

Biologie et génétique du développement

M. Spyros ARTAVANIS-TSAKONAS, professeur

COURS : GÉNÉTIQUE ET BIOLOGIE PATHOLOGIQUE
DE LA COMMUNICATION CELLULAIRE

Les jeudis 3, 10, 17 décembre 2009, de 14 à 16 heures, amphithéâtre Budé.

COLLOQUE : À LA DÉCOUVERTE DE L'INVISIBLE.
INTRODUCTION À LA VISUALISATION BIOLOGIQUE À L'AIDE DU LOGICIEL MAYA

Colloque organisé le 11 décembre 2009, amphithéâtre Budé.

Notre aptitude à appréhender la santé et les maladies humaines dépend de notre capacité à comprendre des procédés dynamiques cellulaires et moléculaires de plus en plus complexes. L'imagerie est devenue partie intégrante de la biologie expérimentale et la possibilité de visualiser correctement les processus biologiques nous ouvre de nouvelles perspectives. Ainsi les logiciels qui nous permettent d'utiliser ce nouvel outil technologique ont-ils une importance croissante. Au cours de cette journée nous présentons aux participants de ce colloque un aperçu des techniques avancées de visualisation scientifique au moyen d'un des logiciels Hollywoodien 3D *Autodesk Maya*. L'accent est mis sur la compréhension de l'acheminement en 3D d'images et sur la façon dont la puissance de ce logiciel peut être utilisée et adaptée à la visualisation cellulaire et moléculaire.

Conférenciers : Dr. Janet Iwasa (université de Harvard), Dr. Gael McGill (Digizyme).

SÉMINAIRE À L'ÉTRANGER : SUR LA PISTE DE LA BIOLOGIE :
RÉFLEXIONS DEPUIS LA PÉRIODE ARISTOTÉLICIENNE JUSQU'À CELLE DU GÉNOME

En Inde : National Centre for Biological Sciences of the Tata Institute, Bombay, du 3 au 5 mars 2010. Thème général : *Tracing biological thought from Aristotle to the Genome* (Sur la piste de la biologie : réflexions depuis la période aristotélicienne jusqu'à celle du génome).

ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE DES LABORATOIRES

Signalisation Notch, prolifération et oncogenèse

Chef d'équipe : S. Artavanis-Tsakonas, au sein de l'unité IC/CNRS UMR3215/INSERM U934, « Génétique et biologie du développement » à l'Institut Curie de Paris.

Le signal 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. Chez l'Homme, les anomalies de la signalisation Notch sont liées à une variété d'états pathogènes et les chercheurs prennent de plus en plus en considération leur implication dans l'oncogenèse. Ainsi le signal Notch est-il devenu une cible potentielle importante pour le traitement anti-cancéreux.

Notre équipe travaille en collaboration étroite avec le laboratoire du Pr. Louvard à l'Institut Curie et en particulier avec les Dr. Sylvie Robine et Silvia Fre, qui utilisent la souris comme modèle expérimental. Nous concentrons nos efforts sur l'étude de l'implication de Notch dans le développement et la patho-biologie de deux organes principaux, la glande mammaire et l'intestin. Notre intérêt porte en particulier sur le rôle du signal Notch dans différents contextes cellulaires ; les modèles murins que nous avons établis montrent le rôle crucial de cette voie de signalisation dans les tumeurs mammaires et intestinales. Nous avons maintenant développé et caractérisé une nouvelle liste de souris transgéniques uniques qui vont nous permettre de poser des questions fondamentales relatives à l'expression et à l'activité du signal Notch dans les cellules souches et les tumeurs, d'une façon qui ne connaît pas de précédent dans le domaine.

Comprendre comment les signaux contrôlent les cellules souches de l'homéostasie est essentiel pour trouver des cibles thérapeutiques pour vaincre le cancer. Nos projets visent à comprendre comment les cellules souches et la tumorigenèse sont contrôlées par Notch dans l'épithélium intestinal et la glande mammaire.

Notre but est :

- d'identifier les lignes d'expression de Notch dans l'épithélium intestinal et la glande mammaire ;
- d'évaluer le rôle fonctionnel du signal Notch en maintenant les cellules souches dans ces deux tissus ;

– d'étudier l'activité de chaque récepteur Notch paralogue dans la transformation de ces épithélia.

L'activité de notre équipe de recherche vise à une meilleure compréhension de l'implication du signal Notch dans le processus de prolifération et l'oncogenèse, ainsi qu'à l'identification des réseaux des signaux qui contrôlent le devenir des cellules souches normales et tumorales.

Activité scientifique conduite dans le laboratoire de la 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 *Drosophila* 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.

PUBLICATIONS 2009-2010

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, 10532.

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 Js, « Dose-dependent induction of distinct phenotypic responses to Notch pathway activation in mammary epithelial cells », *PNAS*, 107-11, 2010, 5012-5017.

Kaje R.J., Grimm L.M., Verksa A., Banos A., Artavanis-Tsakonas S., « In Vivo Analysis of the Notch Receptor S1 Cleavage », *Plos One*, 4, 8, 2009, 6728.

Elkermann-Haerter K., Wang Y., Dilekoz E., Rboleda-Velasquez J.F., Artavanis-Tsakonas S., Joutel A., Moskowitz M.A., Ayata C., « Increased susceptibility to cortical spreading depression in cadasil mutant mice », *Journal of cerebral Blood flow and metabolism*, 29, 2009, S53.

Fre S., Pallavi S.K., Huyghe M. *et al.*, « Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine », *PNAS*, 106, 15, 2009, 6309-6314.

Hurlbut G.D., Kankel M.W., Artavanis-Tsakonas S., « Nodal points and complexity of Notch-Ras signal integration », *PNAS*, 106, 7, 2009, 2218-2223.