



Chers Amis,

Le 28 février dernier, Madame de Duve nous a quittés. Notre Institut est orphelin d'une grande dame qui a joué un rôle clé auprès de son fondateur, le professeur de Duve, à qui vont aujourd'hui toutes nos pensées et à qui nous témoignons notre sympathie émue. Vous trouverez dans ce numéro un mot de notre directeur, le professeur Emile Van Schaftingen, adressé à la mémoire de Madame de Duve.

La recherche continue cependant, elle continue à faire progresser nos connaissances, afin de faire progresser la médecine, selon la devise de notre Institut que vous connaissez bien, "Mieux comprendre pour mieux guérir". En témoigne aujourd'hui une découverte importante faite conjointement par deux équipes de l'Institut de Duve, apportant une explication à la difficulté que rencontre notre système immunitaire à rejeter les cellules cancéreuses et apportant du même coup une solution à ce problème, qui devra maintenant être validée dans des études précliniques et cliniques. Vous trouverez plus de détails à ce sujet dans ce numéro.

A l'image des connaissances scientifiques qui évoluent et changent constamment, notre Institut a également évolué au cours des derniers mois. Parmi les changements importants, citons le changement de nom de l'Institut qui s'appelle dorénavant l'Institut de Duve, le renforcement de notre équipe logistique et administrative, avec l'engagement d'Alain Buisseret comme directeur technique, le départ de Monique Van de Maele et son remplacement par Delphine Lebbe comme assistante administrative.

Petits et grands changements coexistent : j'ai le plaisir de vous proposer aujourd'hui le premier numéro de la forme "relookée" de votre lettre trimestrielle. J'espère que vous la trouverez plus claire, plus agréable, plus lisible. Cette lettre a pour objectif principal de poursuivre et consolider la communication entre les chercheurs et les mécènes de l'Institut de Duve.

Soyez assurés que j'apporte toute mon énergie à cet objectif, non seulement par le biais de cette lettre, mais également par d'autres démarches qui viseront à jeter des ponts entre le monde de la recherche et les personnes qui la soutiennent. Cela permettra de mieux nous connaître, d'améliorer la visibilité et la notoriété de l'Institut, de maintenir et renforcer le mécénat, et ainsi d'attirer encore davantage de fonds qui permettront de financer d'autres projets et de faire avancer la science.



Je vous invite donc à m'aider dans la poursuite de cet objectif en me faisant part de vos commentaires et suggestions éventuels, quant au fond et à la forme de cette nouvelle lettre, soit à l'adresse email yolande.de.selliers@icp.ucl.ac.be, soit aux coordonnées reprises en dernière page.

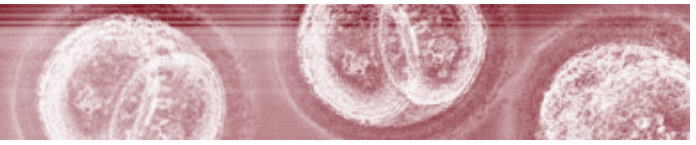
En vous remerciant, je vous souhaite une bonne lecture.

Yolande de Selliers
Directeur des Relations Extérieures

Dans ce numéro

CANCER: des "sucres" peuvent réveiller notre système immunitaire – par l'équipe de Pierre van der Bruggen

Hommage à Madame de Duve



Du côté de la Recherche à l'Institut

Mieux comprendre pourquoi notre système immunitaire ne détruit pas les cellules cancéreuses et surtout comment y remédier ?



Pierre van der Bruggen

Des lymphocytes T tueurs de cellules cancéreuses

Que notre système immunitaire puisse nous débarrasser de certains cancers est un rêve dont les bases expérimentales datent des années 40.

Des souris opérées d'une tumeur étaient capables d'éliminer des cellules de cette même tumeur lorsqu'elles leur étaient injectées mais n'étaient pas capables d'éliminer des cellules d'une autre tumeur. Cela signait l'intervention du système immunitaire. Celui-ci fonctionne avec des cellules spécialisées parmi lesquelles certains globules blancs, appelés lymphocytes T, portent des récepteurs susceptibles de reconnaître des structures moléculaires étrangères à notre propre organisme, appelées antigènes.

Nous disposons de plusieurs dizaines de millions de lymphocytes T différents, chacun porteur d'un seul type de récepteur susceptible de reconnaître un antigène particulier. Cette reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T va entraîner la multiplication et l'activation du lymphocyte. Certains deviennent des lymphocytes cytolytiques, capables d'une part de faire éclater la cellule sur laquelle ils reconnaissent leur antigène et d'autre part de produire des molécules qui servent de messages pour d'autres cellules.

Un de ces messages est l'interféron- γ .

La découverte d'antigènes de tumeurs

Les lymphocytes T peuvent nous guérir d'infections virales car les cellules infectées par des virus portent des antigènes viraux.

Personne ne savait, jusqu'il y a une vingtaine d'années, s'il existait des antigènes spécifiques sur les tumeurs humaines et donc si les lymphocytes T humains pouvaient distinguer les cellules tumorales des cellules normales.

Il ne fait plus de doute aujourd'hui que la majorité des cancers humains présentent des antigènes spécifiques des cellules cancéreuses.

L'Institut de Duve a joué un rôle déterminant pour démontrer ce concept, car les premiers antigènes tumoraux y ont été découverts par l'équipe de Thierry Boon. Pierre van der Bruggen et Catia Traversari étaient en première ligne.

Plusieurs dizaines de ces antigènes reconnus par des lymphocytes T cytolytiques sont maintenant connus, et beaucoup restent à découvrir.

Mais certains d'entre eux présentent d'ores et déjà des caractéristiques qui en font d'excellents candidats pour le développement d'une thérapie basée sur l'activation de lymphocytes T anti-tumeur.

La présence d'antigènes tumoraux résulte de l'expression de gènes, appelés MAGE, qui sont exprimés dans beaucoup de tumeurs mais pas dans des tissus normaux. Outre cette spécificité tumorale, une deuxième caractéristique des antigènes MAGE est leur présence sur beaucoup de cancers différents, permettant d'utiliser chez beaucoup de malades le même vaccin thérapeutique. On parle ici de vaccin thérapeutique par opposition aux vaccins prophylactiques, que nous recevons tous.

Essais cliniques de vaccination thérapeutique anti-tumeur

Les premières vaccinations thérapeutiques avec des antigènes MAGE débutèrent en 1994 chez des patients atteints de mélanome. Parmi les patients vaccinés, 15 % ont montré une régression significative de leur cancer alors que la fréquence de régression spontanée dans le mélanome métastatique est estimée à moins de 0,5 %.

Ces régressions, parfois complètes et durables, ont été obtenues en l'absence de tout effet secondaire, ce qui nous paraît être un avantage déterminant par rapport aux traitements anticancéreux classiques tels que la chimiothérapie.

L'essentiel pour l'avenir sera de comprendre pourquoi les vaccinations thérapeutiques échouent dans la majorité des cas.

Avons-nous été incapables de déclencher une réponse des lymphocytes chez ces malades ?

Leur tumeur est-elle résistante à l'attaque immunitaire ?

Et dans chaque cas, pourquoi ?

Les lymphocytes T que l'on trouve dans les tumeurs sont épuisés

Au début de notre programme clinique, nous pensions que le système immunitaire d'un malade cancéreux restait "endormi" face aux antigènes exprimés par la tumeur mais qu'un vaccin contenant les bons ingrédients pourrait induire des fortes réponses de lymphocytes T qui détruiraient les cellules cancéreuses.

Différentes observations faites par l'équipe de Pierre Coulié à l'Institut de Duve et par celle de Thierry Boon ont conduit à proposer un autre scénario pour expliquer les régressions tumorales induites par vaccination.

Les patients atteints de mélanome métastatique développent des réponses immunitaires spontanées contre certains antigènes tumoraux exprimés par leur tumeur.



Ces lymphocytes anti-tumoraux se concentrent dans les métastases, mais deviennent incapables d'agir efficacement contre les cellules tumorales, vraisemblablement à cause de mécanismes de résistance mis en place par la tumeur. Chez certains malades, un petit nombre de lymphocytes T induits par le vaccin migreraient dans la tumeur et parviendraient, par un mécanisme inconnu, à activer ou réactiver d'autres lymphocytes anti-tumoraux, permettant à ces derniers de proliférer et de détruire les cellules cancéreuses.

Un nouveau mécanisme d'épuisement des lymphocytes

Analyse sur des lymphocytes cultivés au laboratoire

Plusieurs études indiquent que les lymphocytes infiltrant les tumeurs ne fonctionnent pas correctement. On parle alors d'anergie des lymphocytes T.

Des chercheurs de l'équipe de Pierre van der Bruggen ont récemment mis en évidence un nouveau mécanisme d'anergie (ou épuisement) des lymphocytes T humains et ont découvert des approches pour corriger cette anergie. Ils ont initialement observé que la plupart des lymphocytes T cytolytiques, suite à un contact avec des cellules présentant l'antigène, perdent pendant plusieurs jours leur capacité à être activés, à tuer des cellules présentant l'antigène et produire de l'interféron- γ .

Différentes approches expérimentales ont été mises en œuvre pour essayer de comprendre cette anergie. Un lymphocyte T cytolytique a besoin au minimum de deux récepteurs pour reconnaître l'antigène et pour être activé: le TCR et le CD8. Le nouveau microscope récemment acquis par l'Institut de Duve et les compétences de Pierre Courttoy et Patrick Van Der Smissen de l'unité de Biologie Cellulaire ont permis d'établir que les deux récepteurs sont proches l'un de l'autre (co-localisés) à la surface des lymphocytes fonctionnels, tandis que ces deux récepteurs ne sont pas co-localisés à la surface des lymphocytes anergiques. Pour expliquer cette absence de co-localisation, les chercheurs ont envisagé la possibilité que ces récepteurs soient retenus à des endroits différents de la membrane. En ce qui concerne le TCR, il semblerait que lorsque les lymphocytes sont mis en présence de l'antigène trop fréquemment, le TCR se charge en "sucres". Une molécule, appelée galectine-3, se lie alors à ces sucres et lie ainsi les TCR. Les TCR perdent leur mobilité et ne peuvent plus interagir avec l'autre récepteur, le CD8. Pour tester cette hypothèse d'une absence de mobilité du TCR à la surface des lymphocytes T anergiques, ceux-ci ont été mis en présence d'un sucre qui se lie à la galectine-3, le LacNAc. Deux heures de traitement avec du LacNAc ont permis de récupérer une grande partie de la co-localisation du TCR et du CD8. Les lymphocytes T traités au LacNAc avaient également récupéré leur capacité à produire de l'interféron- γ suite à une stimulation avec l'antigène.

Analyse des lymphocytes infiltrant des tumeurs de patients

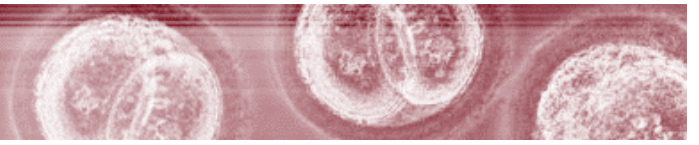
On trouve très fréquemment de grandes quantités de galectine-3 dans les tumeurs. Il était tentant de penser que, comme pour les lymphocytes T cultivés au laboratoire, les lymphocytes T qui se trouvent dans les tumeurs étaient anergiques en raison de cette présence de galectine-3. Grâce à la collaboration des médecins des cliniques Saint-Luc, les chercheurs ont pu isoler des lymphocytes T humains à partir de tumeurs. A la surface de ces lymphocytes T, les TCR et les CD8 n'étaient pas co-localisés. Ces lymphocytes étaient incapables de produire de l'interféron- γ suite à une stimulation par des cellules tumorales. Ces résultats indiquaient clairement que l'anergie des lymphocytes infiltrant les tumeurs était corrélée à une absence de co-localisation du TCR et du CD8.

Réveiller des lymphocytes T épuisés

L'observation suivante fut la plus importante : **il était possible de réveiller les fonctions des lymphocytes T infiltrant les tumeurs.** Après une nuit d'incubation en présence de LacNAc (le sucre qui se lie à la galectine-3), les lymphocytes avaient récupéré la co-localisation du TCR et du CD8 et la capacité à produire de l'interféron- γ . Ces résultats obtenus ex vivo nous permettent de suggérer qu'injecter dans les tumeurs du LacNAc, ou d'autres sucres qui se lieraient à la galectine-3, pourrait restaurer au moins temporairement les fonctions des lymphocytes T et créer ainsi des conditions favorables à une réponse anti-tumorale efficace. Combiné avec des vaccinations thérapeutiques, un traitement avec ce type de sucre permettrait peut-être d'induire des régressions tumorales chez un plus grand nombre de patients. L'équipe de Pierre van der Bruggen est en train de tester différents types de sucre qui pourraient être injectés chez des patients cancéreux et, in vitro, les premiers résultats sont prometteurs.



de gauche à droite : Danièle Godelaine, Isabelle Jacquemart, Vinh Ha Thi, Vijay Singh, Grégoire Wieërs, Nathalie Demotte, Déborah Piccolo, derrière, Pierre van der Bruggen, Violaine François, Claude Wildmann, Pedro De Sousa Alves
(absents : Sabrina Ottaviani, Didier Colau)



Hommage à Madame de Duve



6 avril 1922-28 février 2008

Au nom de tous les chercheurs et de toutes les personnes qui travaillent à l'ICP, je voudrais, chère Madame de Duve, vous adresser un immense merci.

Merci pour votre gentillesse, pour votre accueil, pour votre joie de vivre si communicative et qui apparaissait si bien dans les magnifiques tableaux que vous peigniez.

Tous ceux qui ont eu la chance de passer une soirée chez vous gardent un souvenir inoubliable de moments très agréables passés en votre compagnie et celle de votre mari. Merci pour tout ce que vous avez fait au côté de votre mari, en lui apportant tout le soutien dont il avait besoin pour développer une magnifique carrière scientifique.

Merci aussi pour toute l'aide que vous avez apportée à l'édification de l'ICP. Créer un institut de recherche tel que l'ICP nécessitait en effet de lui trouver des moyens de subsistance, ce qui impliquait de nombreux contacts et la création d'un solide réseau « d'amis de l'ICP », dans laquelle vous avez joué un rôle discret, mais essentiel.

Voilà, Madame de Duve, pourquoi nous, membres de l'ICP, nous nous retrouvons, nous aussi, un peu orphelins aujourd'hui. Sachez que nous vous garderons toujours dans notre souvenir.

Emile Van Schaftingen

Chers amis,

La conférence qu'a donnée le professeur de Duve sur « l'Aventure de la Vie » le 25 octobre dernier à l'occasion du gala de ses 90 ans a été filmée et est disponible sous forme d'un DVD, contenant également le nouveau film sur l'Institut tourné l'été dernier.

Vous pouvez l'obtenir en faisant un versement de 25 Euros à l'Institut, avec « DVD » en communication.

Agenda

La réunion du DEC cette année aura lieu à l'Institut le **mardi 27 mai à 17h.**

Une invitation vous parviendra ultérieurement

de Duve Institute

Association Internationale sans but lucratif (AISBL)

Av. Hippocrate 75

1200 Bruxelles

[T] 02/764.75.50

[F] 02/764.75.73

[E] administration@uclouvain.be

[W] www.deduveinstitute.be

Numéros de compte :

ING : 310-0580000-26

Fortis : 210-0155300-55

Editeur responsable : Yolande de Selliers