

Curriculum vitae

Professeur Stéphane RICHARD

Directeur d'Etudes à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE), Praticien Hospitalier Attaché (AP-HP)

Fonctions actuelles

- 1) **Directeur du Laboratoire de Génétique Oncologique EPHE**, UMR CNRS 9019, Intégrité du génome et cancers, Pavillon de Recherche, Institut de cancérologie Gustave Roussy, 94800 Villejuif et Faculté de Médecine Paris-Sud, 94276 Le Kremlin-Bicêtre. Tel : 01 42 11 41 41. Email : stephane.richard@u-psud.fr
- 2) **Coordinateur National, Réseau National pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR labellisé par l'INCa**, AP-HP, Hôpital Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre. Tel : 01 45 21 72 01. Fax : 01 45 21 72 02. Email : stephane.richard@aphp.fr

Principaux diplômes universitaires

- | | |
|------|---|
| 1982 | Doctorat d'Etat en Médecine (Angers) |
| 1985 | CES d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (Paris) |
| 1987 | Doctorat d'Etat en Biologie Humaine, Histologie-Embryologie (Paris) |

Fonctions universitaires et hospitalières

- | | |
|---------|--|
| 1983-89 | Assistant des Universités-Assistant des Hôpitaux, CHU Necker-Enfants Malades |
| 1989- | Directeur d'Etudes (Professeur) à l'Ecole Pratique des Hautes Etudes (EPHE) et Praticien Hospitalier Attaché (AP-HP) |
| 2000- | Directeur d'Etudes de 1 ^{ère} classe |
| 2013- | Directeur d'Etudes de classe exceptionnelle |

Principales responsabilités scientifiques

- | | |
|-----------|---|
| 1994-1998 | Membre élu Conseil Scientifique de l'EPHE |
| 1998- | Directeur du Laboratoire de Génétique Oncologique EPHE |
| 1998-2008 | Membre du Conseil Scientifique de l'Association Française de Recherche Génétique puis de la Fédération des Maladies Orphelines (FMO). |
| 2003-2010 | Responsable de l'équipe 7, UMR CNRS 8125 puis FRE 2939, Institut Gustave Roussy |
| 2004- | Responsable du Réseau National d'Oncogénétique de l'INCa "Maladie de VHL et cancers du rein héréditaires" |
| 2000-07 | Membre du Conseil Scientifique Départemental du Cher, Ligue Nationale contre le Cancer. |
| 2000-08 | Membre du Conseil Scientifique Régional du Centre, Ligue Nationale contre le Cancer. |
| 2005-08 | Comité de Pilotage du "Programme National d'Excellence Spécialisée Rein" de l'INCa |
| 2010-2014 | Responsable de l'équipe "Génétique et biologie des cancers du rein", INSERM U753 (INSERM, Paris XI, EPHE, IGR) |
| 2010- | Coordinateur du Réseau National pour Cancers Rares de l'Adulte PREDIR labellisé par l'INCa en 2014 |
| 2012- | Expert pour le Cancéropôle du Grand-Ouest. |
| 2013-2014 | Expert pour le Comité de l'Essonne de la Ligue Nationale contre le Cancer. |
| 2014-2018 | Membre élu de la Commission scientifique de la Section SVT (EPHE) |

Thématique de recherche actuelle

Oncogénétique (gènes de prédisposition au cancer du rein)

227 publications scientifiques (178 de rang A), 274 communications (78 invitées)

Les travaux de l'équipe (avec Betty Gardie, Sophie Gad et Sophie Couvé, Maîtres de Conférences EPHE) ont contribué à :

- une meilleure compréhension de la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) première cause de cancer rénal héréditaire et des polyglobulies congénitales (dont certaines mutations du gène *VHL* sont la cause principale).

- la progression des connaissances sur les autres prédispositions majeures au cancer rénal (syndrome de Birt-Hogg-Dubé, carcinome rénal papillaire héréditaire de type 1, léiomyomatose cutané-utérine héréditaire avec cancer rénal).
- l'identification de plusieurs nouveaux gènes de prédisposition au cancer du rein, seuls ou en collaboration avec des équipes internationales.

Au plan médical, le réseau PREDIR prend en charge l'ensemble des patients français ainsi que plusieurs familles originaires d'Europe, du Maghreb et du Moyen-Orient et est reconnu comme "International Clinical Care Center" depuis 1995 par l'Association VHL-Family, Alliance.

Direction de Contrats de Recherche (cancer du rein)

- 1994-2004 Ligue Nationale contre le Cancer (Comité du Cher) : "Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de VHL".
- 2000 Association Française de Recherche Génétique (Fédération des Maladies Orphelines) : "Essai de phase II du SU5416 chez les patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau".
- 2000-01 Laboratoire SUGEN, San Francisco (USA) : "Clinical Trial Protocol SE5416.101. A phase I/II study of SU5416 in patients with von Hippel-Lindau syndrome".
- 2001 Ligue Nationale contre le Cancer (Comité de la Vendée) : Corrélations génotype-phénotype dans la maladie de VHL".
- 2004-05 Entreprise Adisséo : "Etude génétique des tumeurs rénales découvertes chez des employés de l'entreprise".
- 2004 Ligue Nationale contre le Cancer (Comité de l'Allier) : "Etude des cancers du rein professionnels".
- 2005-10 Ligue Nationale contre le Cancer (Comité de l'Indre) : "Mutations de la voie HIF, polyglobulies congénitales et tumeurs".
- 2006-07 European Chlorinated Solvent Association (ECSA) and the Halogenated Solvents Industry Association (HSIA) : "Trichloroethylene exposure and somatic mutations of the VHL gene in patients with renal cell carcinoma".
- 2007-09 Institut National du Cancer (INCa), Programme National d'Excellence Spécialisée Rein : "VHL disease: evaluation of anti-angiogenic therapy and study of molecular mechanisms of renal carcinogenesis".
- 2007-09 Laboratoire Pfizer : "Effet du sunitinib sur des xénogreffes chez la souris de tumeurs de la maladie de VHL".
- 2009 Association VHL-France : "Caractérisation fonctionnelle de mutations inédites au cours de la maladie de VHL".
- 2009-11 Association de Recherches contre le Cancer (ARC) : "Rôle suppresseur de tumeur du gène PHD2 : étude fonctionnelle de mutations germinales impliquées dans des polyglobulies associées ou non à des cancers".
- 2010-12 Fondation Institut Gustave Roussy : "Molecular characterization of hereditary and sporadic papillary renal cell carcinoma type II: searching for potential new therapeutic targets" (avec le Dr B. Escudier).
- 2012-14 Myrovitis Trust (UK) : "Functional analysis of novel missense FLCN variants identified in French patients affected with Birt-Hogg-Dubé syndrome or isolated renal cancer" (avec le Dr S. Giraud).
- 2017-2018 Ligue Nationale contre le Cancer (Comité des Yvelines puis Comité du Val de Marne) : "Caractérisation de nouveaux gènes identifiés comme prédisposant aux cancers du rein familiaux".
- 2017-2019 Bystronic et Association VHL France "Caractérisation moléculaire, cellulaire et biochimique des hémangioblastomes survenant chez les patients atteints par la maladie de von Hippel-Lindau, par comparaison avec les cancers du rein VHL" (avec S. Gad & S. Couvé).
- 2019-2020 Fondation ARC : "Rôle des mutations des gènes impliqués dans la réparation des dommages de l'ADN dans le développement des cancers du rein héréditaires" (avec S. Gad et F. Renaud).
- 2020-2021 Ligue Nationale contre le Cancer (Comité du Val de Marne) : "Etude d'un nouveau gène prédisposant aux cancers du rein familiaux impliqué dans l'autophagie" (avec S. Gad).

Principales responsabilités administratives

- 1994-98 Membre élu du Conseil d'Administration de l'EPHE.
- 1994-98 Vice-Président de la Section des Sciences de la Vie et de la Terre.
- 1998-2006 Membre élu de la Commission Budgétaire de la Section SVT de l'EPHE.
- 1992-2005 Trésorier de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française.

- 1996-2005 Président du Groupe d'Etude Francophone de la maladie de Von Hippel-Lindau.
- 1996- Président du Comité Médical de l'Association VHL-France.
- 2001- Secrétaire Général de l'Association Naturalia et Biologia.
- 2003- Membre de la Commission d'Oncogénétique de l'AP-HP.
- 2004- Coordonnateur de l'Oncogénétique, GHU Sud, AP-HP.
- 2002-06 Membre titulaire du Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale (CPPRB) du Kremlin Bicêtre (Paris IDF VII).

Principales activités internationales

Reviewer pour Annals of Neurology, Annals of Oncology, Cell Reports, Clinical Genetics, European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck, Expert Review of Neurotherapeutics, Familial Cancer, Genetics Research International, Journal of Medical Genetics, Kidney International, Lancet, Molecular Medicine Today, Nephrology Dialysis and Transplantation, Neuroepidemiology, PLoS Medicine.

- 1994- Membre du Medical Board de la VHL Family Alliance.
- 1995- Responsable du "French Clinical Care Center" de la VHL-Family Alliance (USA).
- 1998-2006 Editorial Board, Neuro-Oncology (Journal of the World Federation of NeuroOncology).
- 1998 Président du Comité d'Organisation, IIIrd International Symposium on VHL disease, Paris, 16-18 septembre.
- 2000 Comité d'Organisation, IVth International Symposium on VHL disease, Rochester (USA), 20-23 juillet.
- 2002- Membre de l'International Testis Cancer Linkage Consortium.
- 2002 Comité scientifique, Vth International Symposium on VHL disease, Padoue (Italie), 6-8 juin.
- 2004 Comité scientifique, VIth International Symposium on VHL disease, Kochi (Japon), 20-23 mai.
- 2005-15 Participation à la rédaction des cinq éditions successives du "VHL Handbook-A reference Handbook for people with von Hippel-Lindau, their families, and their medical team" édité par la VHL Family Alliance (Boston, USA).
- 2006 Comité scientifique, VIIth International Symposium on von VHL disease and hereditary kidney cancers, London (Canada), 26-28 octobre.
- 2008 Comité scientifique, VIIIth International Symposium on VHL disease, Roskilde (Danemark), 4-6 septembre.
- 2008- Membre fondateur de l'European Birt-Hogg-Dubé (BHD) Consortium.
- 2008 Organisateur, seconde réunion scientifique de l'European Birt-Hogg-Dubé Consortium, Paris, 8 décembre.
- 2010 Comité scientifique, IXth International Symposium on VHL disease, Rio de Janeiro (Brésil), 21-24 octobre.
- 2012- Scientific and Medical Board de la Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer (HLRCC) Family Alliance (USA).
- 2012- "Official reviewer" pour le Kidney Research UK (organisme en charge de la recherche sur les maladies rénales en Angleterre).
- 2012- Membre du European Congenital Erythrocytosis Consortium (ECE-C).
- 2013- Membre de l'International Consortium For the Investigation of Renal Malignancies (I-ConFIRM)
- 2013 Président du Comité d'Organisation du Fifth BHD Symposium and Second HLRCC Symposium, Paris, 28-29 juin 2013.

Distinctions

- 1994 Prix Yvonne Dumonteil (Ligue Nationale contre le Cancer)
- 2003 Chevalier des Palmes Académiques
- 2004 Distinguished Service Award de la VHL Family Alliance
- 2006 Victoire de la Médecine en Cancérologie
- 2010 Exposition "1000 chercheurs parlent d'avenir", sous l'égide du Ministère de la Recherche, Panthéon, 18-24 octobre 2010
- 2014 Président d'Honneur de l'Association VHL-France

Principales publications des 10 dernières années

1. Varela I, et 43 auteurs dont **Richard S**. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 2011;469:539-42.
2. Bertolotto C, et 55 auteurs dont **Richard S**. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature* 2011;480:94-8.
3. Maher ER, Neumann HPH, **Richard S**. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011,19: 617-23.
4. Gardie B, 52 auteurs **et Richard S**. Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *J Med Genet* 2011;48:226-34.
5. Ooi A, et 16 auteurs dont **Richard S**. An antioxidant response phenotype shared between hereditary and sporadic type 2 papillary renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2011;20:511-23.
6. **Richard S**, Gardie B, Couvé S, Gad S. Von Hippel-Lindau: how a rare disease illuminates cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2013;23:26-37.
7. Popova T, et 33 auteurs dont **Richard S**. Germline BAP1 mutations predispose to renal cell carcinomas. *Am J Hum Genet* 2013;92,974-80.
8. Couvé S, 25 auteurs, **Richard S**, Gardie B. Genetic evidence of a precisely tuned dysregulation in the hypoxia signaling pathway during oncogenesis. *Cancer Res* 2014;74:6554-64.
9. Benusiglio PR, 13 auteurs **et Richard S**. Renal cell tumour characteristics in patients with the Birt-Hogg-Dubé cancer susceptibility syndrome: a retrospective, multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;29:163.
10. Benusiglio PR, 19 auteurs, **Richard S**, Gad S. A germline mutation in PBRM1 predisposes to renal cell carcinoma. *J Med Genet* 2015;52:426-30.
11. Nielsen SM, Rhodes L, Blanco IG, Chung WK, Eng C, Maher ER, **Richard S**, Giles RH. Von Hippel-Lindau disease: genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome. *J Clin Oncol* 2016, 34:2172-81.
12. Messai Y, et 18 auteurs dont **Richard S**. Renal Cell Carcinoma Programmed Death-ligand 1, a new direct target of Hypoxia-inducible Factor-2 Alpha, is regulated by von Hippel-Lindau gene mutation status. *Eur Urol* 2016;70:623-32.
13. Oudard S, 14 auteurs **et Richard S**. Sunitinib for the treatment of benign and malignant neoplasms from von Hippel-Lindau disease: A single-arm, prospective phase II clinical study from the PREDIR group. *Oncotarget* 2016,7:85306-17.
14. Chartier S, Méjean A, **Richard S**, Thiounn N, Vasiliu V, Verkarre V. Biphasic squamoid alveolar Renal Cell Carcinoma: 2 cases in a family supporting a continuous spectrum with Papillary Type I Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017,41:1011-2.
15. Muller M, et 9 auteurs dont **Richard S**. Pattern multiplicity and fumarate hydratase (FH)/S-(2-succino)-cysteine (2SC) staining but not eosinophilic nucleoli with perinucleolar halos differentiate hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinomas from kidney tumors without FH gene alteration. *Mod Pathol* 2018,31:974-83.
16. Lenglet M, et 50 auteurs dont **Richard S**. New lessons from an old gene: complex splicing and a novel cryptic exon in VHL gene cause erythrocytosis and VHL disease. *Blood* 2018,132:469-83.
17. Gattoliat JC, 14 auteurs, **Richard S**, Gad S. Integrative Analysis of deregulated microRNAs and mRNAs in multiple recurrent synchronized renal tumors of von Hippel-Lindau patients. *Int. J. Oncol* 2018,53:1455-68.
18. Pujol P, et 45 auteurs dont **Richard S**. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet* 2018, 26:1732-42.
19. Coppin L, et 9 auteurs dont **Richard S**. Optimization of next-generation sequencing technologies for von Hippel Lindau (VHL) mosaic mutation detection and development of confirmation methods. *J Mol Diagn* 2019,21:462-70.
20. Hwang JW, et 11 auteurs dont **Richard S**. iPSC-derived embryoid bodies as models of *c-Met*-mutated Hereditary Papillary Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2019,20:4867.
21. Fabbri L, et 25 auteurs dont **Richard S**. Identification of a new aggressive axis driven by ciliogenesis and absence of VDAC1-ΔC in clear cell Renal Cell Carcinoma patients. *Theranostics* 2020,10:2696-713.
22. Verkarre V, Morini A, Denize T, Ferlicot S, **Richard S**. [Hereditary kidney cancers: The pathologist's view in 2020]. *Ann Pathol* 2020,40:148-67.

23. Buffet A, et 25 auteurs dont **Richard S.** Germline mutations in the new E1' cryptic exon of the VHL gene in patients with tumours of von Hippel-Lindau disease spectrum or with paraganglioma. J Med Genet 2020, 57: 752-9.
24. Carril-Ajuria L, et 19 auteurs dont **Richard S.** Response to systemic therapy in fumarate hydratase-deficient renal cell carcinoma. Eur J Cancer 2021,151:106-14.
25. Denize T, et 16 auteurs dont **Richard S.** MET alterations in biphasic squamoid alveolar papillary renal cell carcinomas and clinicopathological features. Mod Pathol. 2021,34:647-59.