

# La lettre de l'ICP



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

édito

*90ème anniversaire du  
professeur Christian de Duve  
Créé en 1974, l'Institut de Duve  
est aujourd'hui un centre de  
recherches de réputation inter-  
nationale situé au coeur de  
l'Europe et inséré dans un réseau  
mondial de relations et de  
collaborations scientifiques.*

*Avec d'autres centres situés tant  
au Nord qu'au Sud du pays,  
l'Institut s'inscrit dans une riche  
tradition qui fait de la Belgique  
un haut lieu de la biologie  
fondamentale. Pour arriver à  
ce résultat, il a fallu recruter de  
nombreux chercheurs compétents,  
rigoureux, enthousiastes et  
dévoués. Aujourd'hui l'Institut  
de Duve est plus que jamais en  
mesure d'attirer les meilleurs  
chercheurs belges et étrangers  
pour venir s'y former et, pour  
certains, y faire carrière.*

*Mais ce qu'il ne faut pas oublier,  
c'est que sans la confiance, l'appui,  
la collaboration et le dévouement  
de diverses personnes, instances,  
organisations et sociétés, trop  
nombreuses pour être citées  
nommément, l'Institut n'aurait  
pas pu atteindre et ne pourra pas  
maintenir son niveau de dévelop-  
pement actuel. Merci à tous!*

*Le 25 octobre prochain, un grand  
gala, en présence de la Princesse  
Astrid, est organisé en l'honneur  
du professeur de Duve. Celui-ci  
a pris l'initiative de créer pour la  
circonstance un Fonds de Duve,  
destiné à permettre à de jeunes  
chercheurs sélectionnés de  
se perfectionner en recherche  
biomédicale de pointe, dans un*

n°39 septembre 2007



*laboratoire de leur choix au sein  
de l'Institut. Le résultat de  
ce Fonds sera annoncé le soir  
du gala et la liste des donateurs  
sera publiée dans le programme.  
Que ses collègues et amis qui  
aimeraient lui exprimer leur  
sympathie à cette occasion  
puissent le faire sous la forme  
d'un don à ce Fonds, il en sera  
personnellement informé et en est  
dès à présent très reconnaissant.  
La direction de l'Institut et  
moi-même nous réjouissons de  
vous revoir le soir du gala pour  
dignement fêter notre cher Prix  
Nobel et son éternel dynamisme.*

YOLANDE DE SELLIERS  
**Directeur des Relations  
extérieures**

**Dans ce numéro:**

**Miikka Vikkula,  
lauréat du prix Pfizer  
et le secret des tâches de vin**

## *Du côté de la recherche à l'ICP*

### **Caractérisation de l'étiologie des anomalies vasculaires ("angiomes") par l'identi- fication des gènes et muta- tions causals. M. VIKKULA**

Les anomalies vasculaires, mieux connues sous le nom de "taches de naissance" ou "d'angiomes", sont des défauts localisés du développement vasculaire. La plus fréquente est l'hémangiome ou "angiome fraise" qui atteint 10-12% des nouveaux-nés. Cette tumeur vasculaire apparaît dans les premières semaines de vie, se développe rapidement pour ensuite disparaître spontanément mais lentement. Bien que les hémangiomes représentent l'anomalie vasculaire la plus fréquente, les malformations vasculaires restent la pathologie la plus couramment rencontrée dans les cliniques spécialisées dans le traitement des angiomes, comme celle des cliniques universitaires St Luc de renommée internationale. En fonction du vaisseau atteint, ces malformations se divisent en: veineuses, capillaires et artério-veineuses, et lymphatiques.

Les malformations vasculaires sont présentes dès la naissance, grandissent proportionnellement avec la croissance de l'enfant, et se stabilisent chez l'adulte. La peau est la localisation la plus visible, mais les malformations s'en limitent rarement. Elles peuvent envahir n'importe quelle partie du corps et n'importe quel organe. En fonction du tissu atteint, les symptômes varient d'une simple gêne esthétique ou fonctionnelle à une douleur chronique et invalidante, une dysfonction grave et/ou des saignements itératifs. Leurs traitements se basent sur la destruction des vaisseaux anormaux dans les lésions par le laser, les agents sclérosants et la chirurgie. Pour les hémangiomes, certains agents anti-



De gauche à droite:

1re ligne: Anne Van Egeren, Mélanie Uebelhoer, Nisha Limaye, Arash Ghalamkarpour

2e ligne: Miiikka Vikkula, Laurence Boon, Dominique Cottem, Antonella Mendolla,  
Laurence Desmyter, Liliana Niculescu, Mustapha Amyere

3e ligne: Claude Mauyen, Thomas Palm, Vinciane Wouters, Nicole Revencu, Michella Ghassibé,  
Virginie Aerts.

angiogéniques sont utilisés. Les traitements des malformations vasculaires sont néanmoins rarement curatifs. Il est donc essentiel d'en comprendre leur étiologie pour pouvoir développer de nouvelles cibles thérapeutiques plus spécifiques.

Les recherches du laboratoire du Professeur Vikkula ont pour but la découverte des causes et leurs mécanismes pathogéniques responsables de ces anomalies. Ses travaux se basent sur les techniques de génétique moléculaire visant à identifier des gènes mutés. Même si la plupart des anomalies vasculaires sont non héréditaires, ce sont les formes héréditaires qui permettent cette approche. Ses études nécessitent une étroite collaboration avec les cliniciens et la participation des patients et de leur famille. En comparant la ségrégation des marqueurs génétiques dans le génome entier, on tente d'identifier ceux liés à la maladie. Ceux-ci délimitent l'endroit du gène muté, qu'on identifie par des criblages génétiques. Cette approche a permis au laboratoire du Professeur Vikkula de découvrir cinq gènes causant des malformations vasculaires.

.....

.....

### Malformations veineuses

Le premier gène identifié est responsable des malformations veineuses mucocutanées familiales. Ce gène muté, TIE2 encode un récepteur spécifique de cellules endothéliales vasculaires, celui des angiopoïétines, facteurs importants pour la croissance et la stabilité des vaisseaux. Des mutations ponctuelles ont été identifiées dans douze familles étudiées. Dans des cellules en culture, ces mutants montrent une augmentation de phosphorylation du récepteur. La voie de signalisation régulée en aval étant essentielle pour la survie des cellules endothéliales, il est possible que ces malformations veineuses soient causées par une augmentation de survie des cellules endothéliales. L'absence de cellules murales dans ces malformations suggère aussi une altération de signalisation entre les cellules endothéliales et musculaires lisses. Les travaux en cours visent à créer des modèles pour identifier des inhibiteurs de l'hyperphosphorylation de TIE2.

La majorité des anomalies veineuses familiales ne sont pas causées par des mutations dans le gène TIE2, mais par le gène glomuline, localisé sur le chromosome 1p22, et identifié par "clonage positionnel" par l'équipe du Professeur Vikkula. Outre l'identification de la cause de ses anomalies veineuses, cette découverte a permis, en collaboration avec le Centre des Anomalies Vasculaires des Cliniques universitaires St Luc, de déterminer par l'étude de 1600 patients, des critères cliniques pour diagnostiquer cette pathologie sans avoir recours à une biopsie.

Les analyses génétiques des patients atteints de malformation glomu-veineuses ont montré qu'au moins 70% sont héréditaires. Il existe néanmoins une grande variabilité phénotypique même au sein d'une famille. Certaines personnes ont une lésion étendue pouvant englober tout un membre, tandis que d'autres n'ont que des lésions

punctiformes. L'équipe du Professeur Vikkula a émis l'hypothèse que ceci est dû à une deuxième mutation. La majorité des mutations héréditaires cause une perte de fonction de la glomuline. Cette dernière ne peut expliquer le caractère localisé des lésions, mais bien par un deuxième événement. Une deuxième mutation dans le gène glomuline fut identifiée dans une malformation glomu-veineuse réséquée chirurgicalement. La mutation héréditaire ainsi que la mutation somatique observée créent toutes deux des protéines non-fonctionnelles. Le scénario est donc celui d'une perte complète mais localisée de la fonction de glomuline. On peut ainsi expliquer leur nature localisée, leur taille variable et leur augmentation en nombre chez les individus ayant des antécédents familiaux, à l'inverse des patients sporadiques qui n'ont habituellement qu'une seule lésion.

La fonction du nouveau gène glomuline reste inconnue. L'équipe du Professeur Vikkula a montré que son expression est limitée aux cellules musculaires lisses des vaisseaux. Ceci suggère que les malformations glomu-veineuses sont probablement dues à un déficit de différenciation de ces cellules. Les travaux en cours visent à créer des modèles in vitro et in vivo pour caractériser sa fonction et tester de nouvelles approches thérapeutiques.

### Malformations capillaires

Les malformations capillaires sont les malformations vasculaires les plus fréquentes. Environ 0.3% de la population en est atteinte. Par l'analyse génétique, l'équipe du Professeur Vikkula a démontré l'existence de forme héréditaire. L'analyse détaillée de 40 familles a permis l'identification d'un locus génomique lié à la maladie et le gène muté RASA1. L'étude clinico-génétique de ces patients a conduit à l'identification de critères diagnostiques spécifiques et à la découverte d'une nouvelle entité

.....

### Fellowship



**Nicolas Dif**  
Haas-Teichen Fellow

De nationalité française, Nicolas Dif a obtenu son doctorat de biologie à l'Université Claude Bernard, à Lyon, en novembre 2006. Au cours de son doctorat il a étudié le rôle joué par le facteur de transcription SREBP-1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein-1) sur le contrôle du métabolisme glucidique et lipidique lors de variations de l'état nutritionnel. Il a également montré que chez l'homme, l'action de l'insuline sur ce facteur impliquait des mécanismes différents de ceux observés chez le rat et la souris et que cette action de l'insuline implique essentiellement le facteur SREBP-1 lui-même. En décembre 2006, Nicolas a rejoint le groupe du professeur Jean-Baptiste Demoulin au sein de l'unité de Médecine Expérimentale (MEXP) grâce à une bourse de post-doctorat accordée par l'ICP. Les facteurs de croissance de la famille du PDGF stimulent la prolifération et la migration des cellules au cours du processus de cicatrisation ainsi qu'au cours du développement embryonnaire. Le PDGF joue également un rôle important dans le développement de certains cancers comme les dermatofibrosarcomes (tumeurs de la peau), les glioblastomes (tumeurs du cerveau) et certaines leucémies chroniques. L'équipe de JB Demoulin a pu établir que le PDGF régule un groupe d'enzymes qui participent à la synthèse des lipides membranaires, notamment des acides gras insaturés et du cholestérol. D'autre part, l'équipe a également pu mettre en évidence que l'induction des gènes codant pour ces enzymes était corrélée avec une augmentation du facteur SREBP-1. L'activation de ce facteur passe par la stimulation d'une enzyme appelée phosphatidylinositol 3-kinase, qui est associée aux récepteurs du PDGF. Le projet de Nicolas Dif consiste à déterminer quels sont les liens entre cette enzyme, SREBP et le PDGF. Les résultats obtenus devraient ainsi permettre de préciser le mécanisme d'action du PDGF sur la synthèse membranaire au cours de la prolifération cellulaire, un événement clé dans le développement des cancers.

...  
clinique qu'ils ont baptisée "Malformation Capillaire-Malformation Artérioveineuse". Ces patients ont un risque accru de développer des malformations impliquant des artères (malformations ou fistules artérioveineuses). Ces anomalies à flux rapide peuvent causer des hémorragies intracérébrales, voire être létales. C'est pourquoi, il est essentiel de diagnostiquer ces patients afin de pouvoir leur administrer un suivi, traitement et conseil génétique personnalisé.

Les individus atteints ont des mutations dans le gène RASA1 qui résultent en une perte de fonction. Ainsi, la capacité de RASA1 d'inhiber sa cible intracellulaire RAS diminue. Sachant que l'activation de RAS est impliquée dans de nombreuses formes de cancer, il est surprenant que des mutations dans RASA1 soient à l'origine de phénotypes vasculaires spécifiques. Il doit y avoir d'autres facteurs jouant un rôle dans cette spécificité. Néanmoins, plusieurs modèles murins déficients en facteurs impliqués dans la voie de signalisation Ras, y compris RASA1, démontrent une dysmorphogénèse vasculaire. On peut donc en conclure que cette voie de signalisation est importante pour le développement vasculaire. Étant donné l'implication essentielle de RAS dans le cancer, plusieurs molécules pouvant moduler son activité ont été identifiées. Certaines pourraient être efficaces dans le traitement des malformations capillaires prédisposant aux malformations artérioveineuses. Ceci devrait être testé dans différents modèles, que le laboratoire compte créer, avant leurs applications cliniques.

### Malformations lymphatiques

Les malformations lymphatiques, comme les malformations vasculaires, sont habituellement cutanées mais peuvent atteindre d'autres parties du corps. Aucune analyse génétique de liaison n'est possible, étant donné l'absence de cas familiaux. C'est pourquoi, l'étiopathogénie des malformations lymphatiques est toujours inexplicée. Les données disponibles sur le dysfonctionnement de la lymphangiogenèse nous viennent des études génétiques des lymphoedèmes qui sont souvent familiaux.

Le lymphoedème se caractérise par un gonflement de la partie du corps atteint, le plus souvent les membres inférieurs, suite à une accumulation de liquide lymphatique. L'équipe du Professeur Vikkula a démontré que le lymphoedème primaire congénital est causé par des mutations ponctuelles dans le récepteur 3 du "vascular endothelial growth factor" (VEGFR3) qui joue un rôle crucial dans la lymphangiogenèse normale et pathologique. Des expériences *in vitro* ont démontré la perte de la capacité d'autophosphorylation du récepteur suite à ces mutations. Ces patients ayant un allèle normal dans le tissu atteint, une thérapie utilisant les ligands du VEGFR3 pourrait être envisagée. Plusieurs études réalisées par d'autres équipes sur des modèles murins évoluent dans ce sens et sont très encourageantes.

Le cinquième gène impliqué dans les anomalies vasculaires et identifié par le groupe du Professeur Vikkula est le facteur de transcription, SOX18. En utilisant un modèle murin comme indice, ils ont identifié des mutations récessives et dominantes responsables du syndrome Hypotrichose-Lymphoedème-Télangiectasie. Il reste encore à déterminer si ces mutations causent une simple perte de fonction ou si elles ont des effets dominants négatifs. La fonction, la régulation, ainsi que les gènes cibles de SOX18 sont peu connus à ce jour.

### Conclusion

Maintenant que les gènes causants des malformations vasculaires ont été découverts, un des projets du groupe est de créer des souris transgéniques porteuses de mutations identifiées chez l'homme pour en étudier les mécanismes et tenter de découvrir des moyens thérapeutiques pour annihiler les changements pathogéniques. C'est à ce titre que le prix Pfizer a été décerné au Professeur Vikkula et à son équipe. Il va permettre de financer une partie des recherches futures et représente également une reconnaissance de la découverte de ces 5 gènes.

### 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