



INSTITUT DE FRANCE  
Académie des sciences

13<sup>ème</sup> année



Séance publique de l'Académie des sciences  
Mardi 5 juin 2018 à 14h30

Grande salle des séances  
23 quai de Conti – 75006 Paris

## LES GRANDES AVANCÉES FRANÇAISES EN BIOLOGIE PRÉSENTÉES PAR LEURS AUTEURS

**Les 6 premiers auteurs sont récompensés par les prix Académie des sciences –  
Grandes Avancées Françaises en Biologie (prix dotés par la Fondation Mergier Bourdeix)**

Séance publique\* consacrée à six avancées majeures en biologie (2017-2018) présentées par leurs auteurs

- 14h30 Jan TØNNESEN et son directeur de recherche Valentin NÄGERL**  
**Illuminating the brain's dark matter: super-resolution microscopy of the extracellular space**  
*Institut Interdisciplinaire de Neurosciences, Université de Bordeaux CNRS-UMR 5297, 33076 Bordeaux*
- 14h45 Discussion**
- 14h55 Boyan BONEV et son directeur de recherche Giacomo CAVALLI**  
**Organisation 3D du génome et déterminisme cellulaire dans le développement neuronal**  
*Institut de génétique humaine, Université de Montpellier, CNRS-UMR 9002, 34090 Montpellier*
- 15h10 Discussion**
- 15h20 Arnaud HUBSTENBERGER et sa directrice de recherche Dominique WEIL**  
**Coordination de l'expression des gènes : comment des séparations de phase organisent le transcriptome**  
*Institut de biologie Paris-Seine, Sorbonne Université – UPMC, 75006 Paris*
- 15h35 Discussion**
- 15h45 Nadia ELKHATIB et son directeur de recherche Guillaume MONTAGNAC**  
**Des « pinces » pour la migration des cellules cancéreuses**  
*INSERM UMR 1170-B2M, 94805 Villejuif*
- 16h00 Discussion**
- 16h10 Diana PINHEIRO et son directeur de recherche Yohanns BELLAÏCHE**  
**Three's a crowd: the challenges of dividing with neighbours**  
*Institut Curie, unité de génétique et biologie du développement, équipe polarité, division et morphogenèse, 75005 Paris*
- 16h25 Discussion**
- 16h35 Morgane THION et sa directrice de recherche Sonia GAREL**  
**Microglie et microbiote : une inégalité des sexes**  
*Développement et plasticité du cerveau, Institut de biologie de l'École normale supérieure, École normale supérieure, CNRS, INSERM, PSL Université Paris, 75005 Paris*
- 16h50 Discussion**

\* Entrée libre – inscription obligatoire

Informations : Service des séances et colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 45 76

[colloques@academie-sciences.fr](mailto:colloques@academie-sciences.fr)  
<http://www.academie-sciences.fr>





IVL MAZARIN & RE CARD BASSIUM ET VOYASTICA M D C

# Présentation

Lancé en 2006, le concept des « Grandes Avancées Françaises en Biologie » est né du souhait de créer ou réactiver des liens et des échanges entre l'ensemble de la communauté scientifique française et l'Académie des sciences et renforcer ainsi la place et le rôle de cette dernière dans le paysage scientifique de notre pays.

En effet les moyens de communication et publication ont changé. Les chercheurs français ne viennent plus présenter devant les Académiciens une découverte non encore publiée. Mais l'Académie se doit d'encourager la vie scientifique. C'est l'une de ses missions essentielles.

L'idée de l'initiative dont nous célébrons aujourd'hui la 13<sup>ème</sup> édition est donc de mettre en valeur les premiers auteurs - pratiquement toujours des jeunes chercheurs – d'articles publiés dans l'année écoulée et de leur donner une occasion inédite de se faire connaître en présentant leurs travaux devant une assemblée composée de personnalités reconnues, les Académiciens. Il est vrai que très souvent les directeurs de recherche sont mis en exergue pour un travail pour lequel l'expérimentateur a été l'élément décisif dans la réussite du projet. Mettre en valeur les jeunes acteurs de la recherche paraissait indispensable. Il n'en reste pas moins que tout travail ne peut aboutir sans, soit l'idée originelle ou l'orientation générale émanant du directeur de recherche soit l'infrastructure mise en place par le directeur de recherche ou encore l'enthousiasme et le soutien sans failles – financier ou autre – du directeur de la recherche.

C'est pour toutes ces raisons que la formule adoptée a été de faire intervenir lors de la séance de présentation des travaux d'abord le directeur de la recherche puis le premier auteur de l'article sélectionné.

**Pour l'édition 2018, nous avons reçu 75 candidatures, toutes de qualité exceptionnelle. La science française est vraiment d'une qualité insoupçonnée et insuffisamment reconnue. Nous pouvons être fiers des avancées françaises en biologie. Elles contribuent aux avancées mondiales.**

**Pascale Cossart et Daniel Choquet**  
co-présidents du jury des Grandes avancées

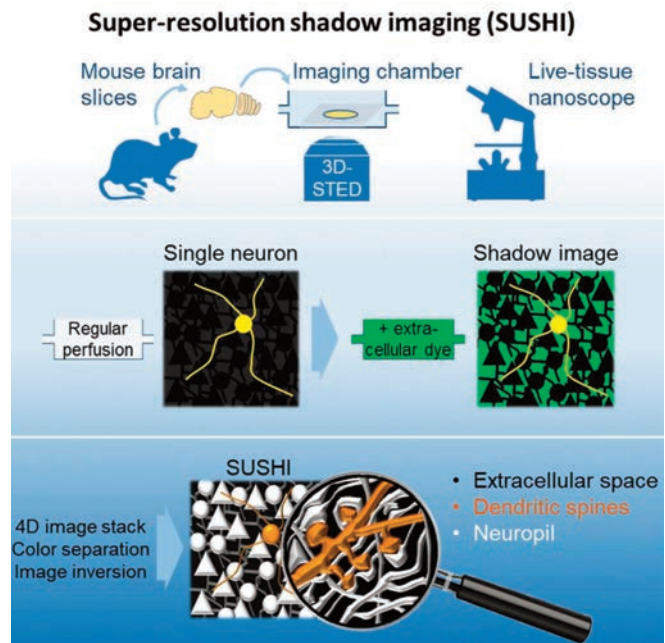




## Illuminating the brain's dark matter: super-resolution microscopy of the extra-cellular space

Surrounding all cells in the brain, the extra-cellular space (ECS) molds a spider web of gaps and ducts, which are filled with interstitial fluid and extracellular matrix molecules, occupying around one fifth of the total volume of the brain. However, very little is known about the physical structure and dynamics of the ECS, let alone how it influences brain physiology and higher functions like sleep and memory. This is largely due to a lack of appropriate imaging techniques, but also a traditional bias towards the inside of cells, not the spaces in between. We have developed a non-invasive optical technique that is capable of resolving and monitoring the ECS in living brain tissue, called « super-resolution shadow imaging » (SUSHI). It is based on super-resolution STED microscopy and fluorescent labeling of the interstitial fluid.

Because the ECS is essentially the inverse of the space occupied by all cells, SUSHI offers a new paradigm for imaging the anatomical organization of brain tissue, projecting it as sharp « shadows » amid a sea of extracellular fluorescence. Unlike traditional approaches, which visualize only a few individual cells and are blind to the ECS, SUSHI provides panoramic, yet detailed and accurate views of the anatomical complexity of brain tissue and the ECS.



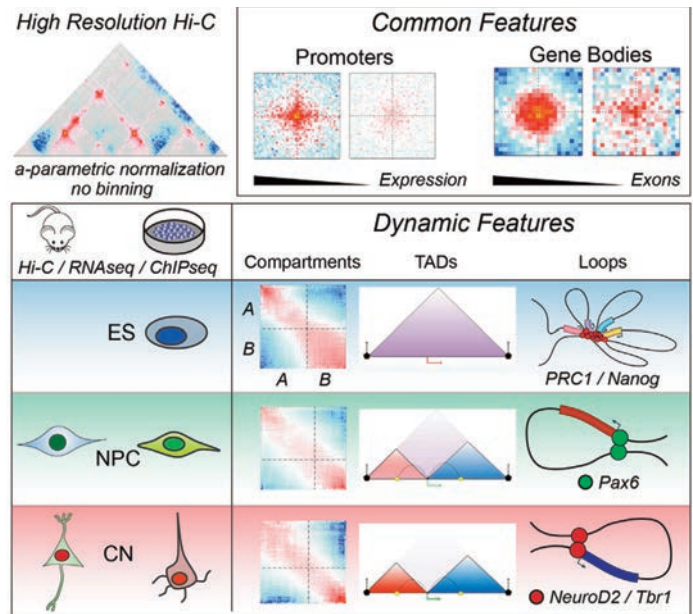
**Tønnesen J, Inavalli VVGK and Nägerl UV. Super-resolution imaging of the extracellular space in living brain tissue. (2018). Cell. 2018 Feb 22;172(5):1108-1121.e15.**

## NOTES

Institut de génétique humaine, Université de Montpellier, CNRS-UMR 9002, 34090 Montpellier

## Organisation 3D du génome et déterminisme cellulaire dans le développement neuronal

Des interactions spécifiques entre des régions régulatrices du génome vont déterminer si des gènes sont activés ou maintenus réprimés, et elles sont donc cruciales pour contrôler l'expression génique. Cependant, de par l'énorme complexité des interactions possibles à l'intérieur du noyau, il a été difficile d'étudier comment ces contacts de chromatine changent au cours du développement et quelles sont les conséquences pour le déterminisme cellulaire. Récemment, nous avons cartographié à l'échelle du génome entier de souris toutes les interactions de chromatine à une résolution sans précédent au cours du développement du cerveau in vivo. Nous avons trouvé que l'architecture 3D du génome subit des changements à des échelles multiples durant la différenciation cellulaire et ces changements sont fréquemment associés avec la transcription, l'épissage des ARNm et la régulation épigénétique. Ces découvertes illustrent comment l'organisation 3D du génome est intimement liée aux fonctions physiologiques normales et pathologiques du cerveau. Elles auront des implications directes pour la compréhension de plusieurs maladies liées au cerveau, comme les troubles mentaux et l'autisme, qui sont souvent associés à des facteurs de remodelage de la chromatine.



**Bonev B, Cohen N, Szabo Q, Fritsch L, Papadopoulos G, Lubling Y, Xu X, Lv X, Hugnot JP, Tanay A. & Cavalli G. Multiscale 3D genome rewiring during mouse neural development. (2017).Cell. 2017 Oct 19;171(3):557-572.e24.**

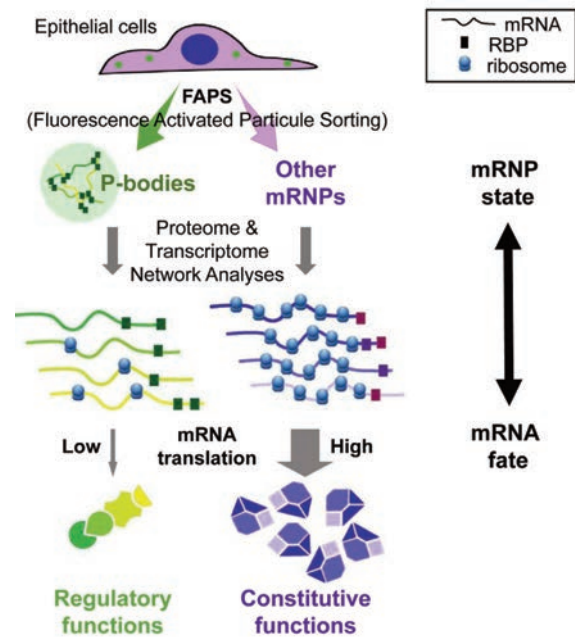
### NOTES

## Coordination de l'expression des gènes : comment des séparations de phase organisent le transcriptome

Comment l'expression des dizaines de milliers de gènes des génomes est-elle coordonnée ? Malgré l'accumulation du nombre de transcriptomes séquencés, cette question centrale reste ouverte.

L'expression des gènes est notamment régulée au niveau post-transcriptionnel : les ARN s'assemblent avec des protéines pour former des complexes ribonucléoprotéiques (RNP). Ces RNP solubles peuvent changer d'état pour se condenser en des gouttes liquides, des hydrogels semi-liquides, ou solidifier en des agrégats insolubles. Ici, nous présenterons comment une méthode de purification de condensats RNP cytosoliques par cytométrie de flux nous a permis d'identifier des réseaux d'ARNm qui sont structurellement co-ségrégés, et fonctionnellement co-régulés.

Nous révélons ainsi une nouvelle échelle d'organisation et de régulation du transcriptome: l'unité fonctionnelle n'est plus le gène isolé, mais des groupes de gènes dont l'expression est coordonnée.



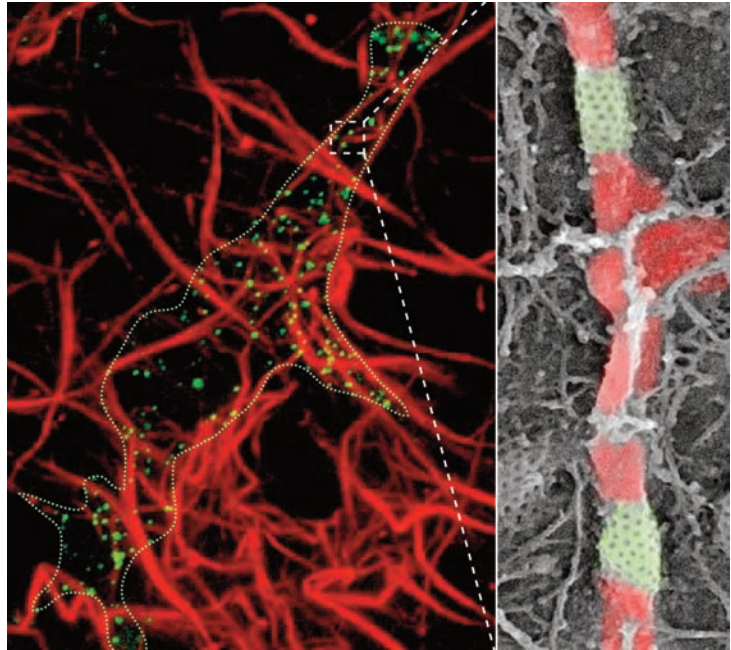
**Hubstenberger A, Courel M, Bénard M, Souquere S, Ernoult-Lange M, Chouaib R, Yi Z, Morlot J.-B, Munier A, Fradet M, et al. P-Body Purification Reveals the Condensation of Repressed mRNA Regulons. (2017). Mol Cell. 2017 Oct 5;68(1):144-157.e5.**

## NOTES

INSERM UMR 1170-B2M, 94805 Villejuif

## Des « pinces » pour la migration des cellules cancéreuses

Pour migrer, les cellules doivent adhérer à leur environnement. Dans le cas des cellules tumorales échappant de la tumeur primaire pour métastaser, la migration se fait dans le stroma qui est un environnement complexe, essentiellement composé de fibres de collagène. J'ai découvert que de petites structures de la membrane cellulaire appelées puits recouverts de clathrine aident les cellules à adhérer et donc à migrer dans des réseaux de fibre de collagène. Les puits recouverts de clathrine étaient auparavant connus pour contrôler l'internalisation de divers composants du milieu extérieur en s'invaginant pour former des vésicules se détachant à l'intérieur de la cellule. J'ai montré que ces puits de clathrine essayent également d'internaliser les fibres de collagène mais en vain, car les fibres sont beaucoup plus longues que la cellule elle-même. La conséquence est que les puits de clathrine s'accumulent sur les fibres et les pincent en s'invaginant ce qui permet à la cellule d'agripper fermement ces fibres et de migrer efficacement dans le stroma.



**Elkhatib N, Bresteau E, Baschieri F, Rioja AL, van Niel G, Vassilopoulos S, Montagnac G. Tubular clathrin/AP-2 lattices pinch collagen fibers to support 3D. (2017). Science. 2017 Jun 16;356(6343). pii: eaal4713.**

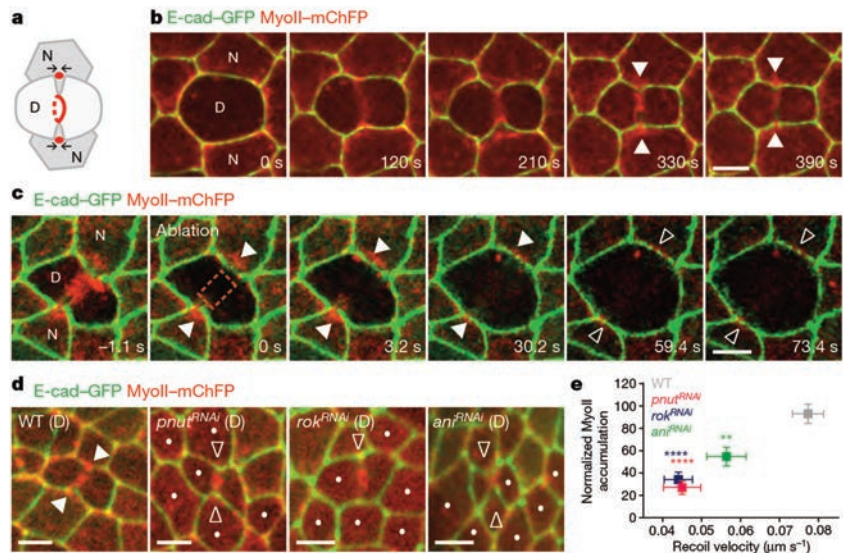
## NOTES



Institut Curie, unité de génétique et biologie du développement,  
équipe polarité, division et morphogenèse, 75005 Paris

## Three's a crowd: the challenges of dividing with neighbours

Les tissus épithéiaux forment des couches étanches à la surface des vaisseaux sanguins ou des organes, et jouent un rôle essentiel de barrière physico-chimique dans l'organisme. Au sein d'un tissu épithélial, la prolifération cellulaire est un événement particulièrement complexe, puisque la cellule en division doit opérer des changements de forme drastiques tout en maintenant la cohésion du tissu, et donc son adhésion avec ses voisines. Pour maintenir cette cohésion, une nouvelle



jonction adhérente est créée entre les cellules filles après chaque division, grâce à une coopération étroite entre la cellule en division et ses voisines. Nous avons découvert que cette coopération est basée sur un processus de détection des forces mécaniques générées lors de la division, et de transduction de ces forces dans les cellules voisines par un nouveau mécanisme biophysique. Ces forces sont détectées à travers une dilution de l'E-Cadherine, la principale molécule d'adhésion des jonctions adhérentes. Cette dilution provoque des flux auto-organisés d'actomyosine dans les cellules voisines, et contrôle ainsi la géométrie de la nouvelle jonction. Ces résultats améliorent notre compréhension des mécanismes de prolifération cellulaire en identifiant un nouveau mécanisme de « mécano-transduction » reposant sur des flux d'actomyosine.

**Pinheiro D, Hannezo E, Herszterg S, Bosveld F, Gague I, Balakireva M, Wang Z, Cristo I, U. Rigaud U, Markova O & Bellaïche Y. Transmission of cytokinesis forces via E-Cadherin dilution and actomyosin flows. (2017). Nature. 2017 May 4;545(7652):103-107.**

## NOTES



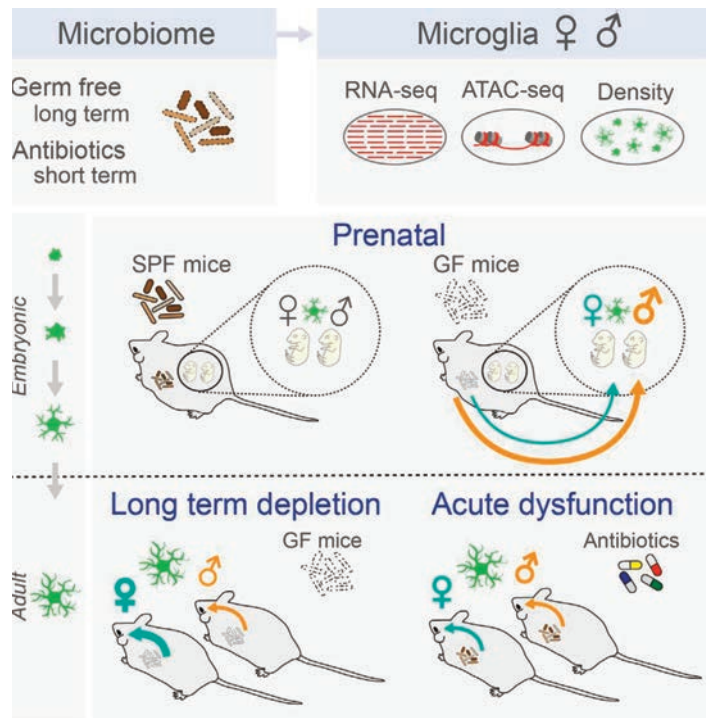
Développement et plasticité du cerveau, Institut de biologie de l'École normale supérieure,  
École normale supérieure, CNRS, INSERM, PSL Université Paris, 75005 Paris

## Microglie et microbiote : une inégalité des sexes

La vie prénatale constitue une phase clé pour le développement du cerveau et une phase de susceptibilité pour les maladies neurodéveloppementales, qui affectent davantage les hommes. Il est donc essentiel de comprendre comment les circuits cérébraux s'assemblent et comment l'environnement maternel peut altérer ce développement.

Dans ce but, nous avons étudié chez la souris l'impact du microbiote sur les cellules immunitaires du cerveau, les microglies, qui contribuent à la construction des circuits. Nous avons montré que les microglies sont profondément affectées par un dysfonctionnement du microbiote, dès les stades prénatals et ceci, en fonction du sexe de l'animal : les microglies des embryons mâles semblent affectées au stade prénatal alors que les microglies des souris femelles le sont à l'âge adulte.

Cette étude révèle un rôle clé des microglies à l'interface entre environnement prénatal et cerveau embryonnaire et montre que les mâles et femelles auraient des susceptibilités différentes à des altérations du microbiote.



**Thion\* MS, TLow\* D, Silvin A, Chen J, Grisel P, Schulte-Schrepping J, Blecher R, Ulas T, Squarzone P, Hoeffel G, Couplier F, Siopi E, Sophie David F, Scholz C, Shihui F, Lum J, Amayo AA, Larbi A, Poidinger M, Buttgerit A, Lledo PM, Greter M, Chan HKY, Amit I, Beyer M, Schultze JL, Schlitzer A, Pettersson S, Ginhoux F, Garel S.** Microbiome influences prenatal and adult microglia in a sex-specific manner. (2018). *Cell*. 2018 Jan 25;172(3):500-516.e16.

\*Co-premiers auteurs

## NOTES

# Les lauréats des Grandes Avancées Françaises en Biologie

## Année 2017

**Laura Faure** (directeur de recherche : Tãm Mignot)  
**Joan Barau** (directeur de recherche : Deborah Bouch'his)  
**Zaigham Shazhad** (directeur de recherche : Christophe Maurel)  
**Matthew Raab** (directeur de recherche : Matthieu Piel)  
**François Gerbe** (directeur de recherche : Philippe Jay)  
**Susanne Reichinnek** (directeur de recherche : Rosa Cossart)

## Année 2016

**Gaetan de Lavilleon** (directeur de recherche : Karim Benchenane)  
**Vanessa Delfosse** (directeur de recherche : William Bourguet)  
**Shashank Shekhar** (directeur de recherche : Marie-France Carlier)  
**Abdelrahim Zoued** (directeur de recherche : Eric Cascales)  
**Jonathan Breton** (directeur de recherche : Serguei Fetissov)  
**Matteo Gentili** (directeur de recherche : Nicolas Manel)

## Année 2015

**Adel Al Jord** (directeur de recherche : Alice Meunier)  
**Aurore Fleurie** (directeur de recherche : Christophe Grangeasse)  
**Karim Majzoub** (directeur de recherche : Jean-Luc Imler)  
**Raphael Méheust** (directeur de recherche : Sylvain Billiard)  
**Bérangère Pinan-Lucarré** (directeur de recherche : Jean-Louis Bessereau)  
**Mathieu Pinot** (directeur de recherche : Bruno Antonny)

## Année 2014

**Céline Bellard** (directeur de recherche : Franck Courchamp)  
**Marianne Bjordal** (directeur de recherche : Pierre Léopold)  
**Irène Dang** (directeur de recherche : Alexis Gautreau)  
**Filipe de Vadder** (directeur de recherche : Gilles Mithieux)  
**Benjamin Ezraty** (directeur de recherche : Frédéric Barras)  
**Ana Joaquina Jimenez** (directeur de recherche : Franck Perez)

## Année 2013

**Mariana Alonso** (directeur de recherche : Pierre-Marie Lledo)  
**Nicolas Garreau de Louvresse** (directeur de recherche : Marat Yusupov)  
**Michael Lang** (directeur de recherche : Virginie Orgogozo)  
**Elphège Nora** (directeur de recherche : Edith Heard)  
**Monica Rolando** (directeur de recherche : Carmen Buchrieser)  
**Thomas Sexton** (directeur de recherche : Giacomo Cavalli)

## Année 2012

**Sara Al Rawi** (directeur de recherche : Vincent Galy)  
**Hélène Botella** (directeur de recherche : Olivier Neyrolles)  
**Joanne Canonne** (directeur de recherche : Susana Rivas)  
**Chunlong Chen** (directeur de recherche : Antonin Morillon)  
**Nadine Laguette** (directeur de recherche : Monsef Benkirane)  
**Marat Minlebaev** (directeur de recherche : Roustem Khazipov)

## Année 2011

**Frédéric Baudat** (directeur de recherche : Bernard De Massy)  
**Gabriel Krouk** (directeur de recherche : Alain Gojon)  
**Edith Lesburgères** (directeur de recherche : Bruno Bontempi)  
**Jérôme Lecoq** (directeur de recherche : Serge Charpak)  
**Hugues Nury** (directeur de recherche : Pierre-Jean Corringer)  
**Catherine Patin** (directeur de recherche : Martine Simonelig)

## Année 2010

**Mathieu Coureuil** (directeur de recherche : Xavier Nassif)  
**Isabelle d'Erfurth** (directeur de recherche : Raphael Mercier)  
**François Ghiringhelli** (directeur de recherche : Laurence Zitvogel)  
**Gabrielle Girardeau** (directeur de recherche : Michaël Zugaro)  
**Jan-Hendrik Hehmann** (directeur de recherche : Gurvan Michel)  
**Sandrine Sarrazin** (directeur de recherche : Michael Sieweke)

## Année 2009

**Vilma Barroca** (directeur de recherche : Pierre Fouchet)  
**Thomas Blein** (directeur de recherche : Patrick Laufs)  
**Nabila Bouatia-Naji** (directeur de recherche : Philippe Froguel)  
**Laurent Groc** (directeur de recherche : Daniel Choquet)  
**Romain Mercier** (directeur de recherche : Frédéric Boccard)  
**Pablo Navarro** (directeur de recherche : Philip Avner)

## Année 2008

**Cédric Auffray** (directeur de recherche : Frédéric Geissmann)  
**Luis Barreiro** (directeur de recherche : Lluís Quintana-Murci)  
**Gergely Katona** (directeur de recherche : Dominique Bourgeois)  
**Sergio Svistoonoff** (directeur de recherche : Thierry Desnos)  
**Manuel Théry** (directeur de recherche : Michel Bornens)  
**Valérie Verhasselt** (directeur de recherche : Nicolas Glaichenhaus)

## Année 2007

**Maëlle Carraz** (directeur de recherche : Dominique Mazier)  
**Christelle Durand** (directeur de recherche : Thomas Bourgeron)  
**Cécile Frolet** (directeur de recherche : Elena Levashina)  
**Yvon Jaillais** (directeur de recherche : Thierry Gaude)  
**Fanny Pilot-Storck** (directeur de recherche : Thomas Lecuit)  
**Pauline Speder** (directeur de recherche : Stéphane Noselli)

## Année 2006

**Emmanuel Boucrot** (directeur de recherche : Stéphane Méresse)  
**Frédéric Coin** (directeur de recherche : Jean-Marc Egly)  
**Julien Colombani** (directeur de recherche : Pierre Léopold)  
**Jérôme Gros** (directeur de recherche : Christophe Marcelle)  
**Chloë James** (directeur de recherche : William Vainchenker)  
**Claire Sergent** (directeur de recherche : Stanislas Dehaene)



