

## Recherche médicale et avancées scientifiques

### La Fondation de France et les fondations qu'elle abrite distinguent 14 chercheurs pour leurs travaux innovants

#### MALADIES INFECTIEUSES ET MALADIES DU SYSTEME IMMUNITAIRE



» **Arnaud FONTANET, épidémiologiste à l'Institut Pasteur, lauréat pour ses travaux sur les virus émergents, dont la COVID**

*Le prix Senior de la Fondation Jean Valade, doté de 40 000 €, est destiné à des travaux trouvant une application diagnostique, physiopathologique ou thérapeutique potentielle.*

Dans 10 % à 30 % des cas, les personnes atteintes de COVID-19 souffrent de symptômes persistants (fatigue, essoufflement à l'effort, douleurs articulaires...). Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce COVID long sont encore méconnus. Arnaud Fontanet et son équipe ont choisi **d'étudier la réponse immunitaire cellulaire et la production d'auto-anticorps chez les personnes atteintes de COVID long, au sein d'une cohorte de 750 personnes suivies depuis plus d'un an.**

Résultats espérés en termes de santé publique : l'identification d'auto-anticorps spécifiques des manifestations retrouvées chez les patients atteints de COVID long pourrait permettre l'utilisation de traitements proches de ceux utilisés dans certaines formes de maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde.



» **Mathilde GUZZO, chercheuse en microbiologie à l'Institut de Biologie et de Chimie (Lyon), lauréate pour son projet sur les nouveaux moyens de lutte contre les infections bactériennes**

*Doté de 16 000 €, le Prix de la Fondation Jacques Monod décerne un ou plusieurs prix à de jeunes chercheurs ayant entrepris des travaux portant sur les aspects moléculaires des régulations cellulaires.*

Pour **mieux comprendre les transitions entre les phases de dormance et de prolifération au cours du cycle-cellulaire bactérien**, Mathilde Guzzo étudie la bactérie *Caulobacter crescentus*, dont la division cellulaire est asymétrique. Une des deux cellules filles après division est en état de dormance et doit se différencier pour démarrer sa croissance.

Cette différenciation a lieu uniquement lorsque les conditions environnementales sont favorables. **Approfondir notre compréhension des mécanismes qui modulent la croissance des bactéries en fonction des variations environnementales** est particulièrement important pour mieux aborder la lutte contre les infections bactériennes. En effet, lorsque les bactéries pathogènes entrent dans l'hôte, elles font face à un nouvel environnement, ce qui peut engendrer une entrée en dormance. Les cellules dormantes sont plus difficiles à tuer par des traitements antibiotiques et peuvent causer des maladies chroniques et/ou des infections récurrentes. La bactérie pathogène *Brucella abortus*, très proche de *Caulobacter*, provoque ce type d'infection chronique. Dans le futur, une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de la croissance chez *Caulobacter* sera utilisée pour aborder la modulation de la croissance du pathogène *Brucella* lors de son entrée dans la cellule hôte.



» **Véronique CARRIERE, chercheuse à l'INSERM, lauréate pour son projet « Microbiote, intestin et inflammation »**

*Le prix de la Fondation Pierre Durand et Marie-Thérèse Chevalier, doté de 15 000 €, soutient la recherche médicale sur les maladies de l'intestin.*

L'altération de la barrière intestinale et le déséquilibre entre les populations bactériennes intestinales sont les principales caractéristiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Véronique Carrière et son équipe s'intéressent à la relation hôte/microbiote afin d'explorer les conséquences fonctionnelles de la dysbiose sur la muqueuse intestinale. Dans la lumière colique, les acides biliaires sont métabolisés par les bactéries, ce qui modifie leurs propriétés physico-chimiques et affecte leurs capacités anti-inflammatoires. L'équipe a **mis en évidence dans les selles de patients atteints de MICI une diminution de l'isomérisation de l'acide lithocholique (LCA), qui participerait à l'altération de la muqueuse intestinale et à l'inflammation présente dans les MICI.**

Ce projet permettra d'étudier les conséquences de la perte d'une fonction du microbiote colique sur les cellules intestinales et d'établir les bases in vitro nécessaires à la mise en place d'une stratégie de restauration de la fonction bactérienne d'isomérisation du LCA dans des modèles murins.



» **Carole GUILLONNEAU, directrice de recherche au CNRS, au Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie à Nantes, lauréate du prix Junior de la Fondation Jean Valade pour son projet sur les maladies auto-immunes**

*Doté de 20 000 €, le prix junior de la Fondation Jean Valade est destiné à un jeune chercheur (âgé de moins de 45 ans).*

Les maladies auto-immunes sont fréquentes, présentent des taux de morbidité et de mortalité élevés et touchent principalement les jeunes. Les traitements actuels ont des effets secondaires élevés et des taux de réponses souvent limités.

L'équipe de Carole Guillonneau a récemment **mis en évidence le bénéfice d'une nouvelle immunothérapie basée sur l'utilisation d'un nouvel anticorps monoclonal** et a montré son potentiel en transplantation d'organe solide. Cependant, aucune démonstration de son efficacité n'a été faite en auto-immunité. En appui de ses résultats préliminaires, l'objectif est de **démontrer son potentiel thérapeutique dans un modèle animal de maladie auto-immune**. Ce projet va permettre de confirmer et faire la preuve de concept à la fois en traitement préventif mais également en curatif et de comprendre les mécanismes d'action de notre thérapie dans les maladies auto-immunes.

## L'OPHTALMOLOGIE



» **Olivier GOUREAU, directeur de recherche Inserm à l'Institut de la Vision, lauréat pour son projet sur les cellules souches pluripotentes au service de la modélisation et du traitement des maladies dégénératives de la rétine**

*Le Prix de l'œil de la Fondation de France, doté de 50 000 €, récompense des projets en ophtalmologie et sciences de la vision.*

Olivier Gourault et son équipe ont développé un protocole permettant une production efficace de cellules rétinienne d'intérêt, telles que les cellules ganglionnaires ou les précurseurs des photorécepteurs, ainsi qu'une stratégie pour isoler ces deux types cellulaires à partir d'organoïdes rétiniens en ciblant un antigène de surface cellulaire spécifique.

L'objectif pour les prochaines années : valider ces thérapies innovantes utilisant ces cellules rétinienne dérivées de cellules souches humaines pour prévenir et/ou restaurer la perte de vision. Pour cela, deux approches :

- L'étude de la fonctionnalité des cellules ganglionnaires après transplantation et leur capacité à former un nerf optique dans un système in vitro d'organoïdes ;

- La reconstruction d'une rétine externe avec des photorécepteurs issus de cellules iPS en combinant des approches d'optogénétique, de bio-ingénierie et de bioimpression 3D.

L'enjeu : différencier les différentes lignées de cellules iPS de patients atteints de rétinopathie pigmentaire vers le lignage rétinien (organoïdes, photorécepteurs et EPR) et étudier les conséquences phénotypiques in vitro de la mutation pour identifier le ou les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la maladie. Ces modèles contribueront au développement de traitements utilisant la technologie d'édition de gènes (augmentation, correction, suppression de gène).

## LE CANCER

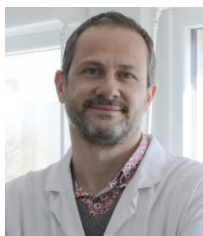


» **Raphaël MARGUERON, directeur de recherche à l'Institut Curie, pour son projet : « Régulation épigénétique de la chromatine en condition normale et pathologique »**

*Le prix Jeune chercheur (moins de 45 ans) de la Fondation de France est doté de 50 000 €*

La chromatine correspond à la compaction de l'ADN par différentes protéines dans le noyau des cellules. Cette structure est soumise à de nombreuses modifications, comme le repliement ou l'accessibilité de l'ADN pour sa lecture. En effet, seule une partie des gènes est utilisée dans une cellule donnée à un temps donné. La régulation de la structure de la chromatine est importante pour que soit maintenue l'information de quel gène doit être utilisé et quel gène doit rester silencieux.

Parmi les régulateurs de la chromatine, on trouve la machinerie Polycomb, dont la fonction est de maintenir les gènes dans un état « silencieux ». Lorsque sa fonction est altérée, comme dans certains cancers, des gènes vont se retrouver exprimés de façon aberrante et potentiellement changer les propriétés des cellules. **Le ciblage thérapeutique des régulateurs de la chromatine fait l'objet de toutes les attentions, notamment en cancérologie, avec le développement des « épiprodrugs ».** Les chances de succès de ces nouvelles thérapies sont directement liées à une bonne compréhension du mécanisme d'action de leurs cibles.



» **David CASTEL, chercheur à l'Institut de cancérologie Gustave Roussy, lauréat pour son projet sur les résistances tumeurs cérébrales pédiatriques**

*Le prix de la Fondation Lucie et Olga Fradiss, doté de 23 000 €, est décerné à un chercheur français ou une équipe de cancérologie fondamentale, en partenariat avec l'Institut Gustave Roussy.*

Les gliomes infiltrants du tronc cérébral (DIPG) représentent 10 à 15% des tumeurs cérébrales pédiatriques. Ces tumeurs incurables, avec une médiane de survie de 9 mois, constituent un défi thérapeutique majeur. Malgré des études approfondies, certaines tumeurs pourtant localisées dans le tronc cérébral mais ne présentant pas de mutation K27M de l'histone H3, demeuraient inclassables. **David Castel et son équipe ont donc réalisé l'étude histologique, (épi)génomique, radiologique et clinique d'une cohorte d'échantillons de gliomes pédiatriques, qui mis en évidence une nouvelle entité moléculaire de DMG surexprimant EZHIP, apparentés aux DMG\_K27M.**

Ces nouvelles données ont été intégrées dans la classification des tumeurs cérébrales de l'OMS 2021. Les patients développant ces tumeurs pourront ainsi être inclus dans les essais cliniques de médecine de précision. En outre, ce travail a permis de mettre en lumière de nouveaux éléments sur l'oncogenèse des DMG. Le sous-groupe tumoral identifié ré-exprime le gène EZHIP qui code une protéine normale qui interagit avec le complexe PRC2 pour l'inhiber. Ainsi l'oncogenèse des DMG détourne un mécanisme physiologique, soit en surexprimant une protéine du développement, soit en acquérant une mutation H3K27M qui permet de phénotypier l'expression de EZHIP.



» **Mario TERLIZZI, radiothérapeute à l'Institut Gustave Roussy, lauréat pour son projet sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques**

*Le prix de la Fondation Lucien Mallet, doté de 7 000 €, est attribué à des radiothérapeutes dont les travaux font avancer la recherche pour le soulagement ou la guérison des tumeurs malignes.*

Alors que les radiothérapies conventionnelles nécessitent de nombreuses séances étalées sur plusieurs semaines, **la stéréotaxie, technique récente d'irradiation des cancers, permet de délivrer de fortes doses aux tumeurs en un temps réduit, ce qui augmente l'efficacité du traitement.** Le développement de la stéréotaxie a été rendu possible à la fois par de meilleures connaissances biologiques et par l'amélioration des appareils de radiothérapie. En

effet la délivrance de fortes doses de rayons implique une précision millimétrique afin de limiter la dose reçue par les organes sains de voisinage.

**L'évolution actuelle de la science laisse maintenant entrevoir la possibilité de traiter certaines tumeurs en une seule séance de rayons à forte dose.** Cette modalité de traitement est maintenant un standard pour les lésions cérébrales de petite taille et des travaux s'intéressent désormais à l'emploi de cette technique pour d'autres localisations. Des études prometteuses ont ainsi montré la faisabilité d'une radiothérapie en une seule séance pour des tumeurs pulmonaires et rénales dans des situations bien sélectionnées ou pour certaines métastases osseuses.

## LES GENES



» **Mart KRUPOVIC, directeur de recherche à l'Institut Pasteur Paris, lauréat pour son projet sur la virologie des archées**

*Le prix de la Fondation Thérèse Lebrasseur, doté de 50 000 €, est décerné à un chercheur de l'Institut Pasteur qui n'a jamais eu recours à la vivisection.*

Mart Krupovic étudie la diversité, la biologie et l'évolution des éléments génétiques mobiles, notamment les virus, les plasmides et les transposons.

**Ses recherches ont contribué à la découverte de nombreux nouveaux groupes de virus d'archées et révélé de nouveaux mécanismes d'interactions virus-hôte dans des environnements extrêmes.**

Les recherches fondamentales menées par Mart Krupovic et son équipe ont grandement contribué à la connaissance des virus d'archées, ont permis de découvrir des mécanismes biochimiques inédits sur l'adaptation des microbes aux environnements extrêmes et ont transformé notre vision de l'ensemble de la virosphère.



» **Micheline FROMONT-RACINE et Christophe BELOIN, lauréats pour leurs projets : « Génétique des interactions macromoléculaires » et « Génétique des biofilms »**

*Les prix de la Fondation Georges Zermati dotés de 1 000 € chacun, récompensent des chercheurs de l'Institut Pasteur, quelle que soit leur discipline.*

**Les recherches de Micheline Fromont-Racine portent actuellement sur la dégradation cytoplasmique des ARNm.** Cette dégradation est effectuée à la fois en 5' par l'exonucléase Xrn1 et en 3' par l'exosome aidé du complexe SKI.

Récemment, ses travaux de recherche ont montré qu'Xrn1 et le complexe SKI sont respectivement directement associés au ribosome démontrant que les deux voies de dégradation des ARNm et la traduction, sont liées physiquement. Avec son équipe, ils ont identifié et caractérisé un nouveau complexe SKI associé au facteur Ska1 impliqué dans la dégradation des ARN dépourvus de ribosomes. Les recherches vont se poursuivre sur les voies de dégradation des ARN et sur le contrôle-qualité cytoplasmique.



**Les recherches de Christophe Beloin sont dédiées depuis 20 ans aux biofilms, souvent associés aux infections bactériennes récurrentes.** Récemment, ses travaux se sont concentrés sur la compréhension des mécanismes moléculaires expliquant la haute tolérance des bactéries des biofilms aux agents antimicrobiens, souvent à la source des échecs thérapeutiques, et l'identification de nouvelles stratégies préventives et curatives pour atténuer les infections à biofilms. Avec son équipe, il a démontré l'importance des

réponses au stress et de la carence dans le développement de la tolérance aux antibiotiques dans les biofilms. Il poursuit actuellement cette thématique en utilisant l'évolution expérimentale pour évaluer en quoi la formation de biofilms peut influencer sur l'émergence de résistance aux antibiotiques, et pour décrypter le lien entre tolérance et résistance aux antibiotiques au sein des biofilms.

## LES MALADIES NEURODEGENERATIVES



» **Sandrine HUMBERT, directrice de recherche à l'Institut des neurosciences de Grenoble, pour son projet : « Neuro-développement dans la maladie de Huntington »**

*Le Prix Chercheur senior (plus de 45 ans) de la Fondation de France est doté de 100 000 €*

La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire et toujours incurable à l'heure actuelle. Elle est caractérisée par le dysfonctionnement et la mort de certains neurones du cerveau.

**L'équipe de Sandrine Humbert a montré que le développement du cortex, une région dont les neurones sont atteints aux stades tardifs de la maladie, est altéré dans des modèles souris de la MH et chez des fœtus humains porteurs de la mutation.** Elle fait l'hypothèse que des changements mineurs du développement du cerveau dans la MH pourraient avoir des conséquences des années plus tard pour le cerveau vieillissant. Elle suppose également que les périodes de développement au cours desquelles les neurones du cortex -qui dégénèrent plus tard chez les patients- sont produits et arrivent à maturité, sont particulièrement sensibles dans la MH. L'objectif de ces travaux est de caractériser les mécanismes au cours du développement du cerveau contribuant aux manifestations adultes de la MH et de contrer ces dysfonctionnements au cours de fenêtres temporelles spécifiques afin de développer un nouveau traitement.



» **Andréa LAZZAROTTO, chef de clinique à l'Hôpital Saint-Antoine (Paris), pour son projet : « Conséquences de l'échec de la remyélinisation corticale sur la progression de la sclérose en plaques »**

*Le prix de la Fondation Marie-Ange Bouvet Labruyère est doté de 20 000 €. Il soutient les travaux présentant un caractère innovant sur la sclérose en plaques et les maladies de la myéline.*

Dans la sclérose en plaques (SEP), la perte et la réparation de la myéline dans le cortex cérébral ont été explorées dans des études neuropathologiques, mais la contribution de ces processus à la dégénérescence des neurones et à la progression clinique de la maladie restent inconnues. Pour répondre à ce défi, Andrea Lazzarotto a **utilisé l'imagerie par transfert de magnétisation (ITM), technique permettant de suivre les changements du contenu de la myéline dans le cortex, pour évaluer la perte et la réparation de la myéline** et examiner leur capacité à prédire l'atrophie corticale et la progression clinique.

Dans cette étude, 140 patients atteints de sclérose en plaques et 84 témoins ont passé une IRM intégrant l'ITM une première fois et après 1 an. Les résultats montrent que les changements de la myéline sont très variables selon les patients. Une remyélinisation corticale plus importante sur 1 an est associée à une atrophie corticale plus faible. Une démyélinisation corticale était associée à une probabilité plus élevée d'aggravation du handicap à 5 ans. L'échec de la remyélinisation corticale était associé à l'aggravation du handicap chez les patients ayant une durée de la maladie de plus de 5 ans et avec un niveau limité de démyélinisation corticale au départ. Dans ce groupe de sujets à un stade précoce de la maladie, une augmentation de 30 % de la remyélinisation a réduit de 43,5 % le risque d'aggravation du handicap à 5 ans. Dans leur ensemble, les résultats suggèrent que la remyélinisation corticale limite l'atrophie corticale dans toutes les formes de sclérose en plaques et réduit significativement le risque de progression clinique chez les patients au début de la maladie.



» **Clément AVENEAU, de l'APHP, lauréat pour son projet biomarqueurs destiné à prédire la réponse aux traitements de lutte contre la maladie d'Alzheimer**

*Le prix de la Fondation Philippe Chatrier, doté de 5 000 €, récompense un jeune chercheur pour un travail de recherche fondamentale ou clinique dans le domaine de la maladie d'Alzheimer.*

Clément AVENEAU a travaillé sur la recherche de biomarqueurs cholinergiques qui pourraient permettre de prédire la réponse aux traitements par anticholinestérasiques, au cours duquel il s'agissait d'identifier que le taux de choline dans le liquide cérébro-spinal différait significativement entre les patients répondeurs et non répondeurs au traitement. Il envisage de réaliser une thèse de sciences, dans l'objectif futur de s'engager dans une voie hospitalo-universitaire.

#### La Recherche médicale à la Fondation de France en chiffres

- La Fondation de France et 130 fondations abritées mobilisent chaque année **30 millions d'euros pour faire avancer la recherche médicale.**
- La recherche médicale est **l'une des causes historiques de la Fondation de France.** La fondation Antoine Béchère, première fondation abritée, a été créée en **1969.** Antoine Béchère est considéré comme le fondateur de la radiologie française.
- **Chaque année, 200 à 250 projets de recherche médicale sont soutenus par la Fondation de France.**
- Les projets sont sélectionnés par **près de 100 spécialistes,** médecins, chercheurs et experts bénévoles, et organisés en **7 comités spécialisés.**



**Contacts presse :**

Fondation de France : Laura Crépin 01 44 21 31 48 - [laura.crepin@fdf.org](mailto:laura.crepin@fdf.org)  
The desk : Laurence de la Touche 06 09 11 11 32 – [laurence@agencethedesk.com](mailto:laurence@agencethedesk.com)