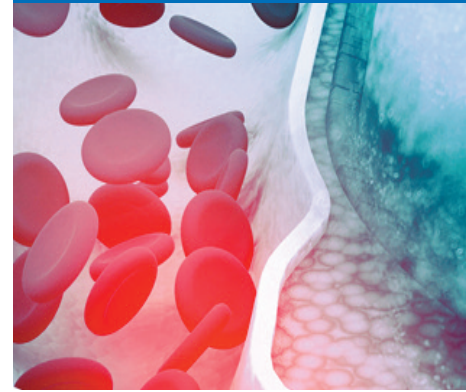




INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences



Exposés des lauréats des Prix Lefoulon Delalande et Charles-Léopold Mayer

Mardi 2 mai 2017 à 14h30

Académie des sciences - Institut de France
Grande salle des séances

- 14h30** **Ouverture**
Sébastien CANDEL, Président de l'Académie des sciences
Pascale COSSART, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
- 14h45** **Accidents vasculaires cérébraux et génétique : l'exemple des malformations vasculaires cérébrales dont les angiomes caverneux**
Elisabeth TOURNIER-LASSERVE, Professeur, Université Denis Diderot, hôpital Lariboisière et Inserm
- 15h05** **Questions**
- 15h15** ***Novel therapeutic strategies for hereditary Cerebral Cavernous Malformations***
Elisabetta DEJANA, *Principal investigator, Institute of Molecular Oncology of the Italian Foundation for Cancer Research*
- 15h35** **Questions**
- 15h45** **Diversité neuronale : régulation spatio-temporelle des cellules souches**
Claude DESPLAN, *Silver professor, Center for Developmental Genetics, New York University*
- 16h05** **Questions**
- 16h15** **Discussion générale et conclusion**

Les lauréates du Prix Lefoulon Delalande



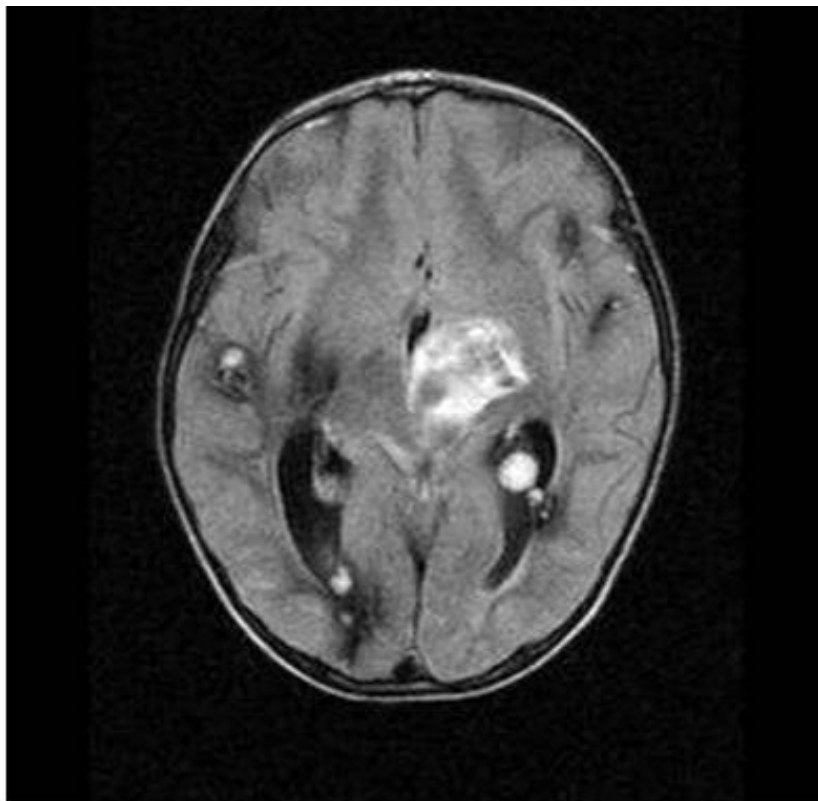
Elisabeth TOURNIER-LASSERVE

Professeur, Université Denis Diderot, hôpital Lariboisière et Inserm

Elisabeth Tournier-Lasserre est Professeur de génétique médicale à l'Université Denis Diderot et dirige le service hospitalier de génétique de l'hôpital Lariboisière et l'unité de recherche INSERM U1161, Génétique et physiopathologie des maladies cérébro-vasculaires. Son équipe a eu une contribution majeure dans la caractérisation clinique et moléculaire de plusieurs maladies cérébrovasculaires, dont les angiomes caverneux, et a obtenu récemment des modèles très pertinents de cette maladie chez la souris qui sont actuellement utilisés pour des essais thérapeutiques précliniques.

Accidents vasculaires cérébraux et génétique : l'exemple des malformations vasculaires cérébrales dont les angiomes caverneux

Les maladies cérébro-vasculaires sont une des principales causes de handicap et de mortalité précoce. Elles peuvent entraîner à tout âge de la vie des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques mais aussi une démence ou des crises d'épilepsie. La présence de cas familiaux suggérant un mode de transmission mendélien nous a conduits, par une approche combinant un phénotypage clinique très fin des patients et l'utilisation d'outils pangénomiques, à démembrer ce groupe très hétérogène de maladies, dont les angiomes caverneux cérébraux responsables d'hémorragies cérébrales qui feront l'objet de cette intervention. Notre équipe a identifié les 3 gènes CCM impliqués dans cette maladie, fournissant des pistes précieuses pour la compréhension de leurs mécanismes en particulier par l'établissement de modèles murins. Ces modèles nous ont permis d'établir le rôle des protéines CCM dans l'endothélium veineux et sont actuellement utilisés pour l'identification de composés thérapeutiques pharmacologiques.



IRM cérébrale d'un patient

Elisabetta DEJANA

Principal investigator, Institute of Molecular Oncology of the Italian Foundation for Cancer Research

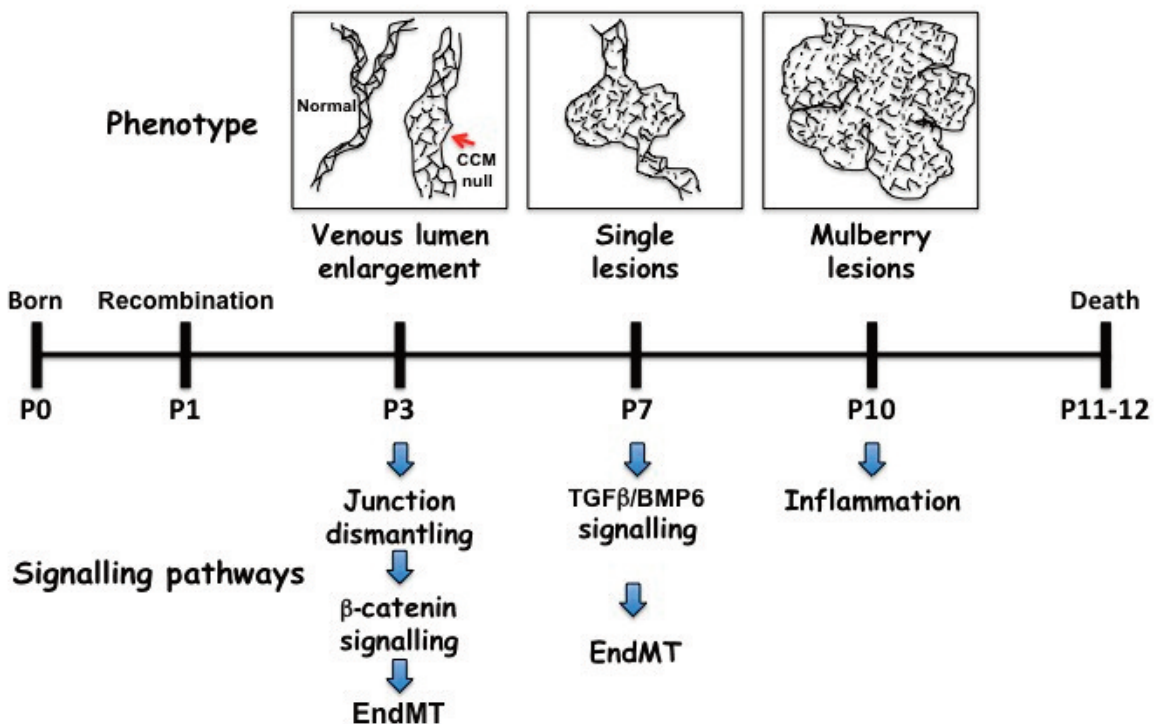
Elisabetta Dejana concentrated her research activity in the domain of Vascular Biology. She worked in Canada, Boston and Grenoble and, currently, at the campus of the Italian Foundation for Cancer Research in Milan. She made major contributions to our understanding of the architecture of endothelial cell-to-cell junctions and their role in the control of permeability, vascular homeostasis and angiogenesis. She is now engaged in the definition of therapeutics to prevent and reduce brain vascular malformations such as Cerebral Cavernous Malformations. She is the author of more of 350 research articles in international Journals and she won several international prizes including two Laureas Honoris Causa at Helsinki and Frankfurt Universities.



Novel therapeutic strategies for hereditary Cerebral Cavernous Malformations

Cerebral cavernous malformations (CCMs) are capillary-venous malformations, predominantly located in the brain, that cause epileptic seizures and cerebral haemorrhages. The familial form of CCM presents multiple lesions that increase in number and size during patients' life. Open skull surgery is currently applied to selected symptomatic lesions only and a pharmacological treatment is dearly needed. A prerequisite for the definition of a pharmacological intervention is the knowledge of the signaling pathways that induce the functional and morphological alteration of the vessels. By inactivating anyone of the three CCM genes we obtained mouse models that mimic the human disease. We found that the endothelium lining the cavernomas presents a mixed phenotype combining both endothelial and mesenchymal/stem cell features and markers, in a process called endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT). This switch in phenotype was mediated first by induction of canonical Wnt signaling followed by Klf4 and Smad activation induced by TGF beta and BMP activation of the cells. Through an in vitro screening assay on brain derived ECs we could select drugs able to revert EndMT induced by abrogation of anyone of the three CCM genes. This effect was accompanied by inhibition of cavernoma onset and progression in vivo. These studies open important opportunities in the pharmacological treatment of CCM.

Time course of progression of Cerebral Cavernous Malformation



Le lauréat du Prix Charles-Léopold Mayer



Claude DESPLAN

Silver professor, Center for Developmental Genetics, New York University

Ancien élève de l'ENS St. Cloud, Claude Desplan a reçu son PhD (1978) et DSc (1983) avec Dr. Moukhtar et Dr. Thomasset sur l'homéostasie du calcium. A l'Université de Californie, avec Pr. Pat O'Farrell, il a montré que le domaine homéotique était un domaine de liaison spécifique à l'ADN, études qu'il a poursuivies à la Rockefeller University et au Howard Hughes Medical Institute, analysant l'évolution de l'axe antéro-postérieur de l'embryon. Depuis 1999, il étudie le système visuel où des décisions stochastiques contribuent à la diversification des photorécepteurs. Il a montré que la spécification spatio-temporelle des cellules souches génère l'énorme diversité neuronale des lobes optiques.

Claude Desplan est un membre élu de l'American Association for the Advancement of Science, de l'EMBO et de la New York Academy of Sciences.

Diversité neuronale : régulation spatio-temporelle des cellules souches

Dans le système visuel de la drosophile, les lobes optiques reçoivent leur innervation des photorécepteurs spécialisés dans la détection du mouvement ou des couleurs. Ils contiennent 60.000 neurones et >80 types cellulaires, organisés en 800 colonnes correspondant aux 800 ommatidies de l'œil composé. Comment cette énorme variété de types cellulaires est-elle générée, et comment la retinotopie est-elle établie ? 800 cellules souches neuronales expriment de façon séquentielle des facteurs de transcription temporaux, produisant différents types de neurones dans chaque

fenêtre temporelle. Les neurones qui n'innervent qu'une seule colonne sont produits partout dans le neuroépithélium et ont une stoechiométrie de 1:1 avec les photorécepteurs. Je décrirai les mécanismes contrôlant les transitions d'un stade temporel des cellules souches au stade suivant.

Les neurones, moins nombreux (stoechiométrie de 1:10), qui innervent de multiples colonnes sont issus des mêmes cellules souches neuronales. Celles-ci produisent en effet des neurones différents lorsqu'elles proviennent de régions différentes.

Ceci montre que la genèse de 80 types cellulaires requiert l'intégration d'informations temporelles et spatiales qui préservent la retinotopie et permettent d'ajuster la stoechiométrie des différents neurones.

