

IMAGERIE, ARCHITECTURE ET PHYSIOLOGIE DES CELLULES VIVANTES

Présentation par les lauréats des grands prix scientifiques de l'Institut de France
de leurs travaux et programmes scientifiques

Mercredi 14 juin 2006, 9h15-12h30
Grande Salle des séances de l'Institut de France

9h15 Accueil par **Jean-François Bach**, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Grand Prix scientifique de la Fondation Louis D. de l'Institut de France

9h20 Présentation des Lauréats par **Guy Laval**, de l'Académie des sciences

9h30 « Biologie aux temps ultra-courts : dynamique femtoseconde et microscopie non-linéaire »
par **Jean-Louis Martin**, Directeur de recherche à l'INSERM, Professeur à l'Ecole polytechnique, Laboratoire
d'Optique et Biosciences, Ecole polytechnique, CNRS UMR 7645, INSERM U696, Palaiseau

10h « Biologie aux temps ultra-courts : contrôle cohérent »
par **Manuel Joffre**, Directeur de recherche au CNRS, Professeur chargé de cours à l'Ecole polytechnique,
Laboratoire d'Optique et Biosciences, Ecole polytechnique, CNRS UMR 7645, INSERM U696, Palaiseau

10h30 *Pause*

Grands Prix scientifiques Simone et Cino del Duca de l'Institut de France

10h45 Présentation des Lauréats par **Nicole Le Douarin**, Secrétaire perpétuelle honoraire de l'Académie
des sciences

11h « Epigénétique et dynamique de la chromatine »
par **Geneviève Almouzni**, Directeur de l'unité mixte de recherche 218 CNRS/Institut Curie « Dynamique
nucléaire et plasticité du génome », Paris

11h30 « Guidage des vaisseaux sanguins au cours du développement embryonnaire »
par **Anne Eichmann**, Directeur de recherche au CNRS, Direction de l'Equipe de recherche « Avenir »,
INSERM U36 « Développement vasculaire », Collège de France, Paris

11h45 « Les canaux ioniques dans tous leurs états »
par **Eric Honoré**, Directeur de recherche au CNRS, UMR 6097, Institut de Pharmacologie moléculaire et
cellulaire, Sophia Antipolis

12h « Dynamique des interactions hippocampo-corticales : de la formation à la stabilisation des
souvenirs »
par **Bruno Bontempi**, Chargé de recherche au CNRS, UMR 5106, Laboratoire de neurosciences cognitives,
Université de Bordeaux

**Grands prix scientifiques
Simone et Cino del Duca
de l'Institut de France**

Geneviève Almouzni

Anne Eichmann

Eric Honoré

Bruno Bontempi

Curriculum Vitae

Geneviève ALMOUZZI

Directeur de Recherche 1^{ère} classe au CNRS, Directeur de l'UMR 218 CNRS/Institut Curie, Paris

Née le 09/08/1960

Titres universitaires / Formation

- 1998-99 Formation Futurs Dirigeants, IPGR (Promotion Giovanni Domenico Cassini)
- 1996 Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)
- 1988 Université Paris 6, France
Thèse de Doctorat - Microbiologie
- 1985 Ecole Normale Supérieure - Université Paris 6 & Institut Pasteur, France
DEA - Microbiologie - Virologie
- 1980-84 Ecole Normale Supérieure & Université Paris 6, France :
CAPET, Agrégation, Licence & Maîtrise - Biochimie et Nutrition

Fonctions dans la recherche

- 2001 Promotion au grade de Directeur de Recherche 1^{ère} Classe au CNRS
- Jan. 2000 Directeur de l'UMR 218 CNRS/Institut Curie "Dynamique Nucléaire et Plasticité du Génome"
- 1999 Directeur de l'UMR 218 CNRS/Institut Curie "Génotoxicologie et Modulation de l'Expression Génique"
- 1994-1998 Direction d'une équipe ATIPE (n° 7) "Dynamique fonctionnelle de l'organisation de la chromatine au cours du développement" (1994-1997). Cette ATIPE s'est intégrée dans le contexte du programme de groupe Junior à l'Institut Curie pour une durée de 5 ans (1994-1998) – UMR 144
- 1996 Promotion au grade de Directeur de Recherche 2^{ème} classe au CNRS
- 1991-1993 Scientifique Associé (bourse long terme EMBO) – Laboratoire du Dr. A. Wolffe, NIH, Bethesda, USA.
- 1989-1993 Chargée de Recherche au CNRS (CR2) – Laboratoire du Dr. M. Méchali, Institut Jacques Monod, Paris.
- 1988-1989 Chercheur post-doctorant - Laboratoire du Dr. A. Wolffe, NIH, Bethesda, USA.

Distinctions

- Bourse de l'ENS (1980-84)
- Ancien Normalien Doctorant (enseignant à l'Université Paris 6) (1985-87)
- Bourse de l'Association of Cancer Research (ARC) (1987-88)
- Bourse post-doctorale long terme EMBO (1991-93)
- Responsable d'une équipe ATIPE CNRS à l'Institut Curie, Paris (1996)
- Membre élue EMBO (2000)
- Médaille d'argent du CNRS (2000)
- Prix du Comité Départemental des Yvelines de La Ligue contre le Cancer (2003)
- Membre de "Faculty of 1000 Biology" (2003)
- Membre élue du "Scientific Advisory Committee" (SAC) de l'EMBL (Heidelberg, Allemagne) (2005-07)

Activités professionnelles

- **Coordination de programmes de recherche (les plus récents)**
"Paramètres épigénétiques" Programme collaboratif entre le CEA et l'Institut Curie (2002-05) – réseau de 10 équipes

Réseau d'excellence "Epigénome" (2004-08) – réseau européen de 25 membres permanents et 12 "Nouvelles Equipes Emergentes"

"Cancer du sein et épigénétique" Cancéropôle Ile-de-France (2005-07) – réseau de 14 équipes

"Dynamique de la chromatine et maintien de l'information génétique" Equipe labellisée la Ligue (2002-06)

"Les ARNs centromériques (CenRNAs) et la formation de l'hétérochromatine chez les mammifères" ANR (Agence Nationale sur le Cancer) (2005-08)

Pour information sur les réseaux :

<http://www.tmgrbc.org/>

<http://www.epigenome-noe.net/>

<http://science.cancerresearchuk.org/sci/cpointc/>

- ***Comités consultatifs et scientifiques***

Membre du comité éditorial des journaux : Journal of Cell Science (depuis 1995), EMBO Journal (depuis 2002), EMBO Reports (depuis 2002), Biofutur (depuis 2003), Chromosoma (depuis 2003), Genes & Development (depuis 2005), Nature Reviews Molecular Cell Biology - Highlights advisor (depuis 2005)

Membre élue du "Scientific Advisory Committee" (SAC) de l'EMBL (Heidelberg, Allemagne) (2005-07)

Membre élue du Comité de la Société Française de Biologie Cellulaire de France (1994-98)

Membre du Comité Scientifique des Ateliers INSERM (depuis 1998)

Membre du Comité de l'Ecole Doctorale "La logique du Vivant" (représentant de l'Institut Curie)

Membre nommée du Comité Consultatif du Développement Technologique, Ministère de la Recherche (depuis 2000)

Membre nommée du Jury d'admission des concours de recrutement des Chargés de Recherche pour le Département des Sciences de la Vie au CNRS (2000-01)

Membre nommée du Comité National Section n°28 du CNRS "Biologie du Développement et de la Reproduction" (2000-04) et Correspondant formation

Membre titulaire de la Commission n° 65 de l'Université Pierre et Marie Curie (depuis 2001)

Membre du Committee on Career Development (CDC) de l'European Life Scientist Organization (ELSO) (depuis 2003)

Membre nommée de la Commission Nationale 4 de l'ARC (2003 – 08)

Membre du Scientific Advisory Board du projet européen INTACT (6^{ème} PCRDT) coordonné par Dr. K. Helin (depuis 2004)

Membre nommée de la Commission Biologie des Spécialistes de l'ENS (depuis 2005)

A l'Institut Curie – Centre de Recherche : Membre de la Commission Scientifique de la Section de Recherche (élue 1994-98 et nommée 1999-2004), Membre du Comité des séminaires de la Section de Recherche (1994-98), Membre du Comité des séminaires de la Section de Recherche (1994-98), Responsable scientifique au Comité Animalerie de l'Institut Curie (depuis 1995), Membre du Comité de Coordination de la Section de Recherche (depuis 1999), Membre du groupe "Plate-forme Imagerie", Membre de la Commission des Séminaires Servier

- ***Expertises scientifiques***

Referee pour les journaux : Cell, Chromosoma, Current Biology, Development, EMBO Journal, EMBO Reports, Genes and Development, International Journal of Biochemistry, Journal of Cell Biology, Journal of Cell Science, Journal of Molecular Biology, Médecine Sciences, Molecular and Cellular Biology, Molecular Cell, Nature, Nature Cell Biology, Nature Genetics, Nucleic Acid Research, Science, ...

Expertises de dossiers de demande de subventions et/ou de bourses : BBRC, Cancer Research UK, DFG (Germany), EMBO, Human Frontier of Science, NWO (The Netherlands), Swiss National Science Foundation of Research, Wellcome Trust (UK), Ligue, FRM, ...

Membre de comités d'évaluation de Cancer Research Campaign, EMBL, DFG (Allemagne), DKFZ (Allemagne), Telethon (Italie), ...

Expert nommée par la Commission Européenne pour l'évaluation de projets dans le cadre de l'appel d'offre FP6-2002-LIFESCIHEALTH "Combating Cancer", Bruxelles (Belgique) (2003)

Membre nommée de différents comités d'évaluation d'unité sur site pour le CNRS, le Ministère de la Recherche et diverses universités

- **Congrès internationaux**

Conférencier invité à 87 congrès en Europe, 21 aux Etats-Unis, 2 au Japon

Modérateur de session à 10 congrès dont : Gordon Conference on Chromatin Structure and Function (2004), Keystone Symposia on Chromatin Modification Pathways (2005), Cold Spring Harbor Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription (2005)

Organisatrice ou co-organisatrice de 18 congrès dont les plus récents sont : - *First Joint Meeting Institut Curie / Marie Curie Research Institute "Molecular mechanism of the cell"*, Paris, France (2002) - *Alan Wolffe EMBO Workshop on "Chromatin and Epigenetics"*, Heidelberg, Allemagne (2003) – *XVI Pezcoller Symposium "Stem Cells and Epigenesis in Cancer"*, Trento, Italie (2004) *"Journées Scientifiques et Médicales de l'Institut Curie"*, Institut Curie, Paris, (2004 et 2005) - *Alan Wolffe EMBO Conference on "Chromatin and Epigenetics"*, Heidelberg, Allemagne (2005) – *CSHL meeting "Dynamic Organization of Nuclear Function"*, Cold Spring Harbor, USA (2006) - *2007 FASEB Conference on Chromatin and transcription*, Snowmass, USA (2007) – *EMBO Conference Series on "Chromatin and Epigenetics"* (pour les 6 prochaines années), Heidelberg (Allemagne).

- **Séminaires et conférences sur invitation** : Environ 190 en Europe, aux Etats-Unis et au Japon

- **Encadrement / Enseignement**

Encadrement de 8 Masters, 10 Thèses de doctorat, 20 chercheurs post-doctorants, 4 chercheurs en congés sabbatique

Responsable de l'équipe "Dynamique de la Chromatine" comprenant 4 chercheurs statutaires et 2 techniciens

Directeur de l'UMR 218 CNRS/Institut Curie comprenant environ 50 personnes. Supervision de 4 chefs d'équipe et des services communs (5 personnes).

Participation à environ 40 jurys de thèse et d'HDR

Organisation du Module européen d'Enseignement "Epigénétique, Chromatine et Organisation du Noyau : du normal au pathologique" (depuis 2004)

Participation à divers cours en France, Canada, Italie, Portugal, Suède, Suisse, Etats-Unis

Interviews diverses, films, articles de vulgarisation ...

- **Publications**

De 1988 à ce jour : 90 publications et un brevet

Les publications des 5 dernières années (2001-2006) sont listées dans le document joint.

Dynamique nucléaire et plasticité du génome

Au cœur des cellules, les informations dites génétiques sont « inscrites » sur l'ADN, lequel sous forme déroulé couvre environ une longueur de deux mètres si nous prenons l'exemple du génome humain. Ces deux mètres d'ADN contenu dans le noyau de la cellule (d'un diamètre moyen de quelques microns) sont compactés de manière très organisée. Chacune de nos cellules possède l'ensemble des informations nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Ces informations utiles à la synthèse de toutes les protéines sont écrites sur l'ADN sous la forme d'un code génétique, un livre composé d'environ 3 milliards de cryptogrammes mais dont la complexité ne s'arrête pas là : l'organisation spatiale de ce code génétique dans le noyau ne se fait pas au hasard. L'agencement 3D du matériel génétique procure ainsi des informations qui s'ajoutent à celle du code génétique. Il existe donc plusieurs niveaux de lecture de l'ADN.

Les travaux du Dr. Geneviève Almouzni, depuis sa thèse jusqu'à aujourd'hui au sein de l'unité qu'elle anime à l'Institut Curie ont été centrés sur l'organisation en trois dimensions du génome dans le noyau des cellules eucaryotes. Dans la mesure où toute désorganisation du génome peut compromettre son fonctionnement, il devient évident que cette question d'intérêt fondamental présente également des implications importantes au niveau médical face à des pathologies comme le cancer.

La chaîne d'assemblage de l'ADN

A l'intérieur du noyau, l'ADN est assemblé en une structure hautement organisée, la chromatine*, dont la compaction permet à la fois de ranger le matériel génétique mais aussi de l'organiser dans l'espace. La double hélice d'ADN (d'un diamètre de 2 nanomètres) s'enroule dans un premier temps autour de protéines "compactrices", les histones (voir encadré), pour former un collier de perles. C'est le nucléosome* qui est la structure de base universelle chez les eucaryote. Le collier de perles constitué par une succession de nucléosomes s'organise ensuite en se repliant sur lui-même pour former une fibre. Cette fibre de chromatine peut encore se replier. La forme de compaction ultime est observée au niveau du chromosome lors de la division cellulaire.

Histoire d'histones

La très haute organisation de l'ADN s'appuie sur les histones. Ces petites protéines, très conservées au cours de l'évolution, sont les plus abondantes dans le noyau cellulaire. Au total chaque cellule dispose de 60 millions d'histones, ce qui représente une masse voisine de celle du matériel génétique. Véritables partenaires de l'ADN, elles apportent une information supplémentaire au code génétique. Un langage qui a été baptisé "code histone".

Des erreurs dans cet agencement peuvent entraîner une désorganisation du génome, des modifications dans l'expression des gènes et à terme des dysfonctionnements au niveau de la cellule. Cette organisation sophistiquée en chromatine, au-delà d'un rôle purement structural, est essentielle aux processus fondamentaux de la vie cellulaire en apportant des informations qui s'ajoutent à celles amenées par le code génétique. Ces informations sont de nature épigénétique c'est à dire non héritées génétiquement. En particulier, les constituants protéiques de la chromatine comme les protéines histones peuvent être modifiées et selon l'hypothèse du « code histone », ces modifications constituent des marques spécifiquement reconnues par d'autres protéines qui participent à la définition d'états caractéristiques de la chromatine. D'une manière imagée, on pourrait comparer le code génétique à un bottin répertoriant tous les habitants d'une ville et leur adresse, et l'organisation spatiale à un plan de la ville permettant de situer les gens les uns par rapport aux autres et de connaître dans quel quartier ils résident, calme ou trépidant etc...Un niveau d'informations beaucoup plus riche.

Pour préserver ce niveau d'information on ne peut donc se contenter de dupliquer le bottin, il faut également reproduire la carte. Ainsi lors de la réplication de l'ADN de nos cellules il faudra dupliquer l'information génétique mais aussi cette organisation spatiale si l'on veut préserver la totalité des informations initiales. Ce qui est remarquable dans cet agencement, c'est la plasticité de ce niveau d'informations, qui peut être réorganisé et ainsi participer à la régulation de l'expression des gènes pour générer des profils spécifiques à chaque type cellulaire.

Cette structure de l'ADN, tout en « protégeant » le matériel génétique, joue donc un rôle important dans toutes les fonctions de notre génome, et en particulier dans la modulation de l'expression des gènes.

Embobiner et débobiner la chromatine

Pour le bon fonctionnement de la cellule, les informations contenues dans l'ADN doivent pouvoir être "consultées" à tout moment, ce qui nécessite une très grande dynamique et plasticité de la chromatine. Selon les besoins de la cellule, la chromatine adopte des niveaux de compaction différents :

- au moment de la mitose, quand la cellule est sur le point de se diviser, la chromatine se condense au maximum sous la forme de chromosomes ;
- lorsqu'un gène doit s'exprimer ou être réparé, la chromatine se réarrange localement pour faciliter l'accès des protéines chargées d'effectuer ces opérations ; ainsi dans le contexte de la fabrication des protéines lors de la transcription, le degré de compaction module la lecture de l'ADN par les facteurs de transcription et par conséquent dicte le degré d'expression des gènes.

A l'heure où le décryptage des séquences du génome de nombreux organismes est largement avancé, l'appréciation de l'importance de son organisation topologique dans le noyau des cellules eucaryotes devient cruciale.

Geneviève Almouzni s'est intéressée aux paramètres déterminants dans cet agencement spécifique et sa dynamique. Elle s'est ainsi investie dans une recherche visant à comprendre comment cette organisation fine est mise en place, reproduite et comment elle peut évoluer au cours du développement embryonnaire, au cours du cycle cellulaire et en fonction de changements environnementaux. Elle a plus particulièrement étudié des stress génotoxiques ou agents capables d'endommager l'ADN qui sont utilisés pour éliminer des cellules cancéreuses. Enfin dans la mesure où les défauts de réparation conduisent à des prédisposition au cancer, le lien entre réparation et dynamique de la chromatine a été privilégié.

Les mécanismes mis en jeu ont une incidence directe sur le mode d'utilisation par la cellule des informations génétiquement codées. Des erreurs éventuelles à cette échelle entraînent des dérégulations dont les implications pour la cancérologie commencent à être mises en lumière grâce aux progrès de ces dernières années.

Les travaux de Geneviève Almouzni, ont initialement été focalisés sur l'utilisation d'un organisme modèle, l'amphibien, *Xenopus laevis*, une grenouille d'Afrique du Sud introduite dans nos laboratoires dans les années 50 (pour des tests de grossesse). Cet organisme modèle a largement prouvé son intérêt en recherche, à la base des premières expériences réussies de clonage, il a permis en combinaison avec la levure d'aborder les paramètres clés dans le contrôle du cycle cellulaire. En effet, dans un tube à essai, à partir d'extraits d'œufs de Xénope, il est possible de reproduire sur de l'ADN pur : son assemblage en chromatine, et son organisation nucléaire ainsi que des cycles de division. Ils peuvent également permettre le suivi des grandes fonctions du métabolisme de l'ADN telles que réplication, réparation et transcription. Plus spécifiquement sa contribution concerne la mise au point de l'un des premiers systèmes permettant d'obtenir un assemblage en chromatine ressemblant à celui observé lors de la réplication de l'ADN *in vivo*.

Ces systèmes, à la fois *in vitro* dans des extraits dérivés d'ovocytes ou d'œufs de Xénope, mais également semi *in vivo* en utilisant comme « tube à essai vivant » les ovocytes ou embryons pour des manipulations par microinjection se sont révélés des outils puissants. Ainsi, l'analyse des liens entre assemblage de la chromatine, réplication de l'ADN, réparation de dommages et transcription a pu être amorcée. Elle a ainsi pu analyser à la fois « *in vitro* et *in vivo* » l'assemblage en chromatine et évaluer son effet au niveau de la transcription. Elle a ainsi montré que cette organisation pouvait réprimer la transcription. Ce travail mettait en lumière dès les années 1990 l'importance de l'organisation du génome pour l'expression des gènes.

Son équipe à l'Institut Curie a poursuivi ces recherches et s'est appuyée sur des collaborations efficaces autant en France, qu'à l'étranger pour développer largement ces investigations. Ainsi, ces analyses de l'assemblage en chromatine ont été étendues à d'autres systèmes modèles, en passant par la drosophile ou mouche du vinaigre pour arriver aux mammifères. Elle a progressivement intégré différents niveaux de complexité pour poser ses questions au-delà du niveau moléculaire, principalement via l'utilisation de cultures cellulaires en développant des approches d'imagerie, mais aussi de l'organisme entier sur l'embryon de xénope. Ces travaux ont intégré la préoccupation constante de retombées possibles à des fins diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques dans le domaine du cancer, et les approches de pointe au niveau fondamental en développant des méthodes d'analyses originales en collaboration avec les physiciens.

Ses principales contributions aujourd'hui comptent :

L'identification du rôle clef de facteurs impliqués dans l'assemblage en chromatine « des assembleurs ». Ces « assembleurs » sont : CAF-1 (Chromatin Assembly factor 1), HIRA (nommée ainsi en raison de son homologie avec les protéines de la levure, hir pour *histone regulating protein*) Hir related factor A) et ASF-1 (Anti-silencing function 1). Avec CAF-1, elle a montré pour la première fois un lien entre facteur d'assemblage de la chromatine et réparation de lésions dans l'ADN. Ces travaux montrent qu'au moins deux processus distincts

coexistent dans la cellule pour assurer la formation de la chromatine et participer au maintien de l'intégrité fonctionnelle du génome.

Ces facteurs « assembleurs » s'avèrent aujourd'hui extrêmement importants dans le maintien de l'intégrité du génome et semblent fournir des marqueurs intéressants de prolifération cellulaire pour ce qui concerne CAF-1. Une perturbation de la fonction de ce dernier pendant le développement précoce chez le Xénope conduit à un arrêt des divisions cellulaires.

Elle s'est également intéressée à l'organisation de régions particulières de notre génome qualifiées d'hétérochromatine constitutive. En plus d'une propriété répressive sur la transcription, les fonctions de l'hétérochromatine sont associées aux centromères (les centromères sont responsables de la ségrégation correcte des chromosomes en mitose). Ainsi, l'importance de l'organisation de ces régions d'hétérochromatine appelées alors hétérochromatine péricentrique devient critique en mitose pour la ségrégation des chromosomes. La stabilité et le maintien de ces régions ont été analysés dans son équipe. Elle a ainsi démontré que la stabilité de l'organisation de ces régions dépend non seulement de l'état de modification des histones (protéines constituant de la chromatine) mais aussi de la présence d'un composant de nature ARN qu'il s'agit aujourd'hui d'identifier, un nouveau défi à relever. L'implication de ce travail se place donc autant dans le contexte du contrôle de l'expression génique que dans le contrôle de l'exécution de la mitose.

Enfin, la possibilité de tester l'importance des différents facteurs qu'elle a identifiés sur du matériel dérivé de patients est une aventure qui a pu être entreprise avec la section médicale de l'institut Curie.

Grâce à cet ensemble de travaux sur l'assemblage du matériel génétique et sa dynamique, Geneviève Almouzni et son équipe à l'Institut Curie ont fait un pas important dans la compréhension de cette organisation ultra sophistiquée qu'est la chromatine.

A l'avenir, ces travaux devraient permettre de mieux appréhender les dysfonctionnements se produisant dans l'organisation spatiale du génome, notamment dans des syndromes d'instabilité génétique. A terme, ces connaissances pourront avoir des retombées dans de nombreuses maladies impliquant des altérations génétiques et tout particulièrement en cancérologie.

Annexe :

Petit glossaire sur la chromatine (ordre alphabétique)

- Centromères : Régions des chromosomes qui assurent la ségrégation des chromosomes nouvellement dupliqués entre les cellules-filles.
- Chromatine : Structure de base des chromosomes, constitué principalement par l'ADN et les histones, et située dans le noyau.
- Hétérochromatine se définit par opposition à l'euchromatine, ce sont deux régions distinctes dans le noyau. L'hétérochromatine est définie historiquement comme une région du noyau qui ne change pas d'état de condensation au cours du cycle cellulaire. Ses propriétés sont considérées comme généralement répressives pour la transcription.
- Histones : Protéines autour desquelles l'ADN s'enroule pour former le nucléosome.
- Nucléosome : Unité fondamentale de la chromatine pouvant s'apparenter à une perle composée d'une courte longueur d'ADN enroulé autour d'un cœur protéique composé d'histones.
- Protéine ASF-1 (Anti-silencing function 1) Protéine capable d'aider CAF-1 dans sa fonction d'assembleur
- Protéine CAF1 (*Chromatin Assembly Factor 1*) : Protéine participant à l'assemblage de l'ADN au cours de la réplication ou lors de la réparation.
- Protéine HIRA (nommée ainsi en raison de son homologie avec les protéines de la levure, hir pour *histone regulating protein*) Hir related factor A) : Protéine participant à l'assemblage de l'ADN sans synthèse répllicative ou de réparation.

1. Taddei A., Maison C., Roche D. et Almouzni G. (2001) Reversible disruption of pericentric heterochromatin and centromere function by inhibiting deacetylases in mammalian cells. **Nature Cell Biol.**, **3**, 114-120.
2. Mello J. et Almouzni G. (2001) The ins and outs of nucleosome assembly. **Curr. Opin. Genet. Develop.**, **11**, 136-141.
3. Quivy* J.P., Grandi* P. et Almouzni G. (2001) Dimerization of the largest subunit of Chromatin Assembly Factor-1 : Importance *in vitro* and during *Xenopus* early development. * Contribution équivalente. **EMBO J.**, **20**, 2015-2027.
4. Brand M., Moggs J.G., Oulad-Abdelghani M., Lejeune F., Dilworth J., Stevenin J., Almouzni G. et Tora L. (2001) A UV-damaged DNA binding protein in the TFIIIC complex links DNA damage recognition to nucleosome acetylation. **EMBO J.**, **20**, 3187-3196.
5. Ridgway P. et Almouzni G. (2001) General steps during chromatin assembly and diversity in chromatin organization. **J. Cell Sci.**, **114**, 2711-2712.
6. Palancade B., Bellier S., Almouzni G. et Bensaude O. (2001) Incomplete RNA polymerase II phosphorylation in *Xenopus laevis* early embryos. **J. Cell Sci.**, **114**, 2483-2489.
7. Verheggen C., Le Panse S., Almouzni G. et Hernandez-Verdun D. (2001) Maintenance of nucleolar machineries and pre-rRNAs in remnant nucleolus of erythrocyte nuclei and embryonic reprogramming in *Xenopus* egg extracts. **Exp. Cell Res.**, **269**, 23-34.
8. Ladoux B., Quivy J.P., Doyle P.S., Almouzni G. et Viovy J.L. (2001) Direct imaging of single-molecules : From dynamics of a single DNA chain to the study of complex DNA-protein interactions. **Science Progress**, **84**, 267-290.
9. Green C.M. et Almouzni G. (2002) When repair meets chromatin. **EMBO Reports**, **3**, 28-33.
10. Maison C., Bailly D., Peters A., Quivy J.P., Roche D., Taddei A., Lachner M., Jenuwein T. et Almouzni G. (2002) Higher-order structure in pericentric heterochromatin involves a distinct pattern of histone modification and an RNA component. **Nature Genetics**, **30**, 329-334.
11. Mello J., Silljé H., Roche D., Kirschner D., Nigg E. et Almouzni G. (2002) Human ASF-1 and CAF-1 interact and synergize for a repair coupled nucleosome assembly pathway. **EMBO Reports**, **3**, 329-334.
12. Ray-Gallet D., Quivy J.P., Scamps C., Martini E., Lipinski M. et Almouzni G. (2002) HIRA is critical for a nucleosome assembly pathway independent of DNA synthesis. **Mol. Cell**, **9**, 1091-1100.
13. Ridgway P., Maison C. et Almouzni G. (2002) Functional organization of the genome : chromatin. **Atlas Genet. Cytogenet. Oncol. Haematol.**
<http://www.infobiogen.fr/services/chromcancer/Deep/ChromatinDeep.html>
14. Green C.M. et Almouzni G. (2003) Local action of the chromatin assembly factor CAF-1 at sites of nucleotide excision repair *in vivo*. **EMBO J.**, **22**, 5163-5174.
15. Quivy J.P. et Almouzni G. (2003) Rad53 : A controller ensuring the fine-tuning of histone levels. **Cell**, **115**, 508-510.
16. Gontijo A., Green C.M. et Almouzni G. (2003) Repairing DNA damage in chromatin. **Biochimie**, **85**, 1133-1147.
17. Tagami* H., Ray-Gallet* D., Almouzni G. et Nakatani Y. (2004) Histone H3.1 and H3.3 complexes mediate nucleosome assembly pathways dependent or independent of DNA synthesis. **Cell**, **116**, 51-61. * Contribution équivalente.
18. Ray-Gallet D. et Almouzni G. (2004) DNA synthesis dependent and independent chromatin assembly pathways in *Xenopus* egg extracts. **Methods in Enzymology**, **375** "Chromatin and Chromatin remodelling Enzymes", Part A (C.D. Allis, C. Wu, Eds), Academic Press, San Diego, pp. 117-131.
19. Loyola A. et Almouzni G. (2004) Histone chaperones, a supporting role in the limelight. **Biophys. Biochem. Acta**, **1677**, 3-11.
20. Maison C. et Almouzni G. (2004) HP1 and the dynamics of heterochromatin maintenance. **Nature Rev. Mol. Cell. Biol.**, **5**, 296-304.
21. Polo S., Theocharis S.E., Klijanienko J., Savignoni A., Asselain B., Vielh P. et Almouzni G. (2004) Chromatin assembly factor-1, a marker of clinical value to distinguish quiescent from proliferating cells. **Cancer Res.**, **64**, 2371-2381.
22. Gérard* A., Polo* S., Ray-Gallet D. et Almouzni G. (2004) L'art et la manière de faire des nucléosomes. **Biofutur**, **243**, 21-25. * Contribution équivalente.
23. Loyola A. et Almouzni G. (2004) Deciphering the histone code by bromodomains in living cells. **Trends in Cell Biol.**, **14**, 279-281.
24. Mello J., Moggs J. et Almouzni G. (2004) Analysis of repair and chromatin assembly *in vitro* using immobilized damaged DNA substrates. **Methods in Molecular Biology**, **281**, "Checkpoint Controls and Cancer", volume 2 : Activation and regulation protocols (Edited by A.H. Schönthal. Humana press Inc., Totowa NJ, pp. 271-281.

25. Koundrioukoff* S., Polo* S. et Almouzni G. (2004) Interplay between chromatin and cell cycle checkpoints in the context of ATR/ATM dependent checkpoints. ***DNA Repair***, Special Issue on the Double-Strand Break Response, **3**, 969-978. * Contribution équivalente.
26. Guenatri M., Bailly D., Maison C. et Almouzni G. (2004) Mouse centric and pericentric satellite repeats form distinct heterochromatin domains. ***J. Cell. Biol.***, **166**, 493-505
27. Quivy J.P., Roche D., Kirschner D., Tagami H., Nakatani Y. et Almouzni G. (2004). A CAF-1 dependent pool of HP1 during heterochromatin duplication. ***EMBO J.***, **23**, 3516-3526.
28. Nakatani Y., Ray-Gallet D., Quivy J.P., Tagami H. et Almouzni G. (2004) Two distinct nucleosome assembly pathways : dependent or independent of DNA synthesis promoted by histone H3.1 and H3.3 complexes. In "***Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology : Epigenetics***", Cold Spring Harbor Laboratory Press, vol. **69**, pp. 1-8.
29. Gérard A., Polo S. et Almouzni G. (2005) Nom de code : histone. ***Pour la Science***, dossier n° **46**, 71-75.
30. Groth A., Ray-Gallet D., Quivy J.P., Lukas J., Bartek J. et Almouzni G. (2005) Human Asf1 regulates the flow of S-phase histones during replicational stress. ***Mol. Cell***, **17**, 301-311.
31. Polo S. et Almouzni G. (2005) Histone metabolic pathways and chromatin assembly factors as proliferation markers. ***Cancer Letters***, **220**, 1-9.
32. Ray-Gallet D., Gérard A., Polo S. et Almouzni G. (2005) Variations sur le thème du "code histone". ***Médecine/Sciences***, **21**, 384-389.
33. Taddei A., Roche D., Bickmore W.A. et Almouzni G. (2005) Effects of histone deacetylase inhibitors on heterochromatin : Implications for anticancer therapy ? ***EMBO Reports***, **6**, 520-524.
34. Mello J., Moggs J. et Almouzni G. (2005) Analysis of repair and chromatin assembly *in vitro* using immobilized damaged DNA substrates. In "***DNA Repair Protocols : Mammalian Systems***", 2nd Edition, ***Methods in Molecular Biology***, vol. **32** (edited by Henderson), Humana Press, Totowa, NJ, pp. 477-487.
35. Esteller M. et Almouzni G. (2005) How epigenetics integrate nuclear functions ? ***EMBO Reports***, **6**, 624-628.
36. Roche D., Almouzni G. et Quivy J.P. (2005) Chromatin assembly of DNA templates micro-injected into *Xenopus* oocytes. In "***Protocols in Xenopus : Cell Biology and Signal Transduction***", vol. **322**, X.J. Liu Ed., Humana Press Inc. Totowa (NJ), pp. 139-147.
37. Polo S. et Almouzni G. (2006) Chromatin assembly : a basic recipe with various flavors. ***Current Opinion in Genetics and Development***, **16**, 104-111.
38. Kaufmann P. et Almouzni G. (2006) Chromatin assembly. In "***DNA Replication in Eukaryotic Cells***", 2nd Edition, Chapter 6, Cold Spring Harbor Press (sous presse).
39. Almouzni G. (2006) Histone dynamics, heritability and variants. ***Henry Stewart Talks Series on "Epigenetics"*** (sous presse).
40. Almouzni G. (2006) Histone dynamics, heritability and variants. ***Henry Stewart Talks Series on "Understanding Eukaryotic Gene Regulation"*** (sous presse).
41. Gérard* A., Polo* S., Roche D. et Almouzni G. (2006) Methods for studying chromatin assembly coupled to DNA repair. ***Methods in Enzymology***, Academic Press, San Diego (sous presse) *Contribution équivalente.
42. Gérard A., Quivy J.P. et Almouzni G. PCNA and epigenetic maintenance. In "***Proliferating Cell Nuclear Antigen***", Eds. : H. Lee & M. Szyf (sous presse).
43. Polo S., De Koning L., Quivy J.P., Ray-Gallet D. et Almouzni G. Factors involved in chromatin dynamics, nucleosome assembly and maintenance : Applications to medical diagnosis of cancer. Proc. of the Symposium on Cancer Epigenetics. ***Clinical & Translational Oncology J.*** (sous presse).

Curriculum Vitae

Anne EICHMANN

DR2 au CNRS, Directeur d'une équipe Inserm Avenir « Développement vasculaire »,
Inserm U36, Collège de France, Paris

Date et lieu de naissance : 19/11/1964 à Kassel/Allemagne
Etat civil: mariée, deux enfants
nationalité : allemande

Diplômes

- 2000** Habilitation à Diriger des Recherches, Spécialité Biologie, Université de Marne-la-Vallée
- 1994** Docteur de l'Université Paris XIII. Mention très honorable avec les félicitations du jury Thèse effectuée à l'Institut d'Embryologie, CNRS et Collège de France, Nogent-sur-Marne, France. Responsable scientifique: Nicole Le Douarin
- 1989** Master of Science (M.Sc). à l'Institut Weizmann/Israël. Mention très bien
- 1986** Etudes de médecine vétérinaire à Berlin/Allemagne. Physikum en mars 1986
Mention assez bien
- 1983** Baccalauréat, Freiburg, Allemagne. Mention très bien

Formations complémentaires en France et à l'étranger

Stage post-doctoral, 10.1994-1.2000, Institut d'Embryologie, Nogent-sur-Marne, France, comprenant plusieurs séjours à l'étranger :
Février 2000, Harvard Medical School, Andrew Lassar.
Juillet-Aout 1996, University of Helsinki, Finlande, Kari Alitalo.
Octobre 1994, Kyoto University, Japan, Shin-Ichi Nishikawa.

Prix scientifiques et distinctions

- 2002** Dotation Annette Gruner Schlumberger de la Fondation Schlumberger pour l'Education et la Recherche (FSER)
- 2001** Inserm Avenir jeunes chercheurs
- 1999** ACI jeunes chercheurs du Ministère de l'éducation et de la recherche

Contrôles moléculaires du développement vasculaire

Le développement du système vasculaire accompagne celui de l'organisme. Les cellules endothéliales (CE) qui le constituent prolifèrent et se différencient à mesure que l'embryon croît. Chez l'adulte cependant, le développement vasculaire devient quiescent et la prolifération des CE ne se manifeste que lors de pathologies, notamment tumorales. Cette corrélation entre angiogenèse et développement tumoral a conduit à s'intéresser, au niveau des stratégies thérapeutiques anti-tumorales, aux inhibiteurs de l'angiogenèse. La validité clinique de cette stratégie a été récemment confirmée par l'utilisation d'un anticorps bloquant la liaison du 'vascular endothelial growth factor' (VEGF) à son récepteur VEGFR2 (Avastin; Genentech Inc.) et qui ralentit la progression tumorale chez des patients atteints de cancer colorectal. Le VEGF, découvert en 1989, est le facteur de croissance clé du développement vasculaire et il agit par le biais d'un récepteur à activité tyrosine kinase, le VEGFR2, dont l'expression est largement restreinte à l'endothélium vasculaire¹.

Nos travaux portent sur la caractérisation, la spécification et le guidage des précurseurs endothéliaux. Nous avons cloné les récepteurs VEGF et démontré leur expression par les CE^{2,3}. Nous avons isolé des précurseurs endothéliaux et hématopoïétiques grâce à leur expression du VEGFR2⁴. Plus récemment, nous avons montré que les co-récepteurs aux VEGFs, Neuropiline-1 et -2⁵, sont des marqueurs fonctionnels de l'endothélium artériel et veineux/lymphatique, respectivement^{6,7,8}. Nous avons mis en évidence le rôle déterminant des forces hémodynamiques dans la spécification artério-veineuse⁹. Enfin, nous avons démontré la participation de la molécule de guidage axonal Nétrine-1 et de son récepteur UNC5B dans le guidage des capillaires sanguins¹⁰.

Notre projet de recherche porte sur A) les mécanismes de spécification des précurseurs endothéliaux en cellules hématopoïétiques, B) l'étude de la participation des précurseurs endothéliaux à l'angiogenèse tumorale, C) les mécanismes de spécification des précurseurs endothéliaux en artères et en veines et vaisseaux lymphatiques, D) le contrôle moléculaire du guidage des capillaires sanguins, E) l'étude de la participation des VEGFs au développement du système nerveux. F) l'interaction entre le système vasculaire et nerveux par la génération de souris transgéniques. L'ensemble de ces études fondamentales se couple à une recherche, menée en collaboration avec des cliniciens et des partenaires industriels, de nouveaux outils thérapeutiques pour le traitement anti-angiogénique du cancer.

¹ Ferrara N., Gerber H.P. and LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 9 : 669-676, 2003.

² Marcelle C. and Eichmann A. Molecular cloning of a family of protein kinase genes expressed in the avian embryo. *Oncogene* 7 : 2479-2487, 1992.

³ Eichmann A., Marcelle C., Breant C. and Le Douarin N.M. Two molecules related to the VEGF receptor are expressed in early endothelial cells during avian embryonic development. *Mech. Dev.* 42 : 33-48, 1993.

⁴ Eichmann A., Corbel C., Nataf V., Vaigot P., Breant C. and Le Douarin N.M. Ligand-dependent development of the endothelial and hemopoietic lineages from embryonic mesodermal cells expressing vascular endothelial growth factor receptor 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 : 5141-5146, 1997.

⁵ Neufeld G., Cohen T., Shraga N., Lange T., Kessler O. and Herzog Y. The neuropilins: multifunctional semaphorin and VEGF receptors that modulate axon guidance and angiogenesis. *Trends Cardiovasc. Med.* 12 : 13-19, 2002.

⁶ Moyon D., Pardanaud L., Yuan L., Breant C. and Eichmann A. Plasticity of endothelial cells during arterial-venous differentiation in the avian embryo. *Development* 128 : 3359-3370, 2001.

⁷ Moyon D., Pardanaud L., Yuan L., Breant C. and Eichmann A. Selective expression of angiopoietin 1 and 2 in mesenchymal cells surrounding veins and arteries of the avian embryo. *Mech. Dev.* 106 : 133-136, 2001.

⁸ Yuan L., Moyon D., Pardanaud L., Breant C., Karkkainen M.J., Alitalo K. and Eichmann A. Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin 2 mutant mice. *Development* 129 : 4797-806, 2002.

⁹ Le Noble F., Moyon D., Pardanaud L., Yuan L., Djonov V., Matthijsen R., Breant C., Fleury V. and Eichmann A. Flow regulates arterial-venous differentiation in the chick embryo yolk sac. *Development* 131 : 361-375, 2004.

¹⁰ Lu X., Le Noble F., Yuan L., Jiang Q., De Lafarge B., Sugiyama D., Breant C., Claes F., De Smet F., Thomas J.L., Autiero M., Carmeliet P., Tessier-Lavigne M. and Eichmann A. The netrin receptor UNC5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system. *Nature* 432 : 179-186, 2004.

Cinq publications majeures au cours des cinq dernières années

Le Bras B., Barallobre B., Homman-Ludiye J., Ny A., Wyns S., Tammela T., Haiko P., Karkkainen M.J., Yuan L., Muriel M-P., Chatzopoulou E., Bréant C., Zalc B., Peter Carmeliet, Alitalo K., Eichmann A., **Thomas J.L.** (2006) *VEGF-C is a trophic factor for neural progenitors in the vertebrate embryonic brain.* *Nature Neuroscience* 9, 340-348.

Eichmann, A., Makinen, T., Alitalo, K. (2005). *Neural guidance molecules regulate vascular remodeling and vessel navigation.* **Genes Dev.**19, 1013-1021.

Lu, X., LeNoble, F., Yuan, L., Jiang, Q., de Lafarge, B., Sugiyama, D., Bréant, C., Claes, F., De Smet, F., Thomas, J.L., Autiero, M., Carmeliet, P., Tessier-Lavigne, M., Eichmann, A. (2004). *The netrin receptor Unc5B mediates guidance events controlling morphogenesis of the vascular system.* **Nature** 432, 179-186.

Le Noble, F., Moyon, D., Pardanaud, L., Yuan, L., Djonov, V., Matthijsen, R., Bréant, C., Fleury, V., Eichmann, A. (2004). *Flow regulates arterial-venous differentiation in the chick embryo yolk sac.* **Development**,131, 361-375.

Yuan, L., Moyon, D., Pardanaud, L., Bréant, C., Karkkainen, M.J., Alitalo, K., Eichmann, A. (2002). *Abnormal lymphatic vessel development in neuropilin-2 mutant mice.* **Development** 129, 4797-4806.

Curriculum Vitae

Eric HONORÉ

Directeur de recherche au CNRS, UMR 6057,
Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Sophia Antipolis

44 ans, né le 08 mars 1961 à Cantin (Nord)

Titres universitaires

DEUG - Chimie, Biochimie et Physiologie (Lille, 1981)

Licence - Physiologie Animale (Lille, 1982)

Maîtrise - Biologie Animale et Physiologie Cellulaire (Lille, 1983)

DEA - Biologie Animale et Physiologie Cellulaire (Lille, 1984)

Mention Très Bien

Doctorat d'Université - Biologie Animale et Physiologie Cellulaire (Lille, 1986)

Mention Très Honorable et Félicitations du Jury

Habilitation à diriger des recherches (Lille, 1989)

Fonctions

1984-1986 : Allocataire de recherche MRT (Université de Lille I)

1985-1986 : Assistant de recherche (The University of Calgary, Canada)

1986-1987 : Assistant associé (Université de Lille I)

1987-1991 : Maître de conférences (Université de Lille I)

1991-1997 : CR1 CNRS (IPMC-CNRS, Sophia Antipolis)

1998-2006 : DR2 CNRS (IPMC-CNRS, Sophia Antipolis)

Laboratoires fréquentés

1984-1985 : Laboratoire de Pharmacologie Clinique, Faculté de Médecine de Lille - Directeur : Professeur Bernard Dupuis

1985-1986 : Physics Department, The University of Calgary - Canada - Directeur : Professeur Cyril Challice

1986-1988 : Institut de Biochimie Cellulaire et de Neurochimie, CNRS, Université de Bordeaux II - Directeur : Docteur Jean Mironneau

1988-1990 : Laboratoire de Physiologie Cellulaire, Université de Lille I - Directeur : Professeur Pierre Guilbault

1990-1995 ; 1996-2006 : Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, CNRS, Université de Nice Sophia Antipolis - Directeur : Professeur Michel Lazdunski

1995-1996 : The Rockefeller University - USA - Directeur : Professeur Ali Hemmati-Brivanlou

Séjours de longue durée à l'étranger

1985-1986 : **12 mois** Physics Department, The University of Calgary – Calgary, Alberta, Canada

1995-1996 : **20 mois** The Rockefeller University – New York, NY, USA

Jurys de thèse et HDR

- 8 thèses en qualité de Rapporteur
- 3 HDR en qualité de Rapporteur

Enseignement- Encadrement – Animation

Assistant associé de l'Université des Sciences et Techniques de Lille (1986-1987)

Maître de conférence de l'Université des Sciences et Techniques de Lille (1987-1991)

Cours de DEA : Lille I, Orsay, Bordeaux II, ENS Paris, Lyon, Nice-Sophia Antipolis

Cours OTAN : Spetze-Greece (1999) *Canaux ioniques et excitabilité cellulaire*

Encadrement scientifique et direction de DEA et de thèses (Total 12)

Organisation du colloque « canaux ioniques » Lalonde les Maures (1999-2000)

Chairman des "Gordon Research Conferences Mechano-transduction" (2007-2009)

Expertise

Fondations : Austrian research foundation, BBSRC, the Wellcome Trust, The Alberta Heritage Foundation, Vaincre la mucoviscidose, ACI, La ligue pour le cancer, INSERM.

Journaux: American Journal of Physiology, Biophysical Journal, British Journal of Pharmacology, Circulation Research, EMBO Journal, EMBO reports, European journal of Neurosciences, European journal of Physiology, FEBS letters, Journal of Biological Chemistry, Journal of cell Biology, Journal of General Physiology, Journal of membrane biology, Journal of Neurosciences, Journal of Physiology, Molecular Pharmacology, Nature neuroscience, Neuropharmacology, Neuroscience, Pflügers Archiv.

Chapitres de livres

1. Buckler K. and **Honoré E.** Molecular strategies for studying oxygen-sensitive potassium channels (2004) **Methods in Enzymology**. Edited by C. Sen and G. Semenza. **381**, 233-256.
2. Patel A.J. and **Honoré E.** 2P domain K⁺ channels and their role in chemoreception (2005) **Ion channels in the pulmonary vasculature**. Edited by J. Yuan.
3. Patel A.J. and **Honoré E.** Cardiac mechano-gated K⁺ channels (2005) **Cardiac mechano-electric feedback and arrhythmias, from pipette to patient**. Edited by P. Kohl, F. Sachs and M. Franz.

Revue

1. Patel A.J. and **Honoré E.** Molecular physiology of oxygen-sensitive K⁺ channels (2001) **Eur. Resp. J.** **18**, 221-227.
2. Patel A.J. and **Honoré E.** " Properties and modulation of mammalian 2P domain K⁺ channels (2001) **Trends in Neurosciences** **24**, 339-346.
3. Patel A.J., Lazdunski M. and **Honoré E.** Lipid and mechano-gated 2 P domain K⁺ channels (2001) **Curr. Opin. Cell. Biol.** **13**, 422-428.
4. Patel A.J. and **Honoré E.** Anesthetic-sensitive 2P domain K⁺ channels (2001) **Anesthesiology** **95**, 1013-1025.
5. Patel A.J. and **Honoré E.** The TREK 2P domain K⁺ channels (2002) **J. Physiol.** **539**, 647.
6. Patel A.J. and **Honoré E.** 2P domain K⁺ channels : novel pharmacological targets for volatile general anesthetics (2003) **Adv. Exp. Med. Biol.** **536**, 9-23.
7. Franks, N.P. and **Honoré E.** The TREK K_{2P} channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection (2004) **Trends in Pharmacological Sciences** **25**, 601-608.
8. Patel A.J. and **Honoré E.** Molecular Physiology of K_{2P} channels (2006) **Curr. Topics Membr. Sous presse**
9. Chemin J., Sachs F., Patel A., Delmas P., Lazdunski M. and **Honoré E.** Regulation of the mechano-gated K_{2P} channels by phospholipids (2006) **Curr. Topics Membr. Sous presse**
10. Giamarchi A., Padilla F., Crest M., **Honoré E.** and Delmas P. TRPP2 : Ca²⁺-permeable cation channel and more (2006) **J. Cell. Mol. Biol. Sous presse**
11. Bichet D., Delmas P, Patel A. and **Honoré E.** Physiopathology of vascular polycystins (2006) **Trends in Cardiovascular Medicine. Soumis**
12. Giamarchi A., Padilla F., Crest M., **Honoré E.** and Delmas P. The polycystins (2006) **EMBO Reports. Soumis**

Articles originaux

- 1.- Maingret F., Patel A.J., Lazdunski M. and **Honoré E.** The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K⁺ channel TASK-1 (2001) **EMBO J.** **20**, 47-54.

- 2.- Maingret F., **Honoré E.**, Lazdunski M. and Patel A.J. Molecular basis of the voltage-dependent gating of TREK-1, a mechano-sensitive K⁺ channel (2002) **Biochem. Biophys. Res. Comm.** **292**, 339-346.
- 3.- **Honoré E.**, Maingret F., Lazdunski M. and Patel A.J. An intracellular proton sensor commands lipid- and mechano-gating of the K⁺ channel TREK-1 (2002) **EMBO J.** **21**, 2968-2976.
- 4.- Lauritzen I., Zanzouri M., **Honoré E.**, Duprat F., Ehrenguber M.U., Lazdunski M. and Patel A.J. K⁺-dependent cerebellar granule neuron apoptosis. Role of TASK leak K⁺ channels (2003) **J. Biol. Chem.** **278**, 32068-32076.
- 5.- Chemin J., Patel A.J., Duprat F., Lazdunski M. and **Honoré E.** Lysophosphatidic acid-operated K⁺ channels (2005) **J. Biol. Chem.** **280**, 4415-4421.
- 6.- Chemin J., Patel A.J., Duprat F., Lazdunski M. and **Honoré E.** A Phospholipid sensor controls mechano-gating of the K⁺ channel TREK-1 (2005) **EMBO J** **24**, 44-53.
- 7.- Buckler K.J. and **Honoré E.** The lipid-activated K_{2P} channel TREK-1 is resistant to hypoxia : implication for ischemic neuroprotection (2005) **J. Physiol.** **562**, 213-222.
- 8.- Lauritzen, I., Chemin J., **Honoré E.**, Guy N, Lazdunski M. and Patel A. Cross-talk between the mechano-gated K_{2P} channel TREK-1 and the actin cytoskeleton (2005) **EMBO Reports** **6**, 642-654.
- 9.- **Honoré E.**, Patel A.J., Chemin J., Suchyna, T. and Sachs, F. Desensitization of mechano-gated K_{2P} channels (2006) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** Sous presse.
- 10.- Sachs F., Patel A.J. and **Honoré E.** Regulation of TREK-1 desensitization by PKA-mediated phosphorylation (2006) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** Soumis.

Curriculum Vitae

Bruno BONTEMPI

Chargé de recherche CNRS 1^{ère} classe, UMR 5106,
Laboratoire de Neurosciences Cognitives, Université Bordeaux I

Né le 17 Septembre 1966 à Creutzwald (Moselle)

Nationalité : Française

Situation de famille: Marié

Etudes et titres universitaires

1988 **Maîtrise de Physiologie Animale**, Université de Nancy 1

1989 **D.E.A. de Neurosciences et Pharmacologie**, Université de Bordeaux 1

1993 **Thèse de Doctorat** (Université de Bordeaux 1), spécialité Neurosciences et Pharmacologie.
« Modifications du métabolisme cérébral induites par les activités mnésiques chez la souris :
implications fonctionnelles dans les processus de consolidation et de restitution »

Activités de recherche

1993 - 1996 : Chercheur post-doctoral dans le département de Neurologie du Prof F.R. Sharp. VA Medical Center, San Francisco, Californie, USA. « Régions cérébrales et mécanismes responsables des effets addictifs de la morphine. Interactions avec les processus mnésiques ».

1996 - 1997 : Chercheur (Research Scientist) dans le département de Psychopharmacologie des Laboratoires SIBIA, La Jolla, Californie, USA. Directeur: Dr. K. Lloyd. « Etude des effets de différents agonistes des récepteurs nicotiques sur les performances mnésiques du rat et de la souris au cours du vieillissement ».

1998 : Chargé de Recherche CNRS (CR2). Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5106, Université de Bordeaux 1 (Directeur : Robert Jaffard). Thème de recherche : « Neurobiologie des systèmes de mémoire et de leurs interactions : approches par imagerie cérébrale chez la souris ».

2002 - 2003 : Chercheur (Senior Research Scientist) chez Arena Pharmaceuticals, San Diego, Californie (USA). Directeur : Dr. D. Chalmers. Evaluations des propriétés cognitives de nouveaux ligands des récepteurs orphelins couplés aux protéines G.

2003 - 2006 : Chargé de Recherche CNRS (CR1), Laboratoire de Neurosciences Cognitives, CNRS UMR 5106, Université de Bordeaux 1 (Directeur : Georges Di Scala). Responsable depuis 2005 d'une équipe de recherche sur le thème : « Processus mnésiques et dynamique des interactions hippocampo-corticales ». Travaux centrés sur l'étude de la dynamique de fonctionnement de l'interface hippocampo-corticale au cours du stockage et du rappel d'informations spatiales et non spatiales chez le rongeur (processus de consolidation et de reconsolidation mnésiques). Application au vieillissement normal et pathologique.

Bourses

1990 - 1991 : Contrat « Jeune chercheur » (12 mois), Direction des Recherches Etudes et Techniques (DRET).

1994 - 1995 : Bourse d'études post-doctorales (18 mois) de la Fondation FYSSEN (Paris).

2005 : Bourse d'études de courte durée (2 mois, short-term fellowship), Human Frontier Science Program.

Encadrement scientifique

- Direction d'une équipe en industrie pharmaceutique
- Responsable de stage (Masters 1^{ère} et 2^{ème} année)
- Direction de 3 thèses (en cours, dont 2 en co-direction)
- Encadrement de chercheurs post-doctoraux

Administration de la recherche

- Participation à des jurys de thèse
- Membre du comité de pilotage et du comité scientifique du GDR CNRS 2905 « Neurosciences de la Mémoire » (Responsable : Dr. Serge Laroche, CNRS UMR 8620).
- Co-organisateur d'une conférence sur le thème « Memories : Molecules and Circuits » en collaboration avec les Drs. Alcino Silva et Yves Christen de la Fondation Ipsen (Paris, 24 avril 2006).
- Rapporteur dans le cadre de programmes internationaux d'allocations de recherche
- Activité de consultant pour l'industrie pharmaceutique
- Reviewer régulier pour des revues internationales à comité de lecture (Science, Nature, Hippocampus, Neuroscience, Learning and Memory)

Valorisation

- Co-créateur d'une batterie de tests informatisés permettant l'évaluation des capacités cognitives chez l'homme.

Organisations professionnelles

- Membre de la Société Française des Neurosciences
- Membre de la Société Américaine des Neurosciences (« Society for Neuroscience »)

Processus mnésiques et dynamique des interactions hippocampo-corticales

Où, quand, et comment les traces mnésiques sont-elles gravées dans le cerveau? Quelles sont les structures cérébrales qui participent à l'organisation des souvenirs? Quelles sont les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables des changements de plasticité induits lors de l'encodage, du stockage et du rappel de ces souvenirs? Ces questions continuent de susciter de nombreux débats dans le domaine des Neurosciences Cognitives et constituent le centre d'intérêt principal de notre équipe de recherche. De nombreuses études cliniques et expérimentales menées chez l'animal ont permis de montrer que des lésions d'une région du lobe temporal médian, incluant l'hippocampe, entraînent une amnésie rétrograde graduelle qui affecte la mémoire des informations récentes mais épargne celle des informations plus anciennes. Cette forme d'amnésie constitue l'un des arguments majeurs en faveur de l'existence d'un processus graduel de consolidation, nécessaire à l'établissement d'une mémoire à long terme stabilisée. Par inférence, elle suggère que l'hippocampe n'aurait qu'un rôle temporaire dans le stockage à long terme des informations. Ces données ont conduit à l'adoption d'un modèle théorique qui différencie un processus de consolidation rapide d'un processus de consolidation très lent. Le processus rapide impliquerait la participation prépondérante de la formation hippocampique, qui mettrait en relation les informations qui ont été initialement enregistrées de façon distribuée et séparée dans le néocortex. La contribution de la formation hippocampique diminuerait ensuite progressivement, jusqu'à ce que le néocortex devienne à lui seul capable d'assurer la cohérence de la représentation interne initiale et permette le rappel des informations anciennes (Squire et Alvarez, 1995, *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 169-177). La validité de ce modèle restait toutefois largement débattue parce qu'exclusivement basée sur des approches lésionnelles, qui ne donnent aucune indication sur la contribution de l'hippocampe s'il avait été fonctionnel au moment du rappel.

Ces observations ont tout d'abord conduit notre équipe à adapter, chez la souris confrontée à des épreuves mnésiques, une approche autoradiographique d'imagerie cérébrale qui s'apparente aux techniques d'imagerie cérébrale utilisant chez l'homme la tomographie par émission de positons. Le cerveau étant restreint uniquement au glucose pour son métabolisme énergétique, l'utilisation d'un analogue radioactif, le (¹⁴C)2-désoxyglucose, nous a permis d'établir des cartographies complètes et dynamiques de l'activité fonctionnelle de l'ensemble du cerveau au cours du processus de consolidation mnésique. La réalisation de nos expériences chez l'animal offrait en outre l'avantage d'un contrôle prospectif rigoureux de la date de mémorisation des acquis, chose qu'il n'est possible de réaliser que de façon rétrospective, et donc de manière très imparfaite chez l'homme. En accord avec le modèle théorique de la consolidation mnésique, les résultats obtenus montraient pour la première fois, chez l'animal intact (non lésé), l'existence d'un désengagement de la formation hippocampique lors de la restitution d'informations spatiales anciennes associée à une participation accrue de certaines régions corticales (Bontempi et al., 1999, *Nature* 400, 671-675).

Plus récemment, à l'aide d'une approche immunohistochimique permettant d'évaluer au niveau cellulaire et non plus régional, les modifications de l'expression des gènes activité-dépendants Fos et Zif268, nous nous sommes intéressés aux régions cérébrales, en particulier corticales, qui participent au stockage et au rappel des souvenirs. Des souris ont été soumises à une épreuve de discrimination spatiale dans un labyrinthe à 5 bras, développé et validé au sein de l'équipe (Durkin et al., 2000, *Behav. Brain Res.* 116, 39-53). En passant de la récupération d'un acquis récent (délai de 1 jour) à un acquis plus ancien (délai de 30 jours), nous avons observé une augmentation de l'activité neuronale au sein de plusieurs régions corticales, comme les cortex préfrontal, cingulaire antérieur et retrosplénial. Ce recrutement cortical était accompagné d'une diminution de l'activité au sein de l'hippocampe, confirmant ainsi le rôle transitoire joué par cette structure cérébrale dans le stockage à long terme des informations. La validité fonctionnelle des changements d'activité neuronale au sein des réseaux hippocampo-corticaux observés au cours du processus de consolidation mnésique a par ailleurs été vérifiée à l'aide d'une approche invasive visant à inactiver de façon sélective et transitoire l'activité neuronale au sein des régions préalablement identifiées par imagerie cérébrale. L'inactivation temporaire de l'hippocampe ou du cortex cingulaire postérieur, qui est anatomiquement connecté à l'hippocampe, a conduit à une perturbation du rappel des informations spatiales récentes. Elle s'est par contre avérée sans effet sur le rappel des informations anciennes (délai de 30 jours), indiquant par conséquent que le rappel des informations récentes dépend de réseaux neuronaux hippocampo-corticaux. A l'inverse, l'inactivation des cortex préfrontal ou cingulaire antérieur a perturbé le rappel des informations anciennes sans affecter celui des informations récentes, indiquant que le rappel d'informations anciennes dépend de réseaux neuronaux strictement cortico-corticaux. Enfin, nous avons pu mettre en évidence que le stockage des souvenirs s'accompagne de la formation de nouvelles synapses au niveau des cortex préfrontal et cingulaire antérieur et d'une redistribution de l'activité neuronale au sein des différentes couches du cortex pariétal (Maviel et al., 2004, *Science* 305, 96-99).

Les bases moléculaires de la mémoire à long terme ont été abordées à l'aide de souris génétiquement modifiées, porteuses d'une délétion de la protéine kinase de type II Calcium Calmoduline dépendante (CaMKII), qui joue un rôle prépondérant dans les phénomènes de plasticité synaptique. Sur le plan comportemental, ces souris se sont avérées capables de rappeler des informations récemment acquises, mais totalement incapables de former de façon durable des souvenirs et de les rappeler. En combinant l'imagerie fonctionnelle des gènes Fos et Zif268 et l'inactivation transitoire spécifique de certaines régions corticales, nous avons identifié le cortex cingulaire antérieur comme jouant un rôle critique dans le stockage et le rappel d'informations associatives contextuelles. Nous avons constaté une augmentation de l'activité neuronale au sein du cortex cingulaire antérieur lors du rappel d'informations anciennes. Ce recrutement cortical était par contre absent chez les souris mutantes CaMKII présentant une mémoire des informations anciennes déficiente. Ces résultats démontrent l'implication prépondérante des aires corticales, en particulier le cortex cingulaire antérieur, dans le stockage et le rappel d'informations anciennes de nature associative. Ils soulignent en outre l'importance de la protéine CaMKII dans la maturation et l'élaboration des réseaux corticaux qui sous-tendent le stockage et le rappel d'informations anciennes (Frankland/Bontempi et al., 2004, *Science* 304, 881-883).

Pris dans leur ensemble, nos résultats indiquent par conséquent que la formation et le stockage des souvenirs au niveau cortical nécessitent un « dialogue » temporaire entre l'hippocampe et les aires corticales, et s'accompagnent d'une modification progressive de l'architecture des réseaux corticaux. A terme, cette réorganisation neuronale permet à des régions corticales spécifiques d'assurer de façon indépendante de l'hippocampe le rappel ainsi que l'utilisation d'informations anciennes. Ces travaux nous ont également amené à proposer un nouveau modèle concernant la dynamique de fonctionnement de l'interface hippocampo-corticale dans lequel les aires corticales (en particulier le cortex préfrontal) ne doivent pas être considérées comme de simples sites de stockage passif des souvenirs, mais comme des régions capables de moduler l'activité hippocampique en fonction des souvenirs déjà stockés. En d'autres termes, la modulation de l'activité hippocampique pourrait permettre d'éviter un traitement redondant des informations présentes (Frankland et Bontempi, 2005, *Nature Rev. Neurosci.* 6, 119-130).

En combinant des approches d'anatomie fonctionnelle, de pharmacologie et d'électrophysiologie, nos projets de recherche visent à éprouver la validité fonctionnelle de ce modèle et notamment à préciser la dynamique de fonctionnement de la boucle de rétroaction corticale au cours des processus de consolidation et de reconsolidation mnésique, et en fonction du type de mémoire et de la nature des informations à traiter. Les rôles des systèmes glutamatergiques et cholinergiques dans ces processus seront particulièrement étudiés. L'identification de régions corticales spécifiques impliquées dans le stockage des souvenirs ouvre par ailleurs des perspectives nouvelles pour l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires responsables des changements de plasticité synaptique au sein des réseaux neuronaux corticaux identifiés. A la lumière des résultats obtenus chez l'animal adulte, nous rechercherons, au cours du vieillissement normal (souris âgées) ou pathologique (maladie d'Alzheimer, modèle de souris transgéniques) des modifications dans la dynamique d'activation de l'interface hippocampo-corticale susceptibles d'expliquer les dysfonctionnements cognitifs classiquement observés chez ces animaux. Des études récentes conduites au sein du laboratoire indiquent que le comportement des animaux âgés est caractérisé par une réorganisation de leur fonctionnement cognitif. On observe en outre une modification de l'organisation hiérarchique de leurs systèmes de mémoire conduisant à une contribution accrue des systèmes procéduraux (rigides) au détriment des systèmes relationnels/déclaratifs plus flexibles. L'utilisation de nos techniques d'imagerie cérébrale (métabolisme et gènes précoces) couplées à l'utilisation de marqueurs de plasticité synaptique (synaptogenèse, neurogenèse) devrait nous permettre de révéler l'existence de réorganisations fonctionnelles chez l'animal âgé au cours de la formation et du rappel des souvenirs. Le développement de nouvelles drogues visant à traiter les dysfonctionnements cognitifs liés à l'âge, ou dans le cadre des maladies neurodégénératives et psychiatriques peut également être envisagé.

Principales publications

BONTEMPI, B., JAFFARD, R. & DESTRADE, C., Differential temporal evolution of post-training changes in regional brain glucose metabolism induced by repeated spatial discrimination training in mice: visualization of the memory consolidation process? *European Journal of Neuroscience*, 1996, 8, 2348-2360.

BONTEMPI, B. & SHARP, F.R., Systemic morphine-induced Fos protein in the rat striatum and nucleus accumbens is regulated by μ opioid receptors in the substantia nigra and ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience*, 1997, 17, 8596-8612.

BONTEMPI, B., LAURENT-DEMIR, C., DESTRADE, C. & JAFFARD, R. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, 1999, 400, 671-675.

BONTEMPI, B., WHELAN K.T., RISBROUGH, V., LLOYD, G.K. & MENZAGHI, F. Cognitive enhancing properties and tolerability of cholinergic agents in mice: a comparative study of nicotine, donepezil and SIB-1553A, a subtype-selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28, 1235-1246.

FRANKLAND*, P.W., **BONTEMPI***, B. TALTON, L.E., KACZMAREK, L. & SILVA, A.J. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*, 2004, 304, 881-883. *These authors contributed equally to this work.

MAVIEL, T., DURKIN, T.P., MENZAGHI, F. & **BONTEMPI, B.** Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science*, 2004, 305, 96-99.

FRANKLAND, P.W. & **BONTEMPI, B.** The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 2005, 6, 119-130.

FRANKLAND, P.W. & **BONTEMPI, B.** Fast track to the medial prefrontal cortex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 509-510.