

La lettre de l'ICP



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

n°40 décembre 2007

*Discours du Président
du Conseil d'Administration,
le Baron Martin, à l'occasion du
90^{me} anniversaire du
professeur Christian de Duve*



*Cher Professeur, cher Christian,
Octobre 1917. Cette date évoque
au premier abord la Révolution
d'octobre en Russie, qui a conduit
à une des plus atroces expériences
idéologiques de l'histoire de
l'humanité. A partir d'une
analyse dite scientifique des
réalités sociales, elle promettait
le paradis sur terre, mais
elle s'est soldée par un désastre,
dont le coût humain est encore
aujourd'hui incalculable.*

*Mais octobre 1917 (et ici nous
percevons l'heureuse ambivalence
de l'histoire de l'humanité) est
aussi le mois de la naissance de
Christian de Duve, qui, pour sa
part, contribuera de façon
magistrale à une autre révolution,
une révolution vraiment*

*scientifique celle-là, la révolution
des sciences de la vie, dont les
bienfaits pour l'humanité sont
immenses et définitifs.*

*Cher Christian, vous nous avez
parlé de l'aventure de la vie de
façon formidable, mais il faudrait
aussi parler de l'aventure
formidable qu'est votre vie.*

*"Mieux comprendre pour mieux
guérir" est la devise de l'Institut,
mais elle pourrait être aussi la
devise de votre aventure. Cette
aventure commencée en 1934,
... suite page 4*

Dans ce numéro:

**L'Unité de Recherches
des Maladies tropicales
(TROP) de Fred Opperdoes
et Paul Michels**

**Les résultats financiers du
gala et du Fonds de Duve**

Prix Benoit Van Den Eynde

Du côté de la recherche à l'ICP

Les maladies parasitaires

Les maladies parasitaires sont une menace majeure pour la santé de la population mondiale. En dépit de ce constat, il n'y a qu'un nombre limité de médicaments efficaces pour le traitement ou la prévention de la plupart des maladies parasitaires, qu'il s'agisse de la malaria, des leishmanioses, de la trypanosomiase africaine (maladie du sommeil) ou de la trypanosomiase sud-américaine (maladie de Chagas). Bien que ces maladies soient les causes majeures de morbidité et de mortalité dans les régions tropicales et subtropicales, leur traitement est inadéquat du fait non seulement du faible nombre de médicaments disponibles, mais également de la résistance que les parasites ont développée contre eux. Ainsi, la chimiothérapie de la malaria, une maladie qui cause plus de 250 millions d'infections et de l'ordre de 2 millions de morts par an, est sapée par le développement d'une résistance du parasite à des drogues classiques comme la chloroquine et le fansidar. Par ailleurs, les médicaments de première génération utilisés dans le traitement de la leishmaniose et de la trypanosomiase sont des dérivés de l'antimoine et de l'arsenic dont l'efficacité est limitée et qui sont toxiques, particulièrement lors de traitements de très longue durée. De plus, la thérapeutique des infections par des parasites opportunistes (cryptosporidia, microsporidia, toxoplasmose), qui s'attaquent préférentiellement à des patients immunodéprimés, est également très limitée. Il faut également savoir que les parasites qui infestent les animaux ont également un impact sur la santé humaine et le développement économique. En effet, ils peuvent servir de réservoir pour l'infection humaine et constituent une menace majeure pour la



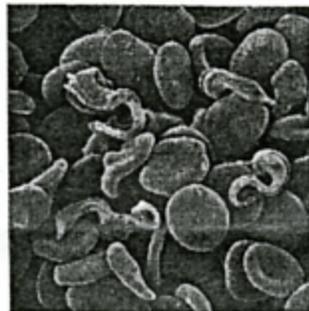
De gauche à droite: Véronique Hannaert, Laetitia El Haylani, Fred Opperdoes, Jean-Pierre Szikora, Freddy Abrassart, Nathalie Galland, Ana Brennand, Françoise Mylle, Paul Michels, Murielle Herman, Emilie Verplaetse, Nathalie Chevalier, Melisa Gualdrón.

productivité des animaux, étant ainsi une cause directe de grande pauvreté en Afrique et en Asie.

Difficultés rencontrées dans le développement de drogues anti-parasitaires

Il y a trois tâches majeures dans la recherche de nouveaux médicaments anti-parasitaires.

La première est l'identification de nouvelles cibles pour des médicaments potentiels. Ces cibles sont des enzymes ou plus généralement des protéines qui, soit existent chez le parasite, mais n'existent pas chez l'homme, soit sont très différentes chez le parasite et chez l'homme. Une drogue agissant sur une protéine parasitaire de ce type a beaucoup de chances d'avoir des effets sur le parasite sans perturber le fonctionnement des cellules de l'hôte. Cette recherche de nouvelles cibles a été révolutionnée par l'émergence de la génomique, nouvelle discipline qui consiste à séquencer les génomes (ADN) et à en décrypter l'information. Récemment, les séquences de l'ADN des parasites qui causent la malaria, la leishmaniose et la trypanosomiase ont été complètement déterminées, et ceci



Du sang infecté par des trypanosomes, responsables de la maladie du sommeil

.....

a eu un impact majeur sur la recherche de nouveaux médicaments.

Une deuxième tâche, celle des chimistes médicaux, consiste à identifier des molécules agissant sur ces cibles, molécules qui sont donc susceptibles d'avoir une action antiparasitaire.

La troisième tâche est celle de développer ces composés en de nouveaux médicaments pour le traitement des maladies parasitaires, et ceci sans perspective de gains financiers. L'industrie pharmaceutique a superbement ignoré les maladies parasitaires du fait que le produit de la vente de nouveaux traitements de ces maladies ne couvrirait pas même les frais de développement. A l'heure actuelle, les frais requis pour mettre un médicament sur le marché se chiffrent à plusieurs centaines de millions d'euros. Ces limitations économiques font qu'il est difficile pour un chercheur académique désireux d'apporter une contribution au traitement des maladies tropicales de trouver les fonds nécessaires à sa recherche.

Que fait-on à l'Institut de Duve dans ce domaine?

Dans l'Unité de Recherche sur les Maladies tropicales (TROP) de l'Institut de Duve, Fred Opperdoes et Paul Michels se sont totalement impliqués dans les deux premières tâches du développement de nouvelles drogues antiparasitaires utiles pour traiter les affections causées par les trypanosomes (maladie du sommeil, maladie de Chagas) et par les leishmanies.

Du point de vue de l'évolution, les leishmanies et les trypanosomes sont proches les uns des autres, mais très distants des mammifères et donc de l'homme. Ils se sont, en effet, séparés du tronc principal de l'évolution très rapidement après l'apparition des organismes eucaryotes. Cette séparation précoce est probablement responsable du fait que ces parasites ont toute une série de particularités biochimiques qui

les distinguent des cellules humaines. Toutes ces différences constituent autant de bonnes cibles pour de nouveaux médicaments antiparasitaires. Une des spécificités de ces parasites, qui est étudiée dans le détail par l'unité TROP, est le fait que chez eux, les enzymes de la glycolyse, la voie métabolique qui convertit un nutriment essentiel, le glucose, se trouvent dans un organite particulier, le "glycosome", alors qu'elle sont dans le cytoplasme des cellules humaines ou animales.

Depuis de nombreuses années, Fred Opperdoes, Paul Michels et leurs collaborateurs étudient de façon approfondie les propriétés de ces enzymes glycolytiques et le processus par lequel elles arrivent dans les glycosomes. Ils ont montré qu'un blocage de ces enzymes glycolytiques ou de leur cheminement vers les glycosomes tue les parasites, qui disparaissent donc du sang des animaux infectés. Interférer avec l'action de ces enzymes ou avec leur "emballage" dans le glycosome à l'aide de nouvelles molécules pourrait être une manière très efficace de perturber profondément le métabolisme des parasites sans interférer avec celui des cellules humaines.

Des partenaires dans la recherche

Afin d'atteindre leur but, les chercheurs de l'unité TROP ont mis sur pied un réseau de collaboration avec des cristallographes de Seattle (USA), d'Edimbourg (Ecosse) et de la VUB à Bruxelles, ainsi qu'avec des chimistes de Toulouse et d'Edimbourg et des parasitologistes moléculaires d'Europe, d'Amérique du sud et d'Afrique. Au cours des dix dernières années, les chercheurs de l'unité TROP ont également été impliqués dans un programme européen COST (Cooperation in Science and Technology), entièrement consacré au développement de nouvelles drogues contre les maladies parasitaires.

Fellowship



Jhansi KOTA Haas-Teichen Fellow

De nationalité suédoise, Jhansi Kota a obtenu son doctorat à l'Institut Karolinska de Stockholm (Suède) en mars 2007. A l'occasion de son doctorat elle a pu identifier une nouvelle classe de protéines chaperones membranaires au niveau du réticulum endoplasmique. Son travail a lancé de nouvelles idées dans le domaine de la biologie cellulaire générale et ce au niveau de la translocation et de l'insertion de protéines membranaires nouvellement synthétisées au sein du réticulum endoplasmique.

Depuis octobre 2007, elle effectue un post-doctorat dans l'unité Transduction du signal et hématologie moléculaire du Prof. Stefan N. Constantinescu à l'Institut de Duve. Elle travaillera sur le rôle de récepteurs de cytokines et de la voie de transduction JAK-STAT dans la formation du sang et dans le développement du cancer du sang. Les récepteurs de l'érythropoïétine (EpoR) et de la thrombopoïétine (TpoR) régulent respectivement la formation de globules rouges et de plaquettes. Après activation par son ligand, le récepteur change de conformation, les deux protéines JAK2 s'activent mutuellement puis phosphorylent des résidus tyrosine sur le domaine cytosolique du récepteur, créant ainsi des sites d'ancrage des molécules de signalisation. L'activation du récepteur conduit ainsi à l'activation de voies de signalisation impliquées dans la croissance, la prolifération et la différenciation de cellules hématopoïétiques. JAK2 est également nécessaire au trafic du récepteur EpoR à la surface de la cellule et à la stabilisation du TpoR à la surface cellulaire. Un mutant constitutivement actif de JAK2 (V617F) a été génétiquement et fonctionnellement lié aux maladies humaines myéloprolifératives (MPD). Cependant, les mécanismes exacts par lesquels JAK2 V617F induit des MPDs ne sont pas connus. L'un des principaux buts de son projet de recherche consiste à cloner de nouvelles protéines de signalisation ainsi que des protéines susceptibles de réguler l'interaction et le trafic de JAK2/JAK2 V617F et les récepteurs de

... suite de la page 1

lorsqu'étudiant vous avez choisi de faire vos études de médecine, ce que vous aimez rappeler. Mais je sais que vous n'aimez pas trop les compliments et encore moins la dithyrambe, et je suis certes un des moins qualifiés pour le faire. ...

Aussi ne fatiguerai-je pas longtemps votre modestie.

Je veux simplement au nom de tous ceux qui sont ici présents vous féliciter chaleureusement et vous dire toute notre admiration, tout notre attachement et toute notre reconnaissance.

La Rochefoucauld a écrit quelque part: «L'homme arrive novice à chaque âge». Connaissant votre jeunesse d'esprit et de cœur et le nombre de longueurs que vous absolvez quotidiennement dans votre piscine, je suis sûr que vous nous étonnerez une fois de plus et que vous pourrez dire comme l'a écrit Saint Augustin à la fin de sa vie: «je n'ai pas vieilli, j'ai connu des jeunesses successives». Nous vous le souhaitons de tout cœur.

Chers amis,

Je voudrais vous communiquer le bilan extraordinairement positif de la soirée de gala du 25 octobre dernier et surtout de l'énorme succès du Fonds de Duve.

Le Fonds de Duve a rapporté 80.000€ et le gala a rapporté 55.000€, ce qui fait un total de 135.000€ pour cet événement.

Le professeur de Duve et la Direction de l'Institut vous en remercie tous très vivement et vous souhaitent d'excellentes fêtes de fin d'année.

Yolande de Selliers

Directeur des Relations Extérieures.

... suite de la page 3

Des découvertes

En employant des techniques comme le fractionnement cellulaire, la microscopie, la génomique et la protéomique, Fred Opperdoes et Paul Michels ont pu montrer qu'à côté des enzymes impliquées dans la glycolyse, beaucoup d'autres sont également localisés dans les glycosomes. Parmi celles-ci, il y a celles de la voie des pentoses-phosphates, de la voie de biosynthèse des éthers-lipides, de la voie de biosynthèse des pyrimidines et de celle qui permet la réutilisation des purines. Une cible particulièrement intéressante pour le développement de médicaments semble être précisément cette capacité des glycosomes de synthétiser des nucléosides-monophosphates. Une nouvelle illustration de ce que "mieux comprendre" doit permettre de "mieux guérir" !

Agenda

La réunion du DEC de cette année 2007 a été annulée, en raison de l'importante organisation des diverses fêtes du nonantième anniversaire du professeur de Duve. Veuillez nous en excuser.

Prix

Le Pr Benoît Van den Eynde a reçu, le 15 novembre dernier, le Prix GlaxoSmithKline pour la Recherche scientifique 2004-2006.

Ce prix, d'une valeur de 12500€, vient récompenser les travaux de ce chercheur au Ludwig Institute for Cancer Research et professeur à la Faculté de médecine de l'UCL. Ceux-ci portent sur l'immunologie anti-tumorale. Il s'agit notamment de recherches menées sur les mécanismes de production de peptides antigéniques reconnus par les lymphocytes T cytolytiques, ainsi que la découverte d'un mécanisme fréquent par lequel les cellules tumorales résistent au rejet immunitaire.

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