



**PASTEUR-WEIZMANN**

Sous l'égide de Simone Veil

# **Conseil Pasteur-Weizmann**

## **Rapport scientifique**

**Juin 2019-Juin 2020**

**25 juin 2020**

**Andrés ALCOVER  
Président du Conseil Scientifique**

## Résumé

L'activité scientifique de l'année 2019-2020 a été caractérisée par le bon déroulement de deux projets de recherche collaboratifs se déroulant de novembre 2018 à octobre 2020. Pendant 2019 les Directeurs de deux Instituts ont décidé une participation annuelle de deux institutions aux fonds de recherche collaboratifs. Ceci permettrait le maintien des interactions scientifiques fructueuses entre les deux institutions en assurant une meilleure stabilité de ressources. Ces fonds ont permis un appel à projets collaboratifs en 2019 et le démarrage de trois projets collaboratifs sur deux ans 2020-2021. Nous avons donc passé à un mode de financement mixte entre le Conseil Pasteur-Weizmann et les deux Instituts. Ce mode de financement mixte avait déjà été mis en place pour le projet RNA régulateurs. Cette année est la dernière année du mandat de deux membres pasteuriens du Conseil Scientifique en charge de l'organisations des actions scientifiques. Andrés Alcover, actuel président du Conseil Scientifique et Jost Enninga, coordinateur, finiront leur mandat à la date de ce Conseil d'Administration. Du côté de l'Institut Weizmann, Eitan Bibi devrait passer à occuper le poste de président du Conseil Scientifique et Sarel Fleishman continuer en poste de coordinateur. Après proposition des membres pasteuriens en poste actuellement, la Direction de l'Institut Pasteur a nommé candidats au poste de co-présidente Chiara Zurzolo, et au poste de coordinateur Javier Pizarro-Cerda. Ces candidatures devront être considérées lors de ce Conseil d'Administration. En renouvellement de trois autres membres du Conseil Scientifique devra avoir lieu également lors de ce CA.

## 1. Projets de recherche en cours 2018-2020 (Financement Conseil Pasteur-Weizmann)

### 1.1. Projet 1. Ron DISKIN (IW) et Mathieu MATEO (IP)

**Titre :** *Mise au point d'une approche immunothérapeutique pour le traitement et la prévention de la fièvre hémorragique due au virus Lujo*

Des virus ou bactéries émergents ou ré-émergeants peuvent déclencher des épidémies pouvant atteindre des très larges populations. Les échanges des voyageurs à travers le monde font de ces épidémies des vrais dangers non seulement pour les pays où elle se déclenchent, mais aussi pour le reste de la planète. Ainsi, les récentes épidémies des virus Ébola et Zika ont ciblé des populations à travers le monde. Le virus Lujo est apparu pour la première fois il y a dix ans en Zambie et s'est avéré être responsable d'une fièvre hémorragique particulièrement dangereuse, hautement contagieuse, très souvent mortelle, et sans traitement efficace à l'heure actuelle. Ce projet vise à caractériser par les techniques les plus avancées comment le virus Lujo est reconnu par le système immunitaire des individus infectés. Les chercheurs caractériseront les molécules du système immunitaire (anticorps) produites par l'organisme infecté (des souris des laboratoire dans un premier temps) pour neutraliser les virus. Ils caractériseront, également, l'architecture précise des protéines du virus reconnues par ces anticorps. Enfin, ils étudieront comment l'architecture précise des protéines virales pourrait faciliter l'échappement du virus à la réponse immunitaire. Cette recherche devrait permettre de produire en laboratoire d'anticorps bien ciblés utilisables pour traiter efficacement les personnes atteintes par ce virus (moderne sérothérapie). Elle pourrait permettre, également, de mieux connaître les mécanismes d'échappement du virus à la réponse immunitaire et d'orienter les recherches conduisant à la mise au point des vaccins. L'équipe israélienne apporte son expertise dans l'étude structurale des mécanismes de pénétration des virus dans leurs cellules cibles, alors que l'équipe française est experte dans l'étude des virus responsables de fièvres hémorragiques (Lassa, Ebola, ...), et a déjà largement contribué à la mise au point de candidats vaccins contre ces familles des virus. Cette équipe dispose d'un accès direct au laboratoire de très haute sécurité dit P4 implanté à Lyon.

Rapport en annexe.

### 1.2. Projet 2. Yaniv ZIV (IW) et Christoph SCHMIDT-HIEBER (IP)

**Titre:** *L'hippocampe en tant que carte de perception – de la synapse unique au réseau à grande échelle*

Ce projet de neurosciences fondamentales porte sur l'étude des mécanismes d'apprentissage et de mémorisation et plus spécifiquement du rôle d'une région du cerveau, l'hippocampe, dans ces mécanismes. L'implication de cette petite structure profonde du cerveau dans l'apprentissage et la mémoire est bien établie et le consensus actuel est que l'hippocampe fournirait une sorte de « carte cognitive » figée qui transmettrait au cerveau les informations spatiales et temporelles que celui-ci mémoriserait. Sur la base de leurs travaux antérieurs, les deux équipes se proposent de revisiter cette hypothèse et de la confronter à un modèle différent selon lequel l'hippocampe serait en fait une « carte de perception » qui serait remodelée dans le temps par des stimuli sensoriels filtrés par une autre partie du cerveau. Ce processus de filtrage des stimuli qui permet de savoir par exemple s'il s'agit d'objets différents ou du même objet éclairé différemment, se ferait donc en dehors de l'hippocampe. La manière de distinguer ces deux mécanismes repose sur l'observation de la réponse instantanée de neurones individuels en réponse à un stimulus, et sur l'analyse d'une grande population de neurones de l'hippocampe sur une longue période. L'équipe française dispose des appareils et du savoir-faire pour enregistrer la réponse synaptique de neurones de l'hippocampe dans des animaux vivants, et pour contrôler finement et en temps réel les stimulations sensoriels et le comportement de l'animal. L'équipe israélienne dispose de l'équipement lui permettant d'enregistrer l'activité de très nombreux neurones de l'hippocampe en continu pendant trois semaines, et de méthodes performantes pour analyser le code neuronal utilisé par l'hippocampe. La mise en commun de ces expertises donne sa force à ce projet.

Rapport en annexe.

## **2. Projets de recherche collaboratifs en cours 2020-2021 (Financement Institutionnel)**

### **2.1. Projet 1 : Jakub ABRAMSON (IW) & James DI SANTO (IP)**

**Titre :** *Développement et fonction des cellules immunitaires du type ILC-3 exprimant la protéine Aire.*

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont une famille de cellules immunitaires effectrices (ILC1, ILC2, ILC3) qui produisent rapidement des cytokines de manière dépendante des facteurs de transcription et sont considérées comme des homologues innés de cellules T auxiliaires différenciées (Th). Le programme de développement qui orchestre la différenciation ILC reste mal défini et une meilleure compréhension de ce processus pourrait conduire à de nouvelles thérapies pour les maladies infectieuses et le cancer. Le laboratoire de J. Di Santo a identifié des précurseurs d'ILC engagés chez l'homme et la souris et a développé des systèmes de culture *in vitro* et des modèles de souris humanisées pour étudier *in vivo* leur différenciation en ILC matures. Le laboratoire de J. Abramson s'intéresse à la signification fonctionnelle du gène régulateur auto-immun (Aire) chez l'homme et la souris. Il a récemment découvert un nouveau rôle fonctionnel pour Aire dans un sous-ensemble ILC3, qui est essentiel pour l'induction d'une défense antifongique contre *Candida albicans*.

Ce projet fera une étude approfondie de ce nouveau sous-ensemble de cellules ILC3 chez la souris et l'homme pour définir leur voie de développement et caractériser leurs fonctions effectrices (en particulier dans le contexte de l'infection à *Candida albicans*). Ce projet s'articule autour d'objectifs cohérents qui mobiliseront l'expertise complémentaire et synergique des deux partenaires.

Nous prévoyons que nos résultats identifieront Aire-ILC3 comme un sous-ensemble ILC fonctionnellement unique au sein de cette famille de cellules effectrices immunitaires puissantes.

### **2.2. Projet 2: Gideon SCHREIBER (IW) & Agathe SUBTIL (IP)**

**Titre:** *Une protéine bactérienne comme outil pour comprendre le rôle de la protéine humaine ATG16L1 dans l'autophagie ou l'inflammation.*

ATG16L1 a attiré beaucoup d'attention lors des derniers dix ans en tant que protéine pouvant contrôler de façon indépendante les processus d'autophagie et d'inflammation. Le laboratoire d'Agathe Subtil a identifié que la protéine CT622 de la bactérie *Chlamydia* interagit avec le domaine WD40 C-terminal de ATG16L1. L'hypothèse de ce projet collaboratif est que la protéine bactérienne CT622 a évolué de façon à cibler spécifiquement une partie des activités cellulaires contrôlées par ATG16L1, et que l'on peut utiliser cette protéine bactérienne pour analyser en détail ces activités cellulaires.

Le projet a deux objectifs : 1) Définir les surfaces d'interaction entre CT622 et ATG16L1. 2) Déchiffrer les conséquences de ces interactions dans les fonctions cellulaires de ATG16L1.

Le projet tire parti des expertises solides et complémentaires des deux laboratoires. Le laboratoire de G. Schreiber est expert en modélisation d'interactions moléculaires, cristallographie et design de protéines pouvant interagir de façon optimale, à l'aide de la technique de « phage display ». Le laboratoire d'A. Subtil a une longue expertise dans la biologie de la bactérie *Chlamydia*. Ils ont développé des outils moléculaires pour étudier les fonctions de CT622 dans un contexte d'infection et peuvent mesurer plusieurs activités cellulaires contrôlées par ATG16L1.

Ce projet collaboratif aidera à mieux définir de fonctions d'ATG16L1 en tant que facteur antibactérien. De plus, définissant les « surfaces actives » d'interaction entre la protéine bactérienne et sa cible cellulaire on pourrait modéliser des molécules modulatrices de l'activité de ATG16L1 dans l'inflammation.

### **2.3. Projet 3 : Roi AVRAHAM (IW) & Marc LECUIT (IP)**

**Titre :** Déchiffrer la pathogénèse de la bactérie *Listeria in vivo* à l'aide du séquençage d'ARN des cellules individuelles

*Listeria monocytogenes (Lm)* est la bactérie responsable de la listériose, une infection grave d'origine alimentaire. La listériose peut se manifester par une atteinte des méninges et du cerveau (méningo-encéphalite) chez les sujets âgés ou dont le système immunitaire est altéré par un traitement immunosuppresseur ou une pathologie telle qu'un cancer ou le diabète. L'équipe de M. Lecuit a montré que *Lm* franchit la barrière intestinale par deux sites distincts. Au niveau des villosités, *Lm* échapper au système immunitaire pour se propager dans l'organisme. En revanche, au niveau des plaques de Peyer, où se concentrent les cellules immunitaires, *Lm* induit une réponse inflammatoire limitant sa dissémination. Ils ont également identifié des souches hypervirulentes de *Lm*, dont la capacité à atteindre le cerveau est liée à leur présence accrue dans des cellules circulantes du système immunitaire.

L'hypothèse de ce projet est que *Lm*, après avoir traversé la barrière intestinale au niveau des villosités, a la capacité d'échapper aux réponses immunitaires, facilitant ainsi la dissémination des bactéries de l'intestin au cerveau. Le but est de déterminer les mécanismes moléculaires impliqués dans 1) la réponse immunitaire à *Lm* ou son absence selon le site d'entrée intestinal de la bactérie ; 2) le neurotropisme des souches hyper virulentes de *Lm*.

Afin d'atteindre ces objectifs, nous comparerons l'expression des gènes dans les cellules infectées par *Lm* au niveau des villosités et des plaques de Peyer, ainsi que dans des cellules immunitaires qui circulent dans le sang. Avec les expertises complémentaires de deux laboratoires pour l'étude de la listériose (ML) et pour l'étude de l'expression des gènes (RA), cette étude permettra de mieux comprendre l'équilibre entre réponse et tolérance immunitaire dans l'hôte au niveau intestinal. Elle permettra également de déterminer les facteurs moléculaires d'un pathogène et de son hôte, impliqués dans l'invasion du cerveau.

### **3. Nouvel appel à projets 2021-2022**

Nous espérons lancer un nouvel appel à projets en septembre 2020 et sélectionner 2-3 projets qui commenceraient en janvier 2021 pour une durée de deux ans, si le financement le permet. Le

financement institutionnel devra être dédié aux trois projets 2020-2021. Donc, les prochains projets devront donc être financés par le Conseil Pasteur-Weizmann. Nous serions alors dans un rythme d'alternance de financements institutionnels et du Conseil Pasteur-Weizmann, permettant un appel à projets annuel et le financement moyen de 2 à trois projets.

Cet prochain appel à projets permettra d'ouvrir des nouvelles collaborations sur des projets concernant sur les recherches sur Covid-19, recherches dans lesquelles les deux instituts ont ouvert de nouveaux projets prioritaires cette année et pourront avoir des expertises complémentaires.

#### 4. Visites des chercheurs entre les deux instituts.

Le but de ces visites est de faire un court séjour dans l'institut d'accueil (3-5 jours en général) pour faire connaissance des collaborateurs potentiels, des thématiques et des installations technologiques de chaque institut. Les chercheurs en visite sont accueillis par un chercheur référant, donnent une conférence et suivent un programme d'entretiens avec d'autres chercheurs de l'institut d'accueil. Ils étudient ainsi la possibilité de futures collaborations et des présentations des projets collaboratifs aux prochains appels à projets Pasteur-Weizmann, ainsi qu'à d'autres appels à projets internationaux.

##### Visites de chercheurs

Chercheurs Institut Weizmann	Département WIS	Hôte	Département IP	Dates (envisagées)
Ron Diskin	Structural Biology	Mathieu Mateo	Virology	June 11-13, 2019
Karina Yaniv	Biological Regulation	Elisa Gomez-Perdiguero	Development & Stem cells	Sept 3-6, 2019
Ido Amit	Immunology	Benno Schwikowski	Computational Biology	2020
Ilan Lampl	Neurobiology	Florent Haiss	Neuroscience	2020

Chercheurs Institut Pasteur	Department IP	Host	Département WIS	Dates
Benno Schwikowski & Pierre Bost	Computational Biology	Ilan Lampl	Neurobiology	2020

#### 5. Symposium Pasteur-Weizmann

Le 27 Symposium était programmé de 2-4 novembre 2020 à l'Institut Weizmann sur la thématique : *Des génomes humains personnalisés à la variation du système immunitaire*. Il aurait été organisé par Ido Amit (Weizmann) et Lluís Quintana-Murci (Pasteur). Dans le contexte de l'épidémie

de SARS-CoV-2 et les restrictions de voyages et des réunions, in a été convenu de rapporter le symposium à 2021 à une date à déterminer.

## 6. Renouvellement du Conseil Scientifique. Remplacement du président, d'un des coordinateurs et de trois membres

Les affaires scientifiques Pasteur-Weizmann sont gérées par quatre scientifiques. Actuellement, Andres Alcover (IP, président), Eitan Bibi (IW, co-président), Jost Enninga (IP, coordinateur) et Sarel Fleishman (IW, coordinateur) sont en poste. De plus un conseil de quatre autres membres par institut contribue, entre autres, aux évaluations lors des appels à projets. A. Alcover et Jost Enninga arrivent à la fin de leur mandat de six ans. Après concertation, ils ont proposé Chiara Zurzolo et Javier Pizarro-Cerda pour les remplacer en tant que co-présidente et coordinateur, respectivement. La Direction de l'Institut Pasteur a accepté cette proposition, qui est donc soumise au CA. Trois autres membres du Conseil Scientifique, Carla Saleh (IP), Ziv Reich (IW) et Elazar Zelzer (IW), arrivent en fin de mandat (c.f. tableaux ci-dessous). Donc, trois autres scientifiques doivent être proposés.

**Chiara Zurzolo** est Professeure à l'Institut Pasteur, Directrice de l'Unité de Recherche Traffic Membranaire et Pathogénèse, dans le Département de biologie Cellulaire et Infection. Sa thématique de Recherche principal est le trafic moléculaire et son altération dans de cas de maladies neurodégénératives [lien](#). Elle a eu un financement collaboratif Pasteur-Weizmann dans le passé, et elle est depuis plusieurs années membre du CA Pasteur-Weizmann. Elle connaît donc bien le fonctionnement du Conseil Pasteur-Weizmann. C. Zurzolo est proposée pour la fonction de co-Présidente.

**Javier-Pizarro-Cerda** est Directeur de Recherche à l'Institut Pasteur et Directeur de l'Unité de Recherche Yersinia dans le Département de Microbiologie et du Centre Collaborateur OMS de surveillance de Yersinia et de la peste. Les recherches de son laboratoire concernent la pathophysiologie de l'infection par la bactérie Yersinia [lien](#). J. Pizarro-Cerda est proposé pour la fonction de coordinateur.

### Tableaux des membres passés et futurs du Conseil Scientifique Pasteur Weizmann

2017-2020

Position	Name	Nomination	Note
Président:	Andres Alcover	06/2017	Fin mandat 2020
Co-président	Eitan Bibi	06/2017	
Coordinateur IP	Jost Enninga	06/2014	Fin mandat 2020
Coordinateur WIS	Sarel Fleishman	07/2019	
CS Membre IP	Carla Saleh	06/2014	Fin mandat 2020
CS Membre IP	Gerard Eberl	06/2017	
CS Membre IP	Ivo Boneca	06/2017	
CS Membre IP	Pierre-Jean Corringier	06/2017	
CS Membre IW	Ziv Reich	06/2014	Fin mandat 2020
CS Membre IW	Elazar Zelzer	06/2014	Fin mandat 2020
CS Membre IW	Rivka Dikstein	06/2017	
CS Membre IW	Assaf Vardi	06/2017	

**2020-2023**

<b>Position</b>	<b>Name</b>	<b>Nomination</b>	<b>Note</b>
Président	Eitan Bibi	06/2017	
Co-présidente	Chiara Zurzolo	06/2020	Proposée
Coordinateur IP	Javier Pizarro-Cerda	06/2020	Proposé
Coordinateur WIS	Sarel Fleishman	07/2019	
CS Membre IP			A Proposer
CS Membre IP	Gérard Eberl	06/2017	
CS Membre IP	Ivo Boneca	06/2017	
CS Membre IP	Pierre-Jean Corringer	06/2017	
CS Membre IW			A Proposer
CS Membre IW			A Proposer
CS Membre IW	Rivka Dikstein	06/2017	
CS Membre IW	Assaf Vardi	06/2017	

**ANNEXES**

**Annexe 1** : Rapports scientifiques 2<sup>e</sup> année des projets de recherche collaboratifs en cours 2018-2020