



Sciences biologiques,  
Écologie et Environnement  
**CONFÉRENCES  
JACQUES-MONOD**



# Insect models for infection biology

## Modèles insectes pour la biologie des infections

**PRESIDENT – CHAIRPERSON :**

Jean-Luc Imler

Modèles Insectes d'Immunité Innée (M3i), CNRS UPR9022, Strasbourg, France

**VICE-PRESIDENT - VICE-CHAIRPERSON :**

Elena Levashina

Vector Biology Unit, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Allemagne

Roscoff, France  
26-30 June 2023



## Conférence Jacques Monod Modèles insectes pour la biologie des infections Roscoff, 26-30 juin 2023

---

**Président :** Jean-Luc Imler

Modèles Insectes d'Immunité Innée (M3i), CNRS UPR9022, Strasbourg, France

Email : [jl.imler@ibmc-cnrs.unistra.fr](mailto:jl.imler@ibmc-cnrs.unistra.fr)

**Vice-présidente :** Elena Levashina

Vector Biology Unit, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin, Allemagne

Email: [levashina@mpiib-berlin.mpg.de](mailto:levashina@mpiib-berlin.mpg.de)

Les insectes sont de loin le taxon le plus divergent sur le plan de l'évolution en ce qui concerne le nombre d'espèces et leur écologie : plus d'un million d'espèces d'insectes ont été identifiées, mais la diversité estimée du groupe serait cinq à dix fois supérieure. Ayant colonisé tous les biotopes de la Terre à l'exception des océans, les insectes sont exposés à la même diversité de micro-organismes infectieux que les autres animaux, et leur succès évolutif atteste qu'ils peuvent combattre efficacement ces infections. Cela en fait des modèles pertinents pour étudier un ensemble de sujets liés à la biologie des infections. La conférence a mis l'accent sur la diversité des insectes, dans le but d'illustrer comment ils peuvent être utilisés pour mieux comprendre les différentes facettes de la biologie des infections. L'augmentation du nombre de génomes séquencés, illustrée par exemple par l'initiative i5K, qui vise à séquencer le génome de 5000 arthropodes, et la possibilité de réduire efficacement l'expression des gènes par l'interférence ARN ou de modifier les gènes par CRISPR/Cas9, ont considérablement élargi le potentiel du domaine. Cette conférence, la cinquième d'une série lancée pour la première fois en 2007, a permis d'offrir un forum unique aux chercheurs travaillant dans le domaine de l'immunité des insectes pour interagir et diffuser leurs découvertes les plus récentes.

Le programme de la conférence était structuré en sessions thématiques couvrant de manière intégrée les interactions insectes-pathogènes :

- Symbioses insectes-microorganismes
- Nouvelles perspectives sur l'immunité cellulaire et moléculaire
- Immunité, du comportement au métabolisme
- Entomopathogènes
- Immunité au-delà des infections
- Les insectes comme vecteurs de maladies infectieuses
- Evolution du système immunitaire

Deux conférences principales ont ouvert et clos la conférence, la première par Nancy Moran, auteur de travaux pionniers sur les symbioses chez les insectes, notamment les abeilles, et la seconde par Harmit Malik, un biologiste de l'évolution qui a fait de nombreuses contributions marquantes dans le domaine des interactions hôtes-pathogènes.

## RESUMÉ DES INTERVENTIONS

### **Symbiotes**

Nancy MORAN (Austin, USA) a présenté le rôle du microbiote chez les abeilles, rappelant que le microbiote de base est apparu chez ces insectes en même temps que la vie en société, il y a 80 millions d'années. La destruction du microbiote entraîne une augmentation de la mortalité dans les ruches, du fait d'une sensibilité accrue des abeilles à plusieurs pathogènes. Elle a montré l'existence de deux espèces de *Gilliamella* avec des écologies différentes, adaptées à différents pH, qui colonisent des régions distinctes de l'intestin et contribuent différentes fonctions. Mylène WEILL (Montpellier, F) a présenté le mécanisme d'incompatibilité cytoplasmique des bactéries *Wolbachia* chez les moustiques *Culex*, basé sur les gènes *CidA* et *CidB*, qui fonctionnent comme un système toxine/antitoxine. Luis TEIXEIRA (Lisbonne, P) a ensuite présenté le rôle antiviral de *Wolbachia*, qui après induction dans les moustiques *Aedes* induit une réduction allant jusqu'à 77% de l'incidence de la dengue. Il a aussi présenté ses travaux sur le microbiote intestinal des mouches drosophiles et les différences entre les souches de laboratoire et celles capturées dans la nature. Mathilde GENDRIN (Cayenne, F) a exposé ses résultats sur l'impact du microbiote sur différents stades développementaux des moustiques *Aedes aegypti* : si on n'observe pas d'effet au stade adulte, un impact est visible chez les larves, en particulier une baisse des réserves énergétiques en absence de flore microbienne. Michelle SCHINKEN (Nijmegen, NL) a quant à elle étudié le virome des moustiques anophèles, recherchant la présence de virus qui pourraient influencer la transmission du paludisme sans affecter l'aptitude des moustiques. Elle a réussi à propager trois des nouveaux virus qu'elle a identifié, mais n'a pas observé d'effet sur le parasite *Plasmodium*. Cependant, le parasite diminue la réplication d'un des virus, ce qui confirme la possibilité d'interactions entre virus et parasites chez les moustiques vecteurs. Aziz HEDDI (Lyon, F) a présenté l'association entre le charançon des céréales et la bactérie endosymbiotique *Sitophilus*. Grâce à d'élégantes expériences de séquençage d'ARN du coléoptère et de la bactérie il a pu donner un aperçu du dialogue moléculaire entre les deux partenaires, montrant notamment que les bactéries perçoivent le stress de l'insecte. Waldang KWONG (Lisbonne, P) a montré comment une symbiose microbienne s'installe et se maintient chez l'abeille, grâce à des interactions impliquant des vésicules extracellulaires et des systèmes de sécrétion bactériens. Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans l'intestin, il a entrepris une analyse du transcriptome en cellule unique, qui lui a permis d'identifier différentes populations d'entérocytes dans l'espace (ileum vs rectum) et dans le temps, avec l'apparition d'une population spécifique au stade où commence le butinage.

### **Nouvelles perspectives sur l'immunité moléculaire et cellulaire**

Neal SILVERMAN (Worcester, USA) a présenté des résultats originaux sur l'implication des péroxysomes dans l'activation de la voie IMD chez la mouche *Drosophila melanogaster*, avec un mécanisme impliquant des phospholipides dans l'agrégation de la protéine IMD. Il a ensuite présenté une analyse du transcriptome de mouches sauvages ou mutées pour les voies IMD, Toll ou Jak/STAT, en réponse à différents stimuli infectieux ou reflétant une lyse cellulaire. Brian LAZZARO (Ithaca, USA) a comparé la résistance de mouches drosophiles à 21 souches de la bactérie *Serratia marcescens*, et observé que seules 4 d'entre elles ne tuent pas les mouches en 24h. Il a ensuite montré que ces 4 souches sont plus sensibles au système

immunitaire de la drosophile grâce à un mécanisme impliquant la sécrétion de protéases qui dégradent les peptides antimicrobiens. Jared NIGG (Paris, F) a établi un modèle d'infection orale par le virus DAV chez la drosophile, et montré que le virus induit la prolifération des cellules souches intestinales, entraînant une dysplasie et réduisant la survie. Il a montré cet effet résultait de l'activation par le virus de la voie STING-Relish. Jean-Luc IMLER (Strasbourg, F) a étudié la diversité des récepteurs cGAS-like chez 12 espèces de drosophiles et a décrit la découverte d'un nouveau dinucléotide, le 2'3'-c-di-GMP, qui est le plus puissant agoniste de STING chez *D. melanogaster*. Bruno LEMAITRE (Lausanne, CH) a présenté un projet visant à évaluer la reproductibilité des données publiées, pour lequel il a lancé une étude participative pilote pour le domaine de l'immunité des insectes. Il a présenté les objectifs et les enjeux du projet.

### **Immunité, du comportement au métabolisme**

Fumiaki OBATA (Kobe, J) étudie le mécanisme par lequel les oxydants dans la diète des drosophiles augmentent leur longévité et a montré un lien avec la déplétion de bactéries du genre *Acetobacter*. Cela l'a amené à s'intéresser à l'impact de deux bactéries de l'intestin, *Acetobacter persici* et *Lactobacillus plantarum* et à montrer qu'elles induisent la voie IMD dans des régions distinctes de l'intestin moyen, suite à l'activation de récepteurs différents, PGRP-LC dans la zone antérieure pour *A. persici* et PGRP-LE dans la zone postérieure pour *L. plantarum*. L'activation de la voie IMD par *A. persici* induit une altération des tubules de Malpighi et cet effet est dû à un peptide antimicrobien atypique, l'Attacine D. Sylvia CREMER (Klosterneuburg, A) a établi un parallèle fascinant entre l'immunité des colonies de fourmis et celle des organismes multicellulaires, dans lequel l'immunité d'une fourmi rappelle l'immunité cellulaire autonome, et la réponse de la colonie à l'infection évoque la réponse immunitaire systémique. Elle a montré comment l'infection des nymphes par un champignon induit le recrutement d'ouvrières, qui ouvrent le cocon, percent la cuticule et injectent de l'acide formique pour tuer la nymphe infectée et protéger la colonie. Yoko ULRICH (Jena, RFA) a ensuite montré comment l'infection des fourmis par un nématode affecte l'organisation sociale de la colonie et réduit la division du travail, avec pour conséquence une augmentation du recouvrement spatial entre les individus, qui va favoriser la transmission du parasite. Jean ROMMELAERE (Lausanne, CH) a découvert la fonction des gènes de stress *Turandot* (*Tot*) chez la drosophile : les cellules des trachées exposent naturellement des phospholipides chargés négativement comme la phosphatidyl sérine à leur surface sur lesquels les protéines Tot se fixent. Ceci les protège de l'action lytique de certains peptides antimicrobiens cationiques. Laura DICKSON (Galveston, USA) s'intéresse à l'impact du changement climatique, notamment la sécheresse, sur les moustiques vecteurs. Elle a comparé la résistance à la dessiccation de deux souches de moustiques *Aedes* provenant de deux régions du Sénégal et a identifié par une analyse du transcriptome de ces souches une protéine de la matrice péritrophique exprimée différemment entre la souche sensible et la souche résistante.

### **Entomopathogènes**

Kwang-Zin LEE (Giessen, RFA) cherche des alternatives naturelles aux molécules chimiques pour le contrôle des ravageurs de culture. Il a identifié dans une drosophile moribonde de l'espèce *D. suzukii* le virus La Jolla virus (LJV) et a montré que ce virus était infectieux par voie orale et pathogène. Ce virus est donc un candidat prometteur pour des approches de lutte biologique. Darren OBBARD (Edimbourg, RU) s'intéresse

aux virus qui circulent chez les mouches du genre drosophile. Il a décrit plusieurs virus à génome ADN qui infectent les drosophiles, et présenté une étude sur des drosophiles prélevées en Afrique, dont est issue l'espèce *D. melanogaster*. 70% des 192 mouches analysées contiennent au moins un virus, avec une forte prévalence de virus déjà connus (DAV, LJV). Enfin, il a comparé en laboratoire la transmission entre drosophiles des virus identifiés dans la nature et leur pathogénicité, ce qui lui a permis d'identifier 9 virus transmis avec des taux <20%, dont trois sont pathogènes. Jean-Michel DREZEN (Tours, F) a décrit ses travaux sur les virus endogènes domestiqués par certains insectes. Contrairement aux éléments viraux endogènes, ceux-ci fournissent des fonctions à leur hôte. Chez les guêpes parasites qui pondent leurs œufs dans les larves d'autres insectes, les virus endogènes domestiqués produisent des virions, qui transfèrent horizontalement des gènes de virulence à l'hôte parasité, alors que les gènes qui produisent les composants du virion restent intégrés dans le génome des guêpes.

### **Immunité au-delà des infections**

Todd SCHLENKE (Tucson, USA) a présenté des travaux originaux sur un mécanisme de défense cellulaire, l'encapsulation, qui permet à un type d'hémocyte, le lamellocyte, de former une capsule autour des objets étrangers trop grands pour être phagocytés. En partant d'un modèle de drosophile avec une pénétrance élevée pour l'encapsulation d'une région du corps gras, il a réalisé un crible génétique qui lui a permis d'identifier une enzyme de la N-glycosylation qui modifie une protéine de la membrane basale du corps gras : le soi modifié résultant de l'absence de cette enzyme est détectée par les lamellocytes. Di CHEN (Guangzhou, C) travaille sur la réaction de *D. melanogaster* aux cellules oncogéniques. Elle a montré que la prolifération de ces cellules induit l'expression de nombreux gènes codant pour des récepteurs associés aux protéines G et montré que l'un d'entre eux, MTHL1, a un effet antiprolifératif. Pauline SPEDER (Paris, F) étudie l'infection du système nerveux central par les streptocoques du groupe B (GBS). Elle a présenté le mécanisme par lequel ces bactéries interagissent avec le récepteur de lipoprotéines LpR2 pour franchir par voie trans-cellulaire la barrière hémato-encéphalique dans les larves de drosophile. Les GBS ont ensuite un impact dramatique sur les cellules souches neurales.

### **Les insectes comme vecteurs**

Joao PEDRA (Baltimore, USA) a rappelé les différences entre les tiques et les insectes, séparés par 500 millions d'années d'évolution. Les tiques ont une durée de vie très supérieure aux moustiques et, contrairement à eux, se nourrissent de sang à tous leurs stades de développement. Il a montré que chez les tiques, la voie IMD était activée par un récepteur de la famille CD36, qui détecte un agoniste lipidique. Il a aussi présenté des résultats originaux sur la caractérisation du transcriptome en cellule unique des hémocytes de tique. Ceci a permis d'identifier deux marqueurs de ces cellules, l'hémocytine et l'astakine, qui régulent la signalisation cellulaire et la prolifération des hémocytes. Tony NOLAN (Liverpool, RU) a développé une approche de forçage génétique ciblant le moustique *Anopheles funestus*, un vecteur dominant dans les pays africains souhaitant éradiquer le paludisme. Il a présenté une approche visant à cibler des gènes essentiels, haplo-suffisants pour permettre l'amplification des moustiques hétérozygotes, et présentant une forte conservation de séquence pour éviter l'apparition rapide de résistance (par exemple le gène *DSX*). Il a également discuté la réglementation et l'acceptabilité sociétale de ces méthodes. Elena LEVASHINA (Berlin, RFA) a observé que le repas de sang induit la prolifération des

bactéries du microbiote chez les moustiques anophèles et a cherché à comprendre comment et où la voie IMD est activée. Elle a présenté une souche de moustiques mutés pour le gène codant la protéine NF- $\kappa$ B Relish. En comparant le transcriptome de différents tissus de moustiques sauvages ou mutés, elle a montré que l'implication de Relish était essentiellement au niveau de l'intestin moyen. En outre, Relish régule des gènes différents dans les zones antérieure et postérieure de l'intestin, avec un rôle de régulateur positif pour les gènes de peptides antimicrobiens ou négatif pour des gènes de détoxification (cytochromes P450). L'ensemble des résultats présentés révèle une contribution de bactéries du microbiote, qui pourraient être *Serratia*, dans la dynamique d'infection des anophèles par *Plasmodium*. George CHRISTOPHIDES (Londres, RU) a présenté une stratégie de lutte contre le paludisme visant à renforcer les défenses immunitaires intestinales des moustiques anophèles en les faisant exprimer deux puissants peptides antimicrobiens à activité antiparasitaire, la magainine et la mellitine. Il a observé une forte réduction du développement du parasite. Cependant, la viabilité de ces moustiques est réduite, probablement en raison de l'action hémolytique des peptides. Sarah MERKLING (Paris, F) a décrit le phénotype de moustiques *Aedes aegypti* mutés pour le gène *Dicer-2*, qui initie la réaction d'ARN interférence antivirale chez les insectes. Les moustiques mutés sont viables et fertiles mais présentent une aptitude réduite par rapport aux sauvages. La mutation entraîne une augmentation de la réplication virale précoce et de la dissémination du virus dans le moustique pour 4 virus d'importance médicale, la dengue, Zika, Chikungunya et Mayaro. Ces résultats apportent la preuve génétique de l'importance *in vivo* du mécanisme d'ARN interférence dans le contrôle des infections virales. Cependant, la compétence vectorielle des moustiques n'est pas affectée de façon significative lorsque *Dicer-2* est muté. Julien POMPON (Montpellier, F) a montré que l'ARN sous-génomique du virus de la dengue, dont on sait qu'il inhibe l'immunité, était présent dans des vésicules extracellulaires dans la salive des moustiques infectés. Le traitement d'hépatocytes ou de fibroblastes humains avec ces vésicules augmente la multiplication virale. Le traitement de ces cellules avec des lipides extraits des glandes salivaires du moustique augmente aussi la réplication virale mais l'effet est limité aux flavivirus et ne semble pas affecter les alphavirus. Des études complémentaires de transcriptome sur cellule unique au niveau de la peau montrent que 70% des ARNs viraux se trouvent au niveau des fibroblastes, indiquant que ces cellules sont probablement les premières infectées suite à la pique par un moustique infecté. Saskia HOGENHOUT (Norwich, RU) a présenté ses travaux sur un parasite phytoplasme transmis entre plantes par les pucerons. Le parasite manipule à la fois la plante infectée et le puceron, par l'intermédiaire de protéines secrétées SAP. 56 protéines SAP ont été identifiées, dont une moitié est exprimée quand le parasite est dans la plante et l'autre moitié quand il est dans le puceron. L'une de ces protéines, SAP-05, interagit avec deux facteurs régulant le développement de la plante, SPL et GATA, et induit leur dégradation. Pour ce faire, SAP-05 détourne le récepteur de l'ubiquitine PRN10 sur le protéasome, entraînant la dégradation des protéines auxquelles il est fixé sans qu'elles soient ubiquitinées.

### **Evolution du système immunitaire**

Dieter EBERT (Bâle, CH) a présenté une analyse des bases génétiques de la résistance du petit crustacé *Daphnia magna* à la bactérie parasite *Pasteuria ramosa*. Il a montré que certains clones de *Daphnia* peuvent être infectés par tous les clones de *Pasteuria*, mais qu'à l'inverse aucun clone n'était résistant à toutes les souches de *Pasteuria*, ce qui maintient l'infection. En comparant trois espèces différentes de

*Daphnia*, qui ont divergé il y a 15 millions d'années, il a mis en évidence une distribution géographique nette pour certaines différences comme la taille ou la pigmentation, mais pas la susceptibilité à *Pasteuria*, indiquant une sélection équilibrée. Caroline MONTAGNANI (Montpellier, F) a mis en évidence un mécanisme d'induction d'une immunité à long terme contre les virus chez l'huître *Crassostrea gigas*. Ce mécanisme repose sur l'injection dans l'huître d'acides nucléiques, le plus efficace étant un polymère d'acide polyinosinique : polycytidylique. Celui-ci entraîne une protection qui peut durer jusqu'à 128 jours contre les virus, mais pas contre les bactéries. Cette protection peut être transférée à la génération suivante, avec 42% des larves protégées. Ben LONGDON (Exeter, RU) a montré en comparant différentes espèces de drosophiles que la phylogénie de l'hôte explique en grande partie les variations de virulence et de charge virale entre les espèces, et que les schémas d'infectivité virale variaient peu entre mâles et femelles chez différentes espèces de drosophiles, de même que la susceptibilité à l'infection selon le type tissulaire. Florent MASSON (Bristol, RU) s'intéresse à l'immunité collective et individuelle chez la fourmi *Lasius niger*. Il les a infectés par deux bactéries et un champignon et a montré que les bactéries induisent l'expression de peptides antimicrobiens, mais pas le champignon. Ceci l'amène à faire l'hypothèse que l'immunité collective pourrait jouer un rôle prédominant dans la réponse aux infections fongiques. Harmit MALIK (Seattle, USA) a clos la conférence en présentant quelques-uns de ces travaux sur les paysages évolutifs de la course aux armements entre les virus et leurs hôtes. Il a d'abord rappelé ses travaux sur l'interaction du facteur de restriction TRIM5 $\alpha$  chez les hominidés avec les protéines de capsid des rétrovirus, expliquant comment le vaste paysage évolutif de TRIM5 $\alpha$  maximise ses chances dans la course aux armements contre les virus. Il a ensuite présenté une approche de biologie évolutive expérimentale visant à faire évoluer un nouveau facteur de restriction antiviral à partir de MxA, un gène induit par les interférons qui cible les orthomyxovirus. Il a montré qu'il était possible de dériver des versions plus efficaces de MxA contre le virus Thogoto, mais que cela faisait au détriment de l'activité contre un autre virus de la même famille, le virus de la grippe. Enfin, il a conclu sa présentation en présentant des résultats sur l'évolution des alphavirus infectant des hôtes mammifères et insectes. En passant ces virus en parallèle sur des cellules humaines ou de moustiques, il a pu montrer que, de façon surprenante, les contraintes étaient supérieures dans les cellules de moustiques.

## CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Cette conférence Jacques Monod a permis de faire le point et d'échanger sur plusieurs thèmes liés aux interactions entre les insectes et les microorganismes. Il s'agit d'une question qui a une importance sociétale importante en santé humaine, pour la compréhension de la biologie des insectes vecteurs, mais aussi en raison des services écologiques rendus par les insectes, qui font de ces animaux des acteurs importants de la santé des écosystèmes. La conférence a parfaitement illustré le tournant pris par le domaine à l'ère post-génomique et de la révolution créée par les outils CRISPR/Cas pour l'édition des génomes. En effet, chaque session a vu des présentations sur de nombreuses espèces d'insectes, alors qu'il y a quelques années, le modèle drosophile et les moustiques dominaient largement. Ceci a entraîné de nombreuses discussions passionnantes entre les participants, favorisées par le contexte très favorable de Roscoff (notamment les déjeuners/dîner à table).

Au vu des résultats présentés tout au long de la conférence, l'importance de développer des approches mécanistiques sur des modèles expérimentaux dépassant les seuls mammifères et l'objectif immédiat d'améliorer la santé humaine est clairement apparu. Outre les applications dans le domaine de la transmission des maladies infectieuses ou de la santé des insectes utiles comme les abeilles, la compréhension des logiques à l'œuvre dans les stratégies d'interactions avec les microorganismes chez des animaux aussi différents des mammifères et aussi divers que les insectes représente un enjeu important et pourrait inspirer de nouvelles approches en thérapie anti-infectieuse.

En résumé, cette conférence a eu lieu au bon moment et elle a donné un nouvel élan au domaine. Celui-ci devrait s'amplifier avec les opportunités ouvertes tout récemment par les programmes de prédiction de structures tridimensionnelles alimentés par l'intelligence artificielle, qui permettent d'identifier des domaines ou modules structuraux associés à l'immunité, des bactéries aux animaux. Dans ce contexte, le consensus à l'issue de la conférence était qu'il serait souhaitable de réunir à nouveau cette communauté à une échéance de deux ou trois ans. Au vu du rôle clé joué par les scientifiques français dans le domaine de l'immunité des insectes –de la découverte de la nature contagieuse des maladies du ver à soie à la découverte du rôle clé des récepteurs Toll dans l'immunité– mais aussi de l'enthousiasme des participants à la conférence 2023, il serait intéressant politiquement de maintenir en France le site de la prochaine conférence sur le thème de la biologie des infections chez les insectes. Ceci offrirait une belle vitrine à une communauté dynamique de chercheurs et à un thème de recherche prometteur.