



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Hugues de Thé

Élu membre de l'Académie des sciences le 15 mars 2011 dans la section *Biologie humaine et sciences médicales*.

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Formation et carrière

Né en 1959 à Marseille (13). Docteur en Médecine (Université Paris V, 1989), docteur ès Sciences (Université Paris VI, 1990). Chargé, puis directeur de recherche à l'Inserm (1991, 1993)

Professeur des Universités, Médecin des Hôpitaux (1995).

Directeur d'une unité de recherche « Pathologie et Virologie Moléculaires » Inserm/CNRS/Université Paris Diderot 1995-2018.

Professeur au Collège de France depuis 2014.

Œuvre scientifique

Hugues de Thé travaille sur les relations entre transcription des gènes, architecture du noyau et le développement des cancers. Après la découverte d'un récepteur à l'acide rétinoïque et du premier élément de réponse à cette hormone lors de sa thèse dans le laboratoire de Pierre Tiollais à l'Institut Pasteur, il a apporté une contribution clef à la caractérisation de PML/RARA, le gène à l'origine de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP).

Il s'est alors entièrement consacré à la compréhension de l'action de la protéine synthétisée par ce gène, montrant que PML/RARA exerce des effets dominant-négatifs aussi bien sur la régulation de la transcription (bloquant la différenciation) que sur l'organisation des corps nucléaires PML (contribuant à la prolifération).

Il a ensuite montré que les deux médicaments actifs dans la LAP, l'arsenic et l'acide rétinoïque, induisent tous deux la dégradation de la protéine PML/RARA, l'arsenic ciblant directement sa partie PML et l'acide rétinoïque sa partie RARA. Utilisant des modèles animaux de cette leucémie, il a pu démontrer que l'induction de la dégradation de PML/RARA par l'acide rétinoïque ou l'arsenic est bien à l'origine de leurs bénéfices cliniques et que la combinaison de ces deux agents guérit définitivement la maladie par un mécanisme impliquant la reformation des corps PML et l'activation du suppresseur de tumeur P53. Des essais cliniques directement inspirés de ses travaux ont conduit à la guérison définitive de la quasi-totalité des patients, faisant de la LAP le premier exemple d'une leucémie guérie par des traitements ciblés.

Partant du modèle de la LAP, il a également apporté des éclairages originaux sur des problématiques fondamentales de biologie cellulaire, comme l'assemblage et le rôle des corps nucléaires PML, ou de biochimie, comme le couplage sumoylation/ ubiquitination/ dégradation des protéines.



Fonctions et distinctions

Membre de l'EMBO (2004), de l'Institut Universitaire de France (2007-2014), de l'*European Academy of Cancer Science* (2010). Conseiller du directeur de l'INSERM (1997-2001), Membre, puis Président du conseil scientifique de l'ARC (1999-2005) et de la Fondation Bettencourt Schueller (2010-). Directeur d'un laboratoire international associé INSERM/CNRS à l'Hôpital RuiJin (Shanghai) et à l'Université américaine de Beyrouth. Professeur associé à l'université *JiaoTong* (2005). Senior Grant ERC (2011 et 2018).

Prix

- 1992 - Prix Yvelines (LNCC)
- 1992 - Prix Lamarca (Fondation pour la recherche médicale)
- 1996 - Prix R. Mandé (Académie Nationale de Médecine)
- 1999 - Prix Rosen (Fondation pour la recherche Médicale)
- 2002 - Prix Etancelin (Académie des sciences)
- 2004 - Mergier-Bourdeix (Académie des Sciences)
- 2004 - Prix Paris (Ligue Nationale contre le Cancer)
- 2004 - Prix Gallet-Breton (Académie Nationale de Médecine)
- 2010 - Prix Griffuel, ARC
- 2010 - Prix Claude Bernard, Ville de Paris
- 2011 - Prix de la coopération Scientifique et technique de la République Populaire de Chine
- 2014 - Prix Duquesne (Ligue contre le Cancer)
- 2015 - Prix Jose Carrera (European Hematology Association)
- 2016 - Prix Ernest Beutler (American Hematology Association)
- 2018 - Prix Sjöberg (Académie royale des sciences de Suède)

Principales publications

de Thé, H., A. Marchio, P. Tiollais, and A. Dejean (1987) A novel steroid thyroid hormone receptor-related gene inappropriately expressed in human hepatocellular carcinoma. **Nature** 330,667-70.

de Thé, H., A. Marchio, P. Tiollais, and A. Dejean (1989) Differential expression and ligand regulation of the retinoic acid receptor alpha and beta genes. **EMBO J** 8,429-33

de Thé, H., M.M. Vivanco-Ruiz, P. Tiollais, H. Stunnenberg, and A. Dejean (1990) Identification of a retinoic acid responsive element in the retinoic acid receptor beta gene. **Nature** 343,177-80.

Chomienne, C., P. Ballerini, M. Balitrand, M. Huang, I. Krawice, S. Castaigne, P. Fenaux, P. Tiollais, A. Dejean, L. Degos, and H. de Thé (1990) The retinoic acid receptor is rearranged in retinoic acid sensitive promyelocytic leukemias. **Leukemia** 4,802-807.



de Thé, H., Chomienne, C., Lanotte, M., Degos, L. and Dejean, A. (1990). The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. **Nature** 347, 558-561.

de Thé, H., Lavau, C., Marchio, A., Chomienne, C., Degos, L. and Dejean A. (1991) The PML-RARA fusion mRNA generated by the t(15,17) translocation in acute promyelocytic leukaemia encodes an altered retinoic acid receptor. **Cell**, 66,675-684.

Warrell, R., de Thé, H., Wang Z. and Degos L. (1993) Acute promyelocytic leukemia: recent advances in biology and treatment. **N. Engl. J. Med.** 329, 177-189.

Koken M, Puvion-Dutilleul F, Viron A, Stuurman N, Szosteki C, Chomienne C, Degos L, Puvion E, de Thé H. (1994) The t(15,17) translocation alters the structure of a nuclear body in a RA-reversible fashion **EMBO J** 13, 1073-1083.

Zhu, J., Koken, M., Quignon, F., Chelbi-Alix, M., Degos, L., Wang, Z.Y., Chen, Z., de Thé, H. (1997) Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies, implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. **PNAS** 94, 3978-3983.

Lallemand, V. Guillemin, M.C., Janin, A., Daniel, M.T., Degos, L., Kogan, S., Bishop, M. and de Thé, H. (1999) Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. **J. Exp. Med.** 189, 1043-1052.

Zhu, J. Gianni, M, Honore, N., Kopf, E., Chelbi-Alix, M., Koken, M., Quignon, F., Rochette-Egly, C., de Thé, H., (1999) Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of RARA and oncogenic RARA fusion proteins **PNAS** 96, 14807-14812.

Lallemand, V., Zhu, J., Puvion, F., Koken, M., Honoré, N., Doubeikovski, A., Duprez, E., Pandolfi, P.P., Puvion, E., Freemont, P., de Thé, H. (2001) Role of PML sumolation in nuclear body formation, 11S proteasome recruitment and As₂O₃-induced PML or PML/RAR α degradation. **J. Exp. Med.** 193, 1361-1371.

Zhu, J., Z. Chen, V. Lallemand-Breitenbach, and H. de Thé (2002). How acute promyelocytic leukaemia revived arsenic. **Nature Reviews Cancer** 2:705-713

Zhu, J., Zhou, J., Peres, L., Riaucoux, F., Honoré, N., Kogan, S. H. de Thé (2005) A sumolation site is essential for PML/RARA transformation **Cancer Cell** 7 : 143-154.

Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Kogan S, Chen Z, de Thé H. (2005) How patients have benefited from mouse APL models. **Nature Reviews Cancer.** 5:821-7.

Zhu, R. Nasr, L. Peres, F. Riaucoux, N. Honoré, C. Berthier, D. Kamashev, J. Zhou, D. Vitoux, C. Lavau, H. de Thé (2007) RXR is an essential component of the oncogenic PML/RARA complex in vivo **Cancer Cell** 12, 23,35.

Lallemand-Breitenbach V., Jeanne M., Benhenda S. and H. de Thé (2008) Arsenic degrades PML or PML-RAR α through a SUMO-triggered RNF4/ubiquitin-mediated pathway **Nature Cell Biology** 10:547-555

R. Nasr, L., M.C. Guillemin, O. Ferhi, H. Soihili, L. Peres, F., C. Berthier, P. Rousselot, V. Lallemand, B. Gourmel, D. Vitoux, P.P. Pandolfi, C. Rochette-Egly, J. Zhu, H. de Thé (2008) APL leukemia initiating cell eradication through cooperative RA- and arsenic-triggered PML/RARA degradation **Nature Medicine** 14:1333-1342.



Jeanne, M., Lallemand-Breitenbach, V., Ferhi, O., Koken, M., Le Bras, M., Duffort, S., Peres, L., Berthier, C., Soilihi, H., Raught, B., and de Thé, H. (2010). PML/RARA oxidation and arsenic-binding initiate the anti-leukemia response of As₂O₃. **Cancer Cell** 18(1): 88-98.

Zhang, X. W., X. J. Yan, Z. R. Zhou, F. F. Yang, Z. Y. Wu, H. B. Sun, W. X. Liang, A. X. Song, V. Lallemand-Breitenbach, M. Jeanne, Q. Y. Zhang, H. Y. Yang, Q. H. Huang, G. B. Zhou, J. H. Tong, Y. Zhang, J. H. Wu, H. Y. Hu, H. de The, S. J. Chen and Z. Chen (2010). "Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RAR α oncoprotein by directly binding PML." **Science** 328, 240-243.

de Thé H., Chen, Z. (2010) APL: novel insights into the mechanisms of cure **Nature Reviews Cancer** 10, 775-83.

Ablain, J., Leiva, M., Peres, L., Fonsart, J., Anthony, E., and de The, H. (2013). Uncoupling RARA transcriptional activation and degradation clarifies the bases for APL response to therapies. **J Exp Med** 210, 647-653.

Ablain, J., Rice, K., Soilihi, H., de Reynies, A., Minucci, S., and de The, H. (2014). Activation of a promyelocytic leukemia-tumor protein 53 axis underlies acute promyelocytic leukemia cure. **Nature Medicine** 20, 167-74.

Lehmann-Che, J., C. Bally and H. de The (2014). Therapy resistance in APL. **N. Engl. J. Med.** 371, 1170-2

Niwa-Kawakita M, Ferhi O, Soilihi H, Le Bras M, Lallemand-Breitenbach V, de The H. (2017) PML is a ROS sensor activating p53 upon oxidative stress. **J Exp Med** 214, 3197-3206.

de The H, Pandolfi PP, Chen Z. (2017) Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure. **Cancer Cell** 32, 552-560.

de The H. (2018) Differentiation therapy revisited. **Nature Review Cancer** 2,117-127.

Décembre 2018