

La lettre de l'ICP



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

n°38 juin 2007



Conseil d'Administration du 2 mai 2007

Foici un tiers de siècle que l'International Institute of Cellular and Molecular Pathology était fondé par le professeur Christian de Duve. C'est sous les trois lettres d'ICP qu'il est le plus connu, en particulier dans le monde scientifique belge.

Mais ces désignations, que ce soit la plus longue ou la plus courte, n'aident pas vraiment à mieux faire connaître notre Institut au delà de nos frontières: la pathologie cellulaire et moléculaire n'est certainement pas notre monopole. De plus, les recherches réalisées à l'ICP débordent largement ce cadre.

C'est la raison pour laquelle il a semblé opportun de changer le nom de l'ICP. Désormais, comme vient de le décider notre Conseil d'Administration, on parlera de 'de Duve Institute', ce qui a le grand avantage de rattacher à notre Institut le nom de son fondateur, mondialement connu pour sa découverte des lysosomes et des peroxyosomes, et dans le sillage duquel les chercheurs de l'ICP sont fiers de se situer.

Nous aurons, à l'automne prochain, l'occasion de fêter le nonantième anniversaire du professeur de Duve. Ce sera une belle occasion de diffuser dans la

presse l'information que le nom de notre Institut a changé et de parler de certaines de ses réalisations récentes.

Vous aurez certainement appris par la presse que le Président de notre Conseil d'Administration, Norbert Martin, s'est vu tout récemment conférer le titre de baron par Sa Majesté le Roi. Toutes nos félicitations à notre Président pour cette distinction et merci de notre part à tous pour son implication dans le développement de notre Institut.

EMILE VAN SCHAFTINGEN
Directeur de l'ICP

Dans ce numéro:

Le modèle du virus de Theiler: "Virus, sclérose en plaques et interférons" par l'unité du professeur Thomas Michiels

Nomination de Thierry Boon à la National Academy of Sciences (NAS) des Etats-Unis

Du côté de la recherche à l'ICP

Le virus de Theiler "de l'infection virale persistante à la sclérose en plaques"

Le virus de Theiler est un virus de la famille des "Picornavirus" (du grec "Picos" qui signifie "petit" + RNA + virus). Il s'agit donc d'un petit virus dont le génome est constitué d'une molécule d'ARN. Dans cette même famille de virus, on trouve des virus susceptibles de causer des pathologies très diverses, comme le virus de la poliomyélite, le virus de l'hépatite A ou encore le virus de la fièvre aphteuse qui a ravagé les élevages en Grande-Bretagne il y a quelques années.

Le virus de Theiler est étudié pour deux raisons:

- D'une part, ce virus a la particularité d'infecter le système nerveux de manière persistante, en échappant à toutes les défenses mises en place par le système immunitaire.

- D'autre part, la présence du virus dans le système nerveux, accompagnée de la réponse inflammatoire, causent des lésions très comparables à celles que l'on observe chez les personnes atteintes de Sclérose en plaques. Les données du groupe de Steven Miller (Northwestern Univ., Chicago) montrent que la réaction immunitaire de l'hôte, initialement dirigée contre le virus, se retourne à terme partiellement contre l'hôte (auto-immunité). Cette réaction auto-immune contribue à la destruction des gaines de myéline des neurones, puis à la dégénérescence neuronale, caractéristiques de la maladie.

Le virus de Theiler infecte avant tout les rongeurs. Ce n'est donc vraisemblablement pas un virus responsable de maladies du système nerveux chez l'homme. L'étude de ce virus n'est donc pas destinée à produire un vaccin ou un médicament actif sur le virus lui-même,



mais bien à comprendre les mécanismes qui permettent au virus de contrecarrer la réponse immune et d'analyser comment se déclenche une réponse immune dans le contexte particulier du système nerveux, puisque c'est cette réponse qui, in fine, contribue à provoquer des lésions telles que celles que l'on retrouve dans la sclérose en plaques. Ce type d'analyse particulièrement complexe ne peut être réalisée sur des échantillons cliniques humains, ce qui donne tout son sens à l'étude d'un virus modèle et s'inscrit ainsi dans la devise de l'Institut de Duve (ICP): "mieux comprendre pour mieux guérir".

Ces recherches sont très fondamentales mais visent, à terme, à pouvoir combattre les maladies humaines virales et neurodégénératives de manière plus ciblée. Ces recherches menées à l'ICP par le groupe de Thomas Michiels sont d'ailleurs en partie subsidiées par des associations de lutte contre la sclérose en plaques comme l'ARSEP (France) et la Fondation Charcot qui comprennent l'intérêt de la connaissance des mécanismes fondamentaux de l'immunité dans le système nerveux pour le développement des thérapies du futur.

.....

"50 bougies pour l'INTERFERON"

On fête cette année le 50ème anniversaire de la découverte des interférons. En 1957, Alick Isaacs et Jean Lindenmann observent qu'au contact du virus de la grippe, les cellules de la membrane allantoidienne d'un embryon de poule produisent une substance qui est libérée dans le fluide environnant et qui "interfère" avec l'infection des autres cellules par le virus. Ils nomment donc cette nouvelle substance "interféron".

L'interféron est la première cytokine qui a été découverte. Les cytokines sont ces molécules sécrétées par certaines cellules pour communiquer avec les cellules voisines, les prévenir de dangers, alerter les cellules du système immunitaire... (voir la lettre de l'ICP n° 37)

Les interférons forment eux même une vaste famille. Les interférons appelés "de type I" ou IFNs- α/β jouent un rôle absolument crucial pour limiter les infections virales. Lorsqu'une cellule est infectée par un virus, elle produit et sécrète de l'interféron α/β qui alerte les cellules environnantes et les rend plus résistantes à l'infection par le virus. Les études réalisées chez la souris montrent que sans système IFN, la moindre infection virale (rhume, grippe, rougeole, herpès, hépatite...) a de fortes chances d'être fatale.

Les interférons α/β jouent aussi des rôles importants dans la croissance de certaines cellules et dans la modulation des réponses immunes acquises. C'est à ces titres que les interférons sont utilisés pour le traitement de l'hépatite C, de certains cancers (IFN- α) et de la sclérose en plaques (IFN- β).

Quelles sont les avancées récentes à l'ICP dans ce domaine?

Le groupe de Thomas Michiels utilise ce virus modèle pour étudier l'interaction entre un virus et la réponse immunitaire dans le contexte particulier du système nerveux. Depuis quelques années, les études de ce groupe se focalisent sur un médiateur particulier de cette immunité: l'interféron (IFN) (voir encadré).

En explorant les banques de données qui résultent des efforts internationaux du séquençage des génomes, le groupe de Thomas Michiels a identifié, chez la souris, certains nouveaux sous-types d'IFN- α . En étudiant l'expression des différents interférons dans le contexte particulier du système nerveux, les chercheurs de ce groupe ont montré récemment que les cellules nerveuses (les neurones) peuvent elles-mêmes produire des interférons α et β . On pensait jusque là que les neurones étaient des cellules tellement spécialisées dans la conduction des influx nerveux qu'elles étaient "immunoprivilégiées" en n'interagissant pas ou peu avec le système immunitaire.

Ces recherches se poursuivent actuellement en étudiant les voies qui mènent à l'induction de la réponse IFN dans le système nerveux et notamment dans les cellules nerveuses.

Les virus sont les premières victimes de l'efficacité naturelle des IFNs. Vu l'évolution extrêmement rapide des virus, ceux-ci ont développé une panoplie d'armes pour contrecarrer la production de l'IFN ou la réponse des cellules à cette cytokine. Ainsi, en étudiant l'infection par le virus de Theiler, le groupe de Thomas Michiels a pu montrer que deux protéines produites par ce virus servent à contrecarrer le système interféron. L'étude de la manière dont les virus contrecarrent les fonctions de l'hôte apporte souvent des éléments importants pour comprendre le fonctionnement de l'hôte lui-même.

Fellowship



Mariana IGOILO
Lacroix Fellow

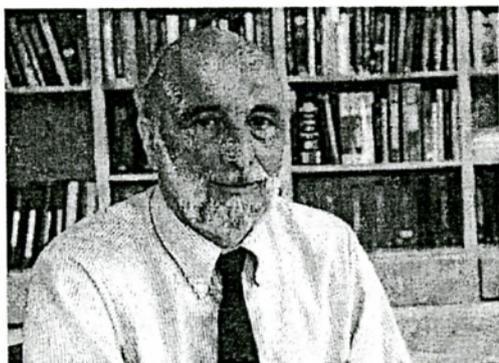
Mariana Igoilo-Esteve, une biochimiste de l' "Universidad Nacional de Buenos Aires", Argentine, a réalisé son doctorat à l' "Instituto de Investigaciones Biotecnológicas". Son travail de recherche consistait à étudier la 6-phosphogluconate déshydrogénase et la glucose-6-phosphate déshydrogénase du protozoaire *Trypanosoma cruzi*, responsable de la trypanosomiase américaine, aussi appelée la maladie de Chagas. Son travail a permis de mettre en évidence l'importance de ces protéines comme cibles potentielles pour le développement d'agents thérapeutiques contre cette maladie. En juin 2005, Mariana a rejoint le groupe de Paul Michiels dans l'unité de recherche de Médecine Tropicale grâce à une bourse de post-doctorat accordée par l'ICP afin d'étudier *Trypanosoma brucei*, un parasite responsable de la maladie du sommeil. Elle a étudié trois transporteurs localisés dans la membrane du glycosome, une organelle typique présente chez les trypanosomes. Ces trois protéines sont probablement impliquées dans le transport d'intermédiaires métaboliques entre le cytoplasme et le glycosome. Elle a analysé l'expression de ces transporteurs dans différentes formes du cycle de vie du parasite tant au niveau protéique qu'au niveau de l'ARNm. Afin de déterminer le rôle physiologique de ces protéines, elle a créé des cellules de *T. brucei* dans lesquelles l'expression des transporteurs peut être diminuée par interférence à l'ARN. Ses expériences ont montré que ces protéines étaient essentielles pour le trypanosome. Mariana tente également de purifier ces transporteurs dans le but de les reconstituer dans des vésicules lipidiques afin de déterminer quel est leur substrat spécifique. En effet, ces protéines sont soupçonnées de jouer un rôle majeur dans le métabolisme des parasites et sont, dès lors, des cibles thérapeutiques prometteuses pour le développement, de plus en plus urgent, de médicaments pour traiter la maladie du sommeil.

.....

...
On peut penser que si l'on comprend en détail comment s'exerce le contrôle de l'expression de l'IFN et de la réponse à cette cytokine dans l'organisme, on pourrait à terme tenter de moduler la production endogène et locale de l'interféron à des fins thérapeutiques. Ceci permettrait sans doute d'éviter les nombreux effets secondaires liés à l'utilisation des fortes doses nécessaires actuellement.

Les recherches actuelles du laboratoire se penchent aussi sur l'action des interférons λ , une nouvelle famille d'IFNs découverte récemment et dont l'activité semble très proche de celle des IFNs- α/β .

Nomination de Thierry Boon à la National Academy of Sciences (NAS) des Etats-Unis



Le 1er mai 2007 marque l'entrée effective du professeur Thierry Boon Falleur au sein de cette prestigieuse Académie qui le récompense d'une longue traque contre le cancer

Voilà près de quarante ans que Thierry Boon Falleur, chercheur et professeur à l'UCL, et Directeur de l'ICP de 1984 à 2004, fait avancer les connaissances sur l'immunologie et la génétique du cancer. Cela lui vaut aujourd'hui d'entrer dans l'un des plus prestigieux cercles scientifiques du monde.

Si un vaccin contre le cancer devait être mis au point un jour, on le devra en bonne partie à Thierry Boon Falleur. Bien sûr, d'importants travaux seront encore nécessaires pour y arriver. Mais les découvertes de l'inlassable chercheur ont ouvert des perspectives encourageantes en ce sens. Une firme privée va d'ailleurs mener une étude clinique à grande échelle sur la base des résultats prometteurs obtenus récemment sur des malades atteints de cancer pulmonaire.

A 63 ans, Thierry Boon Falleur, actuellement directeur de l'Institut Ludwig à Bruxelles pour la recherche sur le cancer, vient de voir sa carrière en immunologie et génétique du cancer saluée par une des plus prestigieuses reconnaissances mondiales. Créée en 1863, cette institution compte aujourd'hui quelque 2300 membres, dont 350 étrangers. Parmi ces derniers, 4 Belges dont 3 de l'UCL: outre Thierry Boon Falleur, le biochimiste et Prix Nobel Christian de Duve y fut élu en 1975 et l'économiste Jacques Drèze en 1993. Le quatrième académicien belge est le généticien des plantes Marc Van Montagu, de l'Université de Gand.

L'intérêt d'entrer dans ce cercle très select? *"La NAS publie un journal peu préoccupé de toucher le grand public avec des sujets à la mode, répond le professeur Boon Falleur. Les académiciens peuvent donc y aborder des thèmes plus difficiles. Et ils peuvent recommander des auteurs extérieurs. C'est ainsi que j'ai pu y publier, dans le passé, des articles-clé, grâce à Christian de Duve."*

Dans les années 1950, des expériences sur les souris confirmèrent que des cellules malignes pouvaient porter des antigènes et déclencher un processus immunitaire. Etait-ce envisageable chez l'homme aussi? Il fallut à Thierry Boon Falleur et à son équipe de nombreuses années pour établir que les tumeurs humaines portent elles aussi des antigènes spécifiques, reconnus par des lymphocytes T. Cette découverte ouvrait d'importantes perspectives en immunothérapie anticancéreuse.

Le cancer n'est pas encore terrassé mais la passion du chercheur reste intacte. *"On travaille pour le progrès des connaissances, dit-il. Mais personne ne peut contrôler ce qui va faire ou non avancer les choses. Le facteur chance a toujours sa part dans la recherche médicale..."*

Pour le nouveau membre de l'académie américaine, la boucle d'une carrière est symboliquement bouclée: c'est aux Etats-Unis – à la Rockefeller University de New York – qu'il décrochait son doctorat en sciences voici 37 ans.

Agenda:

Save the date:

jeudi 25 octobre 2007.

Grand gala organisé à l'occasion du 90ème anniversaire du professeur de Duve, conférence du professeur de Duve suivi d'un dîner dans les prestigieux bâtiments d'ING à Bruxelles. Les invitations vous seront envoyées au début septembre.

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