

Sous EMBARGO jusqu'au mardi 24 janvier 2023, à 11h00

LES PRIX LOUIS-JEANTET 2023

Les Prix Louis-Jeantet 2023 sont attribués à **DARIO ALESSI**, directeur du MRC Protein Phosphorylation Unit à l'Université de Dundee, Grande-Bretagne, et, conjointement, à **IVAN ĐIKIĆ**, directeur du Institute of Biochemistry II de la Goethe University de Francfort, et **BRENDA SCHULMAN**, directrice du Max Planck Institute of Biochemistry à Martinsried, Allemagne.



Prix Jeantet-Collen pour la médecine translationnelle 2023

DARIO ALESSI, de nationalité britannique, reçoit le Prix Jeantet-Collen pour la médecine translationnelle 2023 pour avoir élucidé des mécanismes moléculaires responsables de troubles neurodégénératifs et développé de nouvelles approches d'intervention thérapeutique dans la maladie de Parkinson.

Dario Alessi a découvert des composants régulant les voies de phosphorylation ou d'ubiquitination des protéines, en lien avec les maladies humaines, en particulier les maladies neurodégénératives et le cancer. Ses travaux ont mené à des percées fondamentales dans la compréhension du rôle de la kinase LRRK2 dans la maladie de Parkinson. Ils ont permis le développement d'inhibiteurs de LRRK2, actuellement en phase d'essais cliniques, laissant entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ralentir la progression de la maladie chez les patients.



Prix Louis-Jeantet de médecine 2023

IVAN ĐIKIĆ, de nationalité croate, et **BRENDA SCHULMAN**, de nationalité américaine, reçoivent le Prix Louis-Jeantet de médecine 2023 pour leur contribution à la compréhension des fonctions de l'ubiquitine et des mécanismes d'ubiquitination.

L'ubiquitination est l'une des plus importantes modifications post-traductionnelles régulant la stabilité et l'activité fonctionnelle des protéines, jouant ainsi un rôle central dans leur homéostasie. Une défaillance du système ubiquitine est à l'origine de diverses maladies telles que certains cancers, des maladies neurodégénératives, des maladies cardiovasculaires et l'hypertension. Au travers d'approches complémentaires, Ivan Đikić et Brenda Schulman ont contribué de manière déterminante à notre compréhension de ce système: Brenda Schulman en dévoilant les secrets des cascades de conjugaison de l'ubiquitine; Ivan Đikić, en découvrant comment l'ubiquitine conjuguée modifie les fonctions cellulaires d'innombrables façons.

La FONDATION LOUIS-JEANTET dote chacun des deux prix d'une somme de CHF 500'000, dont CHF 450'000 sont destinés à financer la poursuite des travaux des lauréats et CHF 50'000 leur sont remis à titre personnel.

LA CÉRÉMONIE DE REMISE DES PRIX AURA LIEU LE **MERCREDI 26 AVRIL 2023** À GENÈVE.

DARIO ALESSI

Né à Strasbourg en 1967, Dario Alessi obtient son doctorat à l'Université de Birmingham avant de poursuivre ses recherches postdoctorales au MRC Protein Phosphorylation Unit à l'Université de Dundee. Depuis 1997, il est chef de groupe dans cette unité et en a été nommé directeur en 2012.

Dario Alessi est élu membre de l'organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO) en 2005 et Fellow de la Royal Society of Edinburgh en 2002, de la Royal Society en 2008 et de l'Academy of Medical Sciences en 2012. Tout au long de sa carrière, il s'est vu attribuer de nombreuses récompenses dont la EMBO Gold Medal (2005) et le Prix Francis Crick de la Royal Society (2006). Il est actuellement président élu de l'Union Internationale de Biochimie et de Biologie Moléculaire.

Décryptage de la maladie de Parkinson : perturbation sur les voies de la communication cellulaire

Les recherches de Dario Alessi portent sur l'élucidation des voies biologiques qui contrôlent la communication cellulaire et qui sont perturbées dans plusieurs maladies. Elles ont contribué à la compréhension des voies impliquées dans le diabète, le cancer et la pression sanguine. A partir de 2004, Alessi a focalisé ses recherches sur les mutations qui perturbent la voie LRRK2, un réseau de communication provoquant la maladie de Parkinson. Son intérêt pour ce sujet a été motivé par l'absence de traitements permettant de ralentir la progression de la maladie de Parkinson, une affection dégénérative à long terme du système nerveux central qui touche environ 10 millions de personnes dans le monde.

Au cours d'un travail minutieux qui a duré plus de 12 ans, Dario Alessi a révélé que les mutations génétiques liées à la maladie de Parkinson hyper-activent la voie LRRK2 et impactent les cellules par l'intermédiaire d'une autre catégorie d'enzymes, appelées Rabs. Ses recherches ont permis de comprendre comment LRRK2 pouvait être liée au déclenchement de la maladie et ont renforcé l'idée selon laquelle des médicaments ciblant LRRK2 pourraient être utiles pour prévenir et/ou ralentir sa progression. Ces connaissances ont été mises à profit par l'industrie pharmaceutique pour mettre au point des composés ciblant LRRK2 faisant l'objet d'essais cliniques en phase avancée. Alessi a également identifié et caractérisé plusieurs autres composants de la voie LRRK2, notamment la protéine phosphatase PPM1H qui contrecarre LRRK2 en déphosphorylant les protéines Rab. Actuellement, il explore la possibilité de développer des activateurs de PPM1H pour le traitement de la maladie de Parkinson.

Dario Alessi est un défenseur d'une science inclusive, de partage, des échanges avec industrie et cliniciens, ainsi que de la promotion d'une culture de collaboration. Il a créé des plateformes pour permettre la diffusion proactive des réactifs et technologies développés dans son institut (MRC-PPU) aux chercheurs du monde entier. Ces plateformes ont désormais été étendues afin que toutes les unités/instituts du MRC puissent plus facilement partager leurs ressources. Dario Alessi se montre également engagé sur les questions relatives à l'égalité, à la diversité, à l'inclusion, au genre et à la santé mentale, et reconnaît que ces sujets n'ont pas été suffisamment pris en compte jusqu'à présent.

IVAN ĐIKIĆ et BRENDA SCHULMAN

Né en 1966, **Ivan Đikić** étudie la médecine à Zagreb avant d'obtenir un doctorat à l'Université de New York. Il crée son premier groupe indépendant au Ludwig Institute for Cancer Research à Uppsala, avant de rejoindre la Goethe University de Francfort comme professeur de biochimie. Depuis 2009, Đikić dirige le Institute of Biochemistry II de la Goethe University. De 2009 à 2013, il a été l'un des directeurs fondateurs du Buchmann Institute for Molecular Life Sciences. En 2018, Đikić est nommé Fellow du Max Planck Institute of Biophysics à Francfort.

Née en 1967, **Brenda Schulman** obtient son bachelors à l'Université Johns Hopkins et son doctorat au MIT, États-Unis. Elle effectue son travail postdoctoral au Massachusetts General Hospital et au Memorial Sloan-Kettering avant de commencer sa carrière indépendante au St. Jude Children's Research Hospital. De 2005 à 2017, elle est nommée au Howard Hughes Medical Institute. En 2016, elle quitte les États-Unis pour l'Europe où elle rejoint le Max Planck Institute of Biochemistry de Martinsried en Allemagne pour diriger le département de Molecular Machines and Signaling. Elle est également professeure honoraire à la Technical University de Munich.

Ivan Đikić et **Brenda Schulman** sont tous deux membres élus de l'Académie nationale allemande des sciences Leopoldina, de l'organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO) et de l'Académie américaine des arts et des sciences. Brenda Schulman a en outre été élue à l'Académie nationale des sciences (États-Unis). Les deux chercheurs ont reçu de nombreuses distinctions, dont, pour Đikić, le Prix Sir Hans Krebs, le Prix allemand du cancer et le Prix William C. Rose, et pour Schulman, le US Presidential Early Career Award for Scientists and Engineers. Ils sont également tous deux lauréats du Prix Gottfried Wilhelm Leibniz et du Prix Ernst Jung de médecine.

L'ubiquitine : une protéine aux multiples visages et fonctions

Pour fonctionner correctement, les cellules s'appuient sur des milliers de protéines différentes, qui doivent être dégradées et recyclées une fois leur tâche accomplie. Les protéines sont étiquetées pour la dégradation par la fixation d'ubiquitine dans un processus connu sous le nom d'ubiquitination, réalisé par une famille de protéines appelées ligases E3. Il existe des centaines de ligases E3 différentes, ce qui offre une diversité et une spécificité de substrat considérables. La dérégulation de ce processus est fréquemment associée au développement et à la progression de pathologies et de maladies humaines, en particulier les maladies neurodégénératives. Ces dernières années, l'intérêt scientifique pour l'ubiquitine a connu un essor considérable, ce qui a ouvert de nombreuses voies pour le développement de nouvelles thérapies.

Les recherches complémentaires de Brenda Schulman et d'Ivan Đikić mettent en exergue l'importance de la coopération scientifique dans l'appréhension des processus biologiques complexes. Schulman étudie la manière dont les ligases E3 sont structurées, exploitées et contrôlées. Elle cherche à comprendre comment l'ubiquitination est effectuée et régulée pour s'assurer que le recyclage se limite exclusivement aux protéines qui sont toxiques ou inutiles pour les tâches cellulaires en cours. Un défi posé par l'ubiquitination est qu'elle se produit rapidement, en quelques millisecondes seulement. Schulman et son équipe ont donc conçu des méthodes permettant d'obtenir une imagerie structurale 3D des ligases E3 "gelées" au cours des différentes étapes du processus d'ubiquitination. La connexion de la suite de structures, semblable au montage d'un film, a permis de visualiser le processus cinétique d'ubiquitination. L'équipe de Schulman a également visualisé comment les ligases E3 sont maintenues à l'écart jusqu'à ce qu'elles soient nécessaires, et comment elles sont activées par l'ajustement des structures des protéines destinées au recyclage et par des signaux leur indiquant que ces protéines doivent être ubiquitinées.

Ivan Đikić est à l'origine du concept selon lequel l'ubiquitination affecte les protéines de nombreuses façons, pas seulement en les marquant pour la dégradation. S'il était connu que la fonction de certains types de chaînes d'ubiquitine est associée au protéasome, la machine à broyer des cellules, Ivan Đikić a découvert que des types alternatifs de chaînes d'ubiquitine régulent d'autres processus, révélant ainsi l'ubiquitine comme l'un des signaux cellulaires les plus polyvalents, contrôlant pratiquement toutes les fonctions cellulaires. Il a apporté une contribution majeure à la découverte du spectre des "lecteurs" d'ubiquitine, lesquels permettent la réalisation de ses diverses fonctions. L'une de ces fonctions est la régulation d'un processus central de protection dans nos cellules : l'autophagie. Les signaux d'ubiquitine déterminent quels composants cellulaires (par exemple, les mitochondries, les bactéries, les agrégats de protéines) doivent être détruits via l'autophagie. Grâce à ces études, Ivan Đikić a ouvert la porte à une meilleure compréhension des fonctions des systèmes d'ubiquitine et d'autophagie et a mis à jour leurs relations avec les processus physiopathologiques à l'origine du cancer, de la neurodégénérescence et de l'infection.

Pris dans leur ensemble, les travaux de Brenda Schulman et d'Ivan Đikić nous permettent de mieux comprendre des maladies telles que la neurodégénérescence et le cancer. Récemment, les deux groupes ont également montré comment les bactéries et les virus ont évolué vers de nouveaux types de signaux d'ubiquitine et ont développé la capacité de détourner le système d'ubiquitine de l'hôte pour favoriser leur prolifération et propagation. De nombreux composés affectant l'ubiquitination et présentant une forte activité pharmacologique ont ainsi été identifiés, laissant entrevoir un grand potentiel clinique.

LES PRIX LOUIS-JEANTET

Chaque année, les Prix Louis-Jeantet distinguent des chercheurs de pointe exerçant leurs activités dans l'un des pays membres du Conseil de l'Europe.

Distinctions parmi les mieux dotées d'Europe, les Prix Louis-Jeantet encouragent l'excellence scientifique. Ils ne sont pas destinés à récompenser une œuvre achevée, mais bien à financer la poursuite de projets de recherche innovants. Lorsque les travaux primés touchent à des domaines de la recherche biomédicale ayant une portée pratique immédiate pour la lutte contre les maladies menaçant l'humanité, un des Prix Louis-Jeantet devient un Prix Jeantet-Collen pour la médecine translationnelle, avec le généreux soutien de la Désiré Collen Stichting.

Depuis leur création en 1986, les Prix Louis-Jeantet ont été attribués à 103 chercheurs : 29 en Grande-Bretagne, 21 en Allemagne, 17 en Suisse, 15 en France, 4 en Suède, Italie et aux Pays-Bas, 2 en Autriche, Belgique, Finlande et Norvège et 1 en Hongrie. Parmi les 103 chercheurs primés, 15 ont été distingués par la suite par le Prix Nobel de physiologie ou de médecine, ou le Prix Nobel de chimie.

La somme totale octroyée par la Fondation aux 103 lauréats pour la poursuite de leurs travaux s'élève à plus de 60 millions de francs suisses.

LA FONDATION LOUIS-JEANTET

Fondée en 1983, la Fondation Louis-Jeantet est l'œuvre posthume de Louis Jeantet, homme d'affaires français, genevois d'adoption. Elle a pour vocation de faire avancer la médecine et de défendre l'identité et la place de la recherche biomédicale européenne dans la compétition internationale. Basée à Genève, la Fondation s'inscrit dans une Europe ouverte en vouant ses efforts à la reconnaissance et à l'encouragement des compétences en matière de progrès médicaux pour le bien-être de tous.

La Fondation Louis-Jeantet consacre chaque année quelques 2.5 millions de francs suisses à l'encouragement de la recherche biomédicale. Elle investit cette somme dans des projets de recherche européens et locaux. Au plan local, la Fondation soutient le développement de l'enseignement et de la recherche à la Faculté de médecine de l'Université de Genève.

Pour de plus amples informations, veuillez contacter :

Gisou VAN DER GOOT

Secrétaire du Comité scientifique de la Fondation Louis-Jeantet

Tel: + 41 (0)21 693 14 82

E-mail : vandergoot@jeantet.ch

Website: www.jeantet.ch

Dario ALESSI

E-mail: d.r.alessi@dundee.ac.uk

Website: <https://www.ppu.mrc.ac.uk/research/principal-investigator/dario-alessi>

Ivan ĐIKIĆ

E-mail: dikic@biochem2.uni-frankfurt.de

Website: <https://biochem2.com/research-group/molecular-signaling>

Brenda SCHULMAN

E-mail: schulman@biochem.mpg.de

Website: <https://www.biochem.mpg.de/schulman>

www.jeantet.ch

<https://twitter.com/LouisJeantetFDN>