

Révéler de nouveaux acteurs dans les conflits entre virus et cellules à travers le vivant...

...telle est la mission du projet CODA, porté par François Rousset au CIRI. Lauréat d'une bourse ERC Starting Grant en 2025, le scientifique s'attaque à une problématique scientifique majeure : la méconnaissance de l'immunité chez la grande majorité des organismes eucaryotes, en particulier les protistes et micro-organismes.

Une recherche devenue passion

François Rousset débute sa carrière en tant que généticien des bactéries, diplômé d'AgroParisTech et de l'ENS. Il réalise sa thèse à l'Institut Pasteur sous la direction de David Bikard, où il se concentre sur le développement de technologies de criblage génétique chez les bactéries. C'est durant le premier confinement de 2020 qu'il découvre des systèmes de défense contre les phages, un domaine qui le captive. Après son doctorat, il décide de poursuivre en post-doctorat au Weizmann Institute of Science, auprès de Rotem Sorek, une figure pionnière dans le domaine de l'immunité bactérienne contre les phages.

En 2024, le scientifique fonde sa propre équipe de recherche au CIRI à Lyon, dédiée à l'étude des mécanismes moléculaires et de l'évolution des systèmes de défense, ainsi qu'aux stratégies par lesquelles les phages parviennent à les contourner pour restaurer l'infection. Son équipe compte actuellement huit membres, dont deux doctorants, deux post-doctorantes, un enseignant-chercheur et deux ingénieures.

Nouvelle ère pour l'immunité

Avant 2018, seules deux grandes familles de systèmes de défense bactériens contre les bactériophages étaient connues : les systèmes de restriction-modification et les systèmes CRISPR-Cas. Cependant, une étude majeure du laboratoire de Rotem Sorek a révélé en 2018 neuf nouvelles familles de systèmes de défense, ouvrant ainsi la voie à l'exploration d'un potentiel

jusqu'à inexploré. En 2025, ce sont environ 250 familles de systèmes de défense qui ont été identifiées, marquant une véritable explosion des connaissances dans ce domaine.

Une découverte marquante est la similitude surprenante entre certains systèmes de défense bactériens et des protéines immunitaires humaines ou végétales. Cette observation remet en cause l'idée dominante selon laquelle les systèmes immunitaires des différents règnes du vivant étaient largement distincts. Il apparaît désormais que de nombreuses stratégies immunitaires eucaryotes trouvent leurs racines dans les défenses bactériennes.

Le projet CODA (Conservation of Defense and Anti-défense) vise ainsi à exploiter cette nouvelle compréhension sous deux angles principaux :

1. Découverte de nouveaux modules immunitaires eucaryotes

En partant des défenses bactériennes, le projet cherche à identifier de nouveaux modules immunitaires, à retracer leur évolution chez les eucaryotes, à déterminer leur présence dans divers organismes eucaryotes, et à vérifier si leur fonction moléculaire est conservée.

2. Identification de facteurs d'antidéfense viraux conservés

Pour survivre, les virus développent des stratégies d'échappement immunitaire, notamment en codant des protéines d'antidéfense qui inhibent les systèmes de défense de l'hôte. Le projet cherche à explorer la conservation de ces facteurs chez des virus très distants, en postulant que si les hôtes partagent des stratégies de défense similaires, leurs virus pourraient avoir développé des stratégies d'échappement similaires.

Approches bioinformatiques et expérimentales des systèmes de défense

La bio-informatique constitue l'un des piliers centraux du projet CODA, se déclinant en plusieurs axes. La **génomique comparative** se concentre sur l'analyse de



Comparaison de l'infectivité des phages en présence ou absence d'un système de défense - © CNRS-2025

42 000 génomes bactériens dans le but de prédire de nouveaux systèmes de défense contre les agents pathogènes. La **phylogénie moléculaire** vise à identifier des homologues de ces systèmes chez les organismes eucaryotes, y compris dans le génome humain, en s'appuyant sur les bases de données génomiques disponibles en ligne. Enfin, la **bioinformatique structurale** utilise des outils avancés pour explorer la structure 3D des protéines, détecter des homologues lointains et formuler des hypothèses sur leurs mécanismes d'action.

Les manipulations en laboratoire interviennent après la prédiction des systèmes de défense. L'ADN est synthétisé et introduit dans des bactéries *Escherichia coli*. Des tests de résistance sont ensuite réalisés sur un panel de virus, afin de tester l'efficacité des systèmes de défense. Une approche biochimique est également utilisée pour étudier leur mode d'action à l'échelle moléculaire.

Pour étudier l'immunité eucaryote, l'équipe de François Rousset mène des collaborations au sein du consortium EvoCure, dirigé par Enzo Poirier à l'Institut Curie, dont l'objectif est de découvrir de nouvelles protéines immunitaires humaines en s'appuyant sur les mécanismes de défense bactérienne.

Des premiers résultats prometteurs

L'obtention de la bourse ERC Starting Grant pour le projet CODA est une reconnaissance

majeure pour François Rousset et son équipe. D'une durée de cinq ans, cette bourse offre des conditions de recherche idéales, en validant l'orientation et le potentiel du projet auprès de la communauté, en conférant une grande liberté scientifique, et en assurant un recrutement pérenne du personnel.

Seulement un an après le lancement de l'équipe, des premiers résultats prometteurs émergent. Le criblage de milliers de protéines de phages a déjà permis d'identifier de nouvelles protéines anti-défense issues de phages variés. Par ailleurs, un nouveau type d'effecteur immunitaire a été identifié chez les bactéries, avec des homologues retrouvés chez les eucaryotes, y compris dans le génome humain.

Aujourd'hui, l'équipe se concentre sur le renforcement de la partie technique du laboratoire, en vue de développer de nombreux sous-projets en accord avec les objectifs globaux du projet.

Pour en savoir plus :

CIRI

François Rousset
francois.rousset@inserm.fr
<https://rousset-lab.com>
<https://ciri.ens-lyon.fr/teams/genomic/equipe>