

*1^{ère} mondiale
dans le domaine des
angiomes
à l'Institut de Duve :*

*Identification de la cause majeure
des malformations veineuses :
la voie vers un traitement curatif.*

Le laboratoire de génétique moléculaire du Prof. Miikka Vikkula de l'Institut de Duve, en collaboration avec le Prof. Laurence Boon, chirurgienne du centre des malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc, vient de réaliser une découverte particulièrement importante dans le domaine des angiomes : l'identification de la cause majeure des malformations veineuses (aussi appelées « angiomes caverneux »). Cette découverte devrait permettre le développement d'un traitement médical plus spécifique, potentiellement curatif.

Tout ceci n'aurait pas été possible sans votre générosité, chers mécènes !

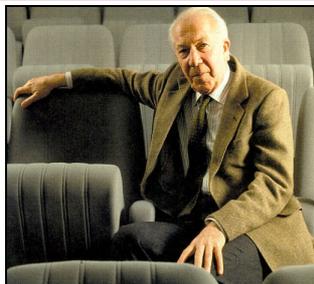
Rappelez-vous, en 1997, Miikka Vikkula a pu être engagé grâce à cette manne extraordinaire constituée des dons privés et de sociétés.

Puis-je encore faire appel à votre générosité ?

La déductibilité fiscale peut encore être obtenue pour l'année 2008 avec des virements effectués jusqu'au 31 décembre inclus !

Je vous souhaite d'heureuses fêtes de fin d'année et vous promets pour l'année prochaine de nouveaux événements attractifs et sympathiques.

Yolande de Selliers



Dans ce numéro

L'étude des angiomes
Laurence BOON et Miikka VIKKULA
(ci-dessous)

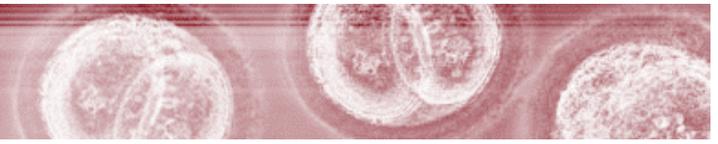
Le prix PFIZER à Jean-Christophe
RENAULD (page 4)



de Duve Institute
Association internationale sans but lucratif (AISBL)
Av. Hippocrate 75
1200 Bruxelles
[E] de_duve_institute@uclouvain.be
[W] www.deduveinstitute.be
Editeur responsable et personne de contact:
Yolande de Selliers, +32 2 764 75 87
yolande.de.selliers@icp.ucl.ac.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



Identification de la cause majeure des malformations veineuses dénommées « angiomes caverneux » : la voie vers un traitement curatif

Le laboratoire de génétique moléculaire du Prof. Miikka Vikkula de l'Institut de Duve, en collaboration avec le Prof. Laurence Boon, chirurgienne du Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc, vient de réaliser une découverte particulièrement importante dans le domaine des angiomes, plus précisément dans les formes non héréditaires des malformations veineuses connues sous le nom d'angiomes caverneux, dont l'origine était inconnue. Ces chercheurs ont découvert que chez environ un patient sur deux, les lésions sont causées par des mutations d'un gène, appelé *TEK* (Figure 1). Celui-ci encode un récepteur pour les angiopoïétines, des facteurs essentiels pour le développement normal des vaisseaux sanguins.

En plus de son intérêt scientifique, l'identification de cette cause devrait permettre la mise au point d'un traitement médical plus spécifique, potentiellement curatif.

L'importance de cette découverte lui vaut d'être publiée dans la revue scientifique la plus prestigieuse dans le domaine, *Nature Genetics*. La publication en ligne (www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/abs/ng.272.html) (DOI: 10.1038/ng.272) le 14 décembre 2008, sera suivie de la publication « papier » au début de l'année prochaine.

Le laboratoire de Miikka Vikkula

Les travaux de recherche du professeur Miikka Vikkula, médecin spécialisé en génétique, concernent l'origine des angiomes. La découverte d'aujourd'hui résulte de l'étroite collaboration avec le Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires St-Luc où opère le professeur Laurence Boon, chirurgienne plasticienne. Ce centre, réputé tant au niveau national qu'international, permet le recrutement de nombreux patients, une condition essentielle pour l'étude génétique de maladies rares. Environ 2000 patients, dont 20% sont atteints d'une malformation veineuse, sont vus annuellement dans ce centre.

Les études antérieures des professeurs Vikkula et Boon ont abouti à l'identification, dans plusieurs gènes, de mutations responsables de malformations **héréditaires** des vaisseaux sanguins.

Parmi celles-ci, citons des mutations du gène de la glomuline, une protéine nécessaire pour le développement normal des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, d'un récepteur pour un facteur de croissance des cellules tapissant les vaisseaux lymphatiques (*VEGFR3*), d'un facteur de transcription du message génétique (*SOX18*), et d'une protéine jouant un rôle important dans la fonction des cellules vasculaires (*RASA1*). Ces études ont permis, d'une part, une meilleure classification des nombreux types et sous-types de malformations vasculaires connus et dès lors un diagnostic clinique plus précis, élément essentiel pour une prise en charge optimale des patients; d'autre part, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les différents types de malformations, primordiale pour le développement de traitements innovants.

Qu'est-ce qu'un angiome ?

Les angiomes comprennent des tumeurs, le plus souvent non malignes, et des malformations des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

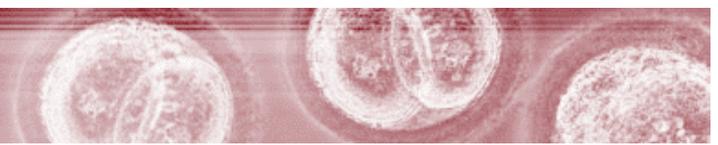
Les tumeurs les plus fréquentes sont les hémangiomes connus sous le terme d'angiomes fraises, qui disparaissent souvent spontanément vers l'âge de 6 ans.

Les malformations grandissent avec la personne et ne disparaissent jamais. Elles se subdivisent, en fonction du type de vaisseaux atteints, en malformations :

- capillaires, affectant les plus petits vaisseaux, connues sous le terme d'angiomes plans ou de taches de vin, et qui sont traitées par le laser à colorant pulsé ;*
- veineuses, connues sous le terme d'angiomes caverneux, d'aspect bleu et compressibles comme une éponge, et qui peuvent être fortement invalidantes aussi bien du point de vue esthétique que fonctionnel (Figure 2 A);*
- artério-veineuses, à flux rapide, les plus difficiles à traiter;*
- lymphatiques, fréquemment à l'origine d'infections;*
- combinées, qui regroupent plusieurs types de vaisseaux.*

Certains angiomes sont héréditaires, mais la grande majorité d'entre eux ne le sont pas.

A l'exception des hémangiomes et des angiomes plans qui se trouvent respectivement chez un enfant sur dix et un enfant sur cinquante, les angiomes sont des affections rares, méritant la qualification de maladies orphelines.



La découverte d'aujourd'hui

Les formes héréditaires ne représentent qu'environ 5% des angiomes caverneux, leur immense majorité étant des cas isolés, encore appelés *sporadiques*.

L'importance de la spectaculaire découverte de Miikka Vikkula et Laurence Boon réside dans le fait qu'ils ont pu identifier la cause d'environ la moitié de ces 95 % de malformations veineuses sporadiques, non héréditaires et inexpliquées jusqu'à présent.

En effet, en analysant, après leur résection chirurgicale, les malformations veineuses d'un groupe de 57 patients sporadiques, les chercheurs ont découvert chez 28 d'entre eux (soit près de 50 %) des mutations dans un gène, appelé *TEK* (Figure 1). Sur 28 patients, 24 présentaient une même mutation unique, provoquant le remplacement de l'acide aminé leucine en position 914 de la protéine par la phénylalanine (L914F). Les 4 autres patients présentaient une combinaison de deux mutations voisines l'une de l'autre, association rare mais décrite dans certains cancers du poumon. A la différence des mutations héréditaires, ces mutations, appelées somatiques, ne se retrouvent pas en dehors des malformations.

Le gène *TEK* encode une protéine appelée TIE2 (Figure 1). Cette protéine fait partie d'une structure complexe, présente sur les cellules que l'on appelle endothéliales, qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins. Il s'agit d'un récepteur pour les angiopoïétines. Celles-ci interviennent dans la transmission de signaux spécifiques de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule endothéliale, signaux de différenciation qui jouent un rôle capital dans le développement, l'intégrité et la stabilité des vaisseaux. L'équipe a également trouvé que dans les malformations veineuses, mais non en dehors, la protéine TIE2 est plus active que normalement, provoquant des signaux de différenciation anormale, et localisée de façon différente à l'intérieur de la cellule.

Ce que la découverte va permettre d'apporter

Les recherches actuelles de l'équipe s'orientent vers le mécanisme par lequel les mutations du gène *TEK* et par conséquent les modifications de la protéine TIE2 provoquent le dysfonctionnement des cellules endothéliales qui résulte en des malformations vasculaires. A cette fin, des souris seront créées dans lesquelles les mutations du gène *TEK* pourront être induites.

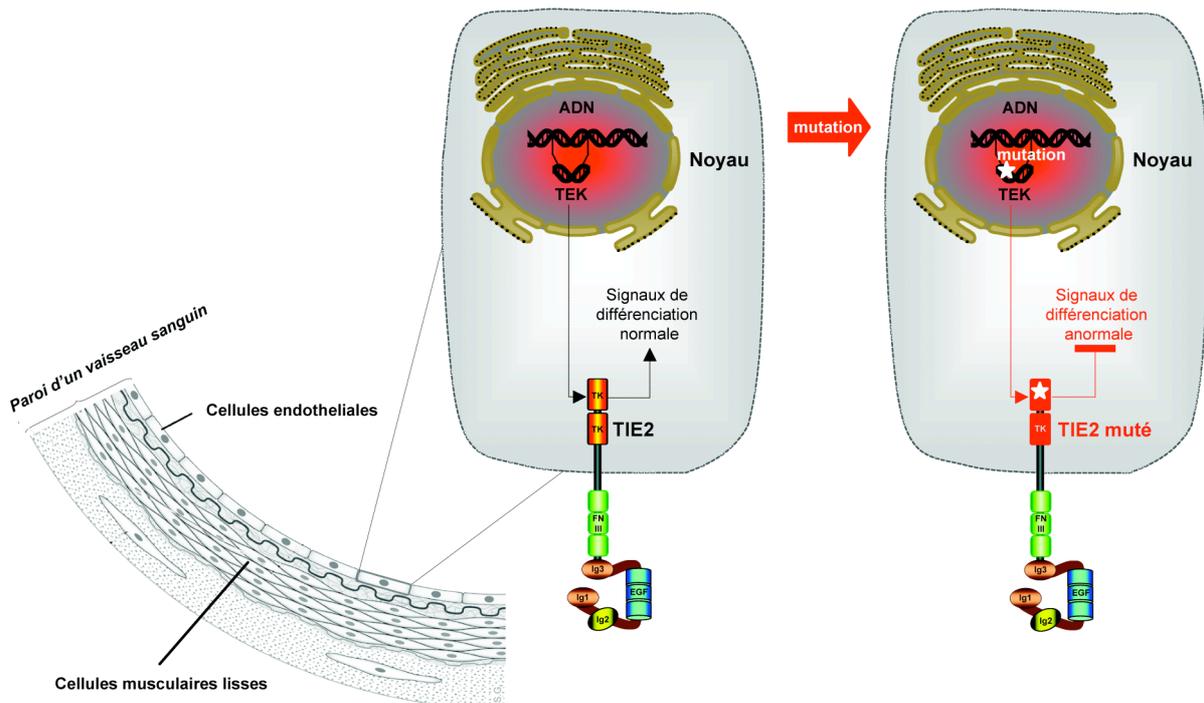


Figure 1 – Représentation schématique d'une cellule endothéliale normale (à gauche) et mutée (à droite). Dans les malformations veineuses sporadiques, une mutation survient dans le gène *TEK* dans les cellules endothéliales d'une région du corps. Cette mutation de l'ADN entraîne la synthèse d'une protéine TIE2 anormale qui envoie des signaux anormaux à l'intérieur de la cellule, empêchant le développement normal des veines. La lésion qui se développe ne concerne que l'endroit où il y a des cellules mutées. La mutation causale de cette lésion n'est pas héréditaire.

Si ces souris développent des malformations similaires à celles des patients, elles pourront être utilisées pour identifier de nouvelles molécules visant à normaliser le dysfonctionnement de TIE2. Par exemple, un inhibiteur de l'activité anormalement augmentée de TIE2 peut être envisagé.

La découverte de mutations somatiques dans la moitié des malformations veineuses sporadiques ouvre des perspectives pour un traitement plus spécifique, plus efficace et, nous l'espérons, moins invasif pour les patients. Un traitement ciblé sur la cause de la malformation devrait permettre de le débiter précocement, de freiner la croissance lente de la lésion qui pourrait être maintenue à un stade primaire, où elle resterait petite et indolore, et d'empêcher le développement de séquelles. Ce traitement remplacerait avantageusement la chirurgie (et la sclérothérapie) dont les résultats ne sont pas toujours aussi favorables que ceux qui ont été obtenus sur la malformation montrée dans la figure ci-dessous.

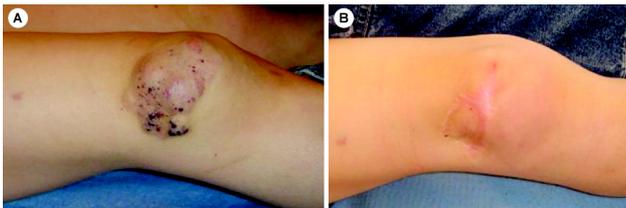


Figure 2 – (A) Malformation veineuse du genou chez un jeune garçon; (B) Résultat un an après résection chirurgicale et fermeture par greffe de peau.



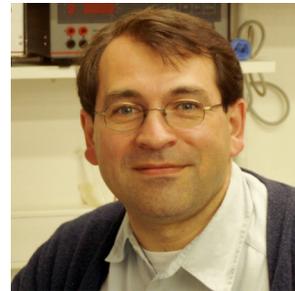
De gauche à droite : Miikka Vikkula, Laurence Boon, Anne Van Egeren, Mélanie Uebelhoer, Nisha Limaye, Arash Ghalamkarpour, Dominique Cottem, Antonella Mendola, Laurence Desmyter, Liliana Niculescu, Mustaoaha Amyere, Thomas Palm, Vinciane Wouters, Nicole Revencu, Michella Ghassibé, Virginie Aerts

Un réseau international

Comme déjà mentionné, l'étude de maladies rares requiert l'existence de réseaux nationaux et internationaux. Ceux-ci regroupent des praticiens et des chercheurs ayant acquis une expérience spécifique et dont la notoriété est établie, leur permettant d'enrôler un nombre suffisant de patients correctement diagnostiqués dans des études aussi bien cliniques que fondamentales.

Les professeurs Vikkula et Boon ont créé un réseau de ce type, ce qui leur a valu d'être choisis pour organiser le prochain congrès international consacré à l'étude des anomalies vasculaires (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) à Bruxelles du 21 au 24 avril 2010 (<http://www.issva.org>).

Prix scientifique PFIZER



En collaboration avec le Fonds National de la Recherche Scientifique, la société Pfizer a décerné en décembre le «Prix scientifique Pfizer» d'un montant de 25.000€. Ce prix, qui récompense des réalisations antérieures des chercheurs, est destiné à mener à bien un projet innovateur dans le domaine de recherches en physiopathologie ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques en médecine humaine.

Il a été décerné au professeur Jean-Christophe RENAULD, membre du Ludwig Institute for Cancer Research et de l'Institut de Duve, pour son travail :

«Etude des mécanismes moléculaires responsables de la signalisation cellulaire par les récepteurs de cytokines au cours des processus de transformation tumorale ».