

Médecine expérimentale

M. Pierre CORVOL, membre de l'Institut
(Académie des sciences), professeur

ENSEIGNEMENT

Pas de cours cette année.

RAPPORT D'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE

Contrôle moléculaire du développement vasculaire

Équipe : Anne Eichmann, DR1 Inserm ; Luc Pardanaud, CR1 CNRS ; Laurence Pibouin, IR Inserm ; Christiane Bréant, IE1 CNRS

Post-doctorants : Raquel del Toro, espagnole ; Isabelle Brunet, française ; Maria Machado, portugaise ; Brunella Christofari, italienne

Étudiants : Thomas Mathivet, thèse 4^e année.

Origine des progéniteurs endothéliaux circulants et contribution à l'angiogenèse

Les progéniteurs endothéliaux circulants (PEC) participent à la revascularisation des tissus ischémiques chez l'homme adulte. Ces cellules représentent des cibles intéressantes pour des thérapies cellulaires visant à augmenter la revascularisation ischémique ou à inhiber l'angiogenèse tumorale.

Nous avons utilisé des chimères caille-poulet pour étudier l'origine des PEC et leur participation au développement vasculaire. Les PEC de caille sont reconnus par un anticorps monoclonal spécifique de ce type de cellules. La génération de chimères entre embryon de poulet et sac vitellin de caille a permis de montrer que les PEC sont générés exclusivement dans le sac vitellin [1]. Des parabioses entre embryons de caille et de poulet ont montré que des PEC, peu nombreux lors du développement normal, sont rapidement recrutés quand on provoque une néoangiogenèse par l'application de facteurs de croissance ou lors de la

vascularisation tumorale (Pardanaud & Eichmann, *Development*, 2006 ; Bouvrée *et al.*, *Dev. Biol.*, 2008). Ce modèle expérimental simple reproduit des résultats obtenus chez la souris et révèle la contribution des PEC à l'angiogenèse.

Facteurs de guidage des axones dans le système vasculaire

Nous avons montré que l'angiogenèse par bourgeonnement dépend de cellules endothéliales (CE) spécialisées, appelés « *tip cells* », qui sont situées à l'extrémité des capillaires. Ces *tip cells* expriment des taux importants de *Delta-like 4* (Dll4), un ligand de Notch. Notch s'exprime dans les CE « *stalk* » situées juste derrière les *tip cells*. Les CE *stalk* forment la lumière du capillaire et permettent le transport du sang et l'oxygénation du tissu. La signalisation Notch freine la réponse des CE *stalk* au VEGF, limitant ainsi la formation de *tip cells* [2]. Nous avons montré que la *Bone Morphogenetic Protein 9* (BMP9), un facteur circulant dans le sang, coopère avec la signalisation Notch pour inhiber la formation de *tip cells* et contrôler ainsi la morphogenèse du réseau vasculaire [3].

Le bourgeonnement des capillaires montre des similarités anatomiques et moléculaires avec le guidage axonal. Parmi les récepteurs des facteurs de guidage axonal, les récepteurs neuropilines (Nrp) 1 et 2 s'expriment à la fois dans les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques. Ces récepteurs forment un complexe avec d'autres récepteurs pour assurer la traduction du signal. Dans le système vasculaire, la Nrp1 régule la formation de *tip cells* en formant un complexe avec le VEGFR2, ce qui augmente la réponse des *tip cells* au VEGF et facilite leur migration. Dans le système nerveux, la Nrp 1 forme un complexe avec le récepteur plexine A1 pour médier les effets de la sémaphorine 3A (Sema3A) sur le guidage des axones. Nous avons montré que la liaison de la Sema3A au complexe Nrp1-PlexinA1 régule aussi un aspect sélectif du développement vasculaire, à savoir la formation des valves lymphatiques [4]. Les valves lymphatiques empêchent le reflux de la lymphe, et leur malformation provoque des lymphoedèmes chez l'homme, suggérant que le complexe Sema3A-Nrp1-PlexineA1 pourrait représenter une cible pour prévenir des lymphoedèmes en stimulant la formation de valves lymphatiques.

En cherchant de nouveaux récepteurs de guidage axonal qui pourraient être exprimés par le système vasculaire, nous avons identifié le récepteur de la nétrine-1, UNC5B (Lu *et al.*, *Nature*, 2004 ; Larrivée *et al.* *Genes & Dev.*, 1997). La perte de fonction du récepteur UNC5B de la nétrine-1 provoque l'extension accrue des filopodes des cônes de croissance endothéliaux et un branchement excessif du réseau vasculaire (Lu *et al.*, *Nature*, 2004). Cependant, les souris déficientes en Netrin-1 ne présentent pas de défaut vasculaire, ce qui suggère qu'UNC5B doit avoir un autre ligand. En collaboration avec le laboratoire Genentech, nous avons identifié un partenaire de liaison à haute affinité pour UNC5B, Robo4. Robo4 est aussi un récepteur transmembranaire dont on avait précédemment décrit une liaison à la molécule de guidage Slit-2. Nos travaux montrent que Robo4 agit comme un ligand d'UNC5B [5]. L'activation d'UNC5B par Robo4 inhibe la signalisation en aval du VEGFR2, freinant ainsi l'angiogenèse et jouant un rôle de stabilisateur des vaisseaux. Ces résultats soulignent que les récepteurs de guidage des axones régulent l'activité des récepteurs du VEGF dans le système vasculaire [6].

Facteurs de croissance vasculaire dans le système nerveux

De même que les récepteurs de guidage axonal régulent l'angiogenèse, les facteurs de croissance vasculaire jouent un rôle dans le développement des neurones. En collaboration avec l'équipe de J.L. Thomas, Inserm U975, nous avons montré que le VEGF-C joue un rôle dans le développement des cellules souches neurales du cerveau en se liant à son récepteur VEGFR-3, qui est exprimé dans les cellules souches neurales [7]. Nous avons montré la présence et la fonction critique du VEGFR-3 dans les astrocytes de la niche de neurogénèse sous-ventriculaire où s'exprime également le ligand VEGF-C. L'activité du VEGFR-3 contribue au maintien de la cohésion tissulaire de la niche et sa stimulation par le VEGF-C active la division des cellules souches neurales. Notre hypothèse est que la signalisation VEGF-C/VEGFR-3 entretient la neurogénèse olfactive postnatale. Cette action s'opère entre cellules neurales, sans intermédiaire vasculaire, puisque VEGFR-3 n'est pas exprimé par les cellules endothéliales de la niche et que le VEGF-C, à la différence du VEGF-A, ne paraît pas avoir d'effet angiogénique dans le parenchyme cérébral.

Hypoxie, angiogenèse : protéines matricielles en pathologie cardiovasculaire et tumorale

Équipe : Stéphane Germain, DR2 Inserm ; Catherine Monnot, CR1 Inserm ; Laurent Muller, CR1 Inserm ; Ariane Galaup, CDD Jeune chercheur Inserm ; Alain Barret, IR CNRS ; Mélanie Durand, CDD IE Inserm ; Josette Philippe, T CNRS ; Corinne Ardidie-Robouant, AT CdF ; Matthieu Lesage, AT CdF

Post-doctorants : Aurélie Cazes, APHP ; Jérôme Verine, APHP ; Claire Bouleti, APHP

Étudiants : Sébastien Gauvrit, 4^e année de thèse ; Cathy Pichol-Thievend, 4^e année de thèse ; Nathan Beckouche, 3^e année de thèse ; Gaëlle Briois, 2^e année de thèse ; Virginie Lelarge, 1^{re} année de thèse ; Moktar Nefzi, M2 ; Élodie Berland, M2

L'hypoxie est une caractéristique des pathologies ischémiques et tumorales. L'altération du microenvironnement vasculaire dans diverses circonstances physiopathologiques entraîne une reprogrammation de l'expression de protéines impliquées dans la régulation de l'intégrité vasculaire et la reperfusion des tissus.

Nous avons caractérisé les propriétés d'ANGPTL4 et montré que cette protéine se présente sous deux formes distinctes (Cazes *et al.*, *Circ. Res.*, 2006). Nous avons montré que l'interaction avec la matrice extra-cellulaire (MEC) est médiée par le domaine *coiled-coil N-terminal* et que les propriétés de régulation de l'angiogenèse d'ANGPTL4 sont dépendantes de ce domaine (Chomel C. *et al.*, *Faseb. J.*, 2009). ANGPTL4 est un marqueur des pathologies tumorales (Verine J. *et al.*, *PLoS One*, 2010) ainsi qu'un acteur de la modulation de l'angiogenèse (Le Jan S. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 2003 ; 2006) et de la perméabilité vasculaire (Cazes *et al.*, *Circ. Res.*, 2006).

Nos projets consistent à : 1) caractériser le rôle d'ANGPTL4 *in vitro* et dans des modèles *in vivo*, sur des souris dont le gène ANGPTL4 a été inactivé, et 2) développer des outils fiables, brevetables, de production et de mesure de la protéine ANGPTL4 chez l'homme. En effet, au cours du traitement d'un infarctus du myocarde, l'urgence est de revasculariser les vaisseaux coronaires occlus. Dans certains cas, la perfusion du cœur ne peut être rétablie: c'est le *no-reflow*. Nous avons montré

que l'injection de cette protéine au cours de l'infarctus protège les vaisseaux cardiaques et diminue la taille de l'infarctus [8]. Ces recherches ont donné lieu au dépôt d'un brevet (PCT/EP2011/050682). Nous rapportons aussi une organisation altérée des jonctions endothéliales dans des modèles de vascularisation rétinienne périnatale normale et pathologique chez les souris ANGPTL4 KO [9].

Enfin, en 2003, nous avons montré qu'ANGPTL4 est exprimé dans les carcinomes rénaux à cellules claires (Le Jan S. *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 2003). Cette analyse se développe actuellement avec comme but la recherche d'une corrélation entre le taux circulant d'ANGPTL4 intratumoral et la gravité ou le stade d'extension de la tumeur au moment de l'exérèse, ou encore l'évolution dans les deux à cinq ans.

Dans le cadre d'une recherche systématique de facteurs présents dans la MEC et influençant l'angiogenèse, une analyse protéomique de la MEC de cultures primaires de cellules endothéliales cultivées en normoxie ou hypoxie nous a permis d'identifier la LOXL2 comme un nouveau régulateur de l'angiogenèse [10].

L'ensemble de ces travaux permettra de caractériser l'action de protéines matricielles régulées par l'hypoxie et contribuant aux modifications du microenvironnement vasculaire ainsi que leur implication dans les processus angiogéniques.

Angiogenèse normale et pathologique

Équipe : Geneviève Nguyen, DR2 Inserm ; Franck Lebrin, CR1 Inserm ; Pierre Corvol, Pr. Cdf ; Noël Lamandé, MCU CdF ; Antoine Khalil, PH ; Carole Soussain, PH ; Annie Michaud, IE Inserm ; Sabrina Martin, CDD IE Inserm ; Damien Dos Santos Luis, CDD AI CDF ;

Post-doctorants : Takuo Hirose, MCA CdF;

Étudiants : Christopher Hutton, M2 ; Hager Tabka, M2.

Groupe G. Nguyen

Nouvelles fonctions du récepteur de la prorénine (PRR)

Le récepteur de la (pro)rénine (PRR) a été initialement identifié comme un composant du système rénine-angiotensine (SRA), système hormonal essentiel qui contrôle la pression artérielle et l'homéostasie hydrosodée et dont la dérégulation est associée au développement de pathologies cardiovasculaires, rénales et métaboliques. Outre ses propriétés de liaison de la prorénine et de la rénine, PRR activé par la liaison de ses ligands stimule la voie de signalisation des MAP kinases [11,12]. De nouvelles fonctions de PRR au cours du développement ont été découvertes, essentiellement grâce à l'inactivation ciblée de ce gène dans différentes cellules où il se trouve exprimé. Trois séries d'études d'inactivation génique ont été réalisées : dans les podocytes, dans les cellules souches neurales corticales et dans les cellules souches de la peau. Ce dernier travail a été réalisé en collaboration avec le groupe de F. Lebrin.

Délétion de PRR dans les podocytes

Le récepteur de la (pro)rénine est fortement exprimé dans les podocytes, mais son rôle dans les fonctions podocytaires n'étaient pas connues. Nous avons invalidé spécifiquement PRR dans les podocytes en croisant les souris *PRR lox* avec les souris *Podocin-Cre* (en collaboration avec les équipes de Dominik Muller et Michael Bader, Max Delbruck Center, Berlin). Les souris *PRR KO* meurent en moins de 3 semaines. À P14, les souris *PRR KO* développent un syndrome néphrotique sévère, une albuminurie avec fusion des pieds podocytaires, et des anomalies du cytosquelette. La délétion de PRR dans les podocytes entraîne un défaut de maturation des corps multivésiculaires, une accumulation des autophagosomes et des lysosomes, indiquant un blocage de la fusion des autophagosomes et des lysosomes et une surcharge de la voie de dégradation des protéines par le protéasome. Des expériences *in vitro* dans les podocytes isolés des souris *PRR KO* montrent que ces anomalies sont dues à un défaut de la proton-ATPase vacuolaire. Finalement, nous avons montré que PRR est essentiel aux fonctions du podocyte car il régule leur autophagie et le renouvellement des protéines cellulaires et contrôle le pH lysosomal [13].

Invalidation de PRR dans les cellules souches neurales corticales

La seule mutation connue de PRR chez l'homme est responsable d'un retard mental lié à l'X (le gène de PRR est sur le chromosome X) et nous avons montré que l'expression de PRR est intense dans la zone des cellules souches corticales chez l'embryon de souris. Nous avons décidé de faire l'invalidation de PRR dans les cellules souches/progénitrices neurales en croisant les souris *PRR lox* avec les souris ayant une *Cre* recombinase sous contrôle du promoteur *Emx1 Cre* (en collaboration avec Matthias Groszer, U 839, Institut du Fer à Moulin, Paris). *Emx1* code pour la protéine homéodomaine qui s'exprime dans les cellules progénitrices et les neurones post-mitotiques du pallidum médian, dorsal et latéral. Les résultats montrent que les souris *KO* pour PRR survivent jusqu'à P15-P21 et qu'elles présentent une absence totale de cortex dorsal à P0. On note : 1) une disparition progressive des cellules souches neurales marquées par *Pax6*, et une différenciation prématurée des cellules de la ZV en neurones matures ; 2) un arrêt de l'auto-renouvellement des cellules souches et une augmentation de l'apoptose ; 3) une disparition progressive de tous les composants du complexe apical (*Par3*, *cdc42*, *Pals1*, *Dlg1*), de *CD 133* (prominin), de *beta-caténine* et des protéines des jonctions adhérentes (*E-cadh*).

Il a été montré chez *Xenope* que PRR était nécessaire au développement cérébral du fait de son action sur la voie de signalisation *Wnt/beta-caténine*. Nos résultats montrent que le phénotype *Ctmb1 lox/Emx1 Cre* est différent du phénotype *PRR^{-Y}-Emx1 Cre* et qu'il n'existe pas de restauration chez les souris *PRR^{-Y}-Emx1 Cre Catmblox(ex3)*, exprimant une *beta-caténine* constitutivement active. Ces résultats montrent que la fonction de PRR est *Wnt/beta-caténine* indépendante dans les cellules souche corticales. Les mécanismes impliqués et qui sont en cours d'étude sont soit un défaut d'adressage des protéines du complexe apical, soit à un défaut de recyclage des protéines du complexe apical et des protéines des jonctions membranaires

En conclusion, la délétion de PRR dans les cellules souches/progénitrices neurales entraîne une perte de leur polarisation avec pour conséquence l'arrêt de leur auto-renouvellement, une différenciation neuronale prématurée et une apoptose.

Forme soluble de PRR (sPRR)

À côté de la forme membranaire de PRR, il existe une forme soluble de PRR (sPRR) générée par action de la furine sur un doublet de reconnaissance d'acides aminés basiques, proche du site d'insertion membranaire. Cette forme soluble conserve plusieurs des propriétés de PRR dans le développement précoce. sPRR circule dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien où il peut être dosé.

La forme soluble plasmatique de PRR. En collaboration avec le Centre d'investigation clinique de l'hôpital européen Georges Pompidou à Paris, nous avons validé un kit commercial de dosage de PRR soluble (sPRR) et nous sommes en train de terminer une étude sur 200 plasmas afin d'établir les valeurs de référence chez des sujets normaux (volontaires sains normotendus en fonction de la charge sodée), des patients hypertendus traités ou non par des inhibiteurs du système rénine ou d'autres types de patients. Les premiers résultats montrent qu'il n'existe pas de cycle nyctéméral de sPRR et que les sujets caucasiens ont des taux plasmatiques de sPRR significativement plus élevés que les patients africains. Ces résultats ont été présentés à l'European Society of Hypertension (Londres, avril 2012). De plus, sur une cohorte de patients en insuffisance cardiaque, nous avons trouvé une corrélation entre les taux de sPRR et l'hypertrophie ventriculaire gauche (résultat présenté au Council for High Blood Pressure, 2011).

La forme soluble de PRR dans le liquide céphalo-rachidien. Les résultats d'une étude collaborative avec le groupe de Philippe Marin (institut de Génomique fonctionnelle, CNRS UMR 5203, INSERM U661, univ. Montpellier I) sur sPRR sécrété par des neurones en culture ont abouti à breveter la proposition que sPRR du liquide céphalo-rachidien soit un marqueur de survie neuronale. (Brevet européen 12 305 207.8 déposé le février 2012 par le CNRS, l'ENS et le Collège de France).

Groupe F. Lebrin

La maladie de Rendu-Osler (MRO) : des mécanismes moléculaires aux traitements thérapeutiques (F. Lebrin)

La MRO est une maladie génétique rare due à un remodelage de vaisseaux distaux qui les fragilise. Affection héréditaire à transmission autosomique dominante, elle est due à des mutations sur les gènes *ENG* et *ACVLR1*, qui codent respectivement pour l'endogline et l'*Activin-Like receptor Kinase 1* (ALK1), deux récepteurs de la signalisation du *Transforming Growth factor- β* (TGF- β) exprimés au niveau de la cellule endothéliale (Lebrin *et al.*, 2008, *Trends Cardiovasc Med.*, 18, 25-32). Les symptômes caractéristiques de la MRO incluent des télangiectasies cutanéomuqueuses qui se caractérisent par une dilatation de la lumière des vaisseaux sanguins et des défauts de recouvrement par les cellules murales. La manifestation la plus commune est un saignement de nez spontané et répété, souvent associé à des hémorragies digestives. Le traitement local de ces lésions reste difficile en raison de leur présence tout au long de la muqueuse nasale et digestive. Les options thérapeutiques n'ont qu'une efficacité transitoire et ne sont pas sans effets indésirables.

Il existe également une grande variabilité quant à l'âge d'apparition, la sévérité et les manifestations cliniques dans et entre familles porteuses d'une mutation identique indiquant que des facteurs environnementaux sont impliqués dans le développement de cette maladie génétique vasculaire complexe. Nous avons montré que l'inflammation joue un rôle prépondérant dans l'apparition des anomalies vasculaires associées à la MRO. Une inflammation chronique des voies aériennes chez les animaux déficientes en *Eng* ou *Acvr11*, deux modèles reconnus de la MRO, provoque un remodelage excessif du réseau vasculaire associée à la formation de télangiectasies. Les mécanismes cellulaires responsables des anomalies vasculaires observées impliquent un défaut de spécification des cellules endothéliales (CE), avec une formation excessive de CE spécialisées, « *tip cells* » connues pour contrôler la formation de nouveaux bourgeons vasculaires, et un défaut de communication entre la CE et les cellules murales dont le rôle est de stabiliser le vaisseau sanguin nouvellement formé. Nos résultats démontrent l'importance de l'inflammation dans le développement des anomalies vasculaires chez les sujets MRO et ouvrent des perspectives nouvelles pour le traitement de cette pathologie.

La différenciation des cellules souches embryonnaires (ES) *in vitro* permet de récapituler les étapes du développement vasculaire. L'inactivation génique d'un allèle *Eng* ou *Acvr11* dans les cellules ES ne perturbent pas la formation des CE à partir des cellules ES – étape de vasculogénèse ; par contre, cette inactivation provoque un défaut de formation des bourgeons vasculaires copiant les anomalies de la MRO. Nos résultats suggèrent que les modèles ES sont utilisables pour cribler des molécules potentiellement bénéfiques dans le traitement de la MRO.

Nous avons testé la thalidomide sur un groupe de patients atteints de MRO. Nous avons montré que l'administration orale de thalidomide réduit fortement la fréquence et la durée des saignements de nez, avec une augmentation significative du taux d'hémoglobine et une suppression du besoin en transfusion sanguine chez les patients MRO. Nous avons découvert un nouveau mode d'action pour ce médicament en montrant que la thalidomide stimule fortement le recrutement des cellules murales au niveau des vaisseaux sanguins. En favorisant la maturation du réseau vasculaire, la thalidomide permet de compenser les déficits de recouvrement caractéristiques de la MRO. Sur le plan moléculaire, nous avons montré que la signalisation du *Platelet Derived Growth Factor-B* (PDGF-B) joue un rôle important dans la maturation du réseau vasculaire, induite par la thalidomide. Nos travaux valident le ciblage des cellules murales comme nouvelle stratégie thérapeutique pour le traitement des malformations vasculaires (Lebrin *et al.*, 2010, *Nature Med.*, 16, 420-428). En collaboration avec le Centre de compétence IDF de la MRO, nous allons évaluer l'efficacité de la thalidomide sur la correction de l'anémie ferriprive chronique qui accompagne les saignements chez les sujets MRO.

Rôle du récepteur de la (pro)rénine (PRR) comme régulateur de l'auto renouvellement des cellules souches et de l'homéostasie de la peau

Nous avons étudié récemment le patron d'expression de PRR chez la souris. PRR est exprimé de façon ubiquitaire dans les étapes précoces du développement embryonnaire. Nous avons montré que la perte d'expression de PRR dans les cellules souches embryonnaires induit leur différenciation malgré la présence du *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF) nécessaire au maintien des caractères de pluripotence des cellules souches embryonnaires. L'expression de la forme sPRR

semble suffisante pour maintenir les propriétés d'auto-renouvellement et de pluripotence des cellules souches embryonnaires déficientes pour PRR ; la surexpression de sPRR permet de maintenir l'expression des facteurs de transcription *nanog*, *oct4* et *sox2*, cœur du réseau de régulation transcriptionnelle de la pluripotence en absence de LIF. Ensemble, ces résultats suggèrent qu'il existe peut-être un mécanisme conservé de régulation de l'auto-renouvellement et de spécification cellulaire des cellules souches embryonnaires et somatiques dépendant de PRR et que la forme soluble de PRR pourrait jouer un rôle essentiel dans ces processus.

L'expression de PRR devient progressivement plus restreinte à partir du stade E13.5. PRR est très fortement exprimé dans la couche basale de l'épiderme chez l'embryon et chez l'adulte et est enrichi dans le renflement connu pour contenir les CS du follicule pileux (« bulge »), ce qui suggère que PRR pourrait jouer un rôle dans le développement et l'homéostasie de la peau. Pour étudier les conséquences fonctionnelles de la perte d'expression de PRR dans la couche basale de l'épiderme, nous avons croisé la lignée Kératine-5 (K5) Cre (K5-Cre) avec les souris *atp6ap2^{Flox/flox}* générées par le laboratoire. En général, des défauts de développement de l'épiderme conduisent à une létalité périnatale en raison de la déshydratation des nouveau-nés (défauts de la barrière cutanée). Cependant, nous montrons ici que la perte de PRR au niveau de la couche basale conduit à une létalité embryonnaire autour du stade E15.5 accompagnée d'hémorragies où le réseau lymphatique superficiel se développe. Des marquages de peau *in toto* révèlent que la perte de PRR provoque la formation de *shunts* veineux-lymphatiques au niveau du derme et s'accompagne d'une accumulation anormale des cellules hématopoïétiques notamment des macrophages de type M2 connus pour stimuler l'angiogenèse. L'analyse de l'épiderme révèle également que ce dernier apparaît plus fin, avec une réduction de l'épaisseur des couches prolifératives et différenciées, suggérant un épuisement des CS. Au cours du développement de l'épiderme, les cellules souches/progénitrices contre-balaçent la prolifération et la différenciation cellulaires en utilisant le mode de division asymétrique. Autour du stade embryonnaire E13.5, les divisions deviennent principalement asymétriques permettant la stratification de l'épiderme. Comparé au contrôle, l'épiderme des mutants PRR au stade embryonnaire E14.5 montre un taux de prolifération des cellules basales de l'épiderme réduit accompagné d'une diminution de la proportion de divisions asymétriques. Ces données indiquent que PRR contrôle l'activité des CS et orchestre la morphogenèse de la peau.

PUBLICATIONS DU LABORATOIRE 2011-2012

Pardanaud L., Eichmann A., « Extraembryonic origin of circulating endothelial cells », *PLoS One*, 6, 2011, e25889.

Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jacobsson L., Heinolainen K., Tvogorov D., Mutomäki A., Franco C., Aranda E., Yla-Herttuala S., Fruttiger M., Mäkinen T., Eichmann A., Pollard J., Gerhardt H. et Alitalo K., « VEGFR-3 reinforces Notch signaling through FoxC2 to control angiogenesis », *Nat. Cell. Biol.*, 11, 2011, 1202-13.

Larrivée B., Prahst C., Gordon E., del Toro R., Mathivet T., Duarte A., Simons M. et Eichmann A., « Alk1 signaling inhibits angiogenesis by cooperating with the Notch pathway », *Dev. Cell*, 22, 2012, 489-500.

Bouvrée K., Brunet I., del Toro R., Gordon E., Prahst C., Cristofaro B., Mathivet T., Xu Y., Soueid J., Fortuna V., Miura N., Aigrot M.S., Maden C.H., Ruhrberg C., Thomas J.L. et Eichmann A., « Semaphorin3A, Neuropilin-1 and PlexinA1 are required for lymphatic valve formation », *Circ. Res.*, 2012, sous presse.

Koch A.W., Mathivet T., Larrivé B., Tong R.K., Kowalski J., Pibouin-Fragner L., Bouvrée K., Stawicki S., Nicholes K., Rathore N., Scales S.J., Luis E., del Toro R., Freitas C., Bréant C., Michaud A., Corvol P., Thomas J.L., Wu J., Peale F., Watts R.J., Tessier-Lavigne M., Bagri A. et Eichmann A., « Robo4 maintains vessel integrity and inhibits angiogenesis by interacting with UNC5B », *Dev. Cell.*, 20, 2011, 33-46.

Eichmann A. et Simons M. « VEGF signaling inside vascular endothelial cells and beyond », *Curr. Op. Cell. Biol.*, 24, 2012, 188-93.

Calvo C.F., Fontaine R.H., Soueid J., Tammela T., Makinen T., Alfaro-Cervello C., Bonnaud F., Miguez A., Benhaim L., Xu Y., Barallobre M.J., Moutkine I., Lyytikä J., Tatlisumak T., Pytowski B., Zalc B., Richardson W., Kessaris N., Garcia-Verdugo J.M., Alitalo K., Eichmann A. et Thomas J.L. « Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis », *Genes & Dev.*, 25, 2011, 831-844.

Galaup A., Gomez E., Souktani R., Durand M., Cazes A., Monnot C., Teillon J., Le Jan S., Bouleti C., Briois G., Philippe J., Pons S., Martin V., Assaly R., Bonnin P., Ratajczak P., Janin A., Thurston G., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Yancopoulos G.D., Tissier R., Berdeaux A., Ghaleh B. et Germain S., « Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiopoietin-like 4 », *Circulation*, 125(1), 2012, 140-9.

Perdiguerro E.G., Galaup A., Durand M., Teillon J., Philippe J., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Yancopoulos G.D., Thurston G. et Germain S., « Alteration of developmental and pathological retinal angiogenesis in angptl4-deficient mice », *J. Biol. Chem.*, 286(42), 2011, 36841-51.

Bignon M., Pichol-Thievend C., Hardouin J., Malbouyres M., Bréchet N., Nasciutti L., Barret A., Teillon J., Guillon E., Etienne E., Caron M., Joubert-Caron R., Monnot C., Ruggiero F., Muller L. et Germain S. « Lysyl oxidase-like protein-2 regulates sprouting angiogenesis and type IV collagen assembly in the endothelial basement membrane », *Blood*, 118(14), 2011, 3979-89.

Nguyen G. « Renin and prorenin receptor in hypertension: what's new? », *Curr. Hypertens Rep.*, 13(1), 2011, 79-85.

Nguyen G. « Renin, (pro)renin and receptor: an update. Potential role of the (pro)renin receptor in cardiovascular and kidney diseases », *Clin. Sci. (Lond)*, 120(5), 2011, 169-78.

Bollée G., Flamant M., Schordan S., Fligny C., Rumpel E., Milon M., Schordan E., Sabaa N., Vandermeersch S., Galaup A., Rodenas A., Casal I., Sunnarborg S.W., Salant D.J., Kopp J.B., Threadgill D.W., Quaggin S.E., Dussaule J.C., Germain S., Mesnard L., Endlich K., Boucheix C., Belenfant X., Callard P., Endlich N. et Tharoux P.L. « Epidermal growth factor receptor promotes glomerular injury and renal failure in rapidly progressive crescentic glomerulonephritis », *Nat. Med.*, 17(10), 2011, 1242-50.

Riediger F., Quack I., Qadri F., Hartleben B., Park J.K., Potthoff S.A., Sohn D., Sihn G., Rousselle A., Fokuhl V., Maschke U., Purfürst B., Schneider W., Rump L.C., Luft F.C., Dechend R., Bader M., Huber T.B., Nguyen G. et Muller D.N., « Prorenin receptor is essential for podocyte autophagy and survival », *J. Am. Soc. Nephrol.*, 22(12), 2011, 2193-202.

Desch M., Harlander S., Neubauer B., Gerl M., Germain S., Castrop H. et Todorov V.T., « cAMP target sequences enhCRE and CNRE sense low-salt intake to increase human renin gene expression in vivo », *Pflugers Arch.*, 461(5), 2011, 567-77.

Nguyen G. « When the (pro)renin receptor leaves an acidic taste », *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 12(4), 2011, 637-8.

Volpe M., Azizi M., Danser A.H., Nguyen G. et Ruilope L.M. « Twisting arms to angiotensin receptor blockers/antagonists: the turn of cancer », *Eur. Heart J.*, 32(1), 2011, 19-22.

Galaup A. et Germain S., « Protecting vascular integrity in acute myocardial ischemia-reperfusion », *Med. Sci. (Paris)*, 28(2), 2012, 133-5.

English W.R., Corvol P. et Murphy G. « LPS Activates ADAM9 dependent shedding of ACE from endothelial cells », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 421(1), 2012, 70-5.

Lemoine A.Y., Ledoux S., Quéguiner I., Caldérari S., Mechler C., Msika S., Corvol P. et Larger E., « Link between adipose tissue angiogenesis and fat accumulation in severely obese subjects », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97(5), 2012, E775-80.

Calderari S., Chougnet C., Clemessy M., Kempf H., Corvol P. et Larger E., « Angiotensin 2 alters pancreatic vascularization in diabetic conditions », *PLoS One*, 7(1), 2012, e9438.

Gribouval O., Corvol P., Michaud A., Antignac C., Gubler M.C. « Spectrum of mutations in the renin-angiotensin system genes in autosomal recessive renal tubular dysgenesis », *Hum. Mutat.*, 33(2), 2012, 316-26.

Avouac J., Clemessy M., Distler J.H., Gasc J.M., Ruiz B., Vacher-Lavenu M.C., Wipff J., Kahan A., Boileau C., Corvol P., Allanore Y., « Enhanced expression of ephrins and thrombospondins in the dermis of patients with early diffuse systemic sclerosis: potential contribution to perturbed angiogenesis and fibrosis », *Rheumatology (Oxford)*, 50(8), 2011, 1494-504.

Clemessy M., Janzer R.C., Lhermitte B., Gasc J.M., Juillerat-Jeanneret L., « Expression of dual angiogenic/neurogenic growth factors in human primary brain tumors », *J. Neurooncol.*, 107(1), 2012, 29-36.

BREVET

« sPRR as Biomarker of Neurodegeneration and of Neuroregeneration » : brevet européen 12 305 207.8 déposé en février 2012 par le CNRS, en co-propriété avec le Collège de France et l'ENS.

LISTE DES DIPLÔMÉS

Thèses

Thomas Mathivet : thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie, spécialité physiologie et physiopathologie, soutenue le 19 septembre 2011 : « Rôle des récepteurs de guidage axonal Robo4 et UNC5B dans l'endothélium vasculaire ».

Samly Srun : thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie, spécialité complexité du vivant, soutenue le 23 septembre 2011 : « Maladie de Rendu-Osler : traitement par la thalidomide et étude des mécanismes de formation des télangiectasies ».

Sébastien Gauvrit : thèse de doctorat de l'université Pierre et Marie Curie, spécialité : physiologie et physiopathologie, soutenue le 27 septembre 2011 : « Rôle de l'ARN interférence dans le contrôle épigénétique de la séparation veino-lymphatique et de l'hématopoïèse ».

Diane Bracquart : thèse de doctorat de l'université Paris Diderot, spécialité biologie et technologie, soutenue le 30 septembre 2011 : « Maladie de Rendu-Osler : étude de la physiopathologie ».

Master 2

Cécile Le Naourès : master 2 de biologie-santé, spécialité cancérologie, université Paris 11 : « Thalidomide stimule la maturation vasculaire : implication dans les traitements anti-cancéreux ».

Moktar Nefzi : master 2 de biologie cellulaire et moléculaire, université Pierre et Marie Curie : « Protéines matricielles en pathologie cardiovasculaire et tumorale ».

Élodie Berland : master 2 de sciences et technologie, mention biologie intégrative et physiologie, université Pierre et Marie Curie : « Protection de l'intégrité vasculaire par l'ANGPTL4 au cours de l'infarctus du myocarde et de l'accident vasculaire cérébral ».

Hager Tabka master 2 de sciences et technologie, mention biologie intégrative et physiologie, université Pierre et Marie Curie : « Rôle du récepteur de la prénaline au cours du développement cortical et conséquences de sa délétion dans les cellules souches ».

Christopher Hutton : master 2 de biologie moléculaire et cellulaire, spécialité biologie des cellules souches, université Pierre et Marie Curie : « An in vitro stem cell model of angiogenesis in the context of *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia* ».

