation.

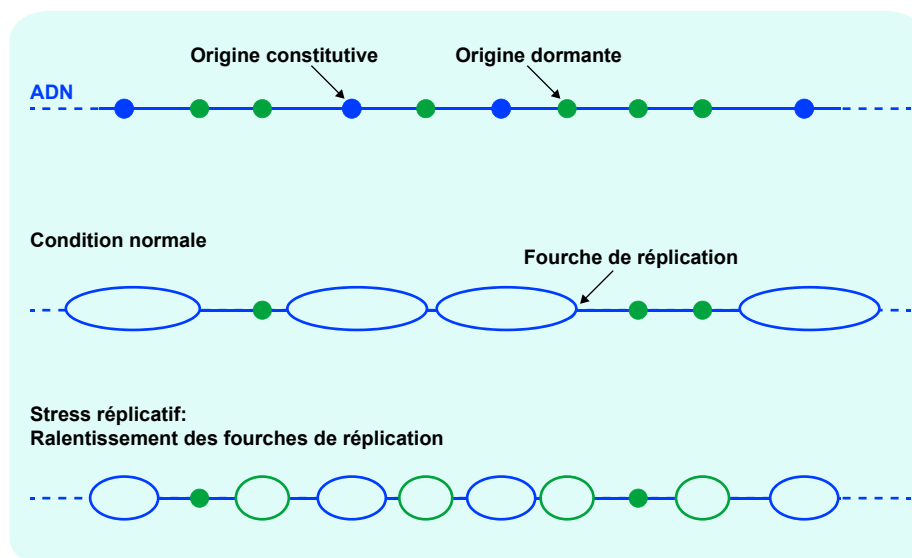


Figure 3 : La compensation. Condition normale: activation d'un nombre suffisant d'origines pour la réplication du génome pendant la durée normale de la phase S. Stress réplcatif modéré: la cellule active d'autres origines, dites dormantes pour compenser le ralentissement des fourches de réplication.

à une concentration entraînant un ralentissement modéré des ADN polymérases (**Taylor, 1977**). La compensation résulte de l'activation d'un groupe particulier d'origines de réplication, inactives en condition normale, appelées origines dormantes (**Anglana et al, 2003**). Ce mécanisme, qui permet à la cellule de maintenir un taux de réplication constant lors d'un stress réplcatif modéré, joue un rôle central dans la stabilité génétique en favorisant la réplication totale du génome (**Courtot et al, 2018**).

Il a longtemps été proposé que les origines dormantes proviennent du stock de complexes pre-RC, dépassant largement le nombre d'origines activées lors d'une phase S normale (**Ge et al, 2007**). Cependant, de nombreuses questions demeurent sur les mécanismes empêchant les complexes pre-RC surnuméraires de donner naissance à des origines fonctionnelles dans des cellules non stressées. Notamment, sont-ils arrêtés à une étape spécifique du processus de construction et leur activation et/ou leur achèvement sous stress est-il un processus actif ou passif ? L'hypothèse passive propose que les origines dormantes soient prêtes à

L'accumulation d'ADN simple brin au niveau des fourches de réplication est une des conséquences les plus précoces d'un stress réplcatif. Ces zones d'ADN simple brin apparaissent au niveau des fourches de réplication lorsque les hélicases réplcatives continuent de dérouler l'ADN parental tandis que les polymérases réplcatives sont ralenties. Ce découplage ADN polymérases/hélicases entraîne l'accumulation d'ADN simple brin qui est immédiatement recouvert par la protéine RPA (Replication Protein A) (**Saldivar et al, 2017**). La persistance de filaments d'ADN simple brin recouverts par RPA constitue un signal permettant le recrutement d'ATR (Ataxia Telangiectasia Mutated Rad3 related) au niveau de la chromatine (**Figure 4**). Outre son rôle dans l'assemblage du pré-IC, TopBP1 est depuis longtemps reconnu comme un activateur clé d'ATR, la kinase apicale du DRC. L'activation de TopBP1 repose sur le complexe RAD17-RFC, qui reconnaît l'ADN simple brin recouvert de RPA au niveau des jonctions ssADN-dsADN libres en 5', une caractéristique des fourches de réplication ralenties. Ensuite, RAD17-RFC charge le complexe de fixation RAD9-RAD1-

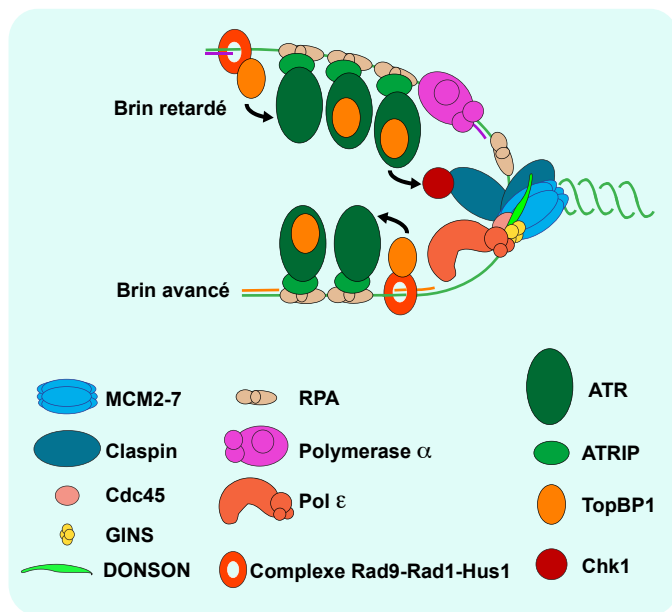


Figure 4 : Activation du point de contrôle de la réplication sur une fourche de réplication bloquée. Suite à un fort ralentissement de la réplication, le découplage entre hélicase et polymérase génère des portions d'ADN simple brin recouvertes par RPA, servant de matrice pour le recrutement du complexe ATR-ATRIP. Les jonctions ssDNA/dsDNA ou ssDNA/dsDNA-RNA servent de point d'ancrage pour le complexe RAD17-RFC2-5 qui va induire le recrutement du complexe 9-1-1. L'arrivée du 9-1-1 va entraîner le recrutement d'une protéine activatrice d'ATR, TopBP1. ATR va alors pouvoir phosphoryler CHK1, son effecteur descendant recruté par Claspin.

HUS1, permettant ainsi le recrutement de TopBP1 à l'emplacement adéquat pour interagir avec ATR et l'activer. Parallèlement, l'association de la Claspin augmente au niveau de la fourche de réplication. Sous un stress réplcatif fort, elle recrute alors CHK1 (Check point Kinase 1) et permet sa

phosphorylation par ATR. Ces événements sont cruciaux pour le recrutement de CHK1 et ainsi pour l'activation complète de cette signalisation. CHK1 en association avec ATR inhibe l'activation des origines de réplication tardives, provoque l'arrêt du cycle cellulaire, active différentes voies de réparation et favorise la stabilisation et le redémarrage des fourches de réplication bloquées.

L'implication du point de contrôle de la réplication dans la compensation a longtemps été un sujet controversé. Pour tenter d'éclaircir ce débat, nous avons analysé la compensation en utilisant le peignage moléculaire de l'ADN.

Le peignage moléculaire de l'ADN, un nouveau savoir-faire en région Centre Val de Loire

Le peignage moléculaire de l'ADN permet d'explorer la relation entre la vitesse de progression des fourches de réplication et l'activation des origines dormantes, indicateur de l'efficacité de la compensation (**Figure 5**). En utilisant des cellules en croissance asynchrone, les fourches de réplication sont marquées séquentiellement par deux impulsions consécutives d'analogues halogénés de la thymidine (IdU, puis avec le CldU pendant 30 minutes). Après le marquage, les cellules sont récoltées et l'ADN est purifié en

suivant le protocole adapté pour éviter sa fragmentation. Les fibres d'ADN sont ensuite étirées sur des lamelles silanisées à une vitesse régulière (2 kb/ μ m). L'ADN néosynthétisé est révélé par immunofluorescence indirecte. Une contre-coloration de l'ADN permet de garantir que les séries de signaux se situent bien sur la même molécule d'ADN. Cette technique permet de mesurer la vitesse des fourches et les distances séparant les événements d'initiation adjacents sur des molécules d'ADN individuelles (**Técher et al, 2013**).

Cellules en culture $\xrightarrow{+ \text{IdU } 30 \text{ min}}$ $\xrightarrow{+ \text{CldU } 30 \text{ min}}$ Purification ADN $\rightarrow$ Peignage $\rightarrow$ Immuno-détection / Immuno-détection ADN
IdU et CldU

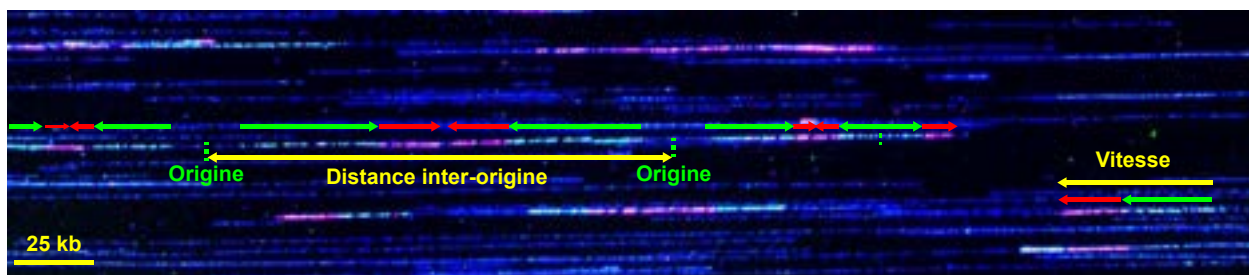


Figure 5 : Peignage moléculaire de l'ADN. Panneau supérieur : représentation schématique du protocole expérimental. Le marquage séquentiel avec IdU puis CldU permet de déterminer le sens de progression des fourches de réplication. Panneau inférieur : molécules d'ADN illustrant les signaux de réplication utilisés pour déterminer la vitesse des fourches et les distances inter-origines dans des lymphoblastes humains.

En utilisant le peignage moléculaire de l'ADN, nous avons récemment montré que certains acteurs moléculaires du point de contrôle de la réplication, notamment la protéine ATR, sont requis pour le déclenchement des origines de réplication dormantes (**Koundrioukoff et al., 2026**). De manière inattendue, TopBP1, l'activateur d'ATR, réprime la compensation en bloquant les origines dormantes au stade du pre-IC. Sous un stress réplicatif modéré, l'activation d'ATR débloque les pre-ICs dormants, indépendamment de CHK1.

L'ensemble de ces données suggère un modèle dans lequel le passage de pre-ICs dormants à des origines de compensation fonctionnelles repose sur l'action opposée des activités ATR et DDK sur la rétention de TopBP1 sur le pre-IC. En collaboration avec l'équipe de Chunlong Chen (UMR3244, Institut Curie, Paris), nous avons montré par des approches génomiques que l'activation des origines par ATR ne concerne que les origines dormantes. Les origines les plus fortes, appelées constitutives, échappent à cette régulation.

Compensation et Cancer

Au niveau fondamental, une connaissance approfondie du mécanisme contrôlant les origines dormantes permettrait de mieux comprendre comment la cellule humaine optimise la dynamique de réplication pour assurer la stabilité de son génome. Il existe dans le génome humain des sites répliqués tardivement et présentant une pauvreté en évènements d'initiation dans un large domaine. La réplication de ces domaines est donc assurée par des fourches de réplication venant des régions adjacentes, qui doivent parcourir de très grandes distances pour en compléter la duplication. Cette particularité fait de ces domaines une cible privilégiée des stress qui ralentissent ou déstabilisent les fourches de réplication. Ces régions, appelées Sites Fragiles Communs (SFC) ont été identifiés comme des points chauds de cassures chromosomiques observables dans les cellules soumises à un stress réplicatif modéré (**Debatisse et Rosselli, 2019**). L'intérêt pour ces sites est né d'observations montrant que les SFC contribuent à l'instabilité génétique de divers types de tumeurs et lésions pré-tumorales, et que certains SFC contiennent des gènes suppresseurs de tumeurs. Au niveau des SFC, la pauvreté en origines de réplication ne permet pas de compenser le ralentissement des fourches par un recrutement d'origines supplémentaires, comme c'est le cas dans le reste du génome. Ainsi, des découvertes sur la composition moléculaire des origines dormantes et leur régulation permettraient de mieux comprendre l'instabilité de région du génome présentant un déficit de réplication sous stress réplicatif modéré, résultant d'une faiblesse à compenser.

Nous nous sommes récemment intéressée à

l'efficacité de la compensation dans les cellules cancéreuses U2OS (dérivées d'un ostéosarcome) et HeLa (dérivées d'un cancer du col de l'utérus). Les résultats ont montré que la compensation est débridée dans ces cellules, comme en absence de TopBP1 ou DDK dans les cellules non tumorales. Cela suggère que ces cellules cancéreuses utilisent leurs origines dormantes de façon constitutive. Cependant, la poursuite de ce travail se heurte au fait qu'il n'existe pas de cellule contrôle appropriées, normales ou seulement immortalisées, pour HeLa et U2OS. Nous voulons étendre les analyses de l'efficacité de compensation à des modèles expérimentaux permettant un suivi du phénomène de la cellule saine à ses dérivés cancéreux. Nous disposons d'un modèle de cellules épithéliales de glande mammaire avec différents dérivés tumoraux. Le stress réplicatif et l'instabilité génomique qui en découle constituent la signature des cancers qui évoluent par instabilité chromosomique. Il est maintenant bien établi que l'inactivation des suppresseurs de tumeur et la surexpression des oncogènes contribuent de façon majeure à cette signature. Notamment, il a été observé que la surexpression forcée d'oncogènes dans des cellules en culture non transformées induit des dommages à l'ADN, dont la formation est fortement corrélée à la réplication. De plus, la technique de peignage moléculaire a mis en évidence une diminution de la vitesse des fourches de réplication et une diminution des distances inter-origines dans ces cellules. Ces travaux présentent aussi un fort potentiel pour des applications en cancérologie. Ils pourraient conduire à l'identification de nouveaux marqueurs de diagnostic et de nouvelles cibles thérapeutiques.

Remerciements

Agence Nationale pour la Recherche (ANR), le CNRS, la Plateforme de Cytométrie (UMS 3655 CNRS/US 23 INSERM) à Gustave Roussy (Villejuif) et la plateforme MO2VING au Centre de Biophysique Moléculaire (Orléans), Gustave Roussy (Villejuif) et Institut Curie (Paris).

Bibliographie

- Anglana M., Apiou F., Bensimon A. et Debatisse M. (2003) Dynamics of DNA replication in mammalian somatic cells: nucleotide pool modulates origin choice and interorigin spacing. *Cell*, 114: 385–394
- Barnes D.E. et Lindahl T. (2004) Repair and genetic consequences of endogenous DNA base damage in mammalian cells. *Annu Rev Genet*, 38:445-76
- Costa A. et Diffley J.F.X. (2022) The Initiation of Eukaryotic DNA Replication. *Annu Rev Biochem*, 91: 107-131
- Courtot L., Hoffmann J.-S. et Bergoglio V. (2018) The Protective Role of Dormant Origins in Response to Replicative Stress. *I.J.M.S.*, 19: 3569-3591
- Debatisse M et Rosselli F (2019) A journey with common fragile sites: From S phase to telophase. *Genes Chromosomes Cancer*, 58: 305–316
- Ge X.Q., Jackson D.A. et Blow J.J. (2007) Dormant origins licensed by excess Mcm2–7 are required for human cells to survive replicative stress. *Genes Dev*, 21: 3331–3341
- Guilliam T.A. et Yeeles J.T.P. (2020) An updated perspective on the polymerase division of labor during eukaryotic DNA replication. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 55: 469–481
- Hoeijmakers J.H.L. (2001) Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*, 411: 366-374
- Hu Y. et Stillman B. (2023) Origins of DNA replication in eukaryotes. *Mol. Cell*, 83: 352-372
- Koundrioukoff S., Alary N., Kim S.J., Collin T., Toffano A., Melendez-Garcia R. Wu X., Liu Y., Gnan S., El-Hilali S., Brison O., Rosselli F., Chen C.L. et Debatisse M.* (2026) ATR and TopBP1 oppose to control dormant origin activity and global replication dynamics, providing a first defence against replication stress. Article accepté en mars 2026 dans le journal *Nucleic Acid Research*, publication en cours
- Saldivar J.C., Cortez D. et Cimprich K.A. (2017) The essential kinase ATR: ensuring faithful duplication of a challenging genome. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 18: 622–636
- Sun H., Ma L., Tsai Y.-F., Abeywardana T., Shen B. et Zheng L. (2023) Okazaki fragment maturation: DNA flap dynamics for cell proliferation and survival. *Trends in Cell Biology*, 33: 221–234
- Taylor J.H. (1977) Increase in DNA replication sites in cells held at the beginning of S phase. *Chromosoma*, 62: 291-300
- Técher H, Koundrioukoff S, Azar D, Wilhelm T, Carignon S, Brison O, Debatisse M & Le Tallec B (2013) Replication dynamics: biases and robustness of DNA fiber analysis. *J Mol Biol*, 425: 4845–4855
- Técher H., Koundrioukoff S., Nicolas A. & Debatisse M. (2017) The impact of replication stress on replication dynamics and DNA damage in vertebrate cells. *Nat Rev Genet*, 18: 535–550

Après mon recrutement en tant que professeur des universités à l'Université d'Orléans, j'ai rejoint en septembre 2025 l'équipe « Modifications post-traductionnelles des protéines et réparation de l'ADN : structure, fonction et dynamique » dirigée par Marcin SUSKIEWICZ et Bertrand CASTAING au Centre de Biophysique Moléculaire (CNRS UPR4301) à Orléans. Ce nouvel environnement permettra la poursuite et le développement de travaux de recherche sur la régulation des origines dormantes en associant l'expertise de l'équipe, avec des approches de biologie moléculaire, structurale et cellulaire.



Contact :

Stéphane KOUNDRIOUKOFF,
Professeur, Université d'Orléans

stephane.koundrioukoff@cnrs-orleans.fr
stephane.koundrioukoff@univ-orleans.fr

Laboratoire de Rattachement :

équipe « Modifications post-traductionnelles des protéines et réparation de l'ADN : structure, fonction et dynamique », Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301, Orléans

Liste des thèses soutenues en 2025

Site d'Orléans

- **ADOR Thomas** : Délivrance de gènes par sonoporation pour la thérapie du syndrome de l'X fragile. Direction : MENUET Arnaud et DELALANDE Anthony (LI2RSO).
- **AMARATUNGA Navod** : Conception et synthèse de pyrazino-1,3a,6a-triazapentalènes pour des applications photocatalytiques. Direction : SUZENET Franck et HIEBEL Marie-Aude (ICOA).
- **ATTALLAH Amir** : La protéine FMRP : un nouvel acteur impliqué dans les mécanismes neuro-apoptotiques des Dégénérescences Rétiennes. Direction : PERCHE Olivier et ARDOUREL Marie-Yvonne (LI2RSO).
- **AYADI Oumaima** : Comportement et mobilité des éléments traces métalliques dans des sols environnant la mine de Tamra : contribution à la phytoremédiation par *Casuarina glauca* et rôles de la microflore bactérienne. Direction : BOURGERIE Sylvain et BEJAOUI Zoubair (P2E).
- **BOUSSAD Rania** : Asthme sévère neutrophilique induit par *A. fumigatus* : rôle des macrophages multinucléés et cellules épithéliales rares. Direction : TOGBE Dieudonnée (INEM).
- **BOUSSAINE Khalid** : Étude pharmacologique des récepteurs neuronaux à l'acétylcholine chez la tique *Ixodes ricinus*. Direction : THANY Steeve et TAILLEBOIS Emiliane (P2E).
- **CAUX Benjamin** : Développement de méthodes en SFE-SFC-MS en ligne pour caractériser les additifs plastiques et leur migration à partir de dispositifs médicaux. Direction : WEST Caroline et ABOU NACCOUL Ramy (ICOA).
- **CECIVIDOS Josipa** : Cinétiques enzymatique de remodelage de la matrice extracellulaire: caractérisations analytique et biophysique de modèles synthétiques. Direction : HAMACEK Josef et YETHIRAJ Anand (CBM).
- **CIGANEK Ivan** : Nanoparticules lipidiques pour l'ingénierie des cellules immunitaires. Direction : PICHON Chantal et BORDEIANU Catalina (LI2RSO).
- **COUTON Clémence** : Impact des phytocannabinoïdes sur les dysrégulations inflammatoires et autophagiques chez les personnes vivant avec le VIH-1 et efficacement traitées. Direction : MOLLET Lucile (CBM).
- **DE MOURA RODRIGUES Dorian** : Rôle des acides nucléiques du soi en tant que signaux de danger activant la voie de signalisation STING dans la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Direction : RITEAU Nicolas et COUILLIN Isabelle (INEM).
- **DUPLAN Alexandre** : Rôle de l'épigénétique dans la mémoire environnementale, l'adaptation locale et la prédiction de phénotypes complexes dans un contexte pan-génomique chez le peuplier. Direction : MAURY Stéphane et SANCHEZ RODRIGUEZ Leopoldo (P2E).
- **GFELLNER Sebastian** : Étude métabolomique d'archées extrémophiles exposées à des conditions martiennes et exploration de l'altérité à travers une collaboration entre art et science. Direction : RÉFRÉGIERS Matthieu (CBM).
- **KAABI Sara** : Évaluation in vitro des propriétés pharmacologiques des néonicotinoïdes, sulfoximines et butenolides sur les récepteurs nicotiniques neuronaux d'insectes et de mammifères. Direction : THANY Steeve (P2E).
- **KAYA Eric** : Développement de nouveaux di-affibodies pour des applications en bioimagerie et immunothérapie. Direction : HAMACEK Josef (CBM).
- **KHARRAT Ons** : Déchiffrer les mécanismes d'action de défensines prometteuses pour concevoir une nouvelle génération d'antimicrobiens. Direction : LANDON Céline (CBM).
- **MANCE Lucija** : Des multimères à SUMO : un aperçu biochimique et structural des facteurs de transcription ZBTB et du détecteur de dommages à l'ADN PARP1. Direction : SUSKIEWICZ Marcin et CASTAING Bertrand (CBM).
- **MAO Xiaojun** : Développement d'un nouvel outil de conception in silico de ligands par fragments avec une stratégie de repositionnement. Direction : BONNET Pascal et ACI-SÈCHE Samia (ICOA).
- **MEDJMEDJ Ayoub** : Évaluation de l'ARN messager synthétique délivré par des nanoparticules lipidiques : impact des lipides helper et des éléments UTR/poly(A) sur l'efficacité d'expression. Direction : PERCHE Federico (CBM).
- **NDIAYE Modou** : Conception de sondes théranostiques ciblant la protéine Mcl-1 et mise en place de stratégies innovantes pour la création de liaisons Carbone-Astate. Direction : PLE Karen et ROUTIER Sylvain (ICOA).
- **NGALLE LOTH Albert** : Développement et caractérisation de système de délivrance lipidique d'ARNm thérapeutique pour la médecine régénérative. Direction : PERCHE Federico et LOGEART Delphine (CBM).
- **NOVAK Ana** : Développement et caractérisation d'anticorps à domaine unique contre le récepteur à la sérotonine 5-HT7 pour des applications thérapeutiques et pharmacologiques. Direction : MORISSET-LOPEZ Séverine (CBM).
- **PAULY Grégoire** : Une étude intégrative du régime de l'ours brun (*Ursus arctos*) dans les Pyrénées et son rôle dans la dispersion des plantes et des champignons. Direction : BALTZINGER Christophe et DAUFRESNE Tanguy (EFNO).
- **PIECHOWIAK Julien** : Conception et synthèse de molécules ciblant la biosynthèse des PIMs. Direction : GALLIENNE BOIVINEAU Estelle (ICOA).

- **RÉSET Laurine** : Développement d'outils chromatographiques multidimensionnels en phase supercritique pour l'analyse de produits naturels. Direction : WEST Caroline et DE SAINT JORES Clément (ICOA).
- **SAGAR Naincy** : Trade-off de l'hétérosis pour la croissance chez le mélèze : de la vigueur, mais à quel prix ? Direction : PAQUES Luc (BioForA).
- **TAN Yiyi** : Dynamique de la formation de la paroi secondaire des fibres de bois chez le peuplier. Direction : DEJARDIN Annabelle et PILATE Gilles (BioForA).
- **TREUILLET Elodie** : Synthèse d'oligosaccharides de sulfates de chondroïtine multivalents (CS) comme nouveaux outils pour l'étude des interactions protéines-CS. Direction : LOPIN-BON Chrystel et SCHULER Marie (ICOA).

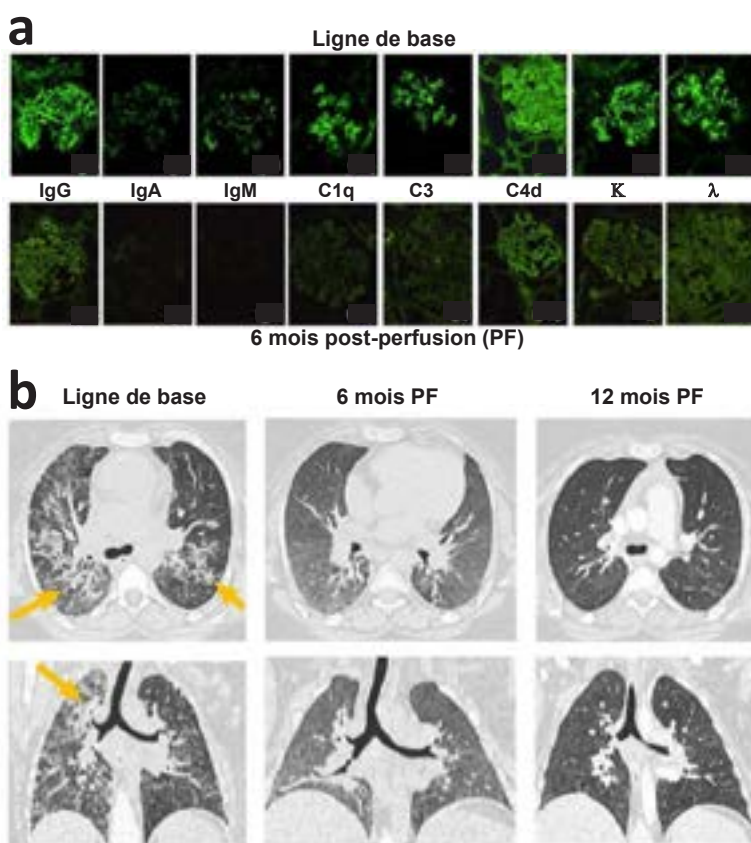
Site de Tours

- **ACHIN Inès** : Étude de l'impact des odeurs sur les comportements de l'ovin. Exploration de leur valence émotionnelle. Direction : Elodie CHAILLOU (PRC)
- **BALA Fouzi** : Imagerie radiomique et conventionnelle du thrombus dans l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu : des biomarqueurs à la pratique clinique. Direction : Grégoire BOULOIS & Jean-Philippe COTTIER (iBrain)
- **BART Virginie** : Santé mentale des étudiants en soins infirmiers : étude des troubles psychopathologiques, de la régulation cognitive des émotions et de la qualité de vie. Direction : Nicolas COMBALBERT (iBrain)
- **BEDJA-ICONA Léa** : Apport des analyses fonctionnelles dans l'interprétation des variants génétiques dans la Sclérose Latérale Amyotrophique. Direction : Patrick VOURC'H (iBrain)
- **BESSE Marine** : Vieillesse cognitive dans le trouble du spectre de l'autisme : approche comportementale et électrophysiologique. Direction : Lucie ANGEL & Marie GOMOT (CeRCA)
- **BOCHEREAU Philippe** : Étude génomique des interactions entre métabolismes musculaire et digestif : rôle dans le contrôle des réserves énergétiques chez le poulet de chair. Direction : Elisabeth LE BIHAN-DUVAL & Cécile BERRI (BOA)
- **BUSSY Mathieu** : Régulation de la compétition interspécifique chez deux espèces de parasitoïdes : intégration de la physiologie thermique et du comportement. Direction : Marlène GOUBAULT-BODY & Sylvain PINCEBOURDE (IRBI)
- **CASTRO Laurie** : Effets des émotions sur l'expression des capacités cognitives : comparaison chèvre et mouton. Direction : Raymond NOWAK & Valérie DUFOUR (PRC)
- **CHAUMONT Salomé** : Analyse génétique des compromis entre efficacité alimentaire et qualités d'élevage et du produit pour une sélection de poulet label durable. Direction : Sandrine MIGNON & Elisabeth LE BIHAN-DUVAL (IRBI)
- **UGUEN Adrien** : Complexes de Gd(III) à base de cyclen pour la détection du Zn(II) par imagerie par résonance magnétique. Direction : BONNET Célia et MORFIN Jean-François (CBM).
- **VIMENET Laura** : Impact de l'acylation des lignines sur le développement des ligneux, la formation du bois et la conversion énergétique de la biomasse. Direction : PILATE Gilles et SIBOUT Richard (BioForA).
- **YUAN Yuan** : Approche comparative du caractère invasif chez des scolytes congénériques: le cas des Hylurgini. Direction : ROUX Géraldine et AUGER-ROZENBERG Marie-Anne (URZF).
- **CLAVÉ Corentin** : Le rôle des microorganismes symbiotiques dans la modulation des Interactions Plantes-Insectes. Direction : David GIRON & Francesco PENNACCHIO (IRBI)
- **DAVID Alexis** : Inhibition de la cathepsine S par des polysaccharides d'origine naturelle ou synthétique. Direction : Fabien LECAILLE (CEPR)
- **DOS SANTOS Yann** : Physiopathologie des complications de la phénylcétonurie à l'âge adulte : approche métabolomique chez l'Homme et dans un modèle murin. Direction : François MAILLOT (iBrain)
- **DOUEZ Emmanuel** : Anticorps armés innovants pour la prise en charge des cancers du sein en impasse thérapeutique. Direction : Emilie ALLARD-VANNIER & Nicolas AUBREY (CBM-NMNS)
- **DUDAS Ana** : Un marqueur de la plasticité synaptique pour améliorer l'interaction sociale. Direction : Lucie PELLISSIER (PRC)
- **DURAND Mallorie** : Rôle des protéines virales pUL47 et ICP27 dans la transmission des Herpesvirus aviaires. Direction : Davis PASDELOUP (ISP)
- **DURET Thomas** : Rôle du récepteur purinergique P2X4 dans la libération de vésicules extracellulaires cancéreuses, conséquences sur l'agressivité cancéreuse. Direction : Sébastien ROGER & Christophe BARON (ISCHEMIA)
- **DUSSART Romain** : Conception, synthèse et évaluation biologique de nouvelles imidazo[1,2-a:4,5-c']dipyridines bioinspirées à activité antiproliférative dans le cancer du sein triple négatif. Direction : Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER (SIMBA)
- **EDDEBBRAH Enzo** : Développement de nouvelles méthodologies d'accès à des phthalides bio-inspirés à activité antibactériennes. Direction : Julien PETRIGNET (SIMBA)
- **EZZA Baraa** : Étude de l'expression du Facteur de Croissance des Fibroblastes-23 (FGF23) et de gènes candidats impliqués dans le métabolisme rénal du phosphore et dans le remodelage osseux, chez la poule pondeuse. Direction : Michel DUCLOS (BOA)

- **FOSTIER Louis** : Analyse et calibration de modèles de dynamique de populations structurées : application à des populations cellulaires. Direction : Romain YVINEC & Frédérique CLEMENT (PRC)
- **GOURDON Juliette** : Étude de la signalisation compartimentée des récepteurs des gonadotropines et modulation par des fragments d'anticorps à domaine unique : déchiffrement des mécanismes moléculaires et conséquences sur la reproduction. Direction : Eric REITER & Frédéric JEAN-ALPHONSE (PRC)
- **HENNES Noémie** : Compréhension intégrative du bien-être du cheval de course : État des lieux, effet de l'exercice et exploration d'indicateurs comportementaux associés. Direction : Léa LANSADÉ (PRC)
- **JISHI Zahraa** : Caractérisation de la neuromodulation par ultrasons focalisés transcrâniens (tFUS) dans le cortex préfrontal de souris. Direction : Jamal CHARARA & Ayache BOUAKAZ (iBrain)
- **KALLIANIOTI Aikaterini** : Étude du rôle du transporteur de fructose GLUT5 dans la fertilité chez la souris *Mus musculus*. Direction : Pascal FROMENT (PRC)
- **KHAU Sandra** : Étude de la régulation de l'inflammasome durant la surinfection bactérienne et fongique dans la mucoviscidose. Direction : Mustapha SI-TAHAR (CEPR)
- **LAFFON Malorie** : Approches métabolomiques et stratégies d'élicitation de cultures in vitro à immersion temporaire pour la production de métabolites spécialisés à visée cosmétique. Direction : Nathalie GUIVARC'H (BBV)
- **LAMELI Chloé** : Vectorisation d'acides nucléiques et de chimiothérapie pour potentialiser le traitement du cancer du sein triple négatif. Direction : Stéphanie DAVID (CBM NMNS)
- **LAUNAY Alix** : Approche intégrative des effets du vieillissement normal et pathologique sur la mémoire épisodique : du laboratoire à la vie quotidienne. Direction : Laurence TACONNAT & Alexia BAUDOIN (CeRCA)
- **LEZIN Enzo** : Élucidation de la machinerie enzymatique impliquée dans la biosynthèse d'alcaloïdes indoliques monoterpéniques chez différentes Apocynacées. Direction : Vincent COURDAVAULT & Benoit ST-PIERRE (BBV)
- **LOPATYNSKI Cassandra** : Dynamique de la transition vacuole-cytosol de *Salmonella* dans différents contextes cellulaires in vitro et in vivo. Direction : Isabelle PAYANT (ISP)
- **LOPES FERREIRA Caroline** : Valorisation de liants naturels pour la production d'œuvres ou d'objets design. Direction : Jérôme THIBONNET (SIMBA)
- **MANAS Frédéric** : Sélection sexuelle post-copulatoire chez la mouche soldat noire (*Hermetia illucens*) : interactions tractus reproducteur femelle-sperme. Direction : Christophe BRESSAC & Elisabeth HERNIOU (IRBI)
- **MARCEAU Thomas** : Évolution de la glycoprotéine d'enveloppe virale du VIH-1 face à la réponse immunitaire innée et adaptative. Direction : Martine BRAIBANT (MAVIVHe)
- **MICHEL Lisa** : Profils langagiers et neurophysiologiques de jeunes enfants autistes et non autistes : apports méthodologiques et expérimentaux. Direction : Marianne LATINUS & Laurice TULLER (iBrain)
- **MOUSSOUNDA Mesmin** : Infections bactériennes sévères du nouveau-né au Gabon : épidémiologie moléculaire des bactéries hautement résistantes aux antibiotiques et facteurs de risque d'acquisition. Direction : Nathalie van der MEE & Jean-Bernard LEKANA-DOUKI (ISP)
- **PASQUIER Laura** : Perturbations environnementales et endocriniennes des soins parentaux : le cas du forficule européen. Direction : Joël MEUNIER & Charlotte LECUREUI (IRBI)
- **PASTEUR Mike** : Développement d'un modèle biomimétique de cavités nasales pour l'étude des thérapies inhalées. Direction : Virginie HERVE (CEPR)
- **PEREIRA MACEDO Jules** : Estimation de l'effet d'une intervention complexe sous la forme d'une différence de risques dans le cadre d'un essai randomisé en cluster. Direction : Bruno GIRAudeau (SPHERE)
- **PETERSEN Jirka** : Nexus des nudiviruses - synthèse de la diversité, évolution et pathologie au sein de la famille Nudiviridae. Direction : Jean-Michel DREZEN et van Oers Monique (IRBI)
- **PHÉLIPON Romane** : Évaluation du bien-être du cheval : de l'absence de mal-être à l'intégration d'états affectifs positifs. Direction : Léa LANSADÉ (PRC)
- **PLUCHOT Camille** : Caractérisation du cortex auditif ovin à l'aide de l'IRM fonctionnelle à l'état éveillé et de l'histologie. Direction : Elodie CHAILLOU & Colline POIRIER (PRC)
- **RICOU Camille** : Traitement de l'information sociale et eye-tracking : influence du mouvement social chez les enfants neurotypiques et autistes. Direction : Claire WARDAK & Nadia AGUILLON-HERNANDEZ (iBrain)
- **ROUFAEL Melissa** : Étude nutritionnelle, génétique, métabolique et épidémiologique des troubles du spectre autistique au Liban. Direction : Christian ANDRES & Walid HLEIHEL (iBrain)
- **SCHMALTZ Lorraine** : Réservoir de l'oviducte porcin : mise au point d'un modèle in vitro et rôle de la phosphatidylsérine spermatique. Direction : Marie SAINT-DIZIER & Pascal MERMILLOD (PRC)
- **TASSI Marc-Florent** : Recours aux données massives en santé pour la surveillance des infections par le VIH : développement et validation d'outils épidémiologiques automatisés. Direction : Leslie GUILLON & Karl STEFIC (MAVIVHe)
- **TIRYAEVA Alexandra** : Bio-inspiration de la communication phéromonale des insectes par système microfluidique. Direction : Jérôme CASAS (IRBI)
- **VINHAIS DA SILVA Ana Valéria** : Remodelage ventriculaire gauche post-infarctus et signalisation purinergique. Direction : Fabrice IVANES (ISCHEMIA)
- **WENKER Janine** : Identification de traitements curatifs pour contrôler la cryptosporidiose et du mécanisme moléculaire associé. Direction : Fabrice LAURENT (ISP)

La thérapie CAR T montre des résultats prometteurs chez des enfants et adolescents atteints de maladies auto immunes réfractaires

Une équipe dirigée par Marco Becilli (hôpital pédiatrique Bambino Gesù, Rome) a traité huit jeunes patients porteurs de maladies graves liées à des lymphocytes B anormaux : quatre cas de lupus érythémateux systémique, trois de dermatomyosite et un de sclérodémie systémique. Ces patients, pour lesquels de nombreux traitements antérieurs avaient échoué, ont tous rapporté une amélioration clinique après une perfusion de cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR T) ciblant les lymphocytes B.



Évolution de l'activité de la maladie au niveau tissulaire après perfusion de zorpocabtagène autoleucel, chez le patient cSLE-OPBG003 atteint d'une néphrite lupique.

a) Réduction significative des dépôts immuns glomérulaires, évaluée sur biopsie par immunofluorescence.

b) Évolution de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) à différents moments, évaluée par tomodensitométrie (TDM) haute résolution standard en coupes axiales (en haut) et coronales (en bas). La pneumopathie se manifestait par un épaississement interstitiel et bronchovascular (à gauche) ainsi que par des bandes parenchymateuses et sous-pleurales (indiquées par des flèches orange). Après perfusion de zorpocabtagène autoleucel, une amélioration progressive de la densité et de l'intégrité structurale du parenchyme pulmonaire a été observée chez tous les patients, malgré l'arrêt définitif de tous les immunosuppresseurs.

Trois des enfants lupiques ont atteint une rémission complète ; le quatrième a dû arrêter la dialyse pour insuffisance rénale après le traitement. Chez plusieurs participants, les lésions organiques liées à la maladie ont régressé. De plus, tous ont pu interrompre leurs traitements par immunosuppresseurs, et ce malgré une reconstitution ultérieure de la population de lymphocytes B, ce qui suggère une possible « réinitialisation » du système immunitaire plutôt qu'une simple suppression prolongée des cellules B.

Les thérapies CAR T, bien établies en hématologie pour cibler des cancers du sang, sont ici utilisées de façon personnalisée pour éliminer les lymphocytes B pathologiques responsables d'un auto attentat. Les résultats, bien que préliminaires et issus d'un petit nombre de cas, ouvrent la voie à l'évaluation des CAR T comme option pour les maladies auto immunes sévères résistantes aux traitements conventionnels, notamment en pédiatrie.

B.C.

Pour en savoir plus :

Becilli et al. (2026) *Nature Medicine*, 32, 1105–1117.

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-04191-8>

Cryptographie sur ADN : une nouvelle approche franco-japonaise fait ses preuves

Une équipe franco-japonaise a mis au point une méthode de chiffrement utilisant l'ADN comme vecteur pour générer et partager de grandes clés aléatoires, indépendamment de la distance entre émetteur et récepteur. Testée en conditions réelles lors du déplacement du président de la République au Japon le 1er avril 2026, la démarche a été conduite en collaboration entre le CNRS, l'Université de Tokyo, l'Université de Limoges, IMT Atlantique et l'ESPCI Paris-PSL, avec le soutien de l'ANR et France 2030 (une prépublication est disponible en archive ouverte).

La plupart des chiffrements actuels sont « conditionnels » (sécurité liée à la limite des capacités de calcul d'un attaquant). Le chiffrement inconditionnel le plus connu, le one-time pad (Vernam), garantit une sécurité mathématiquement parfaite mais impose une clé aussi longue que le message, strictement aléatoire, et partagée à l'avance — contraintes difficiles à remplir à longue distance.

L'ADN offre une solution pratique. Des séquences synthétiques (composées des bases A, T, C, G) sont fabriquées de façon statistiquement aléatoire ; des copies identiques sont conservées par l'émetteur et le destinataire. Avant la communication, des machines de séquençage lisent ces molécules pour produire une clé binaire (0/1) servant de clé OTP, permettant de chiffrer/déchiffrer des messages de plusieurs centaines de mégaoctets.

L'ADN présente une densité de stockage et une stabilité remarquables (conservation sur des milliers d'années) : quelques milligrammes suffisent pour stocker des volumes énormes. La génération de clés via ADN est indépendante de la distance (applicable Terre-Lune, par exemple) et rend réalisable le chiffrement à sécurité inconditionnelle. Les scénarios testés montrent que l'interception d'une copie d'ADN ne compromet pas la sécurité : il n'existe que deux copies légitimes, et toute amplification frauduleuse serait détectable via des anomalies de comptage, entraînant le rejet des clés compromises.

Cette approche ouvre de nouvelles perspectives pour la protection des échanges diplomatiques, militaires et scientifiques, et à plus long terme, dans les communications spatiales et infrastructures numériques critiques où fiabilité et inviolabilité sont cruciales.



B.C.

Pour en savoir plus :

- Film du CNRS : <https://www.youtube.com/watch?v=M1U8zkYX1II>
- Jaudou et al. (2026) Synchronized DNA sources for unconditionally secure cryptography : <https://doi.org/10.48550/arXiv.2603.17149>

Et si le cancer pouvait protéger de la maladie d'Alzheimer !

Depuis des décennies, les chercheurs observent que cancer et Alzheimer cohabitent rarement chez un même patient, suggérant une possible protection croisée. Une étude publiée dans *Cell* le 22 janvier 2026 apporte un éclairage moléculaire : une protéine sécrétée par les cellules cancéreuses, la cystatine C (Cyst-C) une petite protéine de 13 KDa homodimérique aux propriétés amyloïdogènes et un puissant inhibiteur des protéases à cystéine. Cyst-C traverserait la barrière hémato-encéphalique et aiderait à dégrader les plaques amyloïdes, caractéristiques d'Alzheimer, en activant la protéine TREM2 sur les cellules immunitaires cérébrales qui intervient dans la dégradation de débris neuronaux.

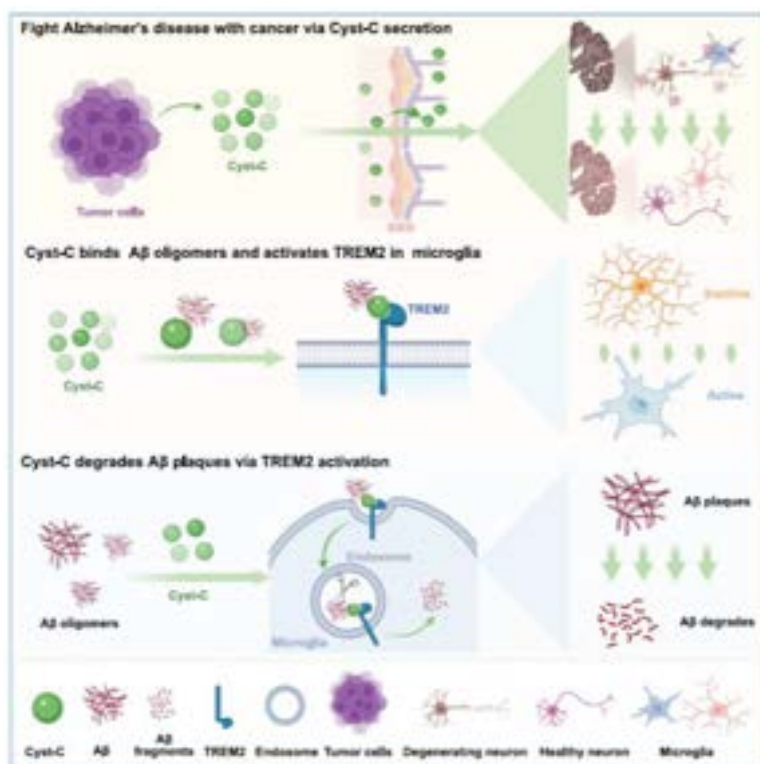
Chez des souris modèles, cette action a amélioré les performances cognitives.

L'hypothèse intrigue depuis longtemps : un pathologiste avait remarqué que les patients Alzheimer n'avaient « jamais eu de cancer ». Une méta-analyse de 2020 sur 9,6 millions de personnes confirme une réduction de 11 % du risque d'Alzheimer chez les personnes ayant eu un cancer, bien que des biais (décès précoces, effets des traitements) compliquent l'interprétation (Ospina-Romero et al., 2020).

L'équipe de Youming Lu (Université de Wuhan) a transplanté des tumeurs humaines (poumon, prostate, côlon) chez des souris Alzheimer : celles-ci ne développaient pas de plaques cérébrales. Après six ans de recherche, la cystatine C a été identifiée comme responsable. Cette protéine, en se liant aux plaques, active TREM2, déclenchant leur élimination par les cellules immunitaires.

Donald Weaver (Université de Toronto) souligne l'importance de cette découverte, bien que partielle : « C'est une pièce du puzzle ». La capacité de Cyst-C à franchir la barrière hémato-encéphalique — normalement très sélective — surprend, d'autant que cette barrière s'affaiblit tôt chez les patients Alzheimer. Cependant, son rôle exact reste à préciser.

Cette piste ouvre des perspectives thérapeutiques : activer TREM2 pourrait devenir une stratégie contre Alzheimer. Les essais cliniques actuels, bien que mitigés, montrent que cibler cette voie est prometteur. Jeanne Mandelblatt (Université de Georgetown) estime que ces résultats pourraient inspirer de nouveaux médicaments. Weaver tempère : « Il n'y aura pas de solution miracle, mais une combinaison de traitements ».



B.C.

Pour en savoir plus :

- Ospina-Romero et al. (2020) *JAMA Netw Open* ; <https://doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.25515>
- Li et al. (2026) *Cell* 189, 853–871 ; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.020>

Impact d'un traitement oral à base de microbiote purifié sur le microbiote gastro-intestinal



Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) : un met qui fleurit bon l'innovation et le monde des biotechs.

Les infections à *Clostridioides difficile* (ICD) sont un défi majeur en santé publique, notamment en milieu hospitalier, en raison de leur morbidité élevée, de leur coût et d'un risque important de récurrence. Les antibiotiques, traitement standard, perturbent le microbiome intestinal, favorisant les récurrences. Les transplantations fécales, bien qu'efficaces, posent des problèmes de sécurité et de standardisation. VOWST (anciennement SER-109), un traitement oral à base de spores purifiées de Firmicutes, offre une alternative standardisée et sûre.

Le traitement VOWST est le premier consortium de spores fécales purifiées approuvé par la FDA pour prévenir les récurrences d'ICD chez l'adulte. Contrairement aux transplantations fécales, sa production est standardisée, garantissant une composition constante et une sécurité optimale. Son mécanisme repose sur la restauration de l'équilibre du microbiome intestinal, réduisant ainsi les opportunités pour *C. difficile* de proliférer.

Les premières études ont montré des résultats prometteurs mais contrastés. Une étude de phase 1b avait révélé que 86,7 % des patients traités ne présentaient pas de récurrence à 8 semaines. Cependant, une étude de phase 2 en double aveugle n'avait pas démontré de supériorité significative par rapport au placebo (44,1 % vs 53,3 % de récurrence). Ces résultats mitigés ont conduit à l'hypothèse d'un sous-dosage.

L'essai de phase 3 ECOSPOR III a évalué l'impact d'une dose plus élevée de VOWST. L'analyse exploratoire a montré que cette dose améliorait la pharmacocinétique, favorisait l'implantation des espèces bactériennes bénéfiques et modifiait durablement les profils du microbiome et des métabolites intestinaux. Ces changements expliquent comment VOWST prévient les récurrences d'ICD en restaurant un microbiome équilibré, réduisant ainsi la prolifération de *C. difficile* nature.

Les résultats d'ECOSPOR III confirment l'efficacité de VOWST à dose optimisée, offrant une solution thérapeutique fiable pour les patients à haut risque de récurrence. Ils soulignent aussi l'importance de la posologie dans l'efficacité des thérapeutiques à base de microbiome. Ces avancées pourraient inspirer le développement d'autres traitements ciblant le microbiome pour d'autres maladies, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

B.C.

Pour en savoir plus :

Bryant *et al.* (2026) *Nature Medicine*, 32, 186–196 ; <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04076-w>

Les IgA du lait maternel favorisent un développement immunitaire sain en restreignant le développement de la bactérie intestinale *E. ramosum* inducteur de Th17 pro-inflammatoires

C'est bien connu, l'allaitement maternel protège le nourrisson grâce au lien entéro-mammaire qui, chez les monogastriques, transmet la réponse immunitaire IgA de l'intestin au lait sous forme d'IgA sécrétoires (sIgA). Lors d'une infection intestinale, la mère protège ainsi son enfant via la lactation.

Au-delà de leur rôle immédiat contre les infections néonatales, les sIgA participeraient aussi à l'équilibre du microbiote intestinal et à la prévention de maladies inflammatoires, de l'asthme ou des allergies. Chez la souris, il a été montré que les sIgA du lait limitaient la colonisation intestinale par la bactérie filamenteuse segmentée (BFS, *Candidatus Arthromyces*), réduisant ainsi la sensibilité à l'asthme. Cette bactérie exerce en effet un rôle pro-inflammatoire via l'activation des lymphocytes Th17 dans l'intestin et les poumons.



Une étude récente menée chez l'homme par la même équipe canadienne décrit un mécanisme comparable. À partir de 300 dyades mère-enfant, les chercheurs ont analysé les selles des nourrissons de 3 mois et les laits maternels recueillis sur plus de 6 mois. Ils ont identifié les principales bactéries du microbiote infantile puis montré que les spécificités des sIgA lactées correspondaient bien à ce microbiote. De manière générale, des taux élevés de sIgA spécifiques étaient associés à une plus forte abondance bactérienne. Une exception notable concernait *Erysipelatoclostridium ramosum*, seule bactérie dont la concentration diminuait lorsque ses sIgA spécifiques augmentaient.

Cette observation suggère que les sIgA ne se limitent pas à exclure certaines bactéries pathogènes, mais favorisent aussi l'implantation de bactéries bénéfiques. *E. ramosum* semble toutefois soumis au mécanisme classique d'exclusion. En culture, cette bactérie adhère aux cellules épithéliales intestinales humaines et induit une accumulation d'actine membranaire ainsi qu'une production de

cytokines inflammatoires (Cxcl8, Cxcl3). L'ajout de sIgA spécifiques réduit cette adhésion et les réponses Th17 associées. À l'inverse, *Bacteroides fragilis*, bien qu'adhérente, ne déclenche pas d'inflammation. Des expériences avec cellules dendritiques et lymphocytes T CD4⁺ naïfs confirment qu'*E. ramosum* induit des réponses Th17, indépendamment de la seule IL-6.

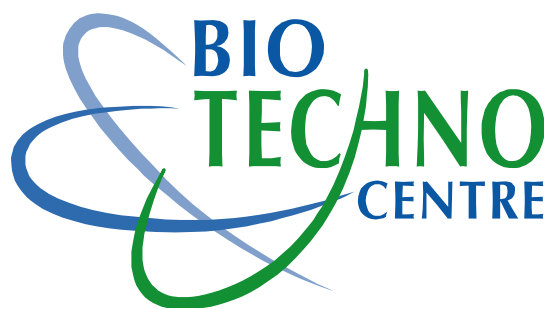
Il serait toutefois excessif de considérer *E. ramosum* comme un pathogène. Cette bactérie réapparaît après le sevrage sans provoquer systématiquement d'allergies. Elle doit plutôt être vue comme un pathobionte : en excès chez le nourrisson, elle pourrait favoriser certaines maladies. À un an, une proportion de 1 à 2 % du microbiote semble normale, alors qu'à trois mois elle devrait rester faible ou absente.

Ainsi, les IgA sécrétoires du lait maternel constituent la véritable « lact-essence » de la protection immunitaire néonatale : elles protègent contre les infections et participent à la prévention des allergies en façonnant le microbiote intestinal.

H.S.

Pour en savoir plus :

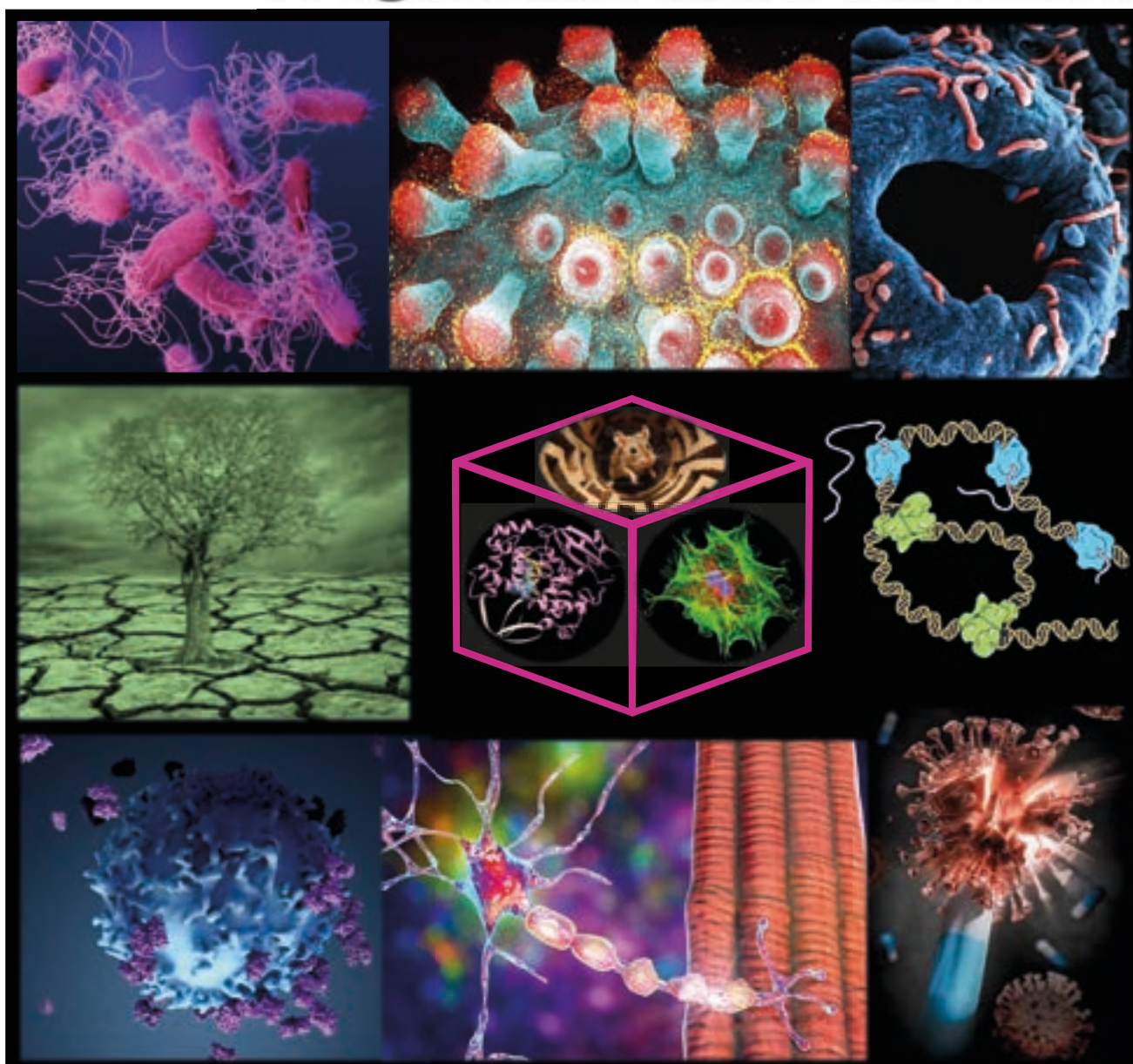
- Brèves de la lettre d'information Biotechnocentre <https://biotechnocentre.fr/category/lettres/> n° 65,69 et 70
- Donald et al. (2024) *Cell Report* 22;43 (10).
- Donald et al. (2025) *PNAS* 122(28): e2501030122.
- Sneha K. (2025) *The Scientist*, august 2025
- Salmon, H. (2011) *Bull. Acad. Vet. de France* 164, 203-210.
- Salmon, H. (2012) In: Rekik, B. (Ed.), *Milk production*. Nova Science Publishers, Inc, pp. 37-73.
- Butler et al. (2014) In *Mucosal Immunology* 4e édition, Mestecky J et al Ed, Ch.116, pp 2270-2307



38^e COLLOQUE BIOTECHNOCENTRE

*Rencontres dans les domaines des Sciences de la Vie,
de la Santé et du Bien-être en Région Centre-Val de Loire*

avec une journée dédiée au
Programme Loire Val-Health



B. Castaing@CBM-CNRS



15 - 16 Octobre 2026

MAME-Cité de la création et de l'innovation, 49 Bd Preuilly, 37000 Tours



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