



INSTITUT  DE FRANCE
FONDATION RECHERCHE
CARDIO-VASCULAIRE

Le lundi 30 novembre 2009
12 heures
à l'Institut de France

Remise du Prix Danièle Hermann
d'un montant de 15 000 euros

à Monsieur Peter J. Lenting

*pour ses travaux dans le domaine de la thrombose
et de l'hémostase et plus particulièrement sur
l'étude de deux syndromes hémorragiques,
l'hémophilie et la maladie de Willebrand.*



La Fondation Recherche Cardio-Vasculaire – Institut de France a été créée en 2001 par Madame 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 et la nutrition.

Cette année, le Prix Danièle Hermann a pour thème : « Cœur, vaisseaux et hémostase ». Il est remis à Monsieur Peter J. Lenting, Directeur de recherche 2^e classe à l'INSERM U770, après délibération d'un jury composé de :

- Pr. Jean-François Bach, Secrétaire perpétuel de l'Académie des Sciences et Président du jury,
- Pr. François Gros, Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des Sciences,
- Pr. Dominique Meyer, de l'Académie des Sciences,
- Pr. Margaret Buckingham, de l'Académie des Sciences,
- Pr. Philippe Ménasché, chirurgien cardiaque à l'Hôpital Européen Georges Pompidou,
- Pr. Michel Desnos, chef du service de cardiologie de l'Hôpital Européen Georges Pompidou.
- Mme Danièle Hermann, Présidente Fondatrice

Pour toute information :

Marie-France Vallette Viallard – Bureau des Fondations de l'Institut de France

Tél. : 01 44 41 43 35 – Télécopie : 01 44 41 45 11 – Courriel : vallette.viallard@institut-de-france.fr

Camille Bouvier – Service 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>

Présentation des travaux de recherches de Peter Lenting

Analyse des bases moléculaires du complexe facteur Willebrand/facteur VIII afin de développer des stratégies innovantes pour le traitement de syndromes hémorragiques

Comment explique-t-on l'arrêt du saignement après une plaie ? Par un ensemble de réactions enzymatiques complexes, mais désormais bien connues, appelé hémostasie. L'éventuelle et néfaste contrepartie de ce phénomène est la thrombose, avec ses conséquences souvent graves. Le Dr. Lenting travaille dans le domaine de l'hémostasie et de la thrombose depuis 1989. Ses thèmes de recherche portent principalement sur trois protéines jouant un rôle majeur dans l'hémostasie : le facteur Willebrand, le facteur VIII et le facteur IX. Le facteur Willebrand et le facteur VIII circulent sous forme d'un complexe dans le sang, et leur déficit -comme le déficit en facteur IX- entraîne un syndrome hémorragique grave (maladie de Willebrand, hémophilie A, hémophilie B).

Le premier centre d'intérêt du Dr. Lenting a concerné des études portant sur la structure et la fonction des facteurs VIII et IX de la coagulation. Ses études ont abouti à l'identification des sites respectifs d'interaction sur le facteur VIII et le facteur IX. L'effet de diverses mutations du facteur IX (dont certaines présentes chez des patients hémophiles B) sur l'interaction avec le facteur VIII a aussi été examiné. Les données obtenues démontrent que le mécanisme par lequel le facteur VIII potentialise l'activité du facteur IX est un processus multi-séquentiel impliquant des sites d'interaction multiples. La connaissance des bases moléculaires de l'interaction entre le facteur VIII et le facteur IX a aussi permis de concevoir une nouvelle stratégie de traitement de la thrombose veineuse.

Plus récemment, l'activité de recherche du Dr. Lenting s'est progressivement étendue à la biologie du complexe facteur VIII/facteur Willebrand. Un des objectifs principaux de Peter Lenting est de mieux comprendre les bases moléculaires de la clairance du complexe facteur VIII/facteur Willebrand et de développer des stratégies thérapeutiques innovantes comme la production de concentrés thérapeutiques à demi-vie allongée. En utilisant des modèles *in vivo*, de nombreux aspects de la clairance du complexe facteur Willebrand/facteur VIII ont été élucidés. Ses études ont d'ores et déjà conduit à l'identification non seulement des cellules responsables de l'élimination de ce complexe de la circulation mais également de certains des récepteurs impliqués dans l'endocytose du complexe. D'autre part, des régions jouant un rôle clé dans leur survie ont pu être localisées sur les protéines elles-mêmes. En particulier, certaines mutations du facteur Willebrand qui entraînent une diminution de la demi-vie de cette protéine ont été identifiées chez des patients atteints de maladie Willebrand. Ces découvertes ont servi de base à la construction de variants moléculaires du facteur Willebrand avec une demi-vie allongée.

Actuellement, les traitements des syndromes hémorragiques font appel principalement à une thérapie de substitution dans laquelle les facteurs manquants, d'origine plasmatique ou recombinante, sont administrés aux patients par voie transfusionnelle. L'efficacité de ces traitements est limitée par la demi-vie relativement courte des protéines thérapeutiques dans la circulation. Une complication majeure réside également dans le développement d'anticorps inhibiteurs chez certains patients, réduisant ainsi considérablement les options de prise en charge. Enfin le coût du traitement reste un écueil important pour l'accès aux soins des patients dans les pays en développement puisqu'il peut dépasser 100.000 euros par patient et par an.

par Mme Cécile V. Denis, Directeur de Recherche 2^e classe, Inserm U770

Peter J. LENTING

Né le 28 octobre 1964

Nationalité hollandaise

Fonction actuelle

Directeur de recherche 2^{ème} classe, INSERM U770

Adresse professionnelle

INSERM U770

80, rue du Général Leclerc

94276 Le Kremlin-Bicêtre

Tél. : 01 49 59 56 51

Fax : 01 46 71 94 72

Courriel : peter.lenting@inserm.fr

Diplômes

1987 : Maîtrise en Biochimie & Microbiologie, Université Professionnelle d'Amsterdam, Pays-Bas

1991-1994 : Etudes complémentaires en Sciences de la Vie (7 modules), Université d'Amsterdam

1996 : Doctorat en Sciences obtenu « *Cum laude* », Université d'Amsterdam

Déroulement de carrière

1993-1996 : Thèse de Sciences, Sanquin Research/CLB et Université d'Amsterdam

[*Sanquin Research/CLB* : Institut de Recherches à but non lucratif, similaire à l'Etablissement Français du Sang]

1996-2000 : Chercheur, Dpt. Des Protéines plasmatiques, Sanquin Research/CLB, Amsterdam

2000-2007 : Professeur associé en Hématologie, Dpt. d'Hématologie, Hôpital Universitaire d'Utrecht, Pays-Bas

2007-2009 : Directeur Dpt. « Protein Discovery » chez Crucell, Leiden, Pays-Bas

[*Crucell* : Entreprise hollandaise de biotechnologies (1100 employés dans le monde)]

Depuis 2009 : Directeur de recherche 2^{ème} classe, INSERM U770, Le Kremlin-Bicêtre, France

Prix et distinctions

2005 : Biotest AG : « Rôle des cellules T régulatrices dans les suppressions des inhibiteurs du FVIII » (Bourse de recherche de 3 ans)

2006 : Prix du programme Hémophilie de Bayer : « VWF en tant qu'outil pour prolonger la demi-vie du FVIII » (Bourse de recherche de 2 ans)

2007 : Fondation Hollandaise du Cœur : « VWF actif & développement de complications thrombotiques » (programme de recherche de 3 ans), Pays-Bas

Baxter AG : « Analyse de variants de FVIII et VWF » (Bourse de recherche de 1 an)

2008 : Prix pour vente de licences chez Crucell, Pays-Bas

2009 : Lauréat du programme ANR (Agence Nationale de la Recherche)-Chaire d'Excellence 2008 : « Cycle de vie du complexe FVIII/Facteur Willebrand » (programme de recherche de 3 ans), France

Animation de la recherche

- Co-directeur de 8 thèses de Sciences
- Auteur et co-auteur de 76 publications scientifiques (Facteur d'Impact Moyen : 7.0)
- Enseignement module hémostase aux Etudiants en Médecine de 1^{ère} et 4^{ème} année, Hôpital Universitaire d'Utrecht, 80 heures/an
- Secrétaire de la Société Hollandaise de Thrombose et d'Hémostase (2005-2007)
- Chairman du Conseil Scientifique de la Division Pharmacie et Recherche de l'Hôpital Universitaire d'Utrecht (2005-2007)
- Membre de plusieurs jurys de thèses au niveau international (Autriche, Belgique, Canada, France)

Conférences sur invitations

2005 : Impaired clearance in the pathogenesis of von Willebrand disease (Université de Weill-Cornell ; New York, Etats-Unis)

2006 : Active von Willebrand factor under various pathological conditions (Lecture plénière, Gordon Research Conference; Waterville, Etats-Unis)

2008 : Clearance mechanism of Factor VIII/von Willebrand factor complex (Lecture plénière, 6^{ème} Meeting sur la Maladie de Willebrand et l'Hémophilie, Bari, Italie)

2009 : Biology of von Willebrand factor (Symposium, Congrès de la Société Internationale d'Hémostase et de Thrombose, Boston, Etats-Unis)

Regulation of von Willebrand factor-platelet interactions (Lecture plénière, 5^{ème} Meeting Européen de biologie Vasculaire et de Médecine, Marseille)

Travaux de recherche

Peter Lenting travaille dans le domaine de la thrombose et de l'hémostase depuis 1989. Après des études portant sur la *"Structure et Fonction des Facteurs VIII et IX de la Coagulation"*, son intérêt s'est progressivement étendu à la *"Biologie du complexe Facteur VIII/Facteur Willebrand"* et à l'*"Analyse fonctionnelle des membres de la famille des récepteurs au LDL"*.

Au-delà de ces principaux thèmes de recherche, directement connectés aux syndromes hémorragiques connus sous les noms d'hémophilie et de maladie de Willebrand, il a également participé à d'autres axes de recherche dans les domaines de l'immunologie et des maladies infectieuses.

Son activité de recherche s'est traduite par la publication de 76 articles dans des revues à comité de lecture (Impact Facteur moyen 7.0; Facteur H: 24), dont 41 ont été signées en tant que 1^{er}, 2^{ème} ou dernier auteur. Prises dans leur ensemble, ces publications ont été citées plus de 1 500 fois, illustrant ainsi la reconnaissance de son travail. Aux publications, s'ajoutent aussi les nombreuses invitations (plus de 30) reçues par Peter Lenting pour présenter son travail lors de conférences nationales et internationales, telles que les Gordon Research Conference ou le meeting bisannuel de la Société Internationale de Thrombose et d'Hémostase.

Peter Lenting a co-dirigé 8 thèses de sciences et il est co-inventeur de 5 brevets. En 2008, il a obtenu une chaire d'excellence attribuée par l'Agence Nationale de la Recherche. Il vient d'être recruté par l'INSERM en qualité de Directeur de recherche. Lors de ce concours externe, il a été classé en première position par la commission INSERM qui l'a auditionné.

Principaux thèmes de recherche

"Structure & Fonction des Facteurs VIII et IX de la coagulation"

L'hémophilie A est un syndrome hémorragique sévère, lié au chromosome X, et qui est caractérisé par un déficit fonctionnel en facteur VIII (FVIII) pour l'hémophilie A ou en facteur IX (FIX) pour l'hémophilie B. Le FVIII est un cofacteur non enzymatique du FIX activé lors de l'étape de génération du facteur Xa. Le but de ce thème de recherche a consisté à étudier les relations structure-fonctions des facteurs VIII et IX. L'objectif principal a été d'identifier le mécanisme par lequel ces deux protéines interagissaient et comment cette interaction était régulée.

Ces études ont abouti à l'identification des sites respectifs d'interaction sur le FVIII et le FIX. De plus, la conséquence de l'activation protéolytique du FVIII ou du FIX sur la formation du complexe a été établie. L'effet de diverses mutations sur le FIX (dont certaines présentes chez des patients hémophiles B) sur l'interaction avec le FVIII a aussi été examiné. Les données obtenues démontrent que le mécanisme par lequel le FVIII potentialise l'activité du FIX est un processus multi-séquentiel impliquant des sites d'interaction multiples. De plus, la formation du complexe est fortement dépendante de la protéolyse du FVIII et du FIX et nécessite également des interactions intramoléculaires à l'intérieur de la molécule de FIXa.

Ces études ont contribué à une meilleure connaissance de la structure et de la fonction des facteurs VIII et IX de la coagulation. Par exemple, elles ont permis de comprendre comment certains anticorps inhibiteurs pouvaient interférer avec la fonction du FVIII, compromettant ainsi le traitement de l'hémophilie A. La connaissance des bases moléculaires de l'interaction FVIII-FIX a aussi permis de concevoir une nouvelle stratégie de traitement de la thrombose veineuse.

"Biologie du complexe facteur VIII - facteur von Willebrand (VWF) : régulation des taux plasmatiques"

Actuellement, le traitement de l'hémophilie se fait principalement par thérapie transfusionnelle en utilisant des préparations de FVIII plasmatique ou recombinant. Ce traitement est soumis à une limite qui est la demi-vie courte du FVIII dans la circulation. Une augmentation de cette demi-vie représenterait donc une avancée thérapeutique majeure. La survie du FVIII est fortement dépendante de son association avec le facteur von Willebrand (VWF). Jusqu'à récemment, aucune information concernant les mécanismes moléculaires contrôlant la clairance du complexe FVIII/VWF n'était disponible. De plus la possibilité qu'une clairance aberrante de ce complexe conduise à la maladie de Willebrand de type 1 caractérisée par une concentration réduite en VWF n'avait jamais été évoquée.

L'objectif de cet axe de recherche a donc été d'élucider les bases moléculaires et cellulaires de l'élimination du complexe FVIII/VWF de la circulation et de comprendre si une clairance anormale pouvait conduire à l'hémophilie A et à la maladie de Willebrand.

En 1998, Peter Lenting a ainsi été le premier à identifier un récepteur responsable de la clairance du FVIII, *i.e.* LRP1 (LDL-receptor related protein). Ses études se sont poursuivies dans des modèles animaux spécifiques qui ont permis de démontrer la pertinence physiologique de ce récepteur dans le catabolisme du FVIII. Les sites respectifs d'interaction sur le FVIII et sur LRP1 ont été identifiés ainsi que les mécanismes régulant cette interaction. Il a également été montré que le VWF protégeait le FVIII d'une élimination par LRP1. En effet lorsqu'ils sont liés, le FVIII suit le VWF dans sa propre voie d'élimination, un résultat qui a conduit à l'initiation d'une étude sur la clairance du VWF. En collaboration avec des chercheurs de l'Unité INSERM 770 (Unité que Peter Lenting a intégrée en 2008), un modèle utilisant les souris déficientes

en VWF a été développé. Ce modèle a permis d'élucider de nombreux aspects de la clairance du VWF. En particulier, il a permis d'identifier certaines mutations du VWF entraînant une diminution de la demi-vie de cette protéine. Les patients portant ces mutations souffrent d'ailleurs de maladie de Willebrand de type 1 en raison de la disparition rapide de leur VWF endogène. Finalement, le rôle des chaînes glycosylées du VWF dans la régulation de son taux plasmatique a également été étudié. De façon surprenante, une corrélation négative entre taux de O-glycosylation et concentration plasmatique de VWF a été mise en évidence. Des résultats suggèrent qu'une augmentation des O-glycosylations peut accélérer le catabolisme du VWF. Ces résultats ont incité Peter Lenting à initier un nouvel axe de recherche sur le rôle potentiel de récepteurs de type lectine (tels que les Siglecs) dans l'endocytose du complexe FVIII/VWF.

En initiant ces études sur les mécanismes de clairance du complexe FVIII/VWF, Peter Lenting s'est placé en tête de la compétition internationale dans ce domaine. L'importance physiologique de ce processus a conduit d'autres équipes à se lancer dans cette thématique. Certaines compagnies pharmaceutiques se sont également intéressées de près à ce sujet qui peut conduire à de meilleures stratégies thérapeutiques en hémophilie et dans le traitement de la maladie de Willebrand.

“Biologie du complexe facteur VIII - facteur Willebrand : régulation des interactions VWF-plaquettes”

Au-delà de son rôle dans la survie du FVIII, le VWF joue un rôle capital dans le recrutement des plaquettes sanguines lors d'une blessure vasculaire. Pour assurer cette fonction, le VWF interagit avec des constituants du sous-endothélium et avec des récepteurs plaquettaires. Pour pouvoir se lier aux plaquettes, le VWF doit changer de conformation et adopter une forme dite «active». Le mécanisme régulant cette transition est encore mal connu et a donc représenté un des sujets de recherche de Peter Lenting depuis 2000.

En ce qui concerne l'activation du VWF, il semble que des interactions intra-moléculaires puissent également jouer un rôle de régulation de la liaison aux plaquettes. Une protéine plasmatique (β 2-glycoprotéine I) a aussi été identifiée comme un nouveau régulateur de l'interaction VWF-plaquettes. Cette régulation exercée par β 2-glycoprotéine I est anormale dans le syndrome anti-phospholipides, ce qui contribue aux complications thrombotiques rencontrées dans cette maladie auto-immune.

Finalement, un nouvel outil diagnostique a été développé, permettant la détection spécifique du VWF «actif» dans la circulation. Cet outil a permis la détection de VWF actif dans diverses situations pathologiques associées à des complications thrombotiques, telles que l'hypertension artérielle maligne, le syndrome anti-phospholipides et dans la malaria aigue.

“Analyse fonctionnelle des membres de la famille des récepteurs au LDL”

La famille des récepteurs au LDL comprend plus de 10 membres dont LRP1 et LRP8. Ces deux récepteurs ont été initialement identifiés en tant que récepteurs d'endocytose pour les particules de LDL et les complexes protéases/inhibiteurs. Toutefois, de nombreux arguments semblaient suggérer que les fonctions de ces récepteurs aux LDL étaient bien plus vastes que leur simple rôle en tant que récepteurs de clairance. L'objectif de cet axe de recherche a donc consisté à explorer les fonctions de LRP1 et LRP8.

En premier lieu, un certain nombre de ligands pour LRP1 ont pu être identifiés tels que le facteur IX activé et la protéine liant le C4b. Il a également été démontré que LRP1 est impliqué dans le transport du peptide β -amyloïde du cerveau vers le réseau vasculaire périphérique, suggérant ainsi que LRP1 contribue à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Effectivement, des symptômes de dégénérescence observés chez des souris sensibles à cette pathologie ont pu être totalement corrigés par un traitement avec des fragments recombinants de LRP. De tels fragments pourraient donc constituer une approche thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. Peter Lenting a également été le premier à démontrer que LRP1 est essentiel pour l'adhésion des leucocytes dépendante des intégrines β 2. Actuellement le rôle de LRP1 dans d'autres cellules hématopoïétiques (cellules T et B) est en cours d'étude. En ce qui concerne LRP8, les résultats obtenus ont montré que son répertoire était partiellement redondant avec celui de LRP1. Il est à noter que LRP8 est abondamment exprimé par les plaquettes et permet une sensibilité accrue des plaquettes à l'activation par divers agonistes tels que l'ADP et le collagène. LRP8 pourrait donc être potentiellement utilisé comme cible thérapeutique pour réduire l'hyperréactivité plaquettaire.

Principales publications

- van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, Oortwijn BD, van den Berg HM, Denis CV, **Lenting PJ**. "Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo." *Blood* (2008) 112:1704-1712
- Coa W, Krishnaswamy S, Camire RM, **Lenting PJ**, Zheng XL. "Factor VIII accelerates proteolytic cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13." *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105:7416-7421
- Sagare A, Deane R, Bell RD, Johnson B, Hamm K, Pendu R, Marky A, **Lenting PJ**, Wu Z, Zarcone T, Goate A, Mayo K, Permuter D, Coma M, Zhong Z, Zlokovic BV. "Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors." *Nature Med* (2007) 13:1029-1031
- **Lenting PJ**, van Schooten CJ, Denis CV. "Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII." (review) *J Thromb Haemostas* (2007) 5:1353-1360.
- **Lenting PJ**, de Groot PG, de Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Pruss C, Lillicrap D, Marx I, Denis CV. "Correction of the bleeding time in von Willebrand factor-deficient mice using murine VWF." *Blood* (2007) 109:2267-2268.
- van Schooten CJ, Denis CV, Lisman T, Eikenboom JC, Leebeek FW, Goudemand J, Fressinaud E, van den Berg HM, de Groot PG, **Lenting PJ**. "Variations in glycosylation of von Willebrand factor with O-linked sialylated T-antigen are associated with its plasma levels." *Blood* (2007) 109:2430-2437
- Lebbink RJ, de Ruiter T, Adelmeijer J, Brenkman AB, van Helvoort JM, Koch M, Farndale RW, Lisman T, Sonnenberg A, **Lenting PJ**, Meyaard L. "Collagens are functional high-affinity ligands for the inhibitory immune receptor LAIR-1." *J Exp Med* (2006) 203:1419-1425
- Denis CV, Roberts SJ, Gomes L, Hackeng TM, **Lenting PJ**. "In vivo clearance of human protein S in a mouse model : influence of C4b-binding protein and the Heerlen polymorphism." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (2005) 25:2209-2215
- Hulstein JJ, de Groot PG, Silence K, Veyradier A, Fijnheer R, **Lenting PJ**. "A novel nanobody detects the gain-of-function phenotype of von Willebrand factor in ADAMST13 deficiency and von Willebrand disease type 2B." *Blood* (2005) 106:3035-3042
- Spijkers PP, da Costa Martins P, Westein E, Gahmberg CG, Zwaginga JJ, **Lenting PJ**. "LDL-receptor related protein regulates β 2-integrin mediated leukocyte adhesion." *Blood* (2005) 105:170-177



Fondation
Recherche
Cardio-Vasculaire
Institut de France

Créée en 2001

Donner à la recherche les moyens de vaincre

Pour faire face aux pathologies meurtrières, un seul combat est à mener : faire avancer la recherche.

De nombreux patients qui, il y a seulement quinze ans, auraient été condamnés, peuvent aujourd'hui être sauvés grâce à de nouvelles techniques.

Les interventions chirurgicales cardiaques bénéficient des progrès de la robotisation, les vaisseaux peuvent être dilatés et remodelés.

La greffe cardiaque, et demain les cellules souches, permettent de guérir des affections autrefois mortelles. La prévention des maladies cardio-vasculaires a été profondément améliorée grâce à la découverte de médicaments très actifs et bien tolérés. « L'explosion des connaissances dans le domaine du vivant bénéficie à l'ensemble de la recherche médicale : développement, génome et post-génome, génétique moléculaire, greffes, cellules souches... » souligne le professeur Pierre Corvol.

La recherche, dont dépendent étroitement les progrès de la médecine et de la chirurgie cardiaque, est bien notre seule chance de faire reculer l'issue fatale de ces maladies...

La Fondation pour la Recherche Cardio-Vasculaire - Institut de France a vu le jour en juillet 2001, au terme d'une convention passée entre l'Institut de France et l'Association Recherche Cardio-Vasculaire, créée en 1979, par Madame Danièle Hermann.

La Fondation a pour but de renforcer les moyens mis à la disposition de la recherche et de permettre au secteur privé d'agir efficacement aux côtés de grands scientifiques, prêts à avancer dans leurs travaux, mais freinés par leur manque de moyens financiers.

Précédents lauréats du Prix Danièle Hermann:

- En 2002 :* au docteur **Alan Nurdén**, directeur de l'UMR CNRS, pour son travail sur la « Pathologie cellulaire de l'hémostase » au sein de l'hôpital de cardiologie de Pessac (Gironde).
- En 2003 :* à M. **Jean-Baptiste Michel**, directeur de recherche, qui dirige l'Unité 460 de l'INSERM et anime le pôle de recherche cardio-vasculaire au centre hospitalier universitaire Xavier Bichat à Paris pour son travail sur la définition d'effecteurs cellulaires et moléculaires du remodelage cardiaque et vasculaire en réponse aux agressions hémodynamiques et protéolytiques.
- En 2004 :* à M. **Emmanuel Van Obberghen**, professeur de biochimie à la faculté de médecine de Nice, directeur de l'Unité INSERM 145, pour ses recherches sur la signalisation du récepteur de l'insuline.
- En 2005 :* au professeur **Philippe Menasché**, chirurgien cardiaque à l'hôpital européen Georges Pompidou, professeur des universités, directeur de l'Unité INSERM 633 « Thérapie cellulaire en pathologie cardiaque » de l'hôpital Broussais pour ses travaux sur le traitement de l'insuffisance cardiaque par thérapie cellulaire.
- En 2007 :* au professeur **Joël Ménard**, professeur de Santé Publique, Faculté de médecine Paris-Descartes, pour ses recherches sur le contrôle hormonal du métabolisme de l'eau, du sodium et du potassium.
- En 2008 :* à M. **Alain Tedgui**, Directeur, Paris-Centre de Recherche Cardio-vasculaire Hôpital Européen Georges Pompidou, Directeur de recherche Inserm (classe exceptionnelle), pour ses contributions remarquables dans trois domaines : le rôle du monoxyde d'azote d'origine endothéliale et des métalloprotéinases matricielles dans le remodelage des vaisseaux, le rôle de l'apoptose dans l'athéromatose, le rôle déterminant des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF β dans la stabilité des plaques d'athérosclérose.

Fondation Recherche Cardio-Vasculaire - Institut de France
96, boulevard Maurice Barrès - 92 200 Neuilly-sur-Seine - France
Tél. : 33 (0) 1 46 37 51 19 • Fax : 33 (0) 1 46 37 25 66
www.fondationcardio-vasculaire.org
mail@fondationcardio-vasculaire.org