

## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **05 février 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame KHOUEIRY Rita**

Titre des travaux : *Programmation épigénétique et interactions environnementales : de la vie intra-utérine et développement précoce à la santé et aux maladies tout au long de la vie*

### Résumé



Comprendre le développement du cancer nécessite bien plus que de simples associations statistiques : cela requiert une connaissance approfondie des mécanismes biologiques sous-jacents. Les analyses mécanistiques apportent en effet la plausibilité biologique indispensable pour décrypter les processus de cancérogenèse et établir des liens de causalité entre les facteurs environnementaux ou liés au mode de vie et le risque tumoral. Ces approches permettent d'identifier, par exemple, comment certains agents altèrent les voies cellulaires et moléculaires impliquées dans l'initiation ou la promotion des tumeurs.

Au coeur de cette compréhension se trouve l'épigénome, dont les altérations peuvent perturber la régulation génique, désorganiser les réseaux cellulaires et favoriser une transformation maligne, de manière indépendante ou en synergie avec des mutations génétiques. Plus de 400 gènes sont impliqués dans la régulation des mécanismes épigénétiques. Si certaines modifications surviennent de manière stochastique — par exemple avec le vieillissement —, de nombreuses altérations épigénétiques sont aujourd'hui reconnues comme des acteurs majeurs du développement tumoral et d'autres pathologies chroniques.

Les études de séquençage du génome, y compris les nôtres, ont révélé une fréquence élevée d'altérations (épi)génomiques et transcriptomiques affectant les gènes régulateurs épigénétiques (ERGs) dans divers types de cancers, soutenant leur rôle potentiel en tant que drivers de la cancérogenèse. Néanmoins, le moment d'apparition et l'impact fonctionnel des événements clés impliquant ces « épdrivers » dans l'initiation et la progression tumorale demeurent encore mal compris.

Par ailleurs, les mécanismes épigénétiques sont de plus en plus considérés comme une interface essentielle entre le génome et les expositions environnementales. Certaines marques épigénétiques peuvent servir de signatures moléculaires d'expositions passées ou de biomarqueurs précoces du risque tumoral, ouvrant ainsi des perspectives prometteuses pour la surveillance épidémiologique et les stratégies de prévention. De plus, certains états de la chromatine peuvent établir des profils dits « épigénétiquement permissifs », qui augmentent la vulnérabilité des cellules aux effets délétères de ces expositions, influençant ainsi l'apparition et l'évolution du cancer.

Nos recherches explorent les réponses épigénomiques induites par des expositions environnementales survenant à différentes périodes de vulnérabilité, de la vie in utero jusqu'à l'âge adulte. Elles visent également à déterminer si les épdrivers épigénétiques interviennent directement dans les étapes clés de la tumorigenèse, ou s'ils exercent leur influence de manière indirecte, en remodelant les états de la chromatine afin de médiatiser les effets de ces expositions sur le développement tumoral.

Pour répondre à ces questions, nous combinons des approches d'épidémiologie moléculaire, fondées sur l'analyse d'échantillons biologiques issus de cohortes bien caractérisées à l'échelle

mondiale, avec des approches multi-omiques et des investigations mécanistiques à l'aide de modèles in vitro et in vivo de développement tumoral.

Apporter des réponses à ces enjeux est essentiel pour approfondir notre compréhension des mécanismes de la cancérogenèse, affiner la classification des tumeurs, et identifier de nouveaux agents cancérogènes, ainsi que des signatures d'exposition et des biomarqueurs précoces de risque. Ensemble, ces éléments contribueront à renforcer la plausibilité biologique des observations épidémiologiques. Ces avancées fourniront également des leviers clés pour l'évaluation des risques, le développement de stratégies de prévention ciblées, et la classification des cancers à l'échelle internationale.