

La lettre de l'ICP

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

n°31 septembre 2005



Le mécénat et les bourses post-doctorales à l'ICP

Depuis plus de 30 ans, l'ICP obtient une part non négligeable de son budget grâce au mécénat. Un des programmes financés par ce mécénat est l'attribution de bourses post-doctorales à de jeunes chercheurs étrangers qui viennent se spécialiser à l'ICP immédiatement après avoir obtenu leur doctorat en sciences ou en médecine dans les disciplines suivantes: biochimie, biologie cellulaire, biologie moléculaire, génétique, immunologie, virologie et parasitologie. Les bourses sont octroyées pour un an et sont renouvelables pour une deuxième année. Elles sont allouées sur base des compétences du candidat par le comité des bourses de l'ICP qui se réunit deux fois par an.

Ce programme est un des programmes-phares de l'ICP car il permet d'accueillir de jeunes chercheurs étrangers qui débarquent avec leur expérience, avec les techniques qu'ils ont apprises dans leur laboratoire d'origine et aussi avec leur culture. La relation qui s'établit

avec le laboratoire d'accueil est toujours bénéfique aussi bien pour le boursier que pour les chercheurs du laboratoire. Au terme de leur formation, les boursiers sont soit engagés par l'ICP, soit ils retournent dans leur laboratoire d'origine ou dans un autre laboratoire. De cette manière, l'ICP s'est créé au fil des ans un réseau de collaborations internationales particulièrement performant.

... suite page 4

Dans ce numéro:

Les recherches du Professeur Louis Hue et de son équipe dans le domaine du diabète de type 2 et de l'obésité.



Du côté de la recherche à l'ICP

Le diabète de type 2 et l'obésité

Une épidémie mondiale

Le diabète de type 2, parfois appelé diabète gras ou diabète de l'adulte, diffère du diabète de type 1, encore appelé diabète maigre. Ces deux affections se caractérisent par une augmentation de la concentration du sucre sanguin (glycémie), suite à un déficit de l'hormone de contrôle de la glycémie, l'insuline. Dans le type 1, la sécrétion insulinaire du pancréas est insuffisante et ces malades dépendent de l'administration d'insuline. Par contre, dans le type 2, du moins au début de la maladie, la sécrétion d'insuline est encore suffisante alors que les tissus cibles sont résistants à l'insuline. Dans ce cas, le traitement vise à améliorer la sensibilité des tissus à cette hormone et à diminuer la production endogène de glucose par le foie. Le diabète de type 2 est souvent l'aboutissement d'un processus lent et insidieux, appelé syndrome métabolique, qui associe hypertension, obésité et manque d'exercice. Il constitue un réel problème de santé publique à l'échelle de la planète. En effet, plus de 150 millions de personnes dans le monde sont aujourd'hui concernées et, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, ce chiffre devrait atteindre 300 millions d'ici 2025. Dans les pays industrialisés,



de gauche à droite: Bruno Guigas ("Michel de Visscher Fellow"), Liliane Maisin, Isabelle De Potter, Louis Hue, Nellie Taleux.

la prévalence de la maladie augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité.

La metformine: un anti-diabétique au mécanisme d'action encore mal connu

La metformine (Glucophage®) est un des principaux antidiabétiques oraux utilisés dans le traitement du diabète de type 2 et son efficacité en terme de contrôle de la glycémie est reconnue. Les principaux effets de cette molécule de la famille des biguanides se caractérisent par une réduction de la production de glucose par le foie et une augmentation de son utilisation par les différents tissus, notamment musculaires. Cependant, 45 ans après sa première utilisation clinique, le mécanisme d'action cellulaire exact de la metformine reste encore à élucider.

Louis Hue

Professeur à la Faculté de Médecine de l'UCL et chercheur à l'ICP, Louis Hue s'est illustré dans le contrôle hormonal de l'utilisation (glycolyse) et de la production (néoglucogenèse) de glucose.

.....

.....

La mitochondrie et l'AMPK sont probablement impliquées dans les effets thérapeutiques de la metformine

L'énergétique cellulaire dépend essentiellement de la mitochondrie, qui joue le rôle de centrale énergétique pour la cellule, et d'une protéine activée dans les états de stress cellulaires. Cette protéine, appelée AMP-activated protein kinase ou AMPK, est stimulée lorsque les réserves énergétiques cellulaires diminuent et elle contrôle l'activité d'autres enzymes impliquées dans la gestion de l'énergétique cellulaire. Au cours des dernières années, les chercheurs de l'unité HORM ont élucidé certains de ces mécanismes de maintien énergétique. Il apparaît maintenant que la mitochondrie et l'AMPK pourraient être des cibles de la metformine. Les travaux menés par le laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée (Prof. X. Leverve à Grenoble), dont le Dr. B. Guigas est issu, ont en effet démontré que la metformine inhibe spécifiquement un des éléments de la chaîne respiratoire mitochondriale. Dès lors, la question que l'on se pose est de savoir s'il existe un lien de cause à effet entre ces deux événements cellulaires. La voie de signalisation éventuelle liant la mitochondrie à l'AMPK est encore obscure et l'utilisation de souris déficientes en AMPK constitue un outil crucial pour mieux comprendre le mécanisme d'action de cet antidiabétique.

L'AMPK hypothalamique comme régulateur de la prise alimentaire

Outre son rôle de détecteur de l'état énergétique cellulaire, l'AMPK pourrait aussi être impliquée dans le contrôle central de la satiété et de la prise alimentaire. Ce contrôle s'effectue au niveau de l'hypothalamus, une région particulièrement importante du cerveau. En collaboration avec ce même laboratoire grenoblois, le Dr. B. Guigas et la doctorante Nellie Taleux, actuellement dans l'équipe du Prof. L. Hue, étudient le rôle de l'AMPK hypothalamique dans l'acquisition d'un phénotype de résistance à l'obésité chez le rat Lou/C. Ces travaux s'inscrivent au cœur de la problématique de l'obésité et le rat Lou/C, qui présente une restriction calorique spontanée, constitue donc dans ce domaine un modèle original pour mieux comprendre les mécanismes conduisant au développement de ce syndrome métabolique particulièrement pathogène. Les premiers résultats indiquent que, chez le rat Lou/C, l'AMPK hypothalamique n'est pas activée lors du jeûne, ce qui pourrait expliquer la diminution de la prise alimentaire, et soulignent le rôle crucial joué par l'AMPK dans le contrôle de la prise alimentaire et de l'obésité.

Fellowship



Dr Bruno GUIGAS
Michel de Visscher Fellow

De nationalité française, Bruno Guigas a obtenu un DEA en physiologie de l'exercice à l'Université Joseph Fourier de Grenoble. Il a ensuite effectué sa thèse de doctorat dans la même université et s'est spécialisé en bioénergétique au sein du laboratoire du Professeur Xavier Leverve. Bruno Guigas a étudié les mécanismes d'action de la metformine, un antidiabétique utilisé dans le traitement du diabète de type 2, et a notamment mis en évidence le rôle cardinal de la mitochondrie dans la réduction de la toxicité cellulaire du glucose induite par cette molécule. Récipiendaire de la bourse post-doctorale M. de Visscher, il a rejoint en février 2004 le groupe Hormones et Métabolisme du Professeur Louis Hue où son projet de recherche s'articule principalement autour du rôle de l'AMPK dans le contrôle de la phosphorylation oxydative mitochondriale et le mécanisme d'action de la metformine. De plus, avec les Professeurs Louis Hue et Xavier Leverve, il encadre les travaux de Nellie Taleux, une étudiante de thèse en co-tutelle franco-belge, en vue d'éclaircir les mécanismes cellulaires et moléculaires à la base de l'acquisition du phénotype de résistance à l'obésité d'une souche de rat particulièrement originale (Lou/C). Les premiers résultats concernant ces derniers travaux sont très encourageants et mettent en lumière un rôle central de l'AMPK hypothalamique dans le contrôle de la prise alimentaire.

... suite de la page 1

Au sein de l'ICP, le caractère international est d'ailleurs très présent à tous les niveaux. Depuis l'étudiant qui prépare un mémoire ou une thèse de doctorat jusqu'au patron de laboratoire, nous comptons des chercheurs de plus de vingt nationalités différentes. Actuellement, presque tous les pays européens sont représentés à l'ICP, depuis le Portugal jusqu'à la Finlande ainsi que certains pays de l'Est, mais aussi l'Algérie, l'Argentine, le Brésil, le Canada, la Chine, l'Inde, le Japon, le Liban et le Maroc.

Grâce au mécénat, l'ICP accueille 5 à 6 boursiers post-doctoraux par an. Certains d'entre vous ont participé récemment de manière très généreuse au financement de la "Bourse Michel de Visscher", une des bourses du programme. Nous vous en remercions chaleureusement et nous avons le plaisir de dédier ce numéro aux recherches menées par le lauréat actuel de cette bourse, le Dr Bruno Guigas qui est accueilli dans le laboratoire du Prof. Louis Hue. L'équipe y aborde, sous l'angle de la recherche fondamentale, un problème grandissant de santé publique: le diabète de type 2 et l'obésité.

EMILE VAN SCHAFTINGEN

Directeur

Chaire Francqui:

Benoît Van den Eynde, Chercheur et Membre du Comité de Direction de l'ICP et Professeur à la Faculté de Médecine de l'UCL, a été invité à donner, dans le cadre de la Chaire Francqui, une série de quatre conférences aux étudiants et aux chercheurs de l'ULB. Ces cours, donnés en mai dernier, portaient sur la réaction de notre système immunitaire face au cancer.

Lire:

le dernier livre de Christian de Duve, Prix Nobel de Médecine, intitulé "Singularités, jalons sur les chemins de la vie", paru chez Odile Jacob. Qu'est-ce que la vie? Quelles en sont les caractéristiques et comment est-elle apparue? Tous les organismes vivants, qu'ils soient microbes, végétaux, animaux ou humains, descendent d'une cellule ancestrale unique. Tous utilisent le même langage et le même code génétique. Christian de Duve décrit dans ce livre les étapes de l'histoire de l'évolution qui fut une succession de hasards et de nécessités, de "singularités", dont il définit les différents types comme autant de balises, de jalons, qui ont tracé les chemins de la vie.

Agenda:

Le jeudi 1er décembre à 17 heures à l'ICP :
réunion des Amis de l'ICP à l'occasion de la remise du Prix d'Immunologie de la Fondation Robert et Maggy de Hovre au Prof. Jean-Baptiste Demoulin en présence des Membres des Conseils d'Administration de la Fondation de Hovre et de l'ICP ainsi que des Membres du Conseil de Développement et d'Expansion de l'ICP.
Une invitation personnelle suivra.

ICP

Association internationale sans but lucratif

75 Avenue Hippocrate
BP 7550
B-1200 Bruxelles
tél: 02/764 75 50
fax: 02/764 75 73
administration@icp.ucl.ac.be
site: www.icp.ucl.ac.be
ING: 310-0580000-26
Fortis: 210-0155300-55