

Fondation Recherche cardio-vasculaire

*Le mercredi 1^{er} juin 2005 à 20 heures**

Remise du Prix Danièle Hermann
de la Fondation
Recherche Cardio-vasculaire
d'un montant de 15 000 euros
au Pr. Emmanuel Van Obberghen
*pour ses recherches sur la signalisation
du récepteur de l'insuline*



La Fondation Recherche cardio-vasculaire – Institut de France a été créée en 2001 par M^{me} Danièle Hermann dans le but d'aider et de favoriser le **développement de la recherche médicale et biologique sous toutes ses formes, dans le domaine cardio-vasculaire** et plus particulièrement en ce qui concerne la chirurgie, le traitement des enfants, la recherche sur le vieillissement, le cœur artificiel, la nutrition.

Pour sa **troisième édition**, le Prix Danièle Hermann de la Fondation est remis à Monsieur Emmanuel Van Obberghen, professeur de biochimie et de biologie moléculaire à la faculté de médecine de Nice, directeur de l'Unité Inserm 145, après délibération d'un jury scientifique composé de M. François Gros, président du jury, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, M. Pierre Corvol, de l'Académie des sciences, M^{me} Dominique Meyer, de l'Académie des sciences, M. Jean Rosa, de l'Académie des sciences, M. Jacques Caen, correspondant de l'Académie des sciences, M^{me} Danièle Hermann, fondatrice, et maître Denise de Villermay, avocate au barreau de Paris.

Pour toute information :

Marie-France Vallette Viillard – Chargée du bureau des Fondations de l'Institut de France
Tél. : 01 44 41 43 35 – Télécopie : 01 44 41 44 30 – Courriel : fondations@institut-de-france.fr
Nathalie Darzac – Chargée de la communication de l'Institut de France
Tél. : 01 44 41 43 40 – Télécopie : 01 44 41 44 50 – Courriel : com@institut-de-france.fr

Institut de France – 23, quai Conti – 75270 Paris cedex 6 – <http://www.institut-de-france.fr>

* à l'Hôtel Royal Monceau - 37, avenue Hoche - 75 008 Paris

RÉSUMÉ DES TRAVAUX D'EMMANUEL VAN OBERGHEN

Emmanuel Van Obberghen, MD, PhD
Professeur de Biochimie et de Biologie Moléculaire
Chef de Service, Laboratoires de Biochimie CHU de Nice
Directeur INSERM U145 Faculté de Médecine, Nice

Depuis plus de trente ans, les travaux du professeur Emmanuel Van Obberghen sont axés sur l'étude du mode d'action de l'insuline, et ses dérèglements dans la résistance à l'insuline et le diabète.

De type 1 ou 2, le diabète traduit une élévation anormale du taux de glucose dans le sang. Cette anomalie est due à une insuffisance de sécrétion de l'insuline (diabète de type 1) ou un manque d'efficacité d'action de cette hormone (diabète de type 2). Les recherches menées par Emmanuel Van Obberghen concernent plus directement le diabète de type 2, qui représente la grande majorité des diabétiques. Le diabète de type 2 est une maladie complexe, multifactorielle dans laquelle des interactions entre plusieurs gènes et de multiples facteurs environnementaux conduisent au développement de la maladie. Chez des personnes prédisposées au diabète de type 2, des défauts de signalisation donnent lieu à une réduction de la capacité du foie, du muscle et du tissu adipeux à répondre à l'insuline, ce phénomène correspond à la résistance à l'insuline. Quand les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, productrices de l'insuline, ne parviennent plus à produire suffisamment de cette hormone pour surmonter cette résistance à son action, le diabète s'installe et apparaît au cours du temps des complications microvasculaires et macrovasculaires (respectivement des petits et des gros vaisseaux).

Vers la fin des années 1970, alors que les structures membranaires reconnaissant l'insuline, appelées récepteurs, étaient définies de façon opérationnelle comme étant des sites de liaison de l'hormone et que très peu de données concernant la nature et le mécanisme de la transmission du message hormonal étaient connues, Emmanuel Van Obberghen (alors au National Institutes of Health, Bethesda, États-Unis) a contribué de façon très significative à l'élucidation de la structure moléculaire des récepteurs de cette hormone. En effet, ses travaux pionniers ont montré que le récepteur de l'insuline est un oligomère formé d'une sous-unité extracellulaire liant l'hormone et d'une sous-unité transmembranaire impliquée dans la transduction du signal vers l'intérieur de la cellule. De plus, ses travaux réalisés au cours de cette période, ont contribué à une meilleure compréhension de deux phénomènes d'importance physiologique et pathologique : (i) il a ainsi démontré que l'insuline augmente la dégradation de son propre récepteur, cet effet contribuant à la perte des récepteurs observée dans la résistance à l'insuline associée à l'hyperinsulinémie des patients obèses ; (ii) ses recherches sur des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline, retrouvés chez des patients souffrants de résistance extrême à l'insuline, ont permis de démontrer que le récepteur de l'insuline contient toute l'information nécessaire à l'action de l'hormone.

En 1980, le professeur Emmanuel Van Obberghen a rejoint l'unité INSERM U145 à la faculté de médecine de Nice alors dirigée par le professeur Pierre Freychet. Depuis 1986, cette unité dirigée par Emmanuel Van Obberghen développe des recherches très innovantes sur l'identification des voies de signalisation de l'insuline et sur les mécanismes responsables de la résistance à cette hormone. De façon concomitante avec deux groupes américains, il a été le co-découvreur de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. Cette découverte fondamentale représentait la première indication sur le mécanisme par lequel le récepteur de l'insuline est activé et transmet son signal au travers de la membrane cellulaire. De plus, Emmanuel Van Obberghen a montré que la liaison de l'insuline à la sous-unité extracellulaire du récepteur induit un changement de conformation au niveau de la partie intracellulaire de la sous-unité transmembranaire qui porte l'activité tyrosine kinase. Ces résultats importants lui ont permis de proposer un modèle allostérique pour l'activation du récepteur de l'insuline.

Au cours de ces vingt dernières années, le professeur Emmanuel Van Obberghen, a contribué de façon décisive au décryptage de plusieurs aspects du réseau très complexe des molécules de signalisation impliquées dans l'action de l'insuline. Parmi ses contributions les plus importantes, il y a la démonstration que les deux molécules adaptatrices majeures, IRS-1 et IRS-2, situées en aval du récepteur et formant des plateformes de transmissions des signaux intracellulaires, ont des domaines fonctionnels différents et jouent un rôle spécifique dans l'action de l'insuline. D'autre part, les travaux de Emmanuel Van Obberghen ont montré que le facteur de transcription, Stat5, peut se lier directement au récepteur de l'insuline. Ces résultats révèlent un nouveau concept dans la signalisation induite par l'hormone. Ainsi, un facteur de transcription permet l'établissement d'un lien direct entre le récepteur de l'insuline, situé à la membrane cellulaire, et des événements nucléaires régulés par l'hormone.

La résistance à l'insuline est un facteur prédisposant au développement du diabète. Afin de pouvoir prévenir l'évolution vers le diabète, il est donc important de connaître les bases moléculaires de ce phénomène qui existe dans tous les tissus cibles de l'hormone. Les travaux menés au sein du laboratoire d'Emmanuel Van Obberghen ont permis d'identifier deux nouveaux mécanismes contribuant à la résistance à l'insuline. Le premier mécanisme implique la phosphorylation sur sérine des protéines adaptatrices IRS avec pour conséquence une réduction de leurs actions. Le second mécanisme concerne des protéines nommées SOCS, qui agissent comme des régulateurs de l'action de l'insuline, mais dont l'expression augmentée participe à la résistance à l'insuline retrouvée dans des modèles animaux et chez des patients diabétiques.

Les travaux les plus récents du professeur Emmanuel Van Obberghen portent sur différents aspects des complications du diabète, qui causent graduellement des dommages au niveau des fonctions vitales de l'organisme et peuvent créer des situations mettant la vie des patients diabétiques en danger. En effet, des taux anormalement élevés du glucose sanguin, ainsi que d'autres molécules, sont responsables d'altérations au niveau des gros et des petits vaisseaux, induisant respectivement des complications macrovasculaires et microvasculaires. Les recherches d'Emmanuel Van Obberghen ont permis de démontrer que les produits de glycation avancée, formés à cause de l'hyperglycémie chronique, réduisent l'action de l'insuline et aggravent ainsi la résistance à l'insuline et par conséquent le diabète. Le laboratoire d'Emmanuel Van Obberghen a également montré que l'insuline et les produits de glycation avancée, par des mécanismes différents mais agissant en synergie, stimulent l'expression du VEGF, facteur de croissance pour les cellules endothéliales et impliqué dans la rétinopathie diabétique. Ces contributions originales du laboratoire d'Emmanuel Van Obberghen permettent une meilleure compréhension de la pathogenèse et de la physiopathologie des complications microvasculaires du diabète. Enfin, des travaux en cours étudient la résistance à l'insuline du myocarde au cours du diabète.

En conclusion, les contributions scientifiques du professeur Emmanuel Van Obberghen ont non seulement permis de faire avancer nos connaissances sur des aspects fondamentaux de biologie cellulaire et de physiopathologie dans le domaine du diabète, mais elles sont également permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. Ainsi, ses travaux originaux ouvrent des perspectives prometteuses pour la recherche pharmacologique et clinique du diabète et de ses complications.

Pour en savoir plus :

- *voir le dossier complet sur le bureau de presse du site Internet de l'Institut de France*
<http://www.institut-de-france.fr/presse/presse.htm>
- *M. Emmanuel Van Obberghen, MD, PhD*
Professor and Chairman Department of Biochemistry and Molecular Biology,
Chief Clinical Chemistry University Hospitals Nice
Director INSERM 145
Medical Faculty Nice France
Tél. 04 93 81 54 47 – Télécopie : 04 93 81 54 32
Courriel : vanobbeg@unice.fr

Curriculum vitae (Version abrégée)

VAN OBBERGHEN Emmanuel Faculté de Médecine, Avenue de Valombrose 06107 Nice Cédex 2, France
Tél: 33 4 93 81 54 47 Fax: 33 4 93 81 54 32 Email : vanobbeg@unice.fr
Né le 6 Septembre 1945 à Vilvoorde, Belgique, Marié, 2 enfants (Elise 1988, Leah 1994)

Directeur de l'Unité INSERM 145, " Actions des Récepteurs Tyrosine Kinase sur le Métabolisme, la Croissance et la Différenciation Cellulaires. Aspects Physiologiques et Physiopathologiques (Diabète Type 2, Obésité, Cancer) ".

Professeur de Biochimie et Biologie Moléculaire (Classe Exceptionnelle) Faculté de Médecine de Nice, depuis 1995.

Chef du Service de Biochimie des Hôpitaux du CHU de Nice, depuis 1995.

1. Titres Universitaires

Université Libre de Bruxelles, Belgique : **Docteur en Médecine, Chirurgie et Accouchements**, avec "la plus grande distinction" 1971, et **Agrégé de l'Enseignement Supérieur**, à l'Unanimité des Voix", 1975.

Professeur Visiteur : Faculté de Médecine, Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Nucléaire, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique, 1992-95 ; Faculté de Médecine, Vrije Universiteit Brussel, Master & PhD Program in Medical and Pharmaceutical Research, Bruxelles, Belgique, 1992-1994. Faculté de Médecine de Naples (Federico II), Ph.D. Program in Molecular and Cellular Physiopathology, Naples, Italie, 1993-1995.

Professeur de Biochimie et Biologie Moléculaire, Classe Exceptionnelle, Faculté de Médecine, Nice, depuis 1995.

2. Titres Et Fonctions Hospitaliers

Assistant Universitaire, Service Médecine Interne, Hôpital Universitaire Université Libre de Bruxelles, Bruxelles (Belgique) 1974-1975

Praticien Hospitalier, Chef du Service de Biochimie CHU de Nice (St-Roch / Pasteur / Archet), depuis 1995.

3. Certificats

- Certificat de l'Educational Council for Foreign Medical Graduates (E.C.F.M.G.), 1972.

- Certificats de l'Enseignement Post-Universitaire organisé par "The Foundation for Advanced Education in the Sciences" aux National Institutes of Health, Bethesda, MD (USA): Protein Structure and Function (1976); Biochemical Endocrinology (1976); Immunology (1977); Certificat in Membrane Biology (1978); Clinical Endocrinology and Metabolism (1979); Review of Endocrinology: Diagnosis and Treatment (1979).

4. Titres et Fonctions au Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS/NFWO) Belgique:

Laboratoire de Médecine Expérimentale de l'Université Libre de Bruxelles, Belgique: Chercheur Stagiaire: 1971-1972; Aspirant Chercheur: 1973-1975 ; Chargé de Recherche: 1975-1977.

5. Titres et Fonctions aux Etats-Unis:

Diabetes Branch, National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD Research Scientist: 1975-1976; Visiting Associate: 1976-1979; Research Scientist: 1979-1980.

National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NIH, Bethesda, MD, USA: Visiting Scientist, Laboratory of Molecular Genetics: 1985-1987.

6. Titres et Fonctions à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Chargé de Recherche (1980-1984) ; Directeur de Recherche 2ème classe (1984-1988) ; Directeur de Recherche 1ère classe (1989-1995).

Directeur de l'Unité INSERM U 145, Faculté de Médecine, Nice, France (mandature 1987-1998 et mandature 1999-en cours).

Conseiller Scientifique du Directeur Général de l'INSERM (Septembre 1999-Septembre 2001).

Co-coordonateur de l'Action Thématique Concertée " Nutrition " de l'INSERM (2001-2003).

7. Bourses

Fellowship of the Harkness Foundation of the Commonwealth Fund of New York, USA, 1975-1976.

Grantee of the Kroc Foundation (Medical Research Program), USA, 1979-1980.

8. Fonctions dans les Instances Scientifiques

Inserm : Membre élu de la CSS "Endocrinologie, Reproduction, Développement", 1987-1990; Membre nommé de la CSS "Endocrinologie et Reproduction", 1994-1998; Président élu de la CSS de l'INSERM "Endocrinologie et Reproduction", 1994-1998.

Ligue contre le Cancer : Membre du Conseil Scientifique, 1994-1998.

Association Européenne pour l'Etude sur le Diabète : Membre du Comité du Prix Minkowski, 1995-1997.

AICR (Association for International Cancer Research) : Membre du Comité Scientifique, 2001-2005.

Juvenile Diabetes Research Foundation International (JDRFI) Membre du "Medical Science Review Committee", 1988-1991; 1995-1998; 2001-2004 ; 2004-2007.

9. Prix Scientifiques

Belgique : **Specia**, 1971; **Victor Lange**, 1975; **Triennal Auguste Slosse**, Sciences Biochimiques, 1975.

France : "**Endocrinologie**" de la **Fondation pour la Recherche Médicale**, 1984 et de la **Société Française d'Endocrinologie**, 1985.

Europe : **Quadriennal G.B. Morgagni**, "Young Investigator Award", 1985. **Oskar Minkowski** 1985 (Association Européenne pour l'Etude du Diabète).

Médaille d'Or, Biennal G.B. Morgani 2000.

10. Sociétés Scientifiques et Comités de Rédaction

Membre titulaire de: Association Européenne pour l'Etude du Diabète ; American Diabetes Association (USA); The Endocrine Society (USA); The American Chemical Society (USA); The American Society for Microbiology (USA); The American Association for the Advancement of Science (USA); Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire.

Membre du Conseil de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète 1998-2000.

Représentant Français au Comité Action B5 sur "Mécanismes moléculaires de l'étiologie du diabète de type 2" 1994-1999 ; Représentant Français au Comité d'Action Cost B17 " Diabète chez les personnes âgées " 2000-2004.

Membre du Comité de Rédaction de : Diabetologia 2003-2007, Journal of Biological Chemistry (USA) 2001-2006 ; Molecular Endocrinology (USA) 2005-2008.

11. Publications Scientifiques : Plus de 306 publications dans des revues de niveau international

Liste de 15 publications illustrant des contributions majeures dans le domaine de l'action de l'insuline et de la résistance à l'insuline/diabète.

1. **Van Obberghen E**, Spooner PM, Kahn CR, Chernick SS, Garrison MM, Karlsson FA and Grunfeld C : Insulin-receptor antibodies mimic a late insulin effect. *Nature*, 1979, 280: 500-502.
Première démonstration que le récepteur de l'insuline contient toutes les informations nécessaires à l'action de l'insuline (effets précoces et tardifs)
2. **Van Obberghen E**, Kasuga M, Le Cam A, Hedo JA, Itin A and Harrison LC : Biosynthetic labeling of the insulin receptor: Studies of subunits in cultured human IM-9 lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1981, 78: 1052-1056.
Premier marquage biosynthétique des deux sous-unités du récepteur de l'insuline, qui a permis ensuite l'étude du métabolisme du récepteur au cours de l'obésité et du diabète.
3. **Van Obberghen E**, Rossi B, Kowalski A, Gazzano H and Ponzio G : Receptor-mediated phosphorylation of the hepatic insulin receptor: Evidence that the 95 K receptor subunit is its own kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1983, 80: 945-949.
Démonstration que la sous-unité bêta du récepteur hépatique de l'insuline est une tyrosine kinase stimulée par l'hormone.
4. Le Marchand-Brustel Y, Grémeaux T, Ballotti R and **Van Obberghen E** : Insulin receptor kinase is defective in skeletal muscle of obese mice. *Nature*, 1985, 315: 676-679.
Première démonstration directe de défauts au niveau de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline dans des modèles de résistance à l'insuline génétique et acquise.
5. Ballotti R, Lammers R, Scimeca JC, Dull T, Schlessinger J, Ullrich A and **Van Obberghen E**: Intermolecular transphosphorylation between insulin receptors and EGF-insulin receptor chimeras. *EMBO J.*, 1989, 8: 3303-3309.
Première démonstration de transphosphorylation intermoléculaire entre des récepteurs tyrosine kinase.
6. Mothe I and **Van Obberghen E** : Phosphorylation of IRS-1 on multiple serine residues, 612, 632, 662 and 731, modulates insulin action. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271: 11222-11227.
Identification des résidus sérine sur IRS-1 dont la phosphorylation régule négativement l'action de l'insuline.
7. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Sawka-Verhelle D, Hilton D and **Van Obberghen E** : SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275: 15985-15991.
8. Emanuelli B, Peraldi P, Filloux C, Chavey C, Freidinger K, Hilton DJ, Hotamisligil S and **Van Obberghen E** : SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to Tumor Necrosis Factor- α in the adipose tissue of obese mice. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276: 47944-47949.
9. Peraldi P, Filloux C, Emanuelli B, Hilton D and **Van Obberghen E** : Insulin induces SOCS-3 tyrosine phosphorylation through Jak. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276: 24614-24620.
7-8-9: Première démonstration que les protéines SOCS (Suppressors of Cytokine Signaling) modulent l'action de l'insuline, et que leur expression est augmentée au cours de la résistance à l'insuline acquise et génétique.
10. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murcada J and **Van Obberghen E**: Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *J. Biol. Chem.*, 2001, 276: 43836-43841.
Démonstration que les produits de glycation avancée augmentent l'expression du VEGF impliquée dans la rétinopathie diabétique.
11. Treins C, Giorgetti-Peraldi S, Murcada J, Semenza GL and **Van Obberghen E**: Insulin stimulates Hypoxia-inducible Factor 1 through a Phosphatidylinositol-3 kinase/target of rapamycin-dependent signaling pathway. *J. Biol. Chem.*, 2002, 277: 27975-27981.
10-11: Première démonstration que l'insuline stimule l'expression du VEGF par un mécanisme différent de celui utilisé par l'hypoxie.
12. Miele C, Rochford JJ, Filippa N, Giorgetti-Peraldi S and **Van Obberghen E**: Insulin and Insulin-like Growth Factor I induce Vascular Endothelial Growth Factor mRNA expression via different signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275: 21695-21702.
Première démonstration que l'insuline et l'IGF-I stimulent l'expression du VEGF par des mécanismes différents.
13. Pirola L, Bonnafous S, Johnston AM, Chaussade C, Portis F and **Van Obberghen E**: Phosphoinositide 3-kinase-mediated reduction of IRS-1/2 protein expression via different mechanisms contributes to the insulin-induced desensitization of its signaling pathways in L6 muscle cells. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278: 15641-15651.
Démonstration que des mécanismes différents sont responsables de la "downregulation" de IRS-1 comparé à IRS-2 au cours de la résistance à l'insuline associée à l'hyperinsulinémie.
14. Miele C, Riboulet A, Maitan MA, Oriente F, Romano C, Formisano P, Giudicelli J, Beguinot F and **Van Obberghen E**: Human glycated albumin affects glucose metabolism in L6 skeletal muscle cells by impairing insulin-induced IRS signaling through a PKC α mediated mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278: 47376-47387.
Première démonstration que les produits de glycation avancée désensibilisent les cellules à l'action de l'insuline.
15. Demozay D, Rocchi S, Mas JC, Grillo S, Pirola L, Chavey C and **Van Obberghen E**: Fatty aldehyde dehydrogenase: potential role in oxidative stress protection and regulation of its gene expression by insulin. *J. Biol. Chem.*, 2004, 279: 6261 – 6270.
Première démonstration que l'expression du gène codant pour la « fatty aldehyde dehydrogenase » est régulée par l'insuline et diminuée au cours de la résistance à l'insuline- implication dans le stress oxydatif du diabète.