

Génétique moléculaire

M. Pierre CHAMBON, membre de l'Institut
(Académie des Sciences), professeur

A. COURS

Les cours que j'ai dispensés ont été consacrés à des exposés sur les récepteurs nucléaires chez les mammifères. Chaque cours a comporté un exposé général, suivi d'exemples tirés des travaux de recherche réalisés dans le laboratoire que je dirige à l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC, Strasbourg-Illkirch).

Mes cours furent répartis comme suit :

- 11 janvier 2002 :
un cours (1 h 30) à l'Institut Pasteur de Lille (Professeur André Capron). *Comment créer chez la souris une mutation somatique ciblée dans un tissu donné et à un temps prédéterminé.*
- 12 mars 2002 :
deux cours (2 h 30) à l'Université Louis Pasteur, Strasbourg. *Ce que l'ingénierie génétique de la souris nous a appris sur le mécanisme d'action des rétinoides.*
- 13 mai 2002 :
deux cours (2 h 30) à l'Université de Nice (Professeur François Cuzin, INSERM, U273). *Dissection des fonctions physiologiques des rétinoides par mutagenèse somatique conditionnelle chez la souris.*
- 21 mai 2002 :
deux cours (2 h 30) à l'Université de Lausanne (Suisse) (Professeur Walter Wahli). *Dissection des fonctions physiologiques des rétinoides par mutagenèse somatique conditionnelle chez la souris.*
- 3 juin 2002 :
deux cours (2 h 30) au Collège de France, Paris. *Les récepteurs nucléaires : bilan de 15 années de recherche.*

Les séminaires (10 au total) ont été organisés à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg et à l'IGBMC. Chaque exposé a duré environ 60 minutes, la thématique générale étant celle des « Récepteurs Nucléaires ».

Séminaires individuels

- 21 mars 2002 **Kirsten PRÜFER** (NIH - NIDDK - LCBB, Bethesda, USA), « Nuclear receptors on the move — retinoid X receptors affect trafficking of Vitamin D receptors ».
- 7 mai 2002 **Gérard KARSENTY** (Dept. Molecular & Human Genetics, Baylor College Medicine, Houston, USA), « Central control of bone formation ».
- 29 mai 2002 **Dr Frank J. GONZALEZ** (Chief, Laboratory of Metabolism, Center for Cancer Research, National Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, USA)
 1) « Role of the PPAR receptors in carcinogenesis ».
 2) « Role of nuclear receptors in bile acid metabolism and transport ».

Mini-symposium (30 mai 2002, 1 heure pour chaque intervenant)

Hiroshi ICHINOSE (Fujita Health University, Aichi, Japon), « Transcriptional regulation of tyrosine hydroxylase by cAMP-responsive element (CRE) binding proteins and Nurr1 ».

Walter WAHLI (Université de Lausanne, Suisse), « PPARbeta : between cell proliferation and cell death ».

Johan AUWERX (IGBMC, Strasbourg, France), « Regulation of metabolism by receptors and cofactors ».

Shigeaki KATO (Tokyo University, Japon), « Nuclear receptor coregulators ».

Jacques SAMARUT (École Normale Supérieure, Lyon, France), « Thyroid hormone receptors in the control of neonatal development ».

Dino MORAS (IGBMC, Strasbourg, France), « Structure of nuclear receptors ».

Margrit SCHWARZ (Tularik, San Francisco, USA), « The role of SHP in the regulation of bile acid synthesis : lessons from knockout mice ».

B. RÉSUMÉ DE L'ACTIVITÉ SCIENTIFIQUE

Comme les années précédentes, les travaux que j'ai dirigés et coordonnés au sein de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) à Strasbourg-Illkirch portent sur l'analyse des mécanismes qui contrôlent l'expression de l'information génétique chez les vertébrés. Mettant en œuvre les techniques relevant de la biologie et de la génétique moléculaire, nous voulons

d'une part identifier les acteurs qui sous-tendent ce contrôle, et d'autre part établir leur rôle physiologique *in vivo* en utilisant les techniques les plus récentes de la génétique interventionnelle chez la souris. Nos travaux ont particulièrement visé :

(i) À réaliser des mutations somatiques ciblées et inductibles dans des tissus déterminés à des moments bien définis de la vie de la souris.

(ii) À établir le rôle physiologique joué par les deux familles de récepteurs aux rétinoïdes et aux œstrogènes au cours du développement embryonnaire de la souris et chez l'animal après la naissance, en faisant appel à la mutagenèse somatique dans des tissus et cellules déterminés à des moments choisis de la vie de l'animal, y compris au stade adulte.

Au cours de l'année écoulée nous avons publié plus d'une trentaine d'articles dans ces domaines. À cet égard, on peut noter que nos travaux sont depuis plus de 25 ans parmi les plus cités dans le domaine de la Biologie, tant au niveau mondial qu'au niveau national où ils se situent au premier rang.

P. C.

LISTE DES PRINCIPALES PUBLICATIONS

F.G. Dilworth, and P. Chambon : Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. *Oncogene reviews* (2001) **20**, 3046-3054.

B. Mascrez, M. Mark, W. Krezel, V. Dupé, M. LeMeur, N.B. Ghyselinck, and P. Chambon : Differential contributions of AF-1 and AF-2 activities to the developmental functions of RXR α . *Development* (2001) **128**, 2049-2062.

O. Wendling, N.G. Ghyselinck, P. Chambon, and M. Mark : Roles of retinoic acid receptors in early embryonic morphogenesis and hindbrain patterning. *Development* (2001) **128**, 2031-2038.

A. Rangarajan*, C. Talora*, M. Nicolas*, R. Okuyama*, C. Mammucari*, H. Oh*, J.C. Aster*, S. Krishna*, D. Metzger, P. Chambon, L. Miele*, M. Aguet*, F. Radtke*, and G.P. Dotto* : Notch signaling functions as a direct determinant of the exit of keratinocytes from the cell cycle and entry into differentiation. *EMBO* (2001) **13**, 3427-3436.

A.K. Indra, M. Li, X. Warot, J. Brocard, J.M. Bornert, C. Gérard, N. Messadeg, P. Chambon, and D. Metzger : Targeted somatic mutagenesis in mouse epidermis. *Hormone Res.* (2000) **54**, 296-300.

R. Romand*, E. Albuissou*, K. Niederreither, V. Fraulob, P. Chambon, and P. Dollé : Specific expression of the retinoic acid-synthesizing enzyme RALDH2 during mouse inner ear development. *Mech. Develop.* (2001) **106**, 185-189.

C. Rochette-Egly and P. Chambon : F9 Embryocarcinoma cells : a cell autonomous model to study the functional selectivity of RARs and RXRs in retinoid signaling. *Histology and Histopathology* (2001) **16**, 909-922.

G. MacLean*, S. Abu-Abed*, P. Dollé, A. Tahayato*, P. Chambon and M. Petkovich* : Cloning of a novel retinoic-acid metabolizing cytochrome P450, Cyp26B1, and comparative expression analysis with Cyp26A1 during early murine development. *Mech. Develop.* (2001) **107**, 195-201.

L. Michalik*, B. Desvergne*, S. Basu-Modak*, P. Escher*, J. Rieusset*, N. Soon Tan*, J.M. Peters*, G. Kaya*, F.J. Gonzalez*, J. Zakany*, D. Metzger, P. Chambon, D. Duboule*, and W. Wahli* : Impaired skin wound healing in PPAR α and PPAR β mutant mice. *J. Cell Biol.* (2001) **154**, 799-814.

K. Niederreither, V. Fraulob, J.M. Garnier, P. Chambon and P. Dollé : Differential expression of retinoic acid-synthesizing (RALDH) enzymes during fetal development and organ differentiation in the mouse. *Mech. Dev. (Gene expression patterns)* (2002) **110**, 165-171.

S. Abu-Abed*, G. MacLean*, V. Fraulob, P. Chambon, M. Petkovich* and P. Dollé : Differential expression of retinoic acid-metabolizing enzymes CYP26B1 during murine organogenesis. *Mech. Dev. (Gene expression patterns)*, (2002) **110**, 173-177.

W. Krezel, S. Dupont, A. Krust, P. Chambon, and P.F. Chapman* : Increased anxiety and synaptic plasticity in estrogen receptor β -deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (2001) **98**, 12278-12282.

P. Weber, D. Metzger, and P. Chambon : Temporally-controlled targeted somatic mutagenesis in the mouse brain. *Europ. J. Neurosci.* (2001) **14**, 1777-1783.

A. Crocoll*, U. Herzer*, N.B. Ghyselinck, P. Chambon, and A.C.B. Cato* : Interdigital apoptosis and downregulation of BAG-1 expression in mouse autopods. *Mech. Dev.* (2002) **111**, 149-152.

N. Yagishita*, Y. Yamamoto*, T. Yoshizawa*, K. Sekine*, Y. Uematsu*, H. Murayama*, Y. Nagai*, W. Krezel, P. Chambon, T. Matsumoto*, and S. Kato* : Aberrant Growth plate development in VDR/RXR γ double null mutant mice. *Endocrinology* (2001) **142**, 5332-5341.

B. Chapellier, M. Mark, J.M. Garnier, M. LeMeur, P. Chambon, and N.B. Ghyselinck : A conditional floxed (loxP-flanked) allele for the Retinoic Acid Receptor alpha (RAR α) gene. *Genesis* (2002) **32**, 87-89.

B. Chapellier, M. Mark, J. Bastien, A. Dierich, M. LeMeur, P. Chambon, and N.B. Ghyselinck : A conditional floxed (loxP-flanked) allele for the Retinoic Acid Receptor beta (RAR β) gene. *Genesis* (2002) **32**, 91-94.

B. Chapellier, M. Mark, J.M. Garnier, A. Dierich, P. Chambon, and N.B. Ghyselinck : A conditional floxed (loxP-flanked) allele for the Retinoic Acid Receptor gamma (RAR γ) gene. *Genesis* (2002) **32**, 95-98.

B. Darblade*, C. Pendaries*, A. Krust, S. Dupont, M.J. Fouque*, J. Rami*, P. Chambon, F. Bayard*, and J.F. Arnal* : Estradiol alters nitric oxide production in the mouse aorta through the α -, but not β -, estrogen receptor. *Circ. Res.* (2002) **90**, 413-419.

M. Tini, A. Benecke, S.J. Um*, J. Torchia*, R.M. Evans*, and P. Chambon : Association of CBP/p300 acetylase and thymine DNA glycosylase links DNA repair and transcription. *Mol. Cell* (2002) **9**, 265-277.

R.E. Weiss*, M. Gehin, J. Xu*, P.M. Sadow*, B.M. O'Malley*, P. Chambon, and S. Refetoff* : Thyroid function in mice with compound heterozygous and homozygous disruptions of SRC-1 and TIF-2 coactivators : evidence for haploinsufficiency. *Endocrinology* (2002) **143**, 1554-1557.

C. Pendaries*, B. Darblade*, Ph. Rochaix*, A. Krust, P. Chambon, K.S. Korach*, F. Bayard*, and J.F. Arnal* : The AF-1 activation-function of ER α may be dispensable to mediate the effect of estradiol on endothelial NO production in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002) **99**, 2205-2210.

P. Ciana*, E. Vegeto*, M. Beato*, P. Chambon, J.A. Gustafsson*, M. Parker*, W. Wahli*, and A. Maggi* : Looking at the nuclear receptors from the heights of Erice. *EMBO Reports* (2002) **3**, 125-129.

P. Weber, F. Cammas, C. Gérard, D. Metzger, P. Chambon, R. Losson, and M. Mark : Germ cell expression of the transcriptional corepressor TIF1 β is required for the maintenance of spermatogenesis in the mouse. *Development* (2002) **129**, 2329-2337.

M. Mori, D. Metzger, J.M. Garnier, P. Chambon, and M. Mark : Site-specific somatic mutagenesis in the retinal pigment epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2002) **43**, 1384-1388.

J.C. Saari*, M. Nawrot*, G.G. Garwin*, M.J. Kennedy*, J.B. Hurley*, N.B. Ghyselinck, and P. Chambon : Analysis of the visual cycle in cellular retinoid-binding protein type I (CRBPI) knockout mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* (2002) **43**, 1730-1735.

A. Benecke, C. Gaudon, J.M. Garnier, E. Vom Baur, P. Chambon, and R. Losson : ADA3-containing complexes associate with estrogen receptor alpha. *Nucl. Acids Res.* (2002) **30**, 2508-2514.

K. Niederreither, S. Abu-Abed*, B. Schuhbaur, M. Petkovich*, P. Chambon, and P. Dollé : Genetic evidence that oxidative derivatives of retinoic acid are not involved in retinoid signaling during mouse development. *Nature Genetics* (2002) **31**, 84-88.

M. Gehin, C. Dennefeld, A. Dierich, H. Gronemeyer, M. Mark, and P. Chambon : The function of TIF2/GRIP1 in mouse reproduction is distinct from those of SRC-1 and p/CIP. *Mol. Cell. Biol.* (2002) **22**, 5923-5937.

K. Niederreither, J. Vermot, B. Schuhbauer, P. Chambon, and P. Dollé : Embryonic retinoic acid synthesis is required for forelimb growth and anteroposterior patterning in the mouse. *Development* (2002) **129**, 3563-3574.

G. Pare*, A. Krust, R.H. Karas*, S. Dupont, M. Aronovitz, P. Chambon, and M.E. Mendelsohn* : Oestrogen receptor alpha mediates the protective effects of oestrogen against vascular injury. *Circulation Research* (2002) **90**, 1087-1092.

B. Chapellier, M. Mark, N. Messaddeq, C. Calleja, X. Warot, J. Brocard, C. Gérard, M. Li, D. Metzger, N.B. Ghyselinck, and P. Chambon : Physiological and retinoid-induced proliferations of epidermal basal keratinocytes are differently controlled. *EMBO J.* (2002) **21**, 3402-3413.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION PAR PIERRE CHAMBON
JUN 2001 — JUN 2002

— EMBO Workshop. « Nuclear Receptor Structure and Function », Erice (Italie), 12-15 mai 2001.

P. CHAMBON « Genetic dissection of RXR and RAR functions in skin » (co-organisateur — Plenary Lecture).

— Meeting « Enhancers of transcription 1981-2001 », Zurich (Suisse), 28 septembre 2001.

P. CHAMBON « Ligand-activated enhancer proteins : genetic dissection of retinoid receptor function in the mouse » (Keynote Speaker).

— 1st Joint French-German Congress on Cell Biology, Strasbourg, France, 7-9 novembre 2001

P. CHAMBON « Dissection of the retinoid signalling pathways through spatio-temporally controlled somatic mutagenesis in the mouse (Plenary Lecture).

— Inaugural CNIO Symposium on « Basic and translational cancer research », Madrid (Espagne), 6-9 février 2002.

P. CHAMBON « Role of retinoid X receptor alpha (RXR α) in skin homeostasis and cancer » (Plenary Lecture).

— First International Nuclear Receptor Meeting, Kyoto (Japon), 28 février-3 mars 2002.

P. CHAMBON « Genetic dissection of the retinoid signaling pathway in the mouse » (Keynote Speaker).

— Opening Symposium Saitama Medical School, Saitama (Japon), 10-12 avril 2002.

P. CHAMBON « Mechanism of action of retinoids : what have we learned from the new genetics of the mouse ? » (Plenary Lecture).

— Keystone Symposium « Nuclear Receptor Superfamily », Snowbird (USA), 13-19 avril 2002.

P. CHAMBON « Genetic dissection of the retinoid signaling pathway in the mouse » (Organisateur, Plenary Lecture).

— First International Congress on transthyretin in health & disease, Strasbourg (France), 22-25 avril 2002.

P. CHAMBON « Intracellular activities of retinoid compounds » (Plenary Lecture).

— Congrès annuel de Recherche Dermatologique, Strasbourg (France), 23-25 mai 2002.

P. CHAMBON « Ce que l'ingénierie génétique de la souris nous a appris sur le mécanisme d'action des rétinoïdes dans l'épiderme ».

— FASEB Summer Conference on Retinoids, Tucson (USA), 22-27 juin 2002.

P. CHAMBON « Retinoic signaling : what have we learned from the new genetics of the mouse » (James Olson Special Lecture).