

Le Grand prix scientifique Lefoulon-Delalande Institut de France est attribué à

William G. KAELIN (USA), Peter J. RATCLIFFE (UK), Gregg L. SEMENZA (USA)

pour la découverte des mécanismes d'adaptation
des tissus et organes aux besoins en oxygène

Pour vivre et exercer leur fonction, les cellules de l'organisme ont besoin d'oxygène. Cette découverte fondamentale de Lavoisier n'avait, jusqu'à présent, reçu aucune explication concernant les mécanismes moléculaires mis en jeu. Le pas vient d'être franchi par les travaux de trois spécialistes anglo-saxons qui portent sur la détection et la réponse des cellules au manque d'oxygène ou hypoxie. Les mécanismes de base qu'ils ont découverts sont d'une importance considérable pour beaucoup de tissus et d'organes dont le système cardio-vasculaire particulièrement sensible aux variations du niveau d'oxygène dans les conditions normales ou pathologiques. Ces mécanismes sont également impliqués dans les tumeurs dont la croissance dépend de l'apport en oxygène du sang.

Ces chercheurs ont d'abord démontré l'existence d'un système qui détecte et s'adapte à l'oxygène disponible grâce à la modulation de l'expression de gènes. Peter Ratcliffe et Gregg Semenza ont simultanément identifié un élément de réponse à l'hypoxie qui régule la transcription de gènes en fonction du niveau d'oxygène. Ceux-ci incluent le gène d'érythropoïétine, mais aussi les gènes pour les enzymes métaboliques et les facteurs qui contrôlent la croissance des vaisseaux sanguins. Gregg Semenza a identifié le facteur induit par l'hypoxie (HIF-1), qui contient un domaine sensible à l'oxygène, et qui active les gènes quand le niveau d'oxygène diminue. La fonction de HIF-1 permet l'adaptation physiologique du système cardio-vasculaire en hypoxie chronique. HIF-1a stimule la formation de vaisseaux sanguins par son effet sur la production du facteur de croissance vasculaire (VEGF). Ces travaux ont abouti à des essais cliniques basés sur une thérapie génique avec HIF-1a, pour le traitement de maladies artérielles périphériques. La caractérisation des différents domaines de la protéine, HIF-1a a permis à Peter Ratcliffe et William Kaelin de mettre en évidence l'interaction avec une autre protéine, dite de von Hippel-Landau (VHL) qui favorise les modifications de HIF-1a et conduit à sa dégradation. Les modifications dues aux enzymes, identifiées par Peter Ratcliffe, empêchent l'association de HIF avec ces co-activateurs essentiels pour sa fonction. L'une de ces enzymes, prolyl hydroxylase, est une nouvelle dioxygénase qui détecte directement l'oxygène. Deux essais cliniques sont actuellement en cours avec l'inhibiteur de ce type d'enzyme, qui pourront s'avérer utiles pour le traitement des maladies artérielles.

En conclusion, ces découvertes sont d'une grande importance scientifique. Les docteurs Kaelin, Ratcliffe et Semenza ont révélé les mécanismes de base qui permettent aux cellules de détecter et gérer un manque d'oxygène. La protéine HIF est un acteur majeur dans cette réponse qui peut être compromise par les enzymes qui la modifient. Ces recherches fondamentales ouvrent la perspective de nouvelles stratégies thérapeutiques avec des applications directes aux maladies cardio-vasculaires.

William G. KAELIN (USA) :

Membre de l'Institut Américain de médecine et de l'Académie Nationale des Sciences, le docteur Kaelin est également chercheur à l'Institut Médical Howard Hughes. Son travail porte principalement sur l'étude du gène VHL dont les anomalies peuvent provoquer un cancer du rein. L'enjeu de ses recherches est de trouver des agents ayant des effets sur les protéines HIF et VHL, qui pourraient servir dans le traitement des maladies liées à l'hypoxie cardio-vasculaire.



Peter J. RATCLIFFE (UK) :

Originaire du Lancashire, Peter Ratcliffe est spécialisé dans l'étude de l'hypoxie (hypo-oxygénation) cellulaire. Le laboratoire qu'il a fondé est dédié à cette recherche depuis 1989. Son laboratoire travaille principalement sur le processus d'hydroxylation et de ses conséquences. Il développe de nouveaux traitements médicamenteux fondés sur le ciblage facilité des enzymes durant ce processus.



Gregg L. SEMENZA (USA) :

Professeur de chimie biologique à l'École de Médecine Johns Hopkins University de Baltimore, Gregg L. Semenza a travaillé sur le rôle ambivalent de la protéine HIF-1 dans le processus d'oxygénation, protéine découverte par son laboratoire en 1992. Le ciblage de cette protéine par des traitements médicaux ouvre des voies nouvelles pour le traitement des maladies cardio-vasculaires et de certains cancers.



Le prix sera remis par Monsieur Alain Carpentier, Président de l'Académie des Sciences
sous la Coupole de l'Institut de France
mercredi 6 juin 2012 à 15 heures

Avec les autres Grands Prix scientifiques et culturels des Fondations de l'Institut de France :
Louis D., Christophe et Rodolphe Mérieux, NRJ, et Simone et Cino del Duca.

La Fondation Lefoulon-Delalande Institut de France.

Créée en 2000, la Fondation Lefoulon-Delalande contribue à la recherche médicale par un apport de 1.2 million d'euros permettant de financer chaque année un grand prix international de 500.000 euros et des bourses de recherche post-doctorales dans des laboratoires français. Les travaux distingués relèvent du domaine cardio-vasculaire au sens le plus large, intégrant physiologie, biologie, médecine, épidémiologie, pharmacologie, différenciation cellulaire, malformations congénitales et, dans ces disciplines, les thérapies biologiques, pharmaceutiques et instrumentales avancées.

Composition du Conseil scientifique:

Alain Carpentier, Président de l'Académie des sciences, Prix Lasker 2007, professeur émérite à l'Université Paris Descartes, Président du jury
Kari Alitalo, membre de l'Académie des sciences de Finlande
Michel Bertrand, professeur émérite à l'Université de Lille
Margaret Buckingham, membre de l'Académie des sciences, professeur à l'Institut Pasteur, directeur de recherche au CNRS
Giovanni de Gaetano, directeur de laboratoire de recherche et de formation à l'Université catholique de Campobasso (Italie)
François Gros, Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences
Michel Lazdunski, membre de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (CNRS/Université de Nice-Sophia-Antipolis)
Claude Lenfant, directeur honoraire du National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health (USA)
Dominique Meyer, membre de l'Académie des sciences, professeur émérite à l'Université Paris-Sud 11
Mona Nemer, vice-rectrice à la recherche à l'Université d'Ottawa (Canada), membre de la Société Royale du Canada
Denis Noble, directeur du laboratoire de physiologie de l'Université d'Oxford
Bernard P. Roques, membre de l'Académie des sciences et de la Faculté de pharmacie de Paris
David D. Sabatini, Associé étranger de l'Académie des sciences, directeur de département de biologie cellulaire à l'Université de New-York (USA)
Bengt Samuelsson, Associé étranger de l'Académie des sciences, Prix Nobel de médecine en 1982, professeur à l'Institut Karolinska de Stockholm (Suède).
Doris A. Taylor, directeur du département de médecine régénérative au Texas Heart Institute de Houston (USA)

L'Institut de France

Créée en 1795, véritable 'Parlement des savants', l'Institut de France a pour mission initiale de contribuer au perfectionnement et au rayonnement des arts, des sciences et des lettres notamment grâce aux cinq Académies qui le composent :

- **L'Académie française** assure la sauvegarde et l'enrichissement de la langue française
- **L'Académie des inscriptions et belles lettres** exerce des missions touchant à l'histoire, l'archéologie ou la linguistique
- **L'Académie des sciences** soutient la recherche et favorise le progrès en sciences
- **L'Académie des beaux-arts** encourage tous les champs artistiques qu'elle regroupe (peinture, sculpture, musique, cinéma, photographie...)
- **L'Académie des sciences morales et politiques** traite des questions économiques, sociales et juridiques

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République, l'Institut de France encourage toutes les actions dans les domaines de la connaissance, en décernant des prix et des subventions grâce aux dons, legs et concours que lui confient des particuliers ou des entreprises. Les Fondations abritées bénéficient de l'expérience et de l'expertise dans les domaines du mécénat et de la philanthropie de cette institution séculaire, de l'expertise des Académiciens, ainsi que de structures administratives et financières autonomes. Grâce aux prix et aux subventions qu'il décerne, l'Institut de France joue un rôle incomparable dans le mécénat moderne.

Les actions soutenues par les Fondations de l'Institut de France se déploient dans divers domaines :

- **La recherche scientifique** : attribution de récompenses à des chercheurs confirmés, soutien à de jeunes talents et à des laboratoires
- **Les actions humanitaires** : aide à la lutte contre les maladies endémiques et la pauvreté
- **Le patrimoine culturel** : conservation d'œuvres d'art, encouragement à l'expression artistique
- **Les projets d'éducation et de formation** : attribution de bourses d'études ou de recherche, soutien à des formations universitaires
- **Les projets de développement durable ou environnemental** : sauvegarde du patrimoine naturel
- **La réflexion sociétale** : organisation de colloques et soutien de publications sur les grands enjeux de la société contemporaine.

CONTACTS

- **William G.KAELIN** : william_kaelin@dfci.harvard / tél : 617-632-3975
- **Peter J.RATCLIFFE** : pjr@well.ox.ac.uk / tél : +44 (0) 1865 287 990
- **Gregg L. SEMENZA** : gsemenza@jhmi.edu / tél : 410 955 1619

FONDATION LEFOULON-DELALANDE Institut de France

Camille Bouvier, Service communication
01 44 41 43 40
com@institut-de-france.fr
www.institut-de-france.fr