

La lettre de l'ICP



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

n°34 juin 2004



édito

Le Fonds Jacques GOOR et les Clubs LIONS soutiennent l'ICP

Le 13 mai dernier, le Dr Françoise Bontemps a reçu un chèque de 30 000€ pour ses recherches au cours de la réunion annuelle des Lions du district 112 D et en présence du Prof. Christian de Duve. En collaboration avec le Dr Eric Van den Neste, le Dr Bontemps tente d'améliorer le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Ce soutien exceptionnel a été rendu possible grâce au dynamisme du Fonds Jacques GOOR. L'histoire du Fonds, c'est d'abord l'histoire de l'homme qui en a inspiré sa création. Jacques GOOR, membre du Lions Club de Jambes, a été gouverneur du district 112 en 1976-1977. Lors de son gouvernement, il a notamment inscrit à son programme l'aide à la recherche du Prof. Christian de Duve. Décédé en 82, quelques Lions créent en sa mémoire l'asbl Fonds Jacques GOOR afin de promouvoir la recherche contre le cancer.

Elle soutient régulièrement l'ICP dans la mesure de ses moyens. Aujourd'hui, l'équipe du Fonds donne un nouveau souffle à l'asbl et espère pouvoir financer au moins un chercheur de l'ICP pour un montant annuel de 50 000€. C'est du fond du cœur que les chercheurs de l'ICP adressent un tout grand merci à tous les Lions qui se sont investis dans ce magnifique projet.

... suite page 4

Dans ce numéro:

Les recherches du Docteur Françoise Bontemps et de son équipe.

Composition du nouveau Conseil d'Administration



Du côté de la recherche à l'ICP

Les recherches sur la leucémie soutenues par le fonds Jacques Goor

La leucémie lymphoïde chronique

La recherche que soutient le Fonds Jacques Goor à l'ICP a comme principal objectif l'amélioration du traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Celle-ci est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en Occident.

Elle se caractérise par la présence dans le sang, mais aussi dans les ganglions, d'une quantité anormalement élevée d'un type particulier de globules blancs, appelés lymphocytes. Les principales conséquences de cette accumulation de lymphocytes, qui est due davantage à un défaut d'élimination naturelle qu'à une prolifération incontrôlée, sont une détérioration progressive de l'état général, un gonflement des ganglions, du foie et de la rate, ainsi qu'une plus grande sensibilité aux infections qui finissent par être fatales.

Le traitement de cette maladie

Le traitement de cette maladie consiste à administrer des substances qui vont spécifiquement induire la mort de ces globules blancs surnuméraires. Les premières molécules utilisées ont été la cortisone et des agents alkylants, ces derniers s'attaquant directement au matériel génétique des lymphocytes malades. Finalement est apparue, il y a une dizaine d'années, une nouvelle catégorie d'agents de chimiothérapie, appelés analogues de nucléosides. Ces substances, qui sont des analogues de molécules que la cellule utilise habituellement pour fabriquer son ADN, ont véritablement révolutionné le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.



De gauche à droite: Laurent Bastin-Coyette, Caroline Smal, Eric Van Den Neste, Françoise Bontemps et Angélique Arts

En effet, elles étaient les premières à permettre une rémission complète de plusieurs années.

Malheureusement, la plupart des patients traités de cette façon rechutent systématiquement après quelques années. En outre, certains patients ne répondent pas ou très peu à ce traitement.

La maladie est donc à ce jour encore considérée comme incurable.

Les recherches à l'ICP

Les principaux objectifs poursuivis dans un des laboratoires de l'ICP par les Docteurs Françoise Bontemps et Eric Van Den Neste sont d'une part de mieux comprendre le mécanisme par lequel les analogues de nucléosides induisent la mort des cellules leucémiques, et d'autre part d'élaborer, grâce à ces nouvelles connaissances, de nouveaux protocoles de traitement. Ces objectifs sont rendus possibles par le fait que l'équipe soutenue par le Fonds Jacques Goor comprend des chercheurs dits fondamentalistes, car ils essaient de mieux comprendre les phénomènes cellulaires en laboratoire, mais aussi un médecin hématologue, le Docteur Van Den Neste, qui voit et traite quotidiennement des patients atteints

.....
de leucémie aux cliniques universitaires St Luc à Woluwé.

Pour pouvoir agir, les analogues de nucléosides doivent être activés, c'est-à-dire être transformés à l'intérieur des lymphocytes en une autre composé. Ce composé "actif" est la forme triphosphorylée des analogues de nucléosides, dont l'accumulation va bloquer la synthèse d'ADN et déclencher un programme de mort cellulaire appelé apoptose.

L'activation des analogues de nucléosides est initiée par une réaction dont la vitesse est contrôlée par une enzyme appelée désoxycytidine kinase. Celle-ci joue un rôle primordial en chimiothérapie car elle active non seulement des analogues de nucléosides anticancéreux, mais aussi des analogues de nucléosides antiviraux. De plus, elle détermine leur efficacité thérapeutique. En effet, l'accumulation du composé actif des analogues de nucléosides dans les lymphocytes, et donc leur efficacité, dépend de la vitesse de la réaction contrôlée par la désoxycytidine kinase.

Des patients dont les lymphocytes contiennent une désoxycytidine kinase peu active sont plus susceptibles que d'autres d'être résistants à un traitement aux analogues de nucléosides, d'où l'intérêt de s'intéresser à cette enzyme.

Des résultats concrets

Des études réalisées dans plusieurs laboratoires dont celui de l'ICP avaient montré que l'activité de la désoxycytidine kinase peut être augmentée dans les lymphocytes par divers traitements (rayons gamma ou UV, facteurs hématopoïétiques, agents génotoxiques). Le mécanisme de cette augmentation d'activité n'avait cependant pas été élucidé.

Le premier don offert par le Fonds Jacques Goor a permis d'identifier précisément ce mécanisme. L'équipe de l'ICP a en effet montré que l'activation de la désoxycytidine kinase résultait de la phosphorylation d'un des acides

aminés, la sérine 74, qui la compose (une enzyme est une protéine, c'est-à-dire une molécule constituée d'un enchaînement d'acides aminés). Les résultats de cette recherche viennent d'être publiés dans une revue de biologie cellulaire, le "Journal of Biological Chemistry", de très haut niveau* (dans laquelle l'équipe a mentionné le soutien du Fonds Jacques Goor à cette recherche).

Un avenir encourageant

Cette découverte pourrait mener à la possibilité de renforcer l'action des analogues de nucléosides en les combinant avec des molécules capables d'augmenter la phosphorylation de la sérine 74.

Pour tester cette hypothèse, les chercheurs de l'ICP projettent d'incuber des lymphocytes fraîchement isolés de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en présence d'analogues de nucléosides associés à de telles substances.

Ils vérifieront si ces associations résultent en une meilleure activation des analogues de nucléosides (en mesurant le composé actif formé après incubation), et en une plus grande efficacité (en mesurant le nombre de cellules survivantes). Ces expériences seront réalisées "in vitro", c'est-à-dire au laboratoire. Si les résultats sont positifs, de nouveaux protocoles de chimiothérapie pourront être imaginés et testés en clinique « in vivo ». Les résultats de ces études pourraient se révéler utiles non seulement pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, mais aussi pour d'autres types de leucémie comme la leucémie myéloïde aigüe chez l'enfant, ou pour le traitement d'infections virales comme le SIDA.

***Identification of in vivo phosphorylation sites on human deoxycytidine kinase. Role of Ser-74 in the control of enzyme activity.** Smal C, Vertommen D, Bertrand L, Ntamashimikiro S, Rider MH, Van Den Neste E, Bontemps F. *J Biol Chem.* 281: 4887-93, 2006.

Fellowship



Dr. Christian Pecquet

De nationalité française, Christian Pecquet obtient un doctorat de Biologie/Santé de l'Université de Picardie Jules Verne à Amiens en février 2006. Il a étudié les propriétés transformantes des facteurs de transcription Stat5 dans des cellules hématopoïétiques et les modalités d'activation de ces protéines par les oncoprotéines TEL/ABL et TEL/JAK2. Christian Pecquet est actuellement lauréat de "ICP post doctoral fellowship" où il analyse, dans le laboratoire du Prof. Stefan Constantinescu, le rôle de la protéine JAK2 mutée dans la polycythémie et les maladies myéloprolifératives (SMP) chez l'Homme. Les SMP sont des hémopathies malignes clonales caractérisées par l'indépendance ou l'hypersensibilité des progéniteurs hématopoïétiques à diverses cytokines. Dans des travaux précédents publiés par le groupe du Prof. Stefan Constantinescu en collaboration avec celui de Prof. William Vainchenker, il apparaît qu'une grande partie des patients souffrant de SMP présente une mutation ponctuelle de JAK2 (une substitution d'une valine en phénylalanine en position 617, V617F), ce qui rend l'enzyme active et capable de réguler l'activité des récepteurs de cytokines en absence de ligand. La mutation est retrouvée dans la grande majorité des cas de polyglobulie primitive (65 à 95% selon les études), mais également dans 25 à 50% des thrombocytémies essentielles et des splénomégalies myéloïdes. Les mécanismes par lesquels une mutation unique aboutit à des phénotypes différents restent à élucider. L'hypothèse du laboratoire se porte sur les mécanismes de signalisation induits par JAK2 V617F via les récepteurs de l'érythropoïétine, de thrombopoïétine et du G-CSF. Le projet de Christian Pecquet consiste à comprendre les bases moléculaires des différentes SMP et les voies de signalisation induites par JAK2 V617F dans les cellules hématopoïétiques.

... suite de la page 1

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 dans la recherche fondamentale. Soyez-en chaleureusement remerciés.

Je vous souhaite un très bel été et de charmantes vacances.

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

YOLANDE DE SELLIERS
*Responsable Mécénat
et Communication*

Composition du nouveau Conseil d'Administration

Le 9 mai dernier a eu lieu l'Assemblée générale annuelle de l'ICP, précédée d'une réunion du Conseil d'Administration. L'Assemblée générale approuve à l'unanimité le renouvellement des mandats d'administrateurs de Messieurs Beaufay, Boon-Falleur, Davignon, de Duve, Indekeu, Martin (comme Président), Peterbroeck et Velge. Ces mandats prendront fin le 8 juin 2009. L'Assemblée générale nomme à l'unanimité Messieurs Luc Bertrand, Alfred Bouckaert et François Casier comme administrateurs jusqu'au 8 juin 2009 et elle les agrée comme membres effectifs de l'association. L'Assemblée générale acte également la démission de Monsieur Jean-Pierre Berghmans.

Agenda:

Le dimanche 24 septembre aura lieu à l'Entrepôt Royal de Tour et Taxis, l'après-midi, un exceptionnel tournoi de bridge organisé en faveur de l'ICP.

Une invitation a été jointe dans votre courrier.

Dans le magazine mensuel l'Eventail de juin, qui sortira vers le 17 de ce mois, vous trouverez deux pages sur l'ICP avec un interview exclusif du professeur de Duve.

Vous pouvez déjà noter que la réunion du DEC aura lieu en octobre.

Outre la présentation des résultats 2005, vous aurez la possibilité de visiter des laboratoires et d'écouter plusieurs présentations de

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