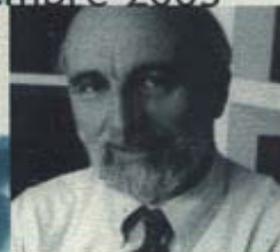


La lettre de l'ICP



Lettre trimestrielle
éditée par ICP
Institut de Pathologie
cellulaire
Christian de Duve

n°24 décembre 2003



edito

Chers Amis de l'ICP,

C'est avec fierté que je vous annonce un bilan scientifique 2003 particulièrement brillant pour les chercheurs de l'ICP. Découvertes intéressantes dans la lutte contre la maladie du sommeil et dans la connaissance des origines des complications du diabète, meilleure compréhension des résultats obtenus avec la vaccination contre certains cancers, identification de morceaux de gènes impliqués dans le développement des vaisseaux sanguins, attribution du Prix AstraZeneca/Biothera 2003 au Prof. Frédéric Lemaigre et publications dans les meilleures revues scientifiques, cette longue énumération, non exhaustive, prouve que les chercheurs de l'ICP conservent leur dynamisme, leur créativité et leur excellence et que l'institut parvient, malgré les aléas de son financement, à maintenir son niveau de reconnaissance internationale.

Le bilan financier n'est malheureusement pas aussi réjouissant: l'année se terminera vraisemblablement avec un déficit de 300 000 Euros.

En cause, entre autres, les cotisations à l'ONSS qui, depuis le 1er juillet de cette année, viennent lourdement grever le budget des bourses postdoctorales octroyées par l'ICP grâce au mécénat. Des revenus du patrimoine plus faibles en raison de la conjoncture et un mécénat d'entreprises en diminution expliquent aussi en partie ce déficit.

Les chercheurs débiteront l'année 2004 avec moins de ressources et devront redoubler leurs efforts en vue de diversifier au maximum leurs

sources de financement. Dans ce contexte, permettez-moi d'insister sur l'aspect indispensable des dons que la majorité d'entre vous versent régulièrement à l'ICP. Sans vous, l'ICP ne pourrait pas garder son niveau d'excellence. Soyez-en chaleureusement remerciés.

Je vous souhaite un très Joyeux Noël et une excellente Année 2004.

Que vos vœux les plus chers ainsi que ceux de nos chercheurs puissent être réalisés.

Jean PETERBROECK,
Président du Conseil de
Développement et d'Expansion

**Dans ce numéro:
La génétique moléculaire
au service des maladies
héréditaires**

Les recherches du
Dr Miiikka VIKKULA
et de son groupe



Du côté de la recherche à l'ICP

La génétique moléculaire au service des maladies héréditaires

A l'ICP, le groupe de recherche dirigé par le Dr Miikka Vikkula utilise les techniques modernes de génétique moléculaire pour tenter d'élucider les mécanismes moléculaires qui sont à la base de diverses maladies héréditaires. Il s'intéresse principalement aux malformations du système cardio-vasculaire et du squelette. Les maladies étudiées sont les anomalies vasculaires (e.a. angiomes et taches de vin), les communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires au niveau du coeur, les arythmies et la fente labio-palatine. Le groupe espère comprendre de mieux en mieux les causes de ce type de maladies, en améliorer la prévention et le traitement et développer de meilleurs diagnostics.

Comment hérite-t-on d'une maladie?

Chacune de nos cellules contient dans les gènes de son noyau toutes les instructions nécessaires à la construction et au fonctionnement d'un être humain. Mais ces gènes sont loin d'être tous exploités par toutes les cellules : seuls quelques-uns sont exprimés dans une cellule donnée, en rapport avec les fonctions spécifiques dont elle est chargée. Par contre, l'expression anormale de certains gènes peut se solder par une maladie. La compréhension des mécanismes régulateurs de l'expression génétique pose donc un problème important en biologie et en médecine.

Dans son extrême complexité, la cellule vivante fait intervenir des milliers de protéines. Chaque protéine est formée sous l'action d'un gène spécifique dont toute altération, appelée mutation, peut entraîner un changement d'activité de la protéine. Nous sommes tous porteurs de quelques mutations, héritées soit de notre père, soit de notre mère. Comme la quasi-totalité de



Dr Miikka VIKKULA (en bas à droite) et son équipe

nos gènes existe en deux copies, nous ne souffrons généralement pas de cette situation, car la déficience créée par le gène anormal est souvent compensée par la présence de la copie normale du gène. Dans certains cas toutefois, une seule copie altérée change le fonctionnement de la cellule et provoque une maladie. Il arrive aussi qu'un enfant reçoive le même gène anormal de ses deux parents. Il est alors homozygote et présente une déficience, qui se traduira par la présence d'une maladie ou d'une anomalie.

Comment décèle-t-on le gène responsable d'une maladie héréditaire?

C'est en étudiant des groupes de familles qui présentent un type d'anomalie héréditaire bien spécifique que les chercheurs parviennent à identifier le ou les gènes responsables de la maladie. Cette approche est basée sur le fait que dans chaque famille atteinte d'une maladie héréditaire, les individus atteints ont hérité des mêmes mutations alors que les individus normaux ont hérité des copies normales du gène muté. Comme l'ADN se transmet toujours par blocs, la séquence de l'ADN est exactement la même de part et d'autre de la mutation chez les individus atteints. Comme l'ADN contient de nombreuses

De nationalité finlandaise, Miikka Vikkula a étudié la médecine à l'Université de Helsinki.

Il y a également présenté un doctorat en génétique moléculaire. Bénéficiaire de plusieurs bourses et distinctions tout au long de sa formation, il achève celle-ci à la "Harvard Medical School" avant d'être recruté par l'ICP en 1997. L'été dernier, il a été invité par la "Society of Paediatric Dermatology" à Seattle, USA, pour donner la "Sidney Hurwitz Memorial Lecture".

.....

variations normales, on observera des différences pour ces variations entre les membres sains et les membres atteints de la famille. Ces différences peuvent être utilisées pour identifier le bloc d'ADN lié à la maladie héréditaire. Une fois identifié, les chercheurs peuvent tenter de déceler le gène muté parmi tous les gènes contenus dans ce bloc.

A quoi sert l'identification d'un gène?

M. Vikkula a réussi à identifier en 1996 un gène dont la mutation peut donner lieu à des malformations veineuses de type "angiomes caverneux". C'était la première fois qu'un chercheur mettait en évidence l'origine génétique de ce type de lésions bleu-pourpre situées au niveau de la peau et des muqueuses. Ces lésions sont souvent visibles à la naissance, mais elles peuvent aussi apparaître plus tard et elles ont tendance à croître lentement au cours de la croissance de l'enfant. Elles sont souvent douloureuses et inesthétiques et elles peuvent détruire des tissus. Le gène identifié code pour un récepteur connu actuellement comme un des facteurs les plus importants de l'angiogenèse (formation des vaisseaux sanguins). C'est ainsi que plusieurs études dans le monde utilisent cette découverte pour tenter de diminuer la vascularisation des tumeurs cancéreuses ou d'augmenter le développement vasculaire dans l'ischémie.

Plusieurs gènes interviennent dans l'angiogenèse

Les malformations capillaires, mieux connues sous le nom de "taches de vin", ne posent généralement qu'un problème esthétique. Ces lésions cutanées rouges peuvent, lorsqu'elles se situent au niveau du visage, engendrer une détresse psychologique, surtout chez les enfants. Elles peuvent parfois être à l'origine de problèmes oculaires (glaucomes) et de lésions intracérébrales. Les recherches très récentes du groupe ont abouti à l'identi-

fication du premier gène qui est à l'origine de ce type de malformation. Cette étude a permis d'identifier une nouvelle maladie que le groupe a appelée CM-AVM (capillary malformation-arteriovenous malformation). Les individus atteints ont un risque accru de lésions "à haut débit" dans lesquelles le flux sanguin artériel passe directement dans les veines sans passer par le réseau capillaire qui, normalement, existe entre les deux. Ces lésions sont souvent difficiles à traiter et elles peuvent provoquer d'importantes hémorragies. L'identification de certaines lésions capillaires spécifiques à risque permet de mieux suivre les patients qui en sont atteints en vue de prévenir des lésions plus graves. Cette étude montre également que le gène muté est extrêmement important pour le développement vasculaire (angiogenèse) normal et met en évidence une piste pour développer des traitements qui stimulent ou qui inhibent l'angiogenèse.

L'équipe de M. Vikkula a aussi identifié un autre facteur important pour l'angiogenèse. Il s'agit du gène responsable des malformations "glomuveineuses". Ce gène a reçu le nom de "glomuline" et l'équipe tente actuellement d'en élucider la fonction.

L'œdème lymphatique est-il d'origine génétique?

Au cours des trois dernières années, le groupe a également identifié deux des trois gènes actuellement connus dont la mutation est à l'origine d'œdèmes lymphatiques. Le développement et le bon fonctionnement du système lymphatique sont mal connus malgré leur rôle important dans les métastases du cancer et malgré le caractère extrêmement invalidant et chronique de l'œdème lymphatique, complication fréquente du traitement chirurgical du cancer du sein, par exemple. L'identification des facteurs qui sont essentiels pour la formation des vaisseaux lymphatiques ouvre des perspectives nouvelles pour agir sur ces vaisseaux en vue de traiter l'œdème.

.....

Prix AstraZeneca/Biothera 2003 décerné au Prof. Frédéric Lemaigre

Les travaux du Prof. Lemaigre intitulés: "Notions nouvelles sur la pathogénie des malformations hépatiques: Rôle des facteurs de transcription *Onecut* dans le développement des voies biliaires" ont été récompensés ce mois-ci par le prix AstraZeneca/Biothera 2003 d'une valeur de 12 500€, dont la moitié est destinée au laboratoire. L'équipe de Guy Rousseau et Frédéric Lemaigre étudie depuis plusieurs années les mécanismes qui contrôlent l'expression des gènes dans le foie et dans le pancréas. Elle a découvert de nouveaux facteurs qui participent à ces mécanismes. Il s'agit de HNF-6, OC-2 et OC-3, qui constituent la famille des protéines "Onecut" chez les mammifères. Des souris déficientes en HNF-6 ou en OC-2 développent des anomalies des canaux qui drainent la bile du foie vers l'intestin. Ces anomalies présentent des points communs avec certaines malformations biliaires humaines. Les enfants porteurs de ces malformations souffrent de jaunisse persistante, et leur maladie peut à long terme entraîner une cirrhose nécessitant une transplantation du foie. Les mécanismes moléculaires des malformations biliaires humaines sont inconnus, notamment faute d'une connaissance suffisante du développement des voies biliaires chez l'individu normal. La découverte du rôle-clé de HNF-6 et d'OC-2 dans ce processus ouvre la porte à une meilleure compréhension du développement normal et pathologique des voies biliaires et à une amélioration du dépistage génétique de leurs malformations.

Un équipement particulièrement performant

Actuellement, l'analyse des gènes est grandement facilitée grâce à l'acquisition (avec le soutien du FNRS) d'un appareil extrêmement performant (Genechip System d'Affymetrix) qui permet de tracer la carte d'identité d'une cellule. Cet équipement permet aussi d'étudier les variations génétiques inter-individus à grande échelle (10 000 variations en une seule expérimentation). Dès lors ce système facilitera grandement les études comparatives entre différents individus et, par conséquent, l'identification des gènes responsables des maladies héréditaires.

Fentes labio-palatines et cardiopathies et analysées à grande échelle

Cette approche sera surtout utilisée pour analyser des variations génétiques qui prédisposent aux fentes labiales ou palatines (appelées autrefois becs-de-lièvre). Ces maladies sont rarement considérées comme étant clairement héréditaires. Toutefois, les études épidémiologiques ont montré que des porteurs de risque génétique existent. Pour les identifier, le groupe a d'abord analysé des familles atteintes de ce type d'affection et a ainsi pu identifier des mutations dans six familles belges. Actuellement, le groupe compte utiliser les analyses d'association à grande échelle grâce au système Affymetrix pour identifier des variations génétiques plus fréquentes qui prédisposeraient aux fentes labio-palatines. Ce type de malformation nécessite une intervention chirurgicale précoce ainsi qu'un suivi pendant plusieurs années (orthodontie, logopédie, aide psychologique).

Le groupe ayant par ailleurs trouvé que, dans certaines familles belges, un gène spécifique peut être à l'origine des communications inter-auriculaires ou inter-ventriculaires au niveau du

coeur ainsi que d'arythmies progressives, la même approche d'analyse à grande échelle sera appliquée. Un dépistage précoce est indispensable car les patients atteints de ce type de cardiopathie doivent être suivis régulièrement de manière à ce que l'implantation d'un pace maker puisse avoir lieu à temps.

Des collaborations indispensables

L'équipe collabore de manière très étroite avec les Cliniques St-Luc et plus particulièrement leur "Centre des Anomalies vasculaires", leur "Centre labio-palatin" et leur Service de Pédiatrie, ce qui ne l'empêche pas de poursuivre des collaborations avec plusieurs centres et laboratoires étrangers dont le Children's Hospital, Harvard Medical School à Boston et l'Hôpital Lariboisière à Paris.

Avec le Service de Neuropathologie des Cliniques St-Luc, l'équipe étudie également des tumeurs cancéreuses en vue de développer des marqueurs génétiques qui pourraient permettre de différencier certaines tumeurs du système nerveux central. L'amélioration du diagnostic, du pronostic et du traitement de ces tumeurs est bien sûr le but poursuivi.

Où ces recherches mèneront-elles?

Les travaux décrits révèlent l'importance de la recherche fondamentale en médecine. C'est en comprenant ce qui se passe au niveau moléculaire et génétique chez des personnes qui présentent des maladies héréditaires ou qui sont porteuses de facteurs génétiques prédisposant à l'une ou l'autre maladie ou anomalie, que l'on peut s'attendre à trouver de nouvelles approches thérapeutiques pour toute une série de maladies. Plusieurs découvertes du groupe ont fait l'objet d'un dépôt de brevet et il n'est pas vain d'espérer en récolter un jour les fruits.

Prix d'Immunologie de la Fondation Maggy et Robert de Hovre attribué au Dr Stefan Constantinescu

Le 27 novembre dernier, les membres de la Fondation ont remis leur prix annuel d'immunologie. Ce prix, d'une valeur de 15 500€, dont 12 750€ sont destinés au laboratoire, récompense cette année le Dr Constantinescu pour ses travaux sur la transduction du signal. Le lauréat étudie les cytokines et leurs récepteurs et plus particulièrement le rôle du domaine transmembranaire dans l'assemblage et la signalisation des récepteurs de cytokines. La bonne compréhension des mécanismes impliqués dans la transduction du signal via les récepteurs de cytokines vise à développer de nouveaux médicaments capables d'agir de manière spécifique sur les divers récepteurs. L'identification de nouveaux gènes "cibles" pourrait mener à une amélioration du diagnostic de certaines leucémies et servir à prédire la réponse de certains patients à leurs traitements.

ICP

Association internationale à But scientifique

75 Avenue Hippocrate
BP 7550
B-1200 Bruxelles
tél : 02/764 75 50
fax : 02/764 75 73
E-mail:
administration@icp.ucl.ac.be
BBL : 310-0580000-26
GB : 210-0155300-55
CLB : 611-0013670-63