



# Fondation Lefoulon-Delalande

(créée en 2000)

La Fondation a pour objet de **contribuer à la recherche médicale** par l'apport de concours financiers, en récompensant à titre personnel un chercheur ou en aidant des équipes de chercheurs à poursuivre leurs travaux, notamment dans **le domaine cardio-vasculaire** (si possible chez l'enfant) concernant :

- *le remplacement vasculaire, valvulaire, cardiaque ou pulmonaire, biologique ou mécanique,*
- *la thérapie génique ou cellulaire cardio-vasculaire,*
- *l'instrumentation cardio-vasculaire,*
- *la différenciation cellulaire et les malformations congénitales;*

La fondation a aussi pour missions :

- d'accorder des bourses pour des chercheurs post-doctorants ;
- d'apporter des aides ponctuelles, des secours à des malades dans le besoin, des secours à des familles de malades en longue hospitalisation ;
- de soutenir des équipes de chercheurs travaillant dans le domaine des maladies génétiques ou des maladies rares frappant les jeunes enfants malades ou en situation précaire, ou encore apporter des soutiens à des équipes médicales travaillant auprès des enfants malades ou handicapés ;
- et d'une manière plus générale de contribuer à l'action d'autres institutions œuvrant conformément à l'objet de ladite Fondation. À titre d'exemple, pourraient être soutenues certaines des actions entreprises par la fondation de l'École polytechnique.

## En 2008

la Fondation remet le Grand Prix scientifique de **500 000 euros** au professeur **Dario DiFrancesco**, du département des sciences biomoléculaires et de biotechnologie (laboratoire de physiologie moléculaire et neurobiologie) de l'université de Milan, pour ses travaux de recherches qui ont conduit à la découverte des canaux ioniques, impliqués dans la régulation du rythme cardiaque.

### Membres du conseil scientifique

- M. Alain Carpentier, Académie des sciences  
président du Conseil scientifique
- M. Kari Alitalo, membre de l'Académie des sciences de Finlande, laboratoire de biologie moléculaire de l'université d'Helsinki
- M. Michel Bertrand, professeur émérite de l'université de Lille
- M. Giovanni de Gaetano, directeur des laboratoires de recherche et formation en sciences biomédicales à l'université catholique de Campobasso, Italie
- M. François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences
- M. Michel Lazdunski, Académie des sciences, directeur de l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire C.N.R.S. de Sophia Antipolis
- M. Claude Lenfant, directeur honoraire du National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, États-Unis
- Mme Mona Nemer, professeur de pharmacologie à l'université de Montréal, membre de la société Royale du Canada
- M. Denis Noble, directeur du laboratoire de physiologie de l'université d'Oxford
- M. Bernard Roques, Académie des sciences, faculté de pharmacie de Paris
- M. David D. Sabatini, membre associé de l'Académie des sciences, directeur du département de biologie cellulaire de l'université de New York, États-Unis
- M. Bengt Samuelsson, prix Nobel de médecine, membre associé de l'Académie des sciences
- Mme Doris A. Taylor, directeur du Bakken Chair in Cardiovascular Repair de l'université du Minnesota, États-Unis

# Le Prix scientifique 2008, doté de 500 000 euros,

## récompense le professeur Dario DiFrancesco



*Le professeur  
Dario DiFrancesco*

Né le 10 février 1948 à Milan, Italie

Nationalité italienne

Adresse professionnelle :

Département des Sciences Biomoléculaires

et de Biotechnologie,

Laboratoire de Physiologie Moléculaire

et Neurobiologie,

Université de Milano, via Celoria 26,

20133 Milan, Italie

Adresse personnelle :

via Cardinal Ferrari 10, 20063 Cernusco S/N,

Milan, Italie

Tél. : +39 02 50 31 49 31 fax : +39 02 50 31 49 32

Courriel : dario.difrancesco@unimi.it

### Diplômes et formation

- Doctorat de physiologie/biophysique, l'université de Milan, Italie (1973)
- Stage post-doctoral, laboratoire de physiologie de l'université de Cambridge (électrophysiologie cardiaque), Royaume-Uni
- Stage post-doctoral, laboratoire de physiologie de l'université d'Oxford (électrophysiologie cardiaque), Royaume-Uni

### Résumé formation et recherche

- 1990 à aujourd'hui chercheur invité (consultant), département de pharmacologie de l'université de Columbia, New York de façon périodique
- 1988-1990 professeur invité, *SUNY at Stony Brook*, New York
- 1986 à aujourd'hui professeur titulaire, *Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali*, puis *Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie*, université Milan, Italie
- 1981-1986 professeur associé, université de Milan, Italie
- 1979-1980 professeur auxiliaire, *Istituto di Fisiologia e Biochimica Generali*, université de Milan, Italie

- 1979-1980 bourses *Wellcome Trust*, université d'Oxford, Royaume-Uni, laboratoire de physiologie
- 1976-1979 post-doctorat au laboratoire de physiologie de l'université de Cambridge, Royaume-Uni, et puis au laboratoire de physiologie de l'université d'Oxford, Royaume-Uni (sous la direction de Denis Noble)
- 1973-1976 assistant de recherche, *Istituto di Fisiologia Generale*, université de Milan, Italie  
Brèves périodes passées dans plusieurs laboratoires de physiologie de diverses universités européennes (Hambourg/Sarre, Paris XI - Orsay)

### Positions académiques

- 1999 à aujourd'hui professeur en physiologie à l'université Vita-Salute, Hôpital San Raffaele, Milan, Italie
- 1986 à aujourd'hui professeur titulaire en physiologie au département de physiologie et de biochimie générales, puis au département des sciences biomoléculaires et de biotechnologie, université de Milan, Italie
- 1981-1986 professeur associé dans le service « Physiologie et biochimie générales », université de Milan, Italie
- 1977-1978 position post-doctorale dans le laboratoire de physiologie (Denis Noble), université d'Oxford, Royaume-Uni
- 1976-1977 position post-doctorale dans le laboratoire de physiologie (R.D. Keynes), université de Cambridge, Royaume-Uni
- 1974-1980 assistant chercheur, Institut de physiologie générale, université de Milan, Italie
- 1973-1974 enseignant-chercheur (bourse), Institut de physiologie générale, université de Milan, Italie

### Expertises et domaines de recherche

- électrophysiologie cellulaire et moléculaire cardiaques
- courants ioniques et activité rythmique cardiaque
- canal « *funny* » de *pacemaker* et contrôle des battements cardiaques
- biologie moléculaire des canaux ioniques
- pharmacologie des canaux de *pacemaker* (*funny*)
- « canalopathies » des canaux de type HCN
- cellules souches cardiaques, embryonnaires et adultes

### Honneurs et récompenses

- Depuis  
1997 consultant auprès du comité d'attribution du prix Nobel de physiologie/médecine
- 1994 prix international de physiologie « Professeur Pierre Rijnlant », attribué par l'Académie Royale de Médecine de Belgique
- Depuis  
1992 membre de l'« *Academia Europaea* »
- 1983 récompense « *Wallace O. Fenn Memorial Fund* » lors du XXIX Congrès IUPS (Sidney)
- 1980 récompense « *Wallace O. Fenn Memorial Fund* » lors du XXVIII Congrès IUPS (Budapest)
- 1977-1979 bourses accordées par *Wellcome Trust* (Oxford), Royaume-Uni
- 1976-1977 bourses accordées par l'« *Accademia dei Lincei - Royal Society* » (Cambridge-Oxford), Royaume-Uni

### Financement de recherches (contrats et fondations)

- 2006-2010 UE « *Normacor* »
- 2005-2007 CARIPLO *pacemaker* biologique
- 2005-2010 FIRB nouvelles thérapies biologiques pour l'infarctus du myocarde
- 2004-2006 FIRB *post-genomics*
- 2003-2005 FIRB de neurobiologie
- 2003-2004 projet spécifique de génomique fonctionnelle MIUR FISR CNR
- 1999-2000 2002-2003 ; 2005-2006, 2007-2009 : *Contrats Institut Servier International*
- 1998-1999 bourses d'échanges de l'OTAN (université de Columbia)
- 1997 à aujourd'hui MURST Cofin-PRIN
- 1997-2000 fonds Telethon

- 1995-1997 subventions « *Capital Humain et Mobilité* » accordées par l'Union Européenne
- 1991-1992 coordonnateur italien de projets spécifiques CNR
- 1987-1989 subventions recherche NIH
- 1985-1987 subventions recherche fondamentale MDA
- 1989-1990 subventions CNR
- 1982-1986, 1987-1989, 1990-1993 subventions recherche internationale CNR (Milan- Oxford)

### Membre de sociétés scientifiques

- 1999 *American Biophysical Society*
- 1985 *American Physiological Society*
- 1983 *The Physiological Society*
- 1987 ABCD
- 1984-1989 *Soc. Italiana di Biofisica*
- 1973 *Società Italiana di Fisiologia*

### Expérience éditoriale, consultant et expertise

- critique *ad hoc* pour tous les journaux de renommée internationale en sciences de la vie
- éditeur conseil :
  - 1992-2000 *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*
  - 1995-2002 *News In Physiological Sciences* (NIPS)
  - 1996-2000 *Journal of Cardiovascular Pharmacology*
  - 2003 *British Journal of Pharmacology*
- 1991-1993 coordonnateur national pour projets « *Ionic Channels: functions and control mechanisms* »
- 1987 jury et rapporteur de thèse de troisième cycle de Guy Champigny, université de Poitiers, France
- 1989 jury et rapporteur de thèse de troisième cycle de Patrick Bois, université de Poitiers, France
- 1993 jury et rapporteur de thèse de troisième cycle de Jerome Petit-Jacques, université de Poitiers, France
- 1988-1992 expert pour projet N.I.H. : Ira S. Cohen, *State University of New York*, Stony Brook, New York, États-Unis
- 1993-1998 expert pour projet N.I.H.: Michael Rosen, *Columbia University*, New York, États-Unis (renouvelé jusqu'à aujourd'hui)
- 1996 jury et rapporteur de thèse de troisième cycle de Jocelyn Bescond, université de Poitiers

1997 jury et rapporteur de thèse de troisième cycle de Barbara Renaudon, université de Poitiers  
 1999 expert européen pour l'évaluation de l'Unité INSERM U 446 (Rodolphe Fishmeister) université de Paris Sud, Châtenay-Malabry  
 - expert scientifique auprès du ministère Italien de l'université et de la Recherche (et autres organismes nationaux et internationaux) pour affiliation de subventions

### Principales publications

- ◆ 1979 : Brown, H.F., DiFrancesco, D. & Noble, S.J. *How does adrenaline accelerate the heart?* Nature, 280, 235-236
- ◆ 1981 : DiFrancesco, D., *A new interpretation of the pacemaker current  $I_{K2}$  in calf Purkinje fibres.* J.Physiol. 314, 359-376
- ◆ 1985 : DiFrancesco, D. & Noble, D., *A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes.* Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 307, 353-398
- ◆ 1986 : DiFrancesco, D., *Characterization of single pacemaker channels in cardiac sino-atrial node cells.* Nature 324, 470-473
- ◆ 1989 : DiFrancesco, D., Ducouret, P. & Robinson, R.B., *Muscarinic modulation of cardiac rate at low acetylcholine concentrations.* Science, 243, 669-671
- ◆ 1991 : DiFrancesco, D. & Tortora, P., *Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP.* Nature 351, 145-147
- ◆ 1993 : DiFrancesco, D., *Pacemaker mechanisms in cardiac tissue.* Ann. Rev. Physiol. 55, 455-472
- ◆ 2001 : Altomare, C., Bucchi, A., Camatini, E., Baruscotti, M., Viscomi, C., Moroni, A. & DiFrancesco, D., *Integrated allosteric model of voltage gating of HCN channels.* J. Gen. Physiol. 117, 519-532
- ◆ 2002 : Bucchi, A., Baruscotti, M. & DiFrancesco, D., *Current-dependent block of rabbit sino-atrial node  $I_f$  channels by ivabradine.* J. Gen. Physiol. 120, 1-13
- ◆ 2006 : Milanese, R., Baruscotti, M., Gneschi-Ruscione, T. & DiFrancesco, D., *Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel.* New Engl. J. Med. 354(2), 151-157

### Description des travaux de recherche

Normalement, le cœur d'une personne adulte bat environ 100 000 fois par jour à un rythme plutôt régulier. Durant

toute la vie, le rythme cardiaque est à chaque instant finement régulé en fonction des besoins. Par exemple, il ralentit pendant le sommeil et accélère au lever; il varie pendant un exercice physique ou en réponse à des changements de conditions métaboliques ou émotionnelles. Le contrôle physiologique majeur du rythme cardiaque est sous la dépendance du système nerveux autonome qui provoque une accélération par la stimulation sympathique et un ralentissement par la stimulation vagale, via la libération de neurotransmetteurs, respectivement la noradrénaline et l'acétylcholine. Comment est générée l'activité spontanée cardiaque ? Comment le contrôle de son rythme peut-il être aussi rapide et efficace ? Ce sont les questions centrales qui ont toujours attiré l'intérêt des physiologistes et des cardiologues.

Il y a environ une centaine d'années, Keith et Flack ont été les premiers à observer que le battement cardiaque prenait son origine à partir d'une région spécialisée située dans l'oreillette droite, le nœud sino-auriculaire (NSA). Cependant, ce n'est que soixante dix ans plus tard que les bases cellulaires de l'initiation du battement cardiaque deviennent évidentes, grâce aux enregistrements de l'activité électrique par microélectrodes. En effet, les cellules de la région du NSA, appelées cellules de *pacemaker*, génèrent des potentiels d'action ayant une forme spéciale caractérisée par la présence d'une phase nommée dépolarisation de *pacemaker* ou dépolarisation<sup>1</sup> diastolique lente. À la fin du potentiel d'action, plutôt que d'aboutir à un potentiel stable de repos, comme c'est le cas dans les myocytes contractiles auriculaires et ventriculaires, la membrane de la cellule de *pacemaker* se dépolarise lentement pour atteindre le seuil d'un nouveau potentiel d'action, déclenchant ainsi l'activité spontanée.

Les premiers travaux de Monsieur Dario DiFrancesco sur ce sujet ont principalement abouti à la découverte du mécanisme cellulaire induisant la dépolarisation diastolique lente, le déclenchement de l'activité spontanée de *pacemaker* et le contrôle du rythme cardiaque.

À la fin des années 1970, travaillant à Oxford dans le laboratoire de Denis Noble avec Hilary Brown et Susan Noble, l'auteur a décrit pour la première fois ce courant de *pacemaker* cardiaque, sous la forme d'un grand courant entrant s'activant lentement en hyperpolarisation dans la gamme des potentiels de membrane diastoliques. Ce courant avait des

<sup>1</sup> Phénomène créé par l'ouverture, sous l'effet du voltage ou sous l'effet d'un neuromédiateur, des canaux ioniques servant au passage du sodium dans les membranes cellulaires, ce qui décharge la surface extérieure de celles-ci, positivement chargée au repos

propriétés biophysiques très atypiques, puisque à cette époque aucun autre courant connu ne présentait un tel comportement. Pour cette raison, il fut qualifié de courant *funny* (drôle),  $I_f$ . Ses caractéristiques convenaient cependant parfaitement pour générer la phase de dépolarisation diastolique du potentiel d'action des cellules de *pacemaker*, c'est-à-dire l'activité spontanée. Dans ces conditions,  $I_f$  pouvait être un vrai courant de *pacemaker* ! Un deuxième résultat obtenu durant cette même étude, fut encore plus frappant:  $I_f$  était augmenté en présence d'adrénaline et par conséquent il pouvait être le courant responsable de l'accélération du rythme au cours d'une stimulation sympathique.

Ces résultats ont représenté une avancée significative dans l'identification du mécanisme cellulaire longtemps recherché, capable d'induire l'activité spontanée dans les cellules de *pacemaker*. En se basant sur ce mécanisme, l'activité spontanée est générée par l'activation de  $I_f$  à la fin d'un potentiel d'action, ce qui initie la dépolarisation diastolique. En outre,  $I_f$  contrôle la vitesse de cette dépolarisation diastolique, c'est-à-dire le rythme cardiaque, et il est responsable de l'accélération de la fréquence du cœur au cours d'une stimulation adrénergique <sup>2</sup>.

En 1981, une importante avancée dans la compréhension de l'activité rythmique a été la réinterprétation du mécanisme de *pacemaker* dans un autre type de myocytes capables d'avoir une activité spontanée, les fibres de Purkinje du tissu conducteur cardiaque. À cette époque, il était admis que le mécanisme de *pacemaker* opérant dans ces cellules était la diminution pendant la diastole, d'un courant potassique, dénommé  $I_{K2}$ . Cette théorie était bien établie et acceptée par la communauté scientifique. Dans deux articles consécutifs publiés dans la revue *Journal of Physiology*, l'auteur a montré que  $I_{K2}$ , interprété auparavant comme un courant potassique, était en fait un courant  $I_f$  masqué et que les deux activités de *pacemaker* dans les cellules du NSA et les myocytes de Purkinje étaient induites dans les deux cas par le même mécanisme, l'activation d'un courant entrant  $I_f$  pendant la diastole. Ce résultat permettait pour la première fois d'avoir une représentation intégrée de l'activité de *pacemaker* dans le cœur. Un modèle théorique incorporant ces résultats expérimentaux avec d'autres a été développé en collaboration avec Denis Noble. Ce modèle permet la reconstruction d'un potentiel d'action spontané et représente le paradigme à partir duquel de futurs modèles cellulaires cardiaques peuvent être développés.

Le premier enregistrement de  $I_f$  en canal unique a été reporté par l'auteur en 1986 dans un article de la revue *Nature*. C'était un résultat particulièrement difficile à atteindre compte tenu de la très petite conductance du canal unique (environ 1 pS) et reste encore dans les publications actuelles, l'un des enregistrements les plus petits de canal unique. Cette difficulté est illustrée par le fait que c'est seulement 20 ans plus tard qu'un autre laboratoire a obtenu des résultats similaires, confirmant ceux de 1986.

Un autre résultat important, obtenu dans les années 1980, concerne la modulation vagale du rythme cardiaque. Jusqu'à la fin de ces années-là, il était généralement admis que le ralentissement du rythme sous l'action parasympathique du nerf vague était dû à l'activation dans les cellules de *pacemaker* d'un courant potassique dépendant de l'acétylcholine. Cependant, l'existence de  $I_f$  dans le mécanisme de *pacemaker* a soulevé la question de savoir si ce courant ne pouvait pas aussi participer au contrôle vagal du rythme cardiaque. Dans une série d'articles de l'auteur entre 1987 et 1989, il a été montré que l'acétylcholine avait une action inhibitrice profonde sur le courant  $I_f$  tel un mécanisme opposé à celui exercé par la noradrénaline. Ces résultats remettaient en cause l'interprétation bien établie d'une augmentation de perméabilité potassique en tant que processus cellulaire intervenant dans le contrôle vagal du rythme cardiaque. En fait, l'auteur, avec d'autres collaborateurs, a montré dans un article publié en 1989 dans la revue *Science*, que l'inhibition du courant  $I_f$  et non l'activation d'une conductance potassique, était responsable du ralentissement du rythme de *pacemaker* en présence de faibles doses d'acétylcholine.

Au début des années 1990, dans un article publié dans la revue *Nature*, l'auteur a démontré pour la première fois l'action d'un second messenger intracellulaire, l'AMPc, sur les canaux  $I_f$ . Cette molécule agit par sa fixation directe sur la protéine-canal et non par un processus de phosphorylation. L'activation par l'AMPc représente le mécanisme responsable de l'augmentation de  $I_f$  par la stimulation sympathique et de la diminution du courant par la stimulation parasympathique. La conséquence importante de ces résultats est qu'ils conduisent à une interprétation intégrée du processus entier par lequel le système nerveux autonome module le rythme cardiaque par l'intermédiaire du courant  $I_f$ . En bref, la stimulation sympathique conduit à élever les taux intracellulaires de l'AMPc, à une augmentation consécutive du courant  $I_f$  et donc à une augmentation de la pente de la phase de dépolarisation diastolique et finalement à l'accélération

<sup>2</sup> En rapport avec l'adrénaline



du rythme. Inversement, la stimulation parasympathique conduit exactement aux étapes opposées aboutissant ainsi au ralentissement du rythme.

Ces dernières découvertes fondamentales, intégrées récemment à d'autres résultats tels que le clonage de corollaires moléculaires des canaux natifs de  $I_f$  (les canaux HCN, pour « *Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-gated* »), ont conduit au développement d'applications cliniques majeures.

1. Application aux désordres génétiques du rythme cardiaque. Le laboratoire de l'auteur a montré qu'une forme de bradycardie sinusale asymptomatique, trouvée dans une large famille italienne, est associée à une mutation localisée du HCN4, l'isoforme HCN la plus exprimée dans le NSA. La mutation diminue  $I_f$  pendant la diastole, ralentit par conséquent la fréquence spontanée et génère une bradycardie. Ce résultat est important par le fait qu'il peut représenter le cas spécifique d'un mécanisme plus large de désordres rythmiques, basé sur des altérations constitutives des canaux de  $I_f$ . En effet, d'autres désordres rythmiques provoqués par des mutations de HCN4 ont été reportés par d'autres laboratoires.

2. Application au champ des *pacemakers* biologiques. Ce sont des substrats cellulaires autorythmiques, capables d'induire ou de contrôler une activité de *pacemaker*. Ils pourraient éventuellement remplacer les « *pacemakers* » électroniques actuellement utilisés. Ces nouveaux dispositifs biologiques sont basés sur l'induction d'une fonction de *pacemaker* dans un tissu cardiaque silencieux par le transfert de canaux de  $I_f$  (ou de canaux HCN). Ceci peut être réalisé au moyen d'une transfection virale ou par le transfert de cellules génétiquement modifiées pour surexprimer des canaux HCN ou pour être capables d'exprimer constitutivement des canaux de  $I_f$ . Le laboratoire a récemment caractérisé un nouveau type de cellule souche cardiaque adulte, qui peut être cloné et rapidement répliqué et qui semble convenir au développement de *pacemakers* biologiques autologues.

3. Application au contrôle du rythme cardiaque. C'est une application la plus importante du concept d'activité de *pacemaker* par le courant  $I_f$  puisqu'il a conduit au développement d'un outil thérapeutique qui est maintenant commercialement disponible pour soigner des maladies cardiaques spécifiques.

L'effet bénéfique du ralentissement du rythme cardiaque est bien connu dans les maladies cardiaques telles que l'angine de

poitrine, l'ischémie ou l'insuffisance cardiaque. En outre, la mortalité d'origine cardiovasculaire est connue pour être très souvent corrélée avec un haut rythme cardiaque de repos. Actuellement, l'utilisation de thérapies à base de béta-bloqueurs ou d'antagonistes calciques diminue les risques de mortalité en partie grâce à leurs effets ralentisseurs du rythme cardiaque. Cependant ces drogues affectent d'autres paramètres cardiovasculaires ou non cardiovasculaires et peuvent avoir des effets secondaires opposés (par exemple, une réduction de la contraction cardiaque).

Puisque les canaux de  $I_f$  ont un rôle de base dans la modulation du rythme cardiaque, ils représentent clairement une importante cible pour le développement de drogues capables de contrôler spécifiquement le rythme sans complications dues à des effets secondaires. Plusieurs molécules agissant sur les canaux de  $I_f$  ont été ainsi développées par des entreprises pharmaceutiques, durant les deux dernières décennies, dans le but de réduire spécifiquement le rythme cardiaque. Parmi elles l'ivabradine, développée par l'entreprise Servier, est la seule molécule ayant passé tous les tests cliniques. Le laboratoire de l'auteur a clarifié quelques aspects moléculaires du mécanisme d'action de l'ivabradine sur les canaux de  $I_f$  et par conséquent son effet réducteur sur le rythme cardiaque. Les résultats apportent une explication détaillée sur la « fréquence-dépendance » de l'ivabradine, une propriété clinique très utile puisque elle permet à la drogue d'agir plus fortement sur les rythmes élevés que sur les rythmes lents.

L'ivabradine est disponible sous le nom commercial de Procoralan et elle est prescrite contre l'angine de poitrine chronique. L'utilisation de cette drogue pour réduire le rapport morbidité/mortalité des patients atteints de maladie cardiaque coronarienne ou de patients présentant une déficience cardiaque systolique, est actuellement à l'étude dans deux grands essais cliniques (BEAUTIFUL et SHIT).

En résumé, la découverte du courant  $I_f$  et son rôle dans la génération de l'activité spontanée et dans le contrôle du rythme cardiaque a été une ouverture sérieuse dans la compréhension de la physiologie de base du cœur et a résulté plus récemment au développement d'importantes applications cliniques.

### Présentation de l'équipe de recherche

Les membres de l'équipe du département des sciences biomoléculaires et biotechnologie, The PaceLab, sont les personnes suivantes : docteur Mirko Baruscotti, PhD, professeur associé; docteur Andrea Barbuti, PhD, professeur assistant ;

docteur Annalisa Bucchi, PhD, associé à la recherche; docteur Alessia Crespi, PhD, associée à la recherche; Mme Raffaella Milanese, technicien. En outre, parmi les membres du laboratoire, il y a plusieurs doctorants : Georgia Bottelli, Giacomo Mandelli, Stefano Micheloni, Nausicaa Mazzocchi, Daniela Capiluppo, Angela Schiavone.

L'activité de recherche accueille également plusieurs étudiants du troisième cycle qui travaillent sur leurs thèses. Par conséquent, l'équipe du laboratoire comprend environ vingt personnes.

Actuellement, l'équipe de Monsieur Dario DiFrancesco est engagée dans plusieurs projets de recherche, tous centrés sur les différents développements du concept de *pacemaker* cardiaque basé sur l'emploi du canal *funny*. Les projets les plus importants sont :

- Le bloc des canaux "*funny*" à l'aide de l'ivabradine. Le but est d'identifier les sites moléculaires d'interaction entre les molécules bloquantes et le pore du canal, afin d'aider à la création de nouvelles drogues ayant une sélectivité encore plus élevée pour les canaux *funny* cardiaques.

- La génétique des canaux *funny*. Ce projet est fondé sur la découverte originale d'une famille nombreuse italienne, ay-

ant une bradycardie asymptomatique associée à une mutation ponctuelle du canal *funny*. Afin de rechercher d'autres pathologies associées aux mutations du canal *funny*, nous faisons actuellement des contrôles des patients atteints de maladies cardiaques génétiques qui causent des troubles au rythme cardiaque. Il s'agit entre autres la bradycardie, la tachycardie sinusale constitutive, la maladie du nœud sinusal.

- Les cellules staminales et « *pacemakers* biologiques ». Le but est de produire un substratum de cellules automatiques à partir de cellules staminales qui expriment des canaux *funny*, de le renfermer dans une résine biocompatible et éventuellement, de le transférer in situ pour l'employer comme un *pacemaker* biologique.

Parallèlement, d'autres projets sont déjà en cours. Ainsi, l'équipe de Dario DiFrancesco travaille sur la génération des souris knock-out pour le canal *funny*, le contrôle de l'activité des canaux *funny* par des protéines modulateurs etc.

Le laboratoire est équipé de toutes les techniques de pointe pour la biologie cellulaire et cultures cellulaires, électrophysiologie, biologie moléculaire, génétique du DNA recombinant, immunofluorescence et autres. Ces techniques sont fructueusement utilisées dans tous les projets en cours et fournissent une base expérimentale très solide pour poursuivre notre recherche actuelle.

## Rétrospective des prix attribués par la Fondation Lefoulon-Delalande

### En 2007

Le Grand Prix scientifique, d'un montant 500 000 euros, a récompensé les professeurs Christine et Jonathan Seidman, du département Médecine et Génétique de la *Harvard Medical School* de Boston (États-Unis), pour leurs travaux de recherche qui ont conduit à la découverte des gènes impliqués dans certaines cardiopathies acquises ou congénitales. Neuf bourses, correspondant à un contrat à durée déterminée (CDD) d'un an, d'un montant de 42 000 euros chacune, ont été attribuées au titre de l'année 2007, pour un total de 378 000 euros : sept à de nouveaux candidats et deux à des reconductions.

### En 2006

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 500 000 euros, a été attribué conjointement au *professeur Philipp Bonhoeffer*, directeur du laboratoire de cathétérisme cardiaque au Great Ormond Street Hospital for Children à Londres et au professeur Francis Fontan, professeur honoraire de chirurgie cardiaque à l'université de Bordeaux II, pour leurs travaux de recherche dans le domaine cardio-vasculaire.

Neuf bourses, d'un montant de 42 000 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2006, pour un total de 378 000 euros : huit à de nouveaux candidats et une reconduction.

### En 2005

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 600 000 euros, a été attribué conjointement au *professeur Harold F. Dvorak* (Harvard Medical School - Boston MA - États-Unis) et aux *docteurs Napoleone Ferrara* (Genentech - San Francisco CA - États-Unis) et *Moses Judah Folkman* (Children Hospital - Boston MA - États-Unis), pour leurs travaux de recherche qui ont permis l'identification, le clonage et les premières applications cliniques du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor / facteur de croissance endothéliale vasculaire).

Neuf bourses, d'un montant de 2290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2005, pour un total de 247 320 euros : huit à de nouveaux candidats et une reconduction.

### En 2004

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 500 000 euros, a été attribué au *professeur Attilio Maseri*, de l'université "Vita e Salute" à l'hôpital San Raffaele de Milan en Italie, pour récompenser l'ensemble de ses travaux, et notamment ceux en recherche clinique portant sur l'importance des phénomènes vasomoteurs dans les diverses manifestations de l'angine de poitrine.

Neuf bourses, d'un montant de 2290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2004, pour un total de 247 320 euros.

### En 2003

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 500 000 euros, a été attribué au *professeur Robert J. Lefkowitz* du Duke University Medical Center à Durham, Caroline du Nord (États-Unis), pour récompenser ses travaux, et notamment ses découvertes très importantes dans le domaine de la famille des récepteurs à hélices transmembranaires.

Dix bourses, d'un montant de 2290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2003, pour un total de 274 800 euros.



## En 2002

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 600 000 euros, a été décerné au *professeur Salvador Moncada*, professeur de biologie expérimentale et thérapeutique au Royal College de Londres et directeur de l'Institut Wolfson pour la recherche biomédicale.

Dix bourses, d'un montant de 2290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2002, pour un total de 274 800 euros.

## En 2001

Six bourses, d'un montant de 3049 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2001, pour un total de 219 527 euros.