

Jean Rossier

Docteur en Médecine, Docteur ès Sciences.

Membre Associé Etranger de l'Académie des Sciences.

Professeur et Chef de Service, Département de Biologie

Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (ESPCI)

Laboratoire de Neurobiologie, CNRS UMR 7637

Adresse postale : ESPCI, 10, rue Vauquelin, 75005 Paris 5, France.

TEL: 33 1 40 79 47 58 Mob : 33 6 76 81 88 89

e-mail: jean.rossier@espci.fr

Site Web : <http://www.rossier.fr/> Site en Français

<http://www.bio.espci.fr/spip.php?article60> Site en Anglais

Diplômes et Distinctions Honorifiques

Docteur en Médecine (M.D., Bruxelles, 1969)

Docteur ès Sciences (Ph.D., Paris, 1975)

NIH Fogarty International Fellow (USA 1975)

Grand Prix Claude Bernard de la Ville de Paris (Paris, 2006)

Member of the European Academy of Sciences (Bruxelles 2002)

Activités Scientifiques

Transmission Synaptique: Interneurones du Néocortex et Contrôle de la Perfusion Cérébro-Vasculaire du Cortex Cérébral, Neuropharmacologie des Récepteurs des Acides Aminés Excitateurs (1987-2000), Biosynthèse de l'Acétylcholine (Diplôme de Thèse d'Etat 1970-1977), Peptides Opioides(1977-1987), Récepteurs GABA_A, Benzodiazepines et β -carbolines (1981-1992).

Chimie des Protéines : Polyglutamylolation et Polyglycylation des Tubulines, Spectrométrie de Masse, Microséquençage, Protéome (1982-2008).

Méthodes Analytiques: RT-PCR sur cellule unique après patch clamp, Biopuces à ADN, microfluidics (1997-2008).

Découvertes de Jean Rossier

Découverte de plusieurs peptides opioïdes, des mécanismes de leur synthèse, de leur rôle et de leur localisation dans des systèmes neuronaux distincts.

Les bêta-carbolines, agonistes inverses des récepteurs Benzodiazepine-GABA, augmentent les performances d'animaux dans des tests d'apprentissage et de mémoire. Cette observation est à la base du développement par plusieurs groupes pharmaceutiques de molécules promnésiques testées dans le traitement des déficits cognitifs des maladies neurodégénératives et dans les déficiences intellectuelles d'origine génétique.

Découverte de deux nouvelles modifications post-traductionnelles des tubulines: la polyglutamylolation et la polyglycylation.

Invention de la technique de RT-PCR après patch-clamp sur cellule unique: une méthode qui permet d'étudier la diversité cellulaire en mariant les méthodes de biologie moléculaire avec l'électrophysiologie.

Découverte de nouvelles classes d'interneurones néocorticaux contrôlant l'activité des réseaux neuronaux et la perfusion vasculaire cérébrale.

Biographie brève de Jean Rossier

Jean Rossier, MD, PhD est Professeur et Chef de Service du département de biologie qu'il a créé en 1994 à l'ESPCI à la demande de l'ancien directeur, Pierre Gilles de Gennes Prix Nobel de Physique 1991. L'ESPCI est une grande école d'ingénieur physicien et chimiste située au centre du quartier latin. Pierre et Marie Curie y ont découvert la radioactivité.

Jean Rossier est un neurobiologiste qui a fait plusieurs découvertes importantes en Neuropharmacologie, la discipline qui étudie les médicaments sur le système nerveux. Travaillant sur les neuropeptides aux USA avec le prix Nobel d'origine Française Roger Guillemin (prix 1977) et Floyd Bloom (ancien éditeur en chef de la revue Science) il a découvert plusieurs peptides opioïdes, ces morphines produites par notre propre cerveau, importants non seulement dans la perception de la douleur et son contrôle mais aussi dans beaucoup des mécanismes cérébraux associés au plaisir et aux récompenses. De retour en France en 1980, il découvre en travaillant sur le récepteur GABA_A, responsable de l'inhibition cérébrale que des molécules qui se fixent à ce récepteur favorisent les performances dans des tâches d'apprentissage et de mémoire. Ces travaux ont attiré l'attention de plusieurs firmes pharmaceutiques qui ont développés plusieurs molécules connues sous le nom d'agonistes inverses dans le but d'en faire des médicaments promnésiques. Son travail le plus connu en science est l'invention d'une nouvelle technique d'analyse des neurones : la « RT-PCR » sur cellule unique après « patch-clamp ». Cette technique qui marie d'une manière inattendue la biologie moléculaire avec la physiologie a permis de faire plusieurs découvertes originales. Il a été possible de décrypter la composition moléculaire de plusieurs récepteurs de médicaments situés sur les contacts synaptiques entre différents neurones. Avec les membres de son laboratoire, il utilise la RT-PCR sur cellule unique pour étudier le rôle des interneurons dans l'organisation du cortex cérébral. Son laboratoire vient de faire une découverte fondamentale en montrant que plusieurs classes d'interneurones différents contrôlaient la circulation sanguine locale dans le cortex. Ces découvertes sont importantes car la perfusion cérébrale diminuée dans plusieurs affections neurodégénératives pourrait être corrigée en intervenant sur ces interneurons.

Carrière Scientifique

- 1967-69: Interne, Cancérologie, Institut Bordet, Bruxelles (Professeur M. Van Ryment)
- 1971-75: Chercheur, Laboratoire de Jacques Monod au Collège de France, Paris, (Professeurs Ph. Benda & J. Glowinski)
- 1975-76: Visiting Assistant Professor, Department of Biochemistry and Pharmacology, Tufts Medical School, Boston, (Professor H. Mautner)
- 1976-78: Visiting Scientist, Salk Institute, La Jolla, California (Doctors Floyd Bloom & Roger Guillemin)
- 1979-80: Visiting Scientist, Roche Institute, Nutley, New Jersey, (Doctor Sidney Udenfriend)
- 1980-94: Directeur de Recherche INSERM, Laboratoire de Physiologie Nerveuse du CNRS, Gif-sur-Yvette, France, (Professeur R. Naquet)
- 1987-2004 Directeur de Recherche de Classe Exceptionnelle à l'INSERM
- 1991-1994 : Membre CSS N°6 INSERM Neurosciences

- 1993-1997: Chargé de Mission, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, membre des conseils d'administration de l'Agence du Médicament, de la Fondation Fyssen et de la Fondation pour la Recherche sur l'Epilepsie, Commissaire du gouvernement dans plusieurs GIS, Membre du Comité Economique du Médicament.
- 1994- : Professeur de Biologie, Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris (ESPCI, directeur Pierre Gilles de Gennes).
- 1995-1999 : Membre du Council of Scientists Human Frontier Science Program (HFSP)
- 1995- : Directeur de l'UMR CNRS-ESPCI 7637 «Neurobiologie et Diversité Cellulaire».
- 2001- 2008: Fondateur et Membre du Conseil Scientifique d'Human Proteome Organisation (HUPO).
- 2001- 2005: Membre du Conseil Scientifique « Functional Genomics » European Science Foundation (ESF) Strasbourg.
- 2002- : Membre Associé Etranger de l'Académie des Sciences (Section de Biologie Humaine et Sciences Médicales).
- 2002-2006: Créateur de GENESCORE, start-up biotechnologique « puces à ADN », 6 employés au 1 janvier 2006.
- 2003- 2010: Membre du Conseil Scientifique de Gaz de France.
- 2003- 2007: Membre CSS N°7 INSERM Technologies Médicales
- 2004- 2009: Membre du Conseil Scientifique d'Adebiotech (Société Française de Chimie Industrielle)
- 2006-2007: Président du Comité Scientifique « Nanobiotechnologie pour la Défense » auprès du Conseil Scientifique de la Défense, Ministère de la Défense.
- 2007- : Membre du Comité Scientifique d'orientation de l'Observatoire des micro et nanotechnologies OMNT du CEA et du CNRS

Présentation de Jean Rossier

Jean Rossier, Docteur en Médecine et Docteur ès sciences est né le 18 juin 1944 à Bruxelles. Il est Professeur et Chef de Service du département de biologie qu'il a créé en 1994 à l'Ecole Supérieure de Physique et de Chimie de la Ville de Paris (ESPCI) à la demande de l'ancien directeur, Pierre Gilles de Gennes Prix Nobel de Physique 1991. Ce dernier lui avait demandé en 1994 de créer un enseignement et un centre de recherche en biologie dans son école qui ne formait alors que des physiciens et des chimistes. L'expérience a été très concluante car suite à son enseignement plus de vingt pour cent des ingénieurs formés se destinent aujourd'hui à des carrières de recherche en biologie.

Toute sa carrière de chercheur a été consacrée à la chimie de la transmission synaptique. Son travail de thèse au Collège de France avec Jacques Glowinski portait sur l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine. Aujourd'hui 35 ans après, ces travaux font encore autorité et sont toujours cités.

Jean Rossier a travaillé 5 ans de 1975 à 1980 aux Etats-Unis dans plusieurs laboratoires. Au Salk Institute avec Roger Guillemin, prix Nobel 1977, et Floyd Bloom, ancien éditeur en chef de la revue Science, il a découvert plusieurs peptides opioïdes, ces morphines endogènes produites par notre propre cerveau, Ces endorphines sont importantes non seulement dans la perception de la douleur et son contrôle mais aussi dans beaucoup des mécanismes cérébraux associés au plaisir et aux récompenses. Avec Sydney Udenfriend (1918 – 1999) au Roche Institute for Molecular Biology de Nutley près de New York, il a montré qu'il existait trois familles de peptides opioïdes formés par des précurseurs différents.

Tous ses travaux sur les endorphines ont eu une importance considérable en neuropsychopharmacologie. Jean Rossier a publié plus d'une dizaine d'articles scientifiques dans ce domaine dans des revues très prestigieuses, Nature, Science et PNAS dont plusieurs ont été cités plus de 500 fois. Le premier article décrivant la synthèse et la libération simultanée de l'ACTH avec la bêta-endorphine a été cité près de 1500 fois.

Au début des années 80, les travaux de Jean Rossier ont révélé l'importance de la transmission neuropeptidergique non seulement en neuroendocrinologie et dans l'hypothalamus mais aussi dans le cortex cérébral. Aujourd'hui plus de 35 ans après ses premiers travaux sur les neuropeptides, Jean Rossier vient de montrer leur importance dans le contrôle de la circulation sanguine cérébrale. Sa recherche actuelle est précisément centrée sur cette question.

A son retour des Etats-Unis en 1980, Jean Rossier crée un laboratoire de neuropharmacologie au CNRS de Gif-sur-Yvette. Avec Robert Naquet (1923-2005), spécialiste de l'étude de l'épilepsie, il oriente ses travaux sur les récepteurs du GABA, le neuromédiateur de l'inhibition. Il découvre que des molécules, les beta-carbolines qui se fixent à ce récepteur favorisent les performances dans des tâches d'apprentissage et de mémoire. Ces travaux ont attiré l'attention des firmes pharmaceutiques qui ont développés plusieurs molécules connues sous le nom d'agonistes inverses dans le but d'en faire des médicaments promnésiques dans les maladies neurodégénératives et dans les déficiences intellectuelles d'origine génétique.

En 1990, le groupe de Jean Rossier réalise le mariage, complètement inattendu, de l'électrophysiologie avec la biochimie en associant le "patch-clamp" et la "RT-PCR". Après la caractérisation électrophysiologique d'une cellule par "patch-clamp", le cytoplasme de cette cellule est aspiré dans la pipette de "patch" et la nature des ARN messagers exprimés sera déterminée après amplification par PCR (Polymerase Chain Reaction). En 1990, tous les biologistes moléculaires pensaient que cette méthode n'était pas applicable à une seule cellule. En 1991, Jean Rossier a montré que c'était possible et cette méthode est maintenant utilisée universellement.

Avec cette nouvelle méthode tout à fait originale, Jean Rossier a d'abord décrypté la composition moléculaire de plusieurs récepteurs, Glutamatergiques, Gabaergiques, Nicotinerigiques et Sérotoninerigiques des neurones du cortex cérébral. Il a ainsi pu montrer que la perméabilité ionique au calcium des récepteurs ionotropiques du glutamate était contrôlée par certaines sous-unités membranaires.

Depuis quinze ans, il a développé des modifications de la RT-PCR sur cellule unique pour étudier la diversité des interneurons du cortex cérébral. Il a retrouvé dans ces neurones plusieurs des neuropeptides étudiés au début de sa carrière scientifique. En analysant le rôle des interneurons dans l'organisation du cortex cérébral, il vient de faire une découverte

fondamentale en montrant que plusieurs classes d'interneurones différents contrôlaient la circulation sanguine locale dans le cortex. Cette observation jette maintenant les bases physiologiques du mécanisme neuronal responsable de l'augmentation locale de la perfusion cérébrale lors d'épreuve d'activation cérébrale. Toute l'imagerie RMN fonctionnelle (fMRI) utilisée en neuropsychologie humaine est basée sur les changements de perfusion sanguine locale induits par les épreuves d'activation cérébrale. Les découvertes récentes de Jean Rossier sur le contrôle local des vaisseaux éclairent d'un jour nouveau cette imagerie fonctionnelle par RMN. Ces découvertes sont également importantes en physiopathologie car la perfusion cérébrale est diminuée dans plusieurs affections neurodégénératives. Cette hypoperfusion pourrait être corrigée en intervenant sur les interneurones.

Jean Rossier est également reconnu pour ses travaux de chimie des protéines. Grâce au développement exemplaire de la spectrométrie de masse dans son laboratoire, il a découvert deux nouvelles modifications post-traductionnelles des protéines, la polyglutamylation et la polyglycylation. La polyglutamylation est l'addition non-ribosomale de résidus glutamates sur les tubulines. La majorité des tubulines du cerveau présente cette modification. La polyglycylation est une addition de résidus glycines sur les tubulines des cils et des flagelles. L'importance physiopathologique de ces modifications post-traductionnelles fait maintenant l'objet de nombreuses études en biologie cellulaire et en cancérologie dans des laboratoires du monde entier.

Les travaux de Jean Rossier ont fait l'objet de plus de 300 publications scientifiques abondamment citées (plus de 16200 citations dans le Web of Science). C'est un excellent conférencier qui a été invité dans le monde entier. Depuis 2005, il a donné plus de 50 conférences et séminaires. Le développement industriel l'intéresse et il a déposé 5 brevets. Il a également créé une entreprise innovante sur les puces à ADN avec sa collaboratrice Marie-Claude Potier.

Une constance dans l'œuvre de Jean Rossier a été sa passion communicative de la science qu'il a transmise en formant des centaines de jeunes chercheurs. Il a encadré près de quarante thèses. Il a reçu plus d'une cinquantaine de visiteurs étrangers dont plusieurs occupent maintenant des postes à haute responsabilité dans la recherche académique ou pharmaceutique. Ainsi une de ses étudiantes post-doctorales, est maintenant vice présidente pour la recherche de Merck après avoir participé à la découverte d'un antiasthmatique, le Singulair, un « blockbuster » au chiffre d'affaire de 4 milliards de dollars par an.

Son impact sur les jeunes étudiants est bien illustré par cette lettre récente (Août 2010) d'un de ses anciens étudiants, le professeur Carlos Cepeda qui travaille maintenant à l'Université de Californie à Los Angeles (UCLA).

... When I contemplate the scientific achievements and trajectory of Jean, I see a shining star who raised above most scientists of his generation. The breath and impact of his multiple discoveries are enormous and only reflect the extent of his knowledge and fields of expertise. From biochemistry to electrophysiology and neuropharmacology, from genetics to proteomics, scientists like me feel belittled by the presence of this modern Da Vinci.

I met Jean at the Laboratoire de Physiologie Nerveuse in Gif-sur-Yvette, France, where he arrived after a very successful stage at the Salk Institute. I can say without hesitation that I learned from Jean all the neuropharmacology I know. Having collaborated with him on a project designed to find the endogenous ligand for benzodiazepine receptors

was a revelation for me. With his patience, charm, and contagious enthusiasm, he imbued in my nascent career a love and passion for discovery. I'll never forget that day in 1980 when we injected a photosensitive baboon with a small dose of ethyl- β -Carboline and were able to induce an epileptic seizure with intermittent flashes from a distance of 6 m instead of the normal 25-30 cm. Thanks to Jean I was able to publish my first article as lead author, on the proconvulsant effects of the β -Carbolines in 1981. This paper has been cited profusely. But what marked me more during those memorable times was the friendship and advice that Jean offered me. He showed me that scientists have to be humble but also they have to aim high. Thanks to Jean I learned to have high aspirations and for this I will be forever grateful.

I went to Paris 20 years later, in 2001, when Jean was already Director of the Neurobiology Department at the Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la Ville de Paris, and I was an established investigator at the University of California in Los Angeles. I had heard that Jean and his team had succeeded in identifying the neurochemical signature of cortical neurons using patch clamp recordings and single-cell RT-PCR. When I asked if I could go to his lab and learn this sophisticated technique, Jean did not hesitate to invite me to Paris and support me for a few months. After learning this technique I was able to apply it to our studies of abnormal cells recorded in tissue slices from epileptic children with cortical dysplasia and publish a number of seminal papers.

My friendship with Jean continues unabated and we meet often at international meetings. I can say that even though he is now at the pinnacle of his career, he is still the same person filled with modesty, wisdom, good humor and enthusiasm that I met 30 years ago in France. His love for science and discovery continue to this day and I hope for many more. He continues to be an example to follow... Signé Carlos Cepeda

Mentorship of Jean Rossier

In 1994, at the request of Pierre Gilles de Gennes (Nobel laureate 1991) former director of *Ecole Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles* (ESPCI) Jean Rossier built up from scratch a Biology department at this very prestigious school for Physicists and Chemists. This school is located in the hub of French science in Paris. Former professors are the Curies, Pierre and Marie and their children Irène and Frédéric Joliot-Curie, Paul Langevin, Georges Charpak and Pierre Gilles de Gennes. Professor Rossier has now educated towards research in biology over 1000 undergraduate students and almost 100 students (10 % of the trained students) of the School are now getting a PhD in a field related to biology. In the last 10 years, Jean Rossier trained personally 14 PhD students and all of them obtained interesting positions in academy or industry. He established also a large laboratory of Neuroscience along with proteomic and genomic facilities with over 50 scientists, students and technicians. Fifteen of the former members are now head of research laboratory in academy. One of his former trainees, Kathleen Metters is vice president for basic research at Merck USA and had an important share in the development of the Blockbuster drug Singulair (\$ 4billions/year) for asthma treatment.

PhD obtained under Rossier's supervision (37) and their present affiliation

Angulo M. Université Paris Descartes, **Artola A.** Université de Clermont Ferrand, **Bénichou S.** Université René Descartes Paris 5, **Beaurepaire E.**, Ecole Polytechnique Palaiseau, **Bochet P.** Institut Pasteur Paris, **Bontoux N.** Agilent Technologies Paris, **Cauli B.** Université Pierre et Marie Curie Paris 6, **Chiapetta G.** CEA Gif sur Yvette, **Christophe E.** INSERM, Paris, **Cossec J.** Albert Einstein College of Medicine, NY, **Curutchet P.** Lycée de Versailles, **Debarbieux F.** Université de la Méditerranée, Marseille, **Dutriaux A.** Université Paris

Diderot, **Ferezou I.** ESPCI Paris, **Golfier G.** consultant in bioinformatics, **Graison E.** Université de Lausanne, **Hesse AM.** CEA Grenoble, **Karagiannis A.** Université Pierre et Marie Curie Paris 6, **Laffaire J.** Ligue Nationale Contre le Cancer Paris, **Lambolez B.** Université Pierre et Marie Curie Paris 6, **Le Goff L.** Université de la Méditerranée, Marseille, **Leterrier C.** Université d'Aix-Marseille, **Ndiaye S.** ESPCI Paris, **Mary J.** Université Paris Diderot, **Moreaux L.** Caltech, **Orivel J.** Université de Toulouse, **Patey G.** CNRS Montpellier, **Pflieger D.** Université d'Evry, **Potier MC.** Université Pierre et Marie Curie Paris 6, **Prado de Carvalho L.** Université de Strasbourg, **Redeker V.** CNRS Gif sur Yvette, **Robillot C.** Queensland Manufactured Water Authority Australia, **Rusconi F.** Muséum National d'Histoire Naturelle Paris, **Simon A.** ESPCI Paris, **Tricoire L.** Université Pierre et Marie Curie Paris 6, **Venault P.** Université Pierre et Marie Curie Paris 6, **Vinh J.** ESPCI Paris.

Former visiting foreign scientists (15).

Among the previous associates and visiting scientists, several are head of prominent laboratories : Dr **Philip Beart**, Florey Neuroscience Institute, Melbourne Australia, Dr **Antonio Camargo** University of Sao Paulo (Brazil), Dr **Lila Castellanos**, University of La Havana, Cuba, Dr **Anthony Frankfurter** from University of Virginia, Dr **Shaul Hestrin** from Stanford University, Dr **Edith Hamel** from Mc Gill, , Dr **Thomas Knoepfel** from RIKEN, Dr **Randy Lewis** from University of Wyoming, Dr **Hannah Monyer** from University of Heidelberg , Dr **Miguel Nicolelis** from DUKE, Dr **Seiji Ozawa**, Gunma University, Maebashi, Japan, Dr **William K Stell** from Calgary, Dr **James Surmeier** from Northwestern University, Dr **Mary-Lou Vallano**, University of Rochester, NY, Dr **Stefano Vicini** from Georgetown University, Dr **Karen Waldron** from Université de Montréal.

Foreign Post-Docs and their present affiliation (23)

Dr **Afia Ali**, School of Pharmacy, London, Dr **Chloë Brown**, RJWpartners Cambridge UK, Dr **Carlos Cepeda**, UCLA, USA, Dr **Elisa Hill**, Florey Neuroscience Institute, Melbourne Australia, Dr **Claus Futterer**, Jacobs University Bremen, Germany, Dr **Marianne Geoffroy**, psychiatric practice, Copenhagen, Dr **Fleming F Johansen**, University of Copenhagen, Dr **Dane Liston** Signum Biosciences Monmouth Junction, NJ, Dr **Mary Mc Caffrey**, University of Galway Ireland, Dr **Kathleen Metters** vice president for basic research at Merck (USA), Dr **Randal Moldrich**, University of Queensland, St Lucia, Australia, Dr **Anina Moritz**, Université Paris Diderot, Dr **Eugene Nalivaiko**, University of Newcastle, Australia, Dr **Anthony Pickering**, University of Bristol UK, Dr **James Porter** at Ponce University in Porto Rico, Dr **Diego Ruano** University of Sevilla Spain, Dr **Massimo Scanziani** vice-chair of Neuroscience at UCSD, Dr **Gabriele Seethaler**, professional photographer, Radstadt, Austria, Dr **Tania Smirnova**, Sanofi-Aventis, Paris, Dr **Odaly Toffoletto**, Unidade de Farmacocinética Biocrom, São Paulo, Brasil, Dr **Keisuke Tsuzuki**, Gunma University, Maebashi, Japan, Dr **William Turnell**, Medivas San Diego, Dr **Oswaldo Vindrola**, Universidad Autonoma de Puebla, Mexico,

Present and Past Staff Scientists and their present affiliation (24)

Dr **François Amblard** at Institut Curie, Dr **Etienne Audinat** Université René Descartes Paris 5, Dr **Bernard Calvino**, ESPCI, Dr **Olivier Casula**, CEA Gif sur Yvette, Dr **Serge Charpak** Université René Descartes Paris 5, Dr **Luce Dauphinot**, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Dr **Pascale Dupuis-Williams**, Université d'Evry, Dr **Laurence Ettwiller**, EMBL, Heidelberg, Dr **Patrick Froussard**, Institut Pasteur Paris, Dr **Thierry Gallopin**, ESPCI, Dr **Christine Icart-Liepkalns**, Université de Paris-Sud, Dr **Corinne Lasmézas**, Scripps Institute Florida, Dr **Zsolt Lenkei**, ESPCI, Dr **Pascal Madaule**, deceased, Dr **Paolo Marcelo**,

Université d'Amiens, Dr **Jérôme Mertz**, Boston University, Dr **Martin Oheim** Université René Descartes Paris 5, Dr **Sophie Pezet**, ESPCI, Dr **Thomas Preat**, ESPCI, Dr **Armelle Rancillac**, ESPCI, Dr **Luc Talini**, QuattroCento, Paris, Dr **Alan Urban**, ESPCI, Dr **Yann Verdier**, ESPCI, Dr **Tania Vitalis**, ESPCI.

French Post-Docs and their present affiliation (12)

Dr **Yves Audigier**, Université de Toulouse, Dr **Marc Biard**, Université René Descartes Paris 5, Dr **Etienne Chabrier**, director of research at IPSEN-Beaufour (France), Dr **Pierre Costelle**, pharmacist Paris, Dr **Anny Cupo**, Université de Nice, Dr **Patrice Ducoroy**, Université de Dijon, Dr **Angélique Galvani**, Université de Paris-Sud, Dr **Jean-Christophe Galas**, Ecole Normale Supérieure Paris, Dr **Jean-Edouard Garin** CNRS-Pierre Fabre Toulouse, Dr **Pierre Giraud**, Université d'Aix-Marseille, Dr **Alice Guyon**, Université de Nice, Dr **Ronald Melki**, CNRS Gif sur Yvette, Dr **Vincent Studer** at Université de Bordeaux

Foreign Undergraduates (4)

Ms **Annick Aubin-Pouliot**, MD, PhD Program UCSF, Dr **Charles Glatt**, Assistant Professor of Psychiatry Weill Cornell Medical College, Dr **Alex Papanastassiou**, Neurosurgery Resident at Brigham and Women's Hospital, Boston, Dr **Marta Zlatic**, Trinity College Cambridge and Janelia farm HHMI

French Undergraduates (4)

Dr **Olivier Courjean**, Université de Bordeaux, Dr **Aude Espigat**, Université de Paris-Sud, Dr **Jean-Michel Gaullier**, Novartis, Oslo, Dr **Agathe Urvoas**, Université de Paris-Sud.

Publications scientifiques

Plus de 300 publications dont 9 dans Nature, 7 dans Science. Bibliométrie 16200 citations, H facteur = 64.

Références de 26 publications sélectionnées

Rossier, J., French, E.D., Rivier, C., Ling, N., Guillemin, R. & Bloom, F.E. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature* 270, 618-620, **1977**. cited 578.

Guillemin, R., Vargo, T., **Rossier, J.**, Minick, S., Ling, N., Rivier, C. & Bloom, F. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 197, 1367-1369, **1977**. cited 1447.

Rossier, J., Battenberg, E.L.F., Pittman, Q., Bayon, A., Koda, L., Miller, R.J., Guillemin, R. & Bloom, F.E. Hypothalamic enkephalin neurones may regulate the neurohypophysis. *Nature* 277, 653-655, **1979**. cited 278.

Rossier, J., Audigier, Y., Ling, N., Cros, J. & Udenfriend, S. Met-enkephalin-Arg⁶-Phe⁷, present in high amounts in brain of rat, cattle and man, is an opioid agonist. *Nature* 288, 88-90, **1980**. cited 160.

Liston, D., Patey, G., **Rossier, J.**, Verbanck, P. & Vanderhaeghen, J.-J. Processing of Proenkephalin is tissue-specific. *Science* 225, 734-737, **1984**. cited 126.

- Venault, P., Chapouthier, G., Prado de Carvalho, L., Simiand, J., Morre, M., Dodd, R.H. & **Rossier, J.** Benzodiazepine impairs and beta-carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 321, 864-866, **1986**. cited 385.
- Seidah, N.G., Hendy, G.N., Hamelin, J., Daquin J., Lazure C., Metters, K.M., **Rossier, J.** & Chrétien, M. Chromogranin A can act as a reversible processing enzyme inhibitor. Evidence from the inhibition of the 12-O-acylserine protease-1 cleavage of proenkephalin and ACTH at pairs of basic-amino-acids *FEBS Lett.* 211, 144-150, **1987**. cited 87.
- Eddé, B., **Rossier, J.**, Le Caer, J.-P., Desbruyères, E., Gros, F. & Denoulet, P. Posttranslational Glutamylolation of Alpha-Tubulin. *Science* 247, 83-85, **1990**. cited 273.
- Lambolez, B., Audinat, E., Bochet, P., Crépel, F. & **Rossier, J.** AMPA Receptor subunits expressed by single Purkinje cells. *Neuron*, 9, 247-258, **1992**. cited 356.
- Bochet, P., Audinat, E., Lambolez, B., Crépel, F., **Rossier, J.**, Iino, M., Tsuzuki, K & Ozawa, S. Subunit composition at the single-cell level explains functional properties of a glutamate-gated channel. *Neuron* 12, 383-388, **1994**. cited 256
- Lambolez, B., Ropert, N., Perrais, D., **Rossier, J.** & Hestrin, S. Correlation between kinetics and RNA splicing of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors in neocortical neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 93, 1797-1802, **1996**. cited 101
- Cauli, B., Audinat, E., Lambolez, B., Angulo, M.C., Ropert, N., Tsuzuki, K., Hestrin, S. and **Rossier, J.** Molecular and physiological diversity of cortical nonpyramidal cells. *J. Neurosci.* 17, 3894-3906, **1997**. cited 300.
- Lasmézas, C.I., Deslys, J.P., Robain, O., Jaegly, A., Beringue, V., Peyrin, J.M., Fournier, J.G., Hauw, J.J., **Rossier, J.** & Dormont D. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science* 275, 402-405, **1997**. cited 351
- Porter, J., Cauli, B., Staiger, J.F., Lambolez, B., **Rossier J.** & Audinat, E. Selective excitation of subtypes of neocortical interneurons by nicotinic receptors. *J. Neurosci.* 19, 5228-5235, **1999**. cited 101.
- Gallopín, T., Fort, P., Eggermann, E., Cauli, B., Luppi, P.H., **Rossier, J.**, Audinat, E., Mühlethaler, M. & Serafin, M. Identification of sleep-promoting neurons *in vitro*. *Nature*, 404, 992-995, **2000**. Cited 164.
- Cauli, B., Porter, J., Tsuzuki, K., Lambolez, B., **Rossier J.**, Quenet, B. & Audinat, E. Classification of fusiform neocortical interneurons based on unsupervised clusterings. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 97, 6144-6149, **2000**. Cited 122.
- Pflieger, D., Le Caer, J.P., Lemaire, C., Bernard, B.A., Dujardin, G. & **Rossier, J.** Systematic identification of mitochondrial proteins by LC-MS/MS. *Anal. Chem.*, 74, 2400-2406, **2002**. Cited 50.
- Ferezou, I., Cauli, B., Hill, E.L., **Rossier, J.**, Hamel, E. & Lambolez, B. 5-HT₃ receptors mediate serotonergic fast synaptic excitation of neocortical vasoactive intestinal peptide/cholecystokinin interneurons. *J. Neurosci.*, 17, 7389-7397, **2002**. Cited 54.

Cauli B, Tong XK, Rancillac A, Serluca N, Lambolez B, **Rossier J**, Hamel E. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling. *J. Neurosci.*, 41, 8940-9, **2004**. Cited 101.

Leterrier C, Bonnard D, Carrel D, **Rossier J**, Lenkei Z. Constitutive endocytic cycle of the CB1 cannabinoid receptor. *J. Biol. Chem.*, 279, 36013-21, **2004**. Cited 76.

Leterrier C, Lainé J, Darmon M, Boudin H, **Rossier J**, Lenkei Z. Constitutive activation drives compartment-selective endocytosis and axonal targeting of CB1 cannabinoid receptors *J. Neurosci*, 26, 3141–3153, **2006**. Cited 55.

Rancillac A, **Rossier J**, Guille M, Tong XK, Geoffroy H, Amatore C, Arbault S, Hamel E, Cauli B. Glutamatergic Control of Microvascular Tone by Distinct GABA Neurons in the Cerebellum. *J Neurosci.*, 26, 6997-7006, **2006**. Cited 32.

Tricoire L, Tsuzuki K, Courjean O, Gibelin N, Bourout G, **Rossier J**, Lambolez B. Calcium dependence of aequorin bioluminescence dissected by random mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103, 9500-5, **2006**. Cited 8

Karagiannis A, Gallopin T, Dávid C, Battaglia D, Geoffroy H, **Rossier J**, Hillman EM, Staiger JF, Cauli B. Classification of NPY-expressing neocortical interneurons. *J Neurosci*. 29:3642-3659, **2009**. cited 15.

Vucurovic K, Gallopin T, Ferezou I, Rancillac A, Chameau P, van Hooft J, Geoffroy H, Monyer H, **Rossier J**, Vitalis T (2010). Serotonin 3A receptor subtype as an early and protracted marker of cortical interneuron subpopulations. *Cerebral Cortex*, 20, 2333-2347, **2010**. Cited 3.

Akemann W, Mutoh H, Perron A, **Rossier J** & Knoepfel T Imaging brain electric signals with genetically targeted voltage-sensitive fluorescent proteins. *Nature Methods*, 7, 643 – 649, **2010**. Cited 5.

Livre

Pflieger D, **Rossier J**. Editors of **Organelle proteomics**. 27 chapters, 78 contributors, pp 425, Vol 432 of *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, **2008**. More than 300 copies sold.

Brevets

PCT/FR2004/001236 Microfluidic devices. Inventors: Viovy JL, Futterer C, Minc, ND, **Rossier J**, Codarbox JH.

PCT/FR2003/000464 Novel method for production of DNA biochips and application thereof. Inventors :Nassoy P, Potier MC, Talini ML, Gibelin N, **Rossier J**.

PCT/FR2002/002492 Mutated photoproteins and their uses. Inventors : Lambolez B, Gibelin N, Bourout G, Tricoire L, Courjean O, Tsuzuki K, **Rossier J**.

PCT/FR1992/000480 Aza-6-indole-derived compounds as benzodiazepine receptor ligands and drugs containing the same. Inventors : Dodd RH, Potier P, Doisy X, **Rossier J**, Prado de Carvalho L.

PCT/FR1991/9101595 Beta.-Carboline-derived compounds, lamchart benzodiazepine-receptor ligands, having an inverse agonist and antagonist effect on benzodiazepines, and

drugs containing them. Inventors : Dodd RH, Potier P, **Rossier J**, Doray G, Dubois L, Prado de Carvalho L.

Conférences données à l'étranger depuis 2005 (plus de 50)

Since 2005, invitation in the US and Canada at Allen Institute, Brandeis, Brown, Columbia, Cornell (Ithaca and NY), Georgetown University, Harvard, HHMI Janelia farm, MGH, MIT, Mc Gill, Université de Montréal, NIH, Northwestern, NYU, Salk, Scripps, Stanford, UCLA, UCSD, UCSF, Washington state; in the UK at universities of Bristol, Cambridge, Edinburgh, Manchester, Oxford, University College London; in Germany at Max Planck Institutes of Berlin, Heidelberg, Frankfurt, Goettingen and Munchen; in Japan at RIKEN BSI; in Switzerland at EPFL and universities of Lausanne, Genève and Fribourg ; in Hungary at Szeged, in Sweden at Karolinska Institute in Stockholm.

Conferences at international congresses: Ascona Computation in Cortical Circuit (CH), Cajal Conferences (Barcelona), Cold Spring Harbor Laboratories (CSHL), EMBO Conference, European Science Foundation (ESF), Gordon Conferences (GRC), Human Proteome Organisation (HUPO), International Society for Neurochemistry (ISN), Lorentz conference Leiden (NL), MicroScale Bioseparations Boston, Society for Neurosciences (SFN) meeting San Diego, Wallenberg Conferences (Stockholm), Wellcome-CHSL Hinxton.

International Advanced Courses. International Summer School for Neuroscience, Natal Brazil July 2 to August 28 2008.

Leader discussant at Gordon Research Conference on brain metabolism Proctor Academy NH august 22-27, 2010.

Organisateur de plusieurs Conférences Internationales

Organizer and Chair of the First Meeting of the Human Proteome Organization (HUPO) 1000 participants. Versailles 21-24 November 2002.

Councillor Programme Committee European Science Foundation (ESF) meeting on Functional Genomics and Diseases, Praha, 14-17 May 2003.

Councillor Programme Committee 18th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN) Buenos Aires 27-31 August 2001.

Organizer and Chair 2nd HUPO Human Proteome Brain Project, Paris 23-24 April 2004.

Prix Internationaux

NIH Fogarty International Fellow (1975), Prix Malakof on Stress (1982), Lauréat of Académie des Sciences 1983 and 1990, Grand Prix Claude Bernard de la Ville de Paris (2006), Member of Académie des Sciences (France, 2002), Member of European Academy (Bruxelles, 2002).

Comités Editoriaux

Frontiers in Neurosciences, Journal of Neuroscience Research, Progress in Neurobiology, International Journal for Developmental Neuroscience, Biofutur.

Affiliation à des Sociétés Savantes

Académie des Sciences (Paris), American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics (ASPET), Cajal Club, Collegium International Neuro-Psycho-Pharmacologicum (CINP), European Academy of Science (EAS), Euroscience, Human Proteome Organization (HUPO), International Brain Research Organisation (IBRO), International Society for Neurochemistry (ISN), Société de Circulation et Métabolisme du Cerveau (SCMC), Société Française de Biologie Cellulaire (SFBC), Société Française des Neurosciences (SN), Société de Neuroendocrinologie Expérimentale (SNE), Society for Neuroscience (SFN).

Projet de recherche 2011-2015

Le contrôle neuronal local de la circulation cérébrale : Une étude combinant l'optogénétique et l'imagerie ultrasonore à haute résolution.

Depuis plus d'un siècle nous savons que l'augmentation de l'activité cérébrale locale s'accompagne d'une augmentation du flux sanguin cérébral. Ce phénomène s'appelle couplage neurovasculaire ou encore hyperémie fonctionnelle. Ces variations de perfusion sanguine constituent un signal indirect du fonctionnement neuronal, ce qui permet grâce aux techniques d'Imagerie cérébrale par Résonance Magnétique (IRMf) de réaliser des images fonctionnelles de l'activation neuronale. Plusieurs neuro-pathologies, telles que la maladie d'Alzheimer, la migraine ou encore les accidents vasculaires cérébraux, sont associées à des altérations de la perfusion cérébrovasculaire. Il est donc important de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de cette régulation.

Depuis de nombreuses années, le laboratoire s'est attaché à caractériser les interneurons du cortex en associant anatomie, électrophysiologie et biologie moléculaire. Il a depuis plusieurs années une réputation mondiale pour ses travaux multidisciplinaires. Son expertise dans l'étude du couplage neurovasculaire est reconnue. Le laboratoire a particulièrement étudié le rôle de différentes sous population d'interneurones dans ce contrôle. Plusieurs des interneurons corticaux expriment des peptides vasoactifs qui seraient importants dans la régulation locale du tonus vasculaire. Cette hypothèse doit encore être démontrée. Pour cette démonstration, nous utiliserons de nouveaux outils déjà opérationnels dans notre laboratoire : il s'agit de l'optogénétique et de son couplage avec une toute nouvelle méthode d'imagerie ultrasonore rapide.

L'optogénétique permettra de stimuler ou d'inhiber des populations neuronales spécifiques. Pour ce faire, nous utilisons des lignées de souris transgéniques exprimant la Cre recombinase dans un seul type d'interneurones. Des injections locales de vecteurs viraux permettent l'expression de contrôleurs photoactivables dans les interneurons ciblés. Ces contrôleurs transforment des signaux optiques en signaux physiologiques et permettent de contrôler l'activité neuronale d'une population choisie. Les contrôleurs photoactivables sont la channelrhodopsine (ChETA) pour l'activation et l'archeorhodopsine (Arch) pour l'inhibition. Nous avons déjà montré *ex vivo*, que chez des souris VIP-Cre, la stimulation lumineuse de ChETA induit une vasodilatation dans des tranches corticales vraisemblablement due à la libération de VIP, un neuropeptide vasodilatateur..

In vivo, les variations de flux sanguin seront imagées par une nouvelle méthode d'imagerie ultrasonore rapide développée très récemment à l'Institut Langevin de l'ESPCI par Mathias Fink et Mickael Tanter. Cette méthode permet sur une souris anesthésiée de visualiser après amincissement du crâne les artères perforantes du cortex ainsi que la vascularisation des zones plus profondes. Des expériences préliminaires montrent déjà que des stimulations somato-sensorielles provoquent des augmentations de la perfusion dans les territoires cérébraux correspondants. Grâce à cette nouvelle méthode d'imagerie qui permet de dissocier les veines des artères avec une résolution inégalée, nous proposons d'étudier le rôle des interneurons dans le couplage neurovasculaire.

Ce travail sur le rôle des sous-classes d'interneurones comme contrôleurs des flux sanguins locaux pourrait renforcer l'hypothèse qu'il existe au sein du système nerveux central tout un système de contrôle de la vascularisation cérébrale. Ce système est encore bien mal connu et nous désirons le caractériser. Ce travail aurait des répercussions en physiopathologie car le couplage neurovasculaire est altéré dans les pathologies neurodégénératives.