

Biologie et génétique du développement

M. Spyros ARTAVANIS-TSAKONAS, professeur

COURS : LA GÉNÉTIQUE ET LA SIGNALISATION CELLULAIRE

Cours présentés les jeudis 24, 31 mars et 7 avril 2011, de 14 à 16 heures.

SÉMINAIRE 1 : *THE INTESTINE : A CELL SIGNALLING PARADIGM*

Ce séminaire s'est tenu sous la forme d'un colloque organisé en collaboration avec le Dr. Silvia Fre (Inserm/Institut Curie - Paris), le vendredi 25 mars 2011, de 14 à 18 heures.

Ce colloque avait pour objet de donner des informations générales sur l'intestin en tant que système modèle à des non spécialistes. Les six scientifiques de renommée internationale qui ont participé à ce colloque ont couvert dans leurs interventions de nombreux aspects de la biologie utilisant ce système modèle. Leurs présentations ont abordé largement et de manière très diversifiée cette thématique depuis la recherche sur les cellules souches de la souris et de la drosophile à la biologie des tumeurs, de la microbiologie cellulaire à l'instabilité génétique en cancérologie.

Programme :

- Philippe Jay (Institut de génomique fonctionnelle, Montpellier) : *Dcl1+cells of the Intestinal Epithelium: quiescent Stem Cells or a new Type of differentiated Cell ?*
- Agnès Bernet (Centre Léon Bérard, Lyon) : *The dependence Receptors. Conditional Tumor Suppressors in the intestine.*
- Marc Lecuit (Institut Pasteur/Inserm Paris) : *Listeria breaching of the intestinal Epithelium.*
- Allison Bardin (Institut Curie/CNRS, Paris) : *The Fruit Fly as a Model System to investigate Intestine Biology.*

- Jérôme Galon (Centre de Recherche des Cordeliers, Paris) : *Immune Reaction : A novel Paradim for Colorectal Cancer.*
- Alex Duval (Hôpital Saint-Antoine, Paris) : *Microsatellite Instability and Cancer : the very rich World of the poor Relation of colorectal Tumours*
Spyros Artavanis-Tsakonas : remarques conclusives

SÉMINAIRE 2 : *MECHANISMS OF BRAIN DEVELOPMENT :*
A CELL SIGNALLING PARADIGM

Séminaire organisé en collaboration avec le Prof. Angeliki Louvi (université de Yale, États-Unis), sous la forme d'un colloque, le vendredi 1^{er} avril 2011 de 14 à 18 heures.

Programme :

- Marion Wassef (Institut de Biologie – École normale supérieure, Paris) : *Introduction.*
- Alessandra Pierani (Institut Jacques Monod, Paris) : *Migrating « Signaling » Cells and Patterning of the Cerebral Cortex.*
- Sonia Garel (Institut de Biologie, École normale supérieure, Paris) : *Building Talamocortical Projections : Roles of Migrating Guidepost Neurons.*
- Sylvie Schneider-Maunoury (Université Pierre & Marie Curie, Paris) : *Primary Cilia in Mouse Brain Morphogenesis.*
- Christine Métin (Institut du Fer à Moulin, Paris) : *A new function for the Centrosome in Neuronal Migration.*

SÉMINAIRE À L'ÉTRANGER : *CELL FATE ACQUISITION IN DEVELOPMENT*

Trois cours à l'université d'Athènes (Grèce) en mai 2011.

La construction d'un organisme, à l'origine une simple cellule, pour devenir une structure multicellulaire à trois dimensions avec une forme et une taille caractéristiques résulte d'une action coordonnée de gènes, déterminante sur le développement de cellules individuelles. Un jeu d'interactions complexes conduit au destin cellulaire et par conséquent affecte profondément la prolifération cellulaire, la migration, la différenciation et l'apoptose

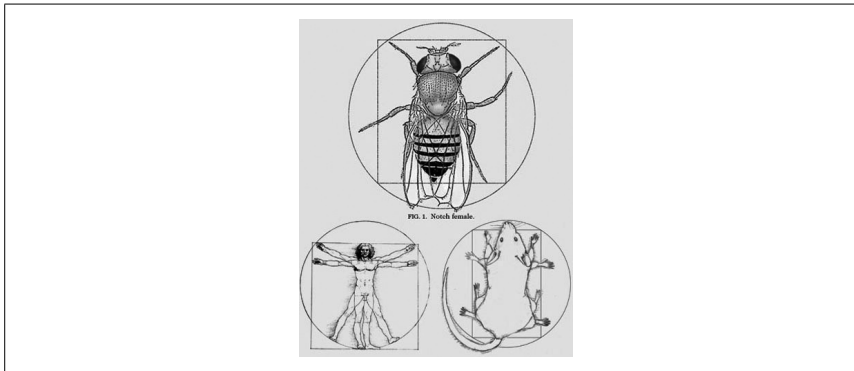
ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE CONDUITE DANS LE LABORATOIRE :
SIGNALISATION NOTCH, PROLIFÉRATION ET ONCOGÈNESE

Chef d'équipe : S. Artavanis-Tsakonas, au sein de l'unité IC/CNRS UMR 3215/INSERM U 934, « Génétique et biologie du développement », à l'Institut Curie (Paris).

Après avoir contribué à la création de cette unité et en avoir assuré la direction, le professeur Artavanis-Tsakonas maintient une activité scientifique au sein d'un petit groupe dédiée à l'étude du signal Notch chez la souris.

La signalisation Notch définit un mécanisme d'interaction cellulaire conservé au cours de l'évolution, qui contrôle largement l'acquisition du destin cellulaire chez les métazoaires et, par conséquent, affecte profondément la différenciation, l'apoptose et la prolifération cellulaires.

Les systèmes modèles utilisés dans cette recherche sont principalement la souris et la mouche (*Drosophila melanogaster*).



Notch, cible des traitements anti-cancéreux

Chez l'homme, les anomalies de la signalisation Notch sont liées à un grand nombre de maladies et leur implication dans l'oncogenèse est de plus en plus claire ; ainsi, Notch est devenu une cible potentielle importante pour les traitements anti-cancéreux.

Intéactions du signal Notch avec d'autres éléments cellulaires

Notre groupe a mis en place des modèles animaux qui représentent des modèles expérimentaux uniques. Ces modèles permettent à présent d'aborder de façon systématique des questions fondamentales concernant l'intégration des signaux Notch au niveau cellulaire.

Un des objectifs du laboratoire est d'obtenir des informations sur la façon dont les signaux Notch intègrent leur action avec d'autres gènes afin d'influencer, provoquer ou soutenir l'oncogenèse.

Nous avons récemment établi l'importance de la voie de signalisation Notch dans la tumorigenèse mammaire et intestinale (voir figures 1 et 2). Nous essayons de comprendre comment Notch contrôle le maintien de cellules souches et la tumorigenèse dans la glande mammaire et l'intestin.

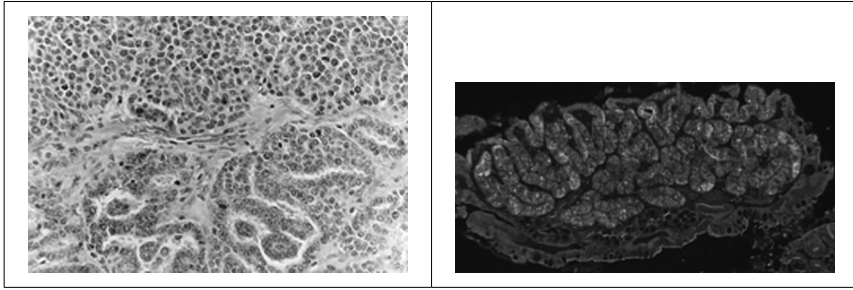


Figure 1 : L'hyperplasie induite par Notch dans la glande mammaire de la souris provoque à haute fréquence une accumulation de mutations et entraîne une progression tumorale.

Figure 2 : La prolifération du marqueur Ki67, en rouge, montre un adénome intestinal se développant dans le colon d'une souris dans laquelle les voies de signalisation *Notch* and *Wnt* ont été activées.

Notre équipe travaille en collaboration étroite avec le laboratoire du Prof. Daniel Louvard à l'Institut Curie (IC/CNRS UMR 144) et, en particulier avec les Drs. Sylvie Robine et Silvia Fre.

Des informations complémentaires peuvent être obtenues en consultant le site Web :

<http://ugbdd.curie.fr/en/article/00201-notch-signalling-proliferation-and-oncogenesis>

ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE CONDUITE DANS LE LABORATOIRE DE HARVARD MEDICAL SCHOOL/DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE (BOSTON, ÉTATS-UNIS)

Directeur : S. Artavanis-Tsakonas

Au cours du développement, l'acquisition par une cellule d'une destinée spécifique dépend d'un jeu d'interactions complexes entre voies de signalisation. En utilisant la *Drosophile* comme système expérimental modèle, nous avons disséqué et étudié un mécanisme de signalisation cellulaire fondamental et évolutif au cours du développement : la voie de signalisation Notch.

Des mutations dans la voie de signalisation Notch conduisent à un développement anormal d'un large spectre de structures chez la *Drosophile* alors que chez l'Homme le dysfonctionnement de cette voie est associé à des pathologies spécifiques incluant les processus néoplasiques. Le récepteur de surface Notch est considéré comme l'élément central de cette voie de signalisation. Il ne semble pas qu'un signal de Notch donne des instructions particulières à la cellule mais plutôt qu'il module la capacité d'une cellule en voie de différenciation terminale à recevoir et/ou à interpréter des signaux morphogénétiques conduisant à la différenciation, la prolifération et même l'apoptose. La voie de signalisation Notch est donc un régulateur fondamental du devenir de la cellule, dont la fonction et la structure sont conservées chez les métazoaires. Cette voie de signalisation est responsable du couplage de la destinée

d'une cellule à celle de sa voisine grâce à l'interaction du récepteur de surface Notch avec les ligands membranaires présents sur la cellule voisine.

En utilisant des approches génétiques et moléculaires, nous avons étudié les mécanismes de transduction du signal Notch à différents niveaux. Notre intérêt s'est porté sur la compréhension de ces mécanismes à chacune des étapes essentielles à la transmission du signal extracellulaire vers le noyau, ainsi qu'au circuit de contrôle qui module l'activité du signal Notch. Nous utilisons à la fois la souris et la *Drosophile* non seulement pour aborder les principes biologiques de conservation entre espèces, mais aussi pour profiter des approches expérimentales distinctes offertes par chaque système modèle.

Des approches génomiques et génétiques sont utilisées pour identifier le circuit génétique qui module le signal Notch. Nous étudions comment ces signaux Notch interagissent avec d'autres voies de signalisation. Nous souhaitons savoir notamment s'il y a des règles qui régissent la signalisation entre tissus et entre espèces différentes. Nous avons choisi depuis de nombreuses années la *Drosophile* comme modèle de choix pour utiliser des approches génétiques. Ce modèle nous permet d'aborder des questions d'intérêt en biologie humaine, comme nous l'avons montré récemment en utilisant la *Drosophile* pour modéliser et disséquer l'atrophie musculaire spinale. Nous utilisons également des souris transgéniques pour, d'une part, modéliser une maladie neuro-dégénérative associée aux attaques ischémiques et à la démence vasculaire impliquant le signal Notch et, d'autre part, pour examiner quelle est l'implication de Notch dans la carcinogenèse de la glande mammaire et le développement intestinal des mammifères.

Les projets de recherche Notch conduits dans le laboratoire américain sont les suivants :

- la non visualisation par β -arrestin dépendant de la régulation du signal Notch ;
- le rôle du signal Notch dans la prolifération cellulaire et le cancer ;
- le signal Notch en biologie vasculaire et CADASIL ;
- l'étude de la voie de signalisation Notch et de ses structures/fonctions.

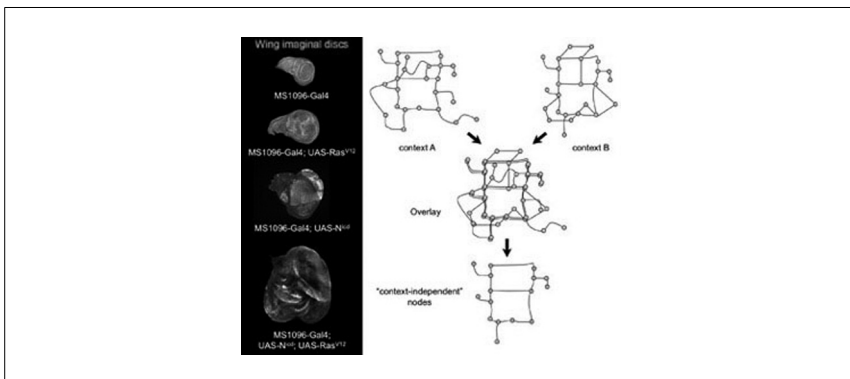


Figure 3 : Paralogues de Notch dans le développement, homéostasie des tissus adultes et pathologie.

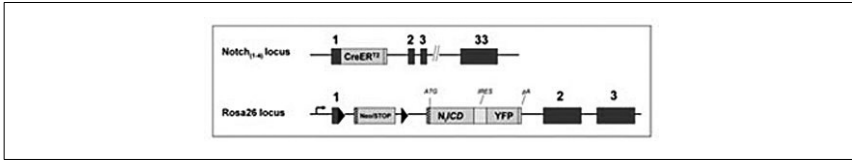
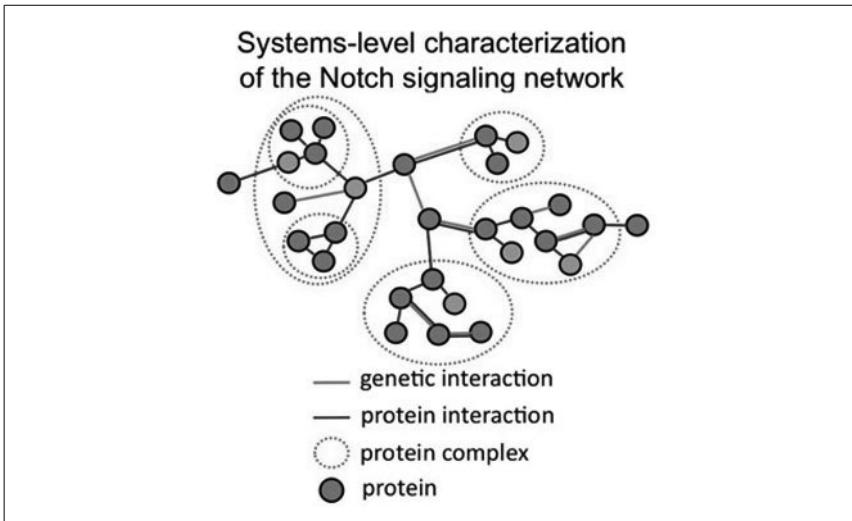


Figure 4 : Caractérisation moléculaire et génétique du réseau de signalisation Notch.



PUBLICATIONS

S. Artavanis-Tsakonas

Arboleda-Velasquez J.F., Manent J., Lee J.H., Tikka S., Ospina C., Vanderburg C.R., Frosch M.P., Rodríguez-Falcón M., Villen J., Gygi S., Lopera F., Kalimo H., Moskowitz M.A., Ayata C., Louvi A., Artavanis-Tsakonas S., « Hypomorphic Notch 3 alleles link Notch signaling to ischemic cerebral small-vessel disease », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108(21), 2011, e128-35 ; Epub, 2011 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555590>].

Sun Y., Klauzinska M., Lake R.J., Lee J.M., Santopietro S., Raafat A., Salomon D., Callahan R., Artavanis-Tsakonas S., « Trp53 regulates Notch 4 signaling through Mdm2 », *J. Cell Sci.*, 124(Pt 7), 2011, 1067-76 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402876>].

Sen A., Yokokura T., Kankel M.W., Dimlich D.N., Manent J., Sanyal S., Artavanis-Tsakonas S., « Modeling spinal muscular atrophy in *Drosophila* links *Smn* to FGF signaling », *J. Cell Biol.*, 192(3), 2011, 481-95 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300852>].

Dimitriadi M., Sleigh J.N., Walker A., Chang H.C., Sen A., Kalloo G., Harris J., Barsby T., Walsh M.B., Satterlee J.S., Li C., Van Vactor D., Artavanis-Tsakonas S., Hart A.C.,

« Conserved genes act as modifiers of invertebrate SMN loss of function defects », *PLoS Genet*, 6(10), 2010, e1001172 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21124729>].

Artavanis-Tsakonas S., Muskavitch M.A., « Notch: the past, the present, and the future », *Curr. Top. Dev. Biol.*, 92, 2010, 1-29 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816391>].

Kelly D.F., Lake R.J., Middelkoop T.C., Fan H.Y., Artavanis-Tsakonas S., Walz T., « Molecular Structure and Dimeric Organization of the Notch Extracellular domain as Revealed by Electron Microscopy », *Plos One*, 5(5), 2010, e10532 [<http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010532>].

Mazzone M., Selfors L.M., Albeck J., Overholtzer M., Sale S., Carroll D.L., Pandya D., Lu Y.L., Mills G.B., Aster J.C., Artavanis-Tsakonas S., Brugge J.S., « Dose-dependent induction of distinct phenotypic responses to Notch pathway activation in mammary epithelial cells », *PNAS*, 107-11, 2010, 5012-5017 [<http://www.pnas.org/content/107/11/5012.full>].

