

Chers Amis,

Le 15 mai nous avons eu l'honneur de recevoir la visite de Son Altesse Royale la Princesse Astrid qui avait exprimé le souhait de mieux nous connaître.



A l'occasion de cette visite, nous avons eu le plaisir de souligner combien le mécénat, c'est-à-dire votre aide et celle de tous les amis de l'Institut de Duve est précieuse.

C'est en effet votre soutien financier qui nous aide, d'abord et avant tout, dans le recrutement d'excellents chercheurs : sans eux, il ne peut y avoir de recherche de très haut niveau.

C'est lui qui nous permet de leur offrir un environnement scientifique attirant. Les équipes de l'Institut bénéficient certes d'autres ressources pour financer leurs recherches, que ce soient celles de l'UCL, de l'Institut Ludwig, du FNRS, de la Communauté Française, de la Région Wallonne ou de l'Etat Fédéral, et nos équipes s'emploient activement à obtenir ces subventions.

Mais ces crédits ont leurs contraintes : ils sont affectés à un objectif bien déterminé et ils ne s'obtiennent souvent qu'après un délai d'au moins un an.

Or la science est pleine d'imprévis et présente d'une part des **opportunités de recherche** qu'il faut pouvoir saisir sans tarder et d'autre part des **opportunités de recrutement** qui demandent souvent, elles aussi, une réaction très rapide de la part de l'institution d'accueil.

Voilà deux raisons pour lesquelles il est important pour l'Institut de Duve de disposer de moyens propres qui lui donnent l'autonomie indispensable.



C'est grâce à vous que nous l'avons et c'est grâce à vous que nous pouvons envisager l'avenir avec optimisme. Un tout grand merci !

Emile Van Schaftingen, Directeur

Vous trouvez nos derniers événements, 90^{ème} anniversaire du professeur de Duve, film sur l'Institut, photos, visite de la princesse Astrid, sur notre site internet à l'adresse suivante :

<http://www.deduveinstitute.be/news/announce.htm>

Dans ce numéro

Transfert de signaux, développement des globules rouges et maladies du sang

Stefan Constantinescu

Visite de la Princesse Astrid

Du côté de la Recherche à l'Institut

Transfert de signaux, développement des globules rouges et maladies du sang
Stefan N. Constantinescu



Professeur Constantinescu

La formation des globules rouges à partir des cellules souches de la moelle osseuse demande que ces cellules se multiplient et qu'elles se différencient. Cette prolifération et cette différenciation sont contrôlées par de petites protéines appelées *cytokines*, qui se trouvent dans le milieu extracellulaire et qui, pour agir, doivent se lier à des *récepteurs*, présents à la surface des cellules. Ces récepteurs reçoivent les signaux donnés par les cytokines et, en une fraction de seconde, renvoient le message à transmettre vers l'intérieur de la cellule (Figure 1). Si, par exemple, la cellule doit se multiplier, le message transmis va dire que tous les gènes nécessaires pour la prolifération cellulaire doivent être stimulés.

Les récepteurs membranaires, transmetteurs de signaux

Les récepteurs sont disposés dans la membrane cellulaire et, de ce fait, comportent trois parties :

- (1) une partie extracellulaire, qui sert à lier une cytokine dans notre exemple;
- (2) une partie intracellulaire, qui sert à transmettre l'information à l'intérieur de la cellule. Dans le cas de récepteurs à cytokines, cette partie intracellulaire se lie à une enzyme (appelée JAK2) capable de greffer des groupements phosphate sur des protéines, changeant ainsi leurs propriétés. La phosphorylation de protéines est un mode classique de transmission d'information à l'intérieur d'une cellule;
- (3) entre les deux, une partie transmembranaire, qui sert à connecter les deux autres parties. Malgré sa structure très simple (c'est une hélice allongée), cette partie transmembranaire doit faire passer l'information de la partie extracellulaire vers la partie intracellulaire, un peu à la manière des fils qui relient une marionnette aux mains du

marionnettiste (Figure 1). La façon dont cette information se transmet au travers de la membrane cellulaire est un des sujets principaux que nous étudions.

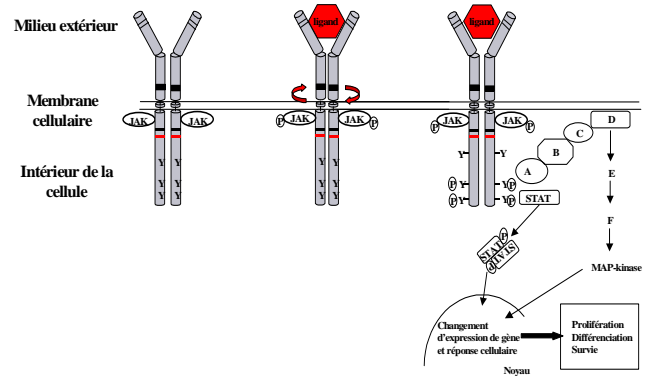


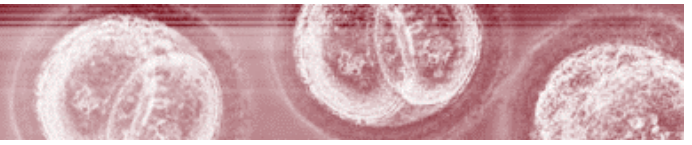
Figure 1

Figure 1. Fonctionnement des récepteurs à cytokines.

Les récepteurs à cytokine forment généralement un complexe avec des enzymes appelées JAK au niveau de la surface cellulaire. Ils sont maintenus dans une conformation strictement inactive en absence de cytokine (appelé ligand dans la figure). Au moment où un ligand se lie à son récepteur, il fait pivoter la partie transmembranaire (flèche en rouge), provoquant ainsi un changement des contacts entre les parties transmembranaires de deux récepteurs associés l'un à l'autre. Ce changement entraîne également une rotation de la partie intracellulaire du récepteur. La partie transmembranaire joue donc un peu le rôle des fils d'une marionnette, si ce n'est qu'ici les fils tourneraient sur eux mêmes plutôt que d'être tirés vers le haut ou vers le bas. Le résultat de ces mouvements est l'activation des protéines JAK, qui se mettent à fixer du phosphate (symbolisé par la lettre P) sur des résidus tyrosine (Y) du récepteur, ainsi que l'activation de molécules de signalisation (protéines STAT, différentes autres protéines de signalisation symbolisées par les lettres A à F). Cette cascade d'événements conduit au transfert de protéines STAT et de MAP-kinases dans le noyau, où se trouve l'ADN. Là, les protéines STAT et les MAP-kinases déclenchent l'expression de certains gènes impliqués dans la survie, la prolifération ou la différenciation de cellules précurseurs des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes.

La partie transmembranaire d'un récepteur, comme un fil de marionnette

Il y a quelques années, nous avons remarqué que les **domaines transmembranaires** de certains récepteurs, comme celui de l'érythropoïétine (la cytokine qui stimule la fabrication des globules rouges), s'associent deux par deux. Cette association deux par deux ne suffit pas pour activer les récepteurs : au moment où l'érythropoïétine se lie à son récepteur (EpoR), elle fait pivoter la partie transmembranaire, provoquant ainsi un changement des contacts entre les parties transmembranaires de deux récepteurs associés l'un à



l'autre. C'est ce changement qui transmet l'information à l'intérieur de la cellule, comme nous avons pu le montrer en construisant des récepteurs modifiés dans lesquels nous avons fait pivoter le domaine transmembranaire de différents angles par rapport à sa disposition normale. Nous étudions également la manière précise dont les domaines transmembranaires s'imbriquent l'un dans l'autre.

De plus, nous avons constaté que les régions des récepteurs qui se trouvent juste à côté des domaines transmembranaires ont également une influence importante sur la fonction des récepteurs : des molécules se liant à ces régions pourraient moduler la fonction des récepteurs et servir de médicament pour le traitement de certaines affections comme, par exemple, certaines anémies ou, à l'opposé, certaines affections où le nombre de globules rouges est anormalement élevé.

La compréhension du fonctionnement d'un récepteur permet l'élucidation de différentes formes de leucémie

Il y a quelques années, nous avons remarqué que l'enzyme JAK2, en plus de transmettre l'information des cytokines vers l'intérieur de la cellule, joue aussi un rôle dans le trafic intracellulaire et dans la maturation des récepteurs à cytokines. Certains cancers du sang appelés syndromes myéloprolifératifs se caractérisent précisément par une anomalie du trafic et de la maturation de récepteurs à cytokine. Nous nous sommes donc demandé si ce type de maladie ne serait pas due à des mutations dans le gène codant JAK2. En collaboration avec William Vainchenker, de l'Institut Gustave Roussy à Paris, nous avons pu montrer qu'effectivement presque tous les patients souffrant d'un type de syndrome myéloprolifératif, se caractérisant par un nombre anormalement élevé de globules rouges, présentent une mutation bien précise de JAK2. Cette mutation remplace un acide aminé (la valine 617, c'est-à-dire le 617^{ème} aminoacide de JAK2) par un autre acide aminé, plus gros, la phénylalanine. Elle n'est présente que dans les cellules cancéreuses et nous avons pu montrer qu'elle fait que JAK2 est sans cesse actif, c'est-à-dire qu'il transmet son signal à l'intérieur de la cellule sans que le récepteur à érythropoïétine ne soit occupé par de l'érythropoïétine. JAK2 muté se comporte comme un accélérateur calé à fond et nous avons donc toutes les raisons de penser que c'est **l'apparition de cette mutation dans le gène de JAK2 dans une cellule de la moelle osseuse qui**

fait que cette cellule, normale au départ, devient cancéreuse. La détection de cette mutation est devenue une analyse de base dans tous les services d'hématologie.

Tous les syndromes myéloprolifératifs ne sont cependant pas dus à cette mutation. L'étude du récepteur de la thrombopoïétine (cytokine qui stimule la formation des plaquettes) a permis à Judith Staerk de montrer que ce récepteur doit contenir une structure en hélice également juste à côté de la membrane. Toute mutation, qui fait que cette hélice disparaît, entraîne une activation du récepteur indépendamment de son occupation par l'érythropoïétine. Cette fois, c'est le récepteur qui joue le rôle d'accélérateur calé à fond plutôt que JAK2. Quelques mois plus tard, le groupe de Garry Gilliland de Harvard montrait qu'on trouve ce type de mutation chez des patients atteints d'autres maladies apparentées aux leucémies comme la myélofibrose et la thrombocythémie essentielle, une forme de syndrome myéloprolifératif dans laquelle il y a trop de plaquettes sanguines.

Tous les syndromes myéloprolifératifs ne sont pas encore expliqués ! Certains aspects du fonctionnement des récepteurs nous échappent sans doute encore. C'est en approfondissant ceux-ci que l'on pourra mieux comprendre encore le **fonctionnement normal des voies de signalisation dans les cellules de la moelle osseuse et identifier donc ce qui peut être défectueux dans les leucémies et maladies apparentées.**

Comme on peut l'imaginer, cette incursion dans le domaine de la médecine nous a amenés à travailler en collaboration avec des hématologues et biologistes cliniques de l'hôpital St-Luc, ainsi que de nombreux collègues de l'Institut de Duve et de l'Institut Ludwig.



De gauche à droite : Nancy Caceres, postdoc, Alexandra Dusa, PhD student, Julie Klein, administrative assistant, Stefan Constantinescu, Jean-Michel Heine (PhD student), Jhansi Kota (postdoc), Joanne Van Hees (technician), Michael Girardot (postdoc), Céline Mouton (technician), Christian Pecquet (postdoc)



Visite du laboratoire du professeur Miikka Vikkula



Rencontre avec les groupes de recherche



Visite du laboratoire du professeur van der Bruggen



La Princesse Astrid fut spécialement intéressée par les explications des chercheurs, qui, disait-elle, ont l'art d'enseigner la recherche fondamentale en des termes que les personnes non scientifiques peuvent aisément comprendre.

Editeur responsable et personne de contact:
Yolande de Selliers, +32 2 764 75 87
yolande.de.selliers@icp.ucl.ac.be

Agenda

La **séance inaugurale de l'Université des Aînés** aura lieu le **jeudi 2 octobre 2008 à 14h30** à l'auditoire Lacroix, avenue Mounier 51 à Woluwé St Lambert (site de l'UCL). Le **professeur de Duve** y fera une conférence sur « **l'Aventure de la Vie** ». La séance est gratuite et il n'y a pas de réservation nécessaire.

Nous vous rappelons que 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.

de Duve Institute
Association Internationale sans but lucratif (AISBL)

Av. Hippocrate 75
1200 Bruxelles
[T] +32(0)2/764.75.50
[F] +32(0)2/764.75.73
[E] de_duve_institute@uclouvain.be
[W] www.deduveinstitute.be

Numéros de compte :
310-0580000-26 (ING)
IBAN: BE59 3100 5800 0026
BIC: BBRUBEBB

210-0155300-55 (FORTIS)
IBAN: BE31 2100 1553 0055
BIC: GEBABEBB