

Curriculum Vitae

Dr. Julian P. Venables



Date de naissance – 20.07.1962

Nationalité - Britannique

Intérêts Scientifiques – l'Épissage Alternatif de l'ARN

- Mécanismes et fonctions de l'épissage alternatif
- Rôle de l'épissage alternatif dans le développement normal (cerveau, muscle, différenciation des cellules souche) et dans les pathologies: transition épithélio-mésenchymateuse, cancer.
- Application des technologies de génomique et transcriptomique à haut débit: RNA-Seq, puces multi exons, et informatique.

Ateliers conférences sur l'écriture scientifique

- Septembre 2016 Ljubljana Slovénie, Munich RNA club conférence biannuel
- Mars 2017 Lyon, Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule

Conférences invitées

Nov. 2003	RIKEN, Yokohama, Japon
Mars 2006	Heidelberg, Allemagne
Mai 2006	Société Européenne de Génétique Humaine, Amsterdam, Pays-Bas
Sept 2008	Massachusetts Institut de Technologie, Boston, USA
Juil. 2009	Département de Biochimie, Cambridge, Angleterre
Mai 2010	Conférence de l'Organisation Mondiale 'Génome Humain' (HUGO) Montpellier
Oct. 2010	Institut Curie, Paris
Jan 2011	Université de Rouen
Mai 2011	Université d'Exeter, Angleterre
Mai 2011	Université de Bristol, Angleterre
Mai 2011	Institut de Génétique Humaine, Newcastle, Angleterre
Sept 2013	Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes, Marseille
Déc. 2013	Institut National de la Recherche sur le Cancer (NICR), Newcastle, Angleterre
Avr 2014	Université Paris Diderot
Sept 2016	Munich RNA Club, Ljubljana Slovénie

Demandes de subventions obtenues

- £48 000 (2005) de l'Association 'Newcastle Healthcare Charity' : développement de techniques d'analyse d'épissage et de bio-marqueurs de cancer, en partenariat avec le Pr. Sir John Burn, Université de Newcastle.

- 750 000 CAD (2007) de l'Association Canadienne du Cancer du Sein (CBCRA). 2008-2013, Université de Sherbrooke: identification de bio-marqueurs du cancer du sein
- £12 000 et £8,000 (2012), respectivement du Fonds Stratégique du 'Wellcome Trust' et de la Faculté de Médecine de l'Université de Newcastle, pour le soutien de mon équipe
- 100 000 Euros, Marie Curie FP7-PEOPLE-2013-CIG (Octobre 2013)

Carrière – incluant la liste de mes projets de recherche.

Depuis Janvier 2015: Gérant de boîte d'Édition Scientifique 'Science et Sens'

Statut d'Auto entrepreneur

Dr. Julian VENABLES

Science Sense Scientific Editing and Translation

34700 Le Bosc, Coeur d'Herault, France

SIRET 52803634600039

Intra community VAT number FR13528036346

<http://science-sense.com/>

Julian.venables@science-sense.com

+(33) 06 44 18 75 04

Aidé des clients

en France: Caen, Grenoble, Lille, Lyon; Paris: Pasteur, Saclay, Jouy en Josas; Montpellier: DIMNP, IRMB, CRBM, IGF, IGH, IGMM, IRCM, IBMM, IRMB, UMR IATE; Germany: Jülich, Munich, Helmholtz; Italy: Genova, Rome, Trieste; Spain, Barcelona, Valencia; Switzerland: Bern, Geneva; Prague, Czechoslovakia, Aarhus, Denmark; Sherbrooke, Quebec; England: Newcastle, Oxford; Shenzhen and Shaanxi, China; USA, Los Angeles..

à publier en

Nature X 2, Nature Genetics X 2 Nature Communications X 2, Nature Neuroscience, Nat Rev Mol Cell Biol, Molecular Cell, Cell Reports, Microbial Cell, PNAS X 2, Genome Research X 2, Genome Biology, Scientific Reports X 2, Elife X 2, EMBO J X 2, Nucleic Acids Research X 4, Biochemical Journal, Bioessays, Biogerontology, Biotechnol Biofuels, Cell Biol Int, Cell Chem Biol, Cell Cycle, Chemistry, Drug Discov Today, Eur J Hum Genet, Eur J Immunol, Eur J Med Chem, Expert Opin Drug Discov, Food Chem, Front Mol Neurosci, Genome Biol Evol X2, Gut, Infect Genet Evol, Int J Mol Sciences, Mucosal Immunol, Neural Plast, Oncotarget X 2, Plos ONE X 3, TIBS, Transcription X 2..

Sujets de manuscrits :

Overlapping subjects covered include RNA, molecular biology, Stem cells, diseases, Cancer, Microbiology, diverse biology, methods and high throughput studies.

RNA: CCUG and CUG repeats in muscular dystrophy and miRNA sponges, RNA Editing in glioblastoma, Exon junction complex and NMD, HBOC splicing variants of unknown significance, lncRNA and DNA mediated immunity, Methyltransferases and alternative splicing, p53 splicing, piRNAs and polyadenylation, ribonuclease III, Ribosomal gene introns duplications and stress, RNA adapted mutations, Co-transcriptional RNA Degradation, RNA binding protein knockout mice, RNA affinity purification aptamers, Dengue virus, Spliceosome therapy, VEGF splice variant angiogenesis Transcription and AS

Molecular Biology: DNA replication and actin dynamics, Genome Replication, Replication timing and progeria, Heterochromatin organisation and alternative lengthening of telomeres and regenerative medicine, Telomeres and genome stability, Histone methylation, DNA damage, Proteasome evolution, RhoGEF evolution, Met tyr kinases, Fibronectin, apoptosis

Stem cells: AIDS monocytes and ROS, Alzheimer and stem cells, Cancer stem cells and relapse, Circulating tumour cells, fibroblasts regeneration and scarring, Intestinal tuft cells, intestinal stem cell commitment signaling, ipscs, islets of Langerhans', Macrophages, Monocytes and neutrophils, Toll-like receptors monocytes neutrophils in acute inflammation, Mesenchymal stem cells and DNA damage, Porcine urothelial cells, Pluripotency paraspeckles and polyadenylation, Electroporating mesothelium

Disease: The immune system, microglial reaction Myotonic dystrophy: candidate small molecule therapeutics, Alzheimer drugs, Amyloid-β, HIV reservoirs Oligomerization, Inherited diet induced diabetes, obesity, Regulation

of body weight and energy homeostasis, Pain receptors, Parkinsons and autophagy, Urinary tract infections, Pregnancy cancer and smoking
Cancer: Angiogenesis MAPK inhibitors, CyclinD1, Tumours, Apoptosis, EGF receptor, lung and thyroid cancers, Junction adhesion molecules migration, inflammation
Microbiology: Antibacterial compounds, Bacteria and phagocytes, Cyanobacteria nutritional conditions and evolution
Diverse Biology: Mouse housing, Camel milk, Acoelomorpha flatworm barcoding
Methods: Fragment based drugs, GABA receptors FRET, Algal fatty acid production
High throughput studies: Promoter bioinformatics, Mouse metabolic phenotyping, Exon ontology..

Avril 2012-Décembre 2014: ‘Lecturer’ titulaire en génétique (Enseignant/Chercheur).

Université de Newcastle (Royaume-Uni).

Institut de Génétique Médicale (IGM), Dir: Pr. Patrick Chinnery.

Projet: régulation de l’expression des gènes par épissage alternatif.

Financé par l’Université de Newcastle, le Wellcome Trust et l’UE (Marie Curie FP7).

Techniques maîtrisées : biochimie, biologie moléculaire, statistique, logiciels divers.

Février 2010-Mars 2012 : Quatrième stage postdoctoral.

Université Montpellier 2 (France).

Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM), CNRS, Dir: Pr. Jamal Tazi.

Projet: mise en place de programmes d’épissage alternatif et conservation évolutive.

Consultant pour la société Splicos.

Février 2007- Janvier 2010 : Troisième stage postdoctoral

Université de Sherbrooke (Québec).

Centre de Recherche sur la biologie de l’ARN, Dir: Pr. Shérif Abou-Elela et Pr. Benoit Chabot.

Projet: analyse du transcriptome alternatif des cancers du sein et de l’ovaire.

Analyse de données à haut débit. Supervision de 20 personnes: techniciens, étudiants, post-docs, bio-informaticiens.

Juin 2001-Janvier 2007 : Deuxième stage postdoctoral.

Université de Newcastle (Royaume-Uni).

Institut de Génétique Humaine, Dir: Pr. David Elliott.

Projet: Rôle des facteurs d’épissage dans les cellules germinales.

Collaborations:

- Rôle de l’épissage alternatif dans le cancer, Pr. Sir John Burn.

- Physiopathologie du syndrome hémolytique urémique, Pr. Timothy Goodship.

Janvier 1999- Mai 2001: Stage postdoctoral.

Université d’Edimbourg (Royaume-Uni).

Medical Research Council, Unité de Génétique Humaine (HGU), Dir: Pr. Howard Cooke.

Projet: étude des protéines de liaison à l’ARN au cours de la spermatogenèse.

Octobre 1995-Décembre 1998: Doctorat.

Université de Leicester, Dir: Pr. Ian Eperon.

Projet: RBMY (RNA Binding Motif on Y), un facteur d’épissage impliqué dans la spermatogenèse chez l’homme.

Techniques maîtrisées: épissage in vitro, séquençage manuel, Western, Northern, Southern, criblage en double-hybride chez la levure, analyse bio-informatique.

Octobre 1992- Juin 1995: Diplôme d’Université B.Sc. Biochimie. Université du Sussex.

Publications

(13 en premier auteur and 4 en auteur correspondant)

Articles originaux:

1. Venables JP, Lapasset L, Gadea G, Fort P, Klinck R, Irimia M, Vignal E, Thibault P, Prinos P, Chabot B, Abou Elela S, Roux P, Lemaitre JM, Tazi J (2013) Nature Communications. 2013; 4:2480. doi: 10.1038/ncomms3480. MBNL1 and RBFOX2 cooperate to establish an alternative splicing program involved in pluripotent stem cell differentiation.
2. Venables J.P., Brosseau, J.P., Gadea, G., Klinck, R., Prinos, P., Beaulieu, J.F., Lapointe, E., Durand, M., Thibault, P., Tremblay, K., Rousset, F., Tazi, J., Abou Elela, S., Chabot, B. (2013) RBFOX2 Is an Important Regulator of Mesenchymal Tissue-Specific Splicing in both Normal and Cancer Tissues. *Mol Cell Biol*, 33: 396-405
3. Venables, J.P., Vignal, E., Baghdiguian, S., Fort, P. and Tazi, J. (2012) Tissue-specific alternative splicing of Tak1 is conserved in deuterostomes. *Mol Biol Evol* 29, 261-9.
4. Venables, J.P., Klinck, R., Koh, C., Gervais-Bird, J., Bramard, A., Inkel, L., Durand, M., Couture, S., Froehlich, U., Lapointe, E. et al. (2009) Cancer-associated regulation of alternative splicing. *Nat Struct Mol Biol*, 16, 670-676.
5. Venables, J.P., Koh, C.S., Froehlich, U., Lapointe, E., Couture, S., Inkel, L., Bramard, A., Paquet, E.R., Watier, V., Durand, M. et al. (2008) Multiple and specific mRNA processing targets for the major human hnRNP proteins. *Mol Cell Biol*, 28, 6033-6043.
6. Venables, J.P., Klinck, R., Bramard, A., Inkel, L., Dufresne-Martin, G., Koh, C., Gervais-Bird, J., Lapointe, E., Froehlich, U., Durand, M. et al. (2008) Identification of alternative splicing markers for breast cancer. *Cancer Res*, 68, 9525-9531.
7. Klinck, R., Bramard, A., Inkel, L., Dufresne-Martin, G., Gervais-Bird, J., Madden, R., Paquet, E.R., Koh, C., Venables, J.P., Prinos, P. et al. (2008) Multiple alternative splicing markers for ovarian cancer. *Cancer Res*, 68, 657-663.
8. Sergeant, K.A., Bourgeois, C.F., Dalgliesh, C., Venables, J.P., Stevenin, J. and Elliott, D.J. (2007) Alternative RNA splicing complexes containing the scaffold attachment factor SAFB2. *J Cell Sci*, 120, 309-319.
9. Venables, J.P., Strain, L., Routledge, D., Bourn, D., Powell, H.M., Warwicker, P., Diaz-Torres, M.L., Sampson, A., Mead, P., Webb, M. et al. (2006) Atypical haemolytic uraemic syndrome associated with a hybrid complement gene. *PLoS Med*, 3, e431.
10. Venables, J.P. and Burn, J. (2006) EASI--enrichment of alternatively spliced isoforms. *Nucleic Acids Res*, 34, e103.
11. Thornton, J.K., Dalgliesh, C., Venables, J.P., Sergeant, K.A., Ehrmann, I.E., Lu, X., Saunders, P.T. and Elliott, D.J. (2006) The tumour-suppressor protein ASPP1 is nuclear in human germ cells and can modulate ratios of CD44 exon V5 spliced isoforms in vivo. *Oncogene*, 25, 3104-3112.
12. Morrison, A.A., Venables, J.P., Delleire, G. and Ladomery, M.R. (2006) The Wilms tumour suppressor protein WT1 (+KTS isoform) binds alpha-actinin 1 mRNA via its zinc-finger domain. *Biochem Cell Biol*, 84, 789-798.
13. Venables, J.P., Bourgeois, C.F., Dalgliesh, C., Kister, L., Stevenin, J. and Elliott, D.J. (2005) Up-regulation of the ubiquitous alternative splicing factor Tra2beta causes inclusion of a germ cell-specific exon. *Hum Mol Genet*, 14, 2289-2303.
14. Venables, J.P., Dalgliesh, C., Paronetto, M.P., Skitt, L., Thornton, J.K., Saunders, P.T., Sette, C., Jones, K.T. and Elliott, D.J. (2004) SIAH1 targets the alternative splicing factor T-STAR for degradation by the proteasome. *Hum Mol Genet*, 13, 1525-1534.
15. Hyslop, L.A., Nixon, V.L., Levasseur, M., Chapman, F., Chiba, K., McDougall, A., Venables, J.P., Elliott, D.J. and Jones, K.T. (2004) Ca(2+)-promoted cyclin B1 degradation in mouse oocytes requires the establishment of a metaphase arrest. *Dev Biol*, 269, 206-219.
16. Paronetto, M.P., Venables, J.P., Elliott, D.J., Geremia, R., Rossi, P. and Sette, C. (2003) Tr-kit promotes the formation of a multimolecular complex composed by Fyn, PLCgamma1 and Sam68. *Oncogene*, 22, 8707-8715.
17. Venables, J.P., Ruggiu, M. and Cooke, H.J. (2001) The RNA-binding specificity of the mouse Dazl protein. *Nucleic Acids Res*, 29, 2479-2483.

18. Venables, J.P., Elliott, D.J., Makarova, O.V., Makarov, E.M., Cooke, H.J. and Eperon, I.C. (2000) RBMY, a probable human spermatogenesis factor, and other hnRNP G proteins interact with Tra2beta and affect splicing. *Hum Mol Genet*, 9, 685-694.
19. Elliott, D.J., Venables, J.P., Newton, C.S., Lawson, D., Boyle, S., Eperon, I.C. and Cooke, H.J. (2000) An evolutionarily conserved germ cell-specific hnRNP is encoded by a retrotransposed gene. *Hum Mol Genet*, 9, 2117-2124.
20. Venables, J.P., Vernet, C., Chew, S.L., Elliott, D.J., Cowmeadow, R.B., Wu, J., Cooke, H.J., Artzt, K. and Eperon, I.C. (1999) T-STAR/ETOILE: a novel relative of SAM68 that interacts with an RNA-binding protein implicated in spermatogenesis. *Hum Mol Genet*, 8, 959-969.

Articles de revue (7 en auteur correspondant)

1. Venables, J.P., Tazi, J. and Juge, F. (2012) Regulated Functional alternative splicing in *Drosophila*. *Nucleic Acids Res*, 40, 1-10.
2. Venables, J.P. (2008) Enrichment of alternatively spliced isoforms. *Methods Mol Biol*, 419, 161-170.
3. Venables, J.P. (2007) Downstream intronic splicing enhancers. *FEBS Lett*, 581, 4127-4131.
4. Venables, J.P. (2006) Unbalanced alternative splicing and its significance in cancer. *Bioessays*, 28, 378-386.
5. Venables, J.P. (2004) Aberrant and alternative splicing in cancer. *Cancer Res*, 64, 7647-7654.
6. Venables, J.P. (2002) Alternative splicing in the testes. *Curr Opin Genet Dev*, 12, 615-619.
7. Venables, J.P. and Cooke, H.J. (2000) Lessons from knockout and transgenic mice for infertility in men. *J Endocrinol Invest*, 23, 584-591.
8. Venables, J.P. and Eperon, I. (1999) The roles of RNA-binding proteins in spermatogenesis and male infertility. *Curr Opin Genet Dev*, 9, 346-354.

Description synthétique des travaux scientifiques et responsabilités diverses

Après l'obtention d'un PhD à l'Université de Leicester (spécialité Biochimie/Biologie Moléculaire), j'ai effectué plusieurs stages postdoctoraux (Canada, France). J'ai ensuite été recruté sur un poste de "Senior Lecturer" à l'Université de Newcastle, toujours dans le domaine de la biologie moléculaire et plus précisément de l'épissage alternatif. Mon activité de recherche est en effet centrée sur le rôle de l'épissage alternatif dans la différenciation cellulaire, le développement embryonnaire et le cancer. L'épissage est une étape de maturation des ARN pré-messagers, qui consiste à éliminer les introns (séquences 'entre') et à rabouter les exons (séquences exprimées), formant ainsi un ARN mature capable de coder une protéine fonctionnelle. Ce processus, combiné à la production d'isoformes par épissage alternatif, me fascine depuis la troisième année de mes études universitaires.

Pendant le début de ma carrière (1995-2005), j'ai publié plusieurs articles sur l'épissage au cours de la spermatogénèse. Il existe en effet de nombreux facteurs capables de lier l'ARN et de contrôler l'épissage alternatif. Dans ce cadre, j'ai découvert dans les spermatogonies de nouveaux facteurs formant des complexes avec l'ARN. La technique principale utilisée pour réaliser ces travaux a été le système du double hybride chez la levure. Durant mon premier post doc à Edimbourg (1999-2001), j'ai amélioré ce système vers le triple hybride, permettant d'associer un partenaire ARN. Cette approche m'a permis d'identifier la protéine **Dazl**, une protéine essentielle dans le déroulement de la méiose, ainsi que la séquence d'interaction avec ses ARN cibles. En 2004, j'ai pris conscience que l'épissage alternatif est également très important dans le domaine médical et ai écrit une revue sur son rôle dans la carcinogénèse dans un journal d'oncologie de référence (environ 300 citations à ce jour).

Je suis parti au Canada en 2007 pour analyser les variations d'épissage dans les transcriptomes de divers types tumoraux. Sans entrer dans les détails, mon laboratoire d'accueil était équipé de robots et de systèmes informatiques capables d'effectuer 3000 PCRs ciblées par jour. Dans ce contexte, j'ai été en charge de coordonner l'acquisition et l'analyse des données entre les différents acteurs du projet (chercheurs, managers, techniciens, médecins et surtout bio-informaticiens). Ce travail m'a permis d'acquérir de nouvelles compétences à l'interface de la biologie moléculaire et de l'analyse des données à grande échelle. A l'ère post-génomique, cette double compétence apparaît d'autant plus importante que la compréhension d'un grand nombre de questions biologiques actuelles nécessite d'appréhender d'énormes masses de données.

Au cours de la période 2007-2010, j'ai publié trois articles, dont un dans la revue *Nature Structural Molecular Biology*, décrivant la première identification de défauts d'épissage associés au processus de tumorigénèse, constituant ainsi des bio-marqueurs tumoraux. Grâce à ces bio-marqueurs, il est maintenant possible de distinguer un tissu normal d'une lésion cancéreuse en une seule PCR. Sur la base de cette découverte, j'ai obtenu un contrat de 750 000 dollars canadiens pour identifier de nouveaux bio-marqueurs pronostics à partir d'une banque de tumeurs de patients québécois suivis après leur opération. J'ai ainsi identifié **RBFOX2**, un facteur d'épissage activé au cours de la tumorigénèse. L'analyse des cibles génomique de RBFOX2 a permis de révéler un mécanisme d'action très élégant, au cours duquel le contrôle de la sélection des exons dépend de la position du site de fixation de RBFOX2 : une liaison en amont de l'exon conduit à son exclusion de l'ARN mature, alors qu'une liaison en aval de l'exon favorise son inclusion.

2010-2012 fut ma période française, associé à l'équipe du Pr. Jamal Tazi à l'Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier (IGMM). A cette occasion, j'ai examiné, en collaboration avec deux autres laboratoires Montpelliérains (P. Fort et S. Baghdiguan), la conservation évolutive des cibles de **RBFOX2** afin d'estimer lesquels jouent un rôle physiologique fondamental. Nous avons ainsi identifié quatre

événements d'épissage alternatif conservés, en particulier celui d'un exon du gène de la protéine **TAK1** (TGF beta activated kinase), conservé des mammifères aux oursins (échinodermes). L'activité de cette kinase est essentielle pour la signalisation du TGF beta et nous avons pu montrer que l'épissage identifié joue un rôle important : l'expression de **RBFOX2** est en effet induite au cours de la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) stimulée par le TGF beta et favorise l'exclusion de l'exon alternatif de TAK1. La forme courte de la protéine ainsi produite exerce un rétrocontrôle négatif partiel de la signalisation du TGF beta. Les facteurs d'épissage, en association avec les facteurs de transcription, offrent donc une combinatoire très intéressante en permettant de moduler partiellement la réponse cellulaire stimulée par une cytokine.

En Avril 2012 j'ai monté ma propre équipe à l'Université de Newcastle et ai dirigé les projets de recherche de deux étudiant(e)s. Le premier projet concerne la conservation chez les vertébrés des profils d'épissage dans le cerveau. Ce travail collaboratif appliqué à l'embryogénèse du poisson et à la différenciation neuronale des cellules souches est sur le point d'être publié. Le deuxième projet concerne l'épissage alternatif de l'intégrine ITGA6, conservé chez tous les vertébrés.

J'ai également poursuivi mes collaborations avec le Canada et la France et nous avons précisé le rôle de **RBFOX2** dans la TEM : En collaboration avec l'équipe de Jean-Marc Lemaître (toujours à Montpellier), nous avons effectué la déplétion de 80 facteurs de l'épissage et réalisé 70,000 PCRs pour identifier le programme d'épissage associé à la différenciation des cellules souches embryonnaires en fibroblastes. Ce travail exhaustif, publié dans *Nature Communications*, a montré que deux facteurs épissage, **RBFOX2** et **MBNL1** (ce dernier étant également impliqué dans certaines dystrophies musculaires), jouent un rôle fondamental dans la TEM associé à cette voie de différenciation cellulaire.

Le but ultime de ces travaux est de montrer que les événements d'épissage fortement sélectionnés au cours de l'évolution ont un rôle physiologique crucial pour le développement embryonnaire et qu'ils interviennent probablement dans la progression de divers types de tumeurs.