

Nouveau Président du DEC Le Baron BERTRAND



Je suis heureux de vous annoncer que, lors de sa réunion du 27 avril, le Conseil d'administration de l'Institut a nommé le Baron Bertrand à la présidence du DEC, le « Development and Expansion Council » de l'Institut. Il succède au Baron Peterbroeck, qui, après avoir assumé cette fonction pendant 16 ans avec enthousiasme et dynamisme, n'a pas demandé le renouvellement de son mandat.

Nous avons une double raison de nous réjouir de ce que le Baron Bertrand ait accepté cette mission.

Il n'est pas seulement une personnalité éminente du monde des affaires en Belgique, mais aussi un homme de devoir et de dévouement qui veut s'engager pour la cause de la recherche fondamentale en Belgique et en particulier pour notre Institut qui en est un des leaders dans le domaine biomédical.

Je saisis cette occasion pour souligner une fois de plus que, tout en travaillant en étroite symbiose avec l'Université de Louvain, notre Institut reste un institut indépendant qui doit assurer son propre financement sur le court et le long terme. L'excellence de ses travaux lui a donné une notoriété qui, jusqu'à présent, lui a permis d'obtenir des concours financiers soit de mécénat, soit institutionnels. Ces concours resteront vitaux parce qu'en garantissant l'autonomie financière de l'Institut, ils lui permettent de poursuivre ces objectifs. Assurer ces concours est une tâche qui est

toujours à recommencer et qui n'est pas devenue plus aisée dans un contexte qui a beaucoup évolué depuis la création de l'Institut. Je citerai, à titre d'exemples, quelques facteurs de changement qui ont contribué à créer ce nouveau contexte et qu'il faut prendre en compte si nous voulons rester efficaces : la concurrence accrue sur le plan du mécénat, l'internationalisation de l'establishment belge, la relève des générations, l'évolution institutionnelle de notre pays.

Je suis convaincu qu'avec l'aide de son nouveau Président, le DEC saura relever ces nouveaux défis, comme il l'a fait dans le passé.

Je ne veux pas terminer sans dire une fois encore toute notre gratitude à tous ceux qui, grâce au soutien magnifique qu'ils nous apportent depuis des années, permettent à l'Institut d'être tel que nous le connaissons.

Norbert Martin,
Président du Conseil d'administration.

Dans ce numéro :

Nouveau Président du DEC

Nouveau laboratoire de Guido BOMMER

Un pas important dans le domaine de l'infertilité par Miikka VIKKULA

Le gala : réservez déjà le 20 octobre

Un nouveau groupe de recherche sur le cancer
Soutenez-le ! Guido Bommer



Guido Bommer est un jeune chercheur allemand qui a récemment lancé son propre groupe de recherche à l'Institut de Duve avec le soutien d'une bourse du programme « Brains-Back-to-Brussels » de la Région de Bruxelles-Capitale.

Après ses études de médecine aux universités d'Heidelberg et de Munich, Guido Bommer a effectué un séjour postdoctoral de quatre ans dans le groupe du Professeur Eric Fearon à l'Université du Michigan (Ann Arbor, Etats-Unis).

A l'Institut de Duve, il veut, comme expliqué ci-dessous, étudier la fonction d'une catégorie d'ARN découverte récemment (les « microARN») et explorer leur utilisation potentielle dans le traitement du cancer.

Fonction et utilisation thérapeutique des microARN

L'ADN, L'ARN et la synthèse des protéines

La majeure partie de l'information génétique, indispensable pour la construction de tous nos constituants propres, se trouve à l'intérieur du noyau des cellules, dans le génome, constitué d'acides désoxyribonucléiques (ADN). L'ADN est composé de longues chaînes de bases. Ces bases sont au nombre de quatre : adénine (A), thymine (T), guanine (G) et cytosine (C) et nous en possédons plus de 3 milliards. Les combinaisons de ces bases par groupes de trois, appelés codons, constituent le code génétique, c.à.d. l'information nécessaire pour la synthèse des protéines à partir des 20 acides aminés différents que l'on y retrouve. Ainsi par exemple, le codon GCA encode l'acide aminé alanine, le codon CAG l'acide aminé glutamine. La séquence des codons détermine la

séquence des acides aminés et de ce fait la structure et la fonction de la protéine.

L'utilisation de l'information contenue dans l'ADN pour la synthèse des protéines nécessite la formation de composés chimiquement très semblables à l'ADN, les acides ribonucléiques messagers (ARNm), qui reproduisent son message (Figure 1). Les ARNm sont exportés du noyau vers le cytoplasme (suc) des cellules. Dans celui-ci, des structures appelées ribosomes, associent les acides aminés dans l'ordre dicté par les ARNm, qui est strictement copié sur celui de l'ADN, synthétisant ainsi la variété des protéines de l'organisme.

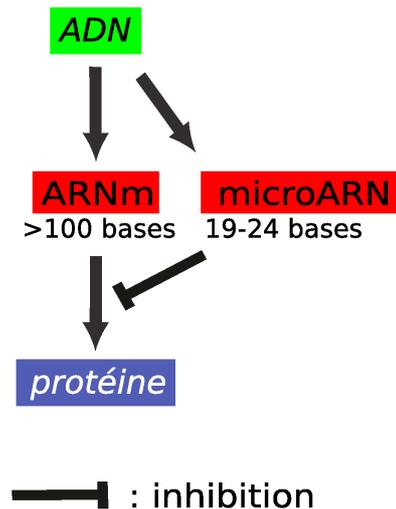
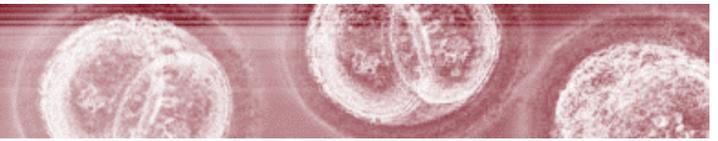


Figure 1. Représentation schématique du mécanisme par lequel le génome, constitué d'ADN, contrôle la synthèse des protéines via la formation d'ARN messagers (ARNm) et de microARN.

Les microARN : petites molécules régulant la synthèse des protéines

L'ADN qui est transcrit en ARNm utilisé pour la synthèse des protéines ne représente qu'une petite fraction du génome. A côté des ARNm, qui sont en général longs (plus de 100 bases), il existe des petits ARN, ne contenant que 19 à 24 bases, appelés microARN et qui n'encodent pas de protéines. Ces dernières années, il a été découvert que le génome humain encode des centaines de microARN, représentant 2 à 3 % du nombre de gènes encodant des protéines. Ces microARN peuvent se combiner avec des ARNm et empêcher la synthèse de protéines (Figure 1). Etant très courts, ils sont peu spécifiques et



dès lors capables d'influencer l'activité de nombreux gènes. Il n'est dès lors pas étonnant que l'on commence à peine à comprendre le rôle des microARN en physiologie cellulaire.

Le nouveau groupe se concentre sur le rôle des microARN dans la voie de signalisation de la protéine p53.

La voie de signalisation p53

p53 est une protéine qui joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la cellule et est dès lors souvent appelée la « gardienne du génome ».

Dans des circonstances normales, le niveau de protéine p53 est faible, parce qu'elle est constamment dégradée. Par contre, lorsque la cellule est soumise à un stress (par exemple la présence de radicaux libres oxydants, la survenue de lésions de l'ADN provoquées par des facteurs cancérigènes), la dégradation de p53 est ralentie et elle s'accumule dans le noyau. Les

conséquences de cette accumulation peuvent être, en fonction du type de stress et de cellule, soit une inhibition de la prolifération cellulaire, empêchant le développement de tumeurs, soit une induction de l'apoptose, un mécanisme de suicide biologique qui conduit à l'élimination des cellules endommagées, soit les deux (Figure 2).

L'inhibition de la prolifération cellulaire s'effectue par l'intermédiaire de protéines telles que p21. Celle-ci inhibe l'action de facteurs de prolifération comme la cycline E2. Il en résulte une inhibition de la prolifération cellulaire.

L'induction de l'apoptose fait intervenir des protéines comme BAX, qui inhibent le facteur anti-apoptotique BCL2, ce qui stimule l'apoptose.

p53 est inactivée par mutation dans plus de 50% des cancers humains. Il en résulte une déficience à la fois de l'inhibition de la prolifération cellulaire et de l'induction de l'apoptose, ce qui entraîne la croissance de la tumeur.

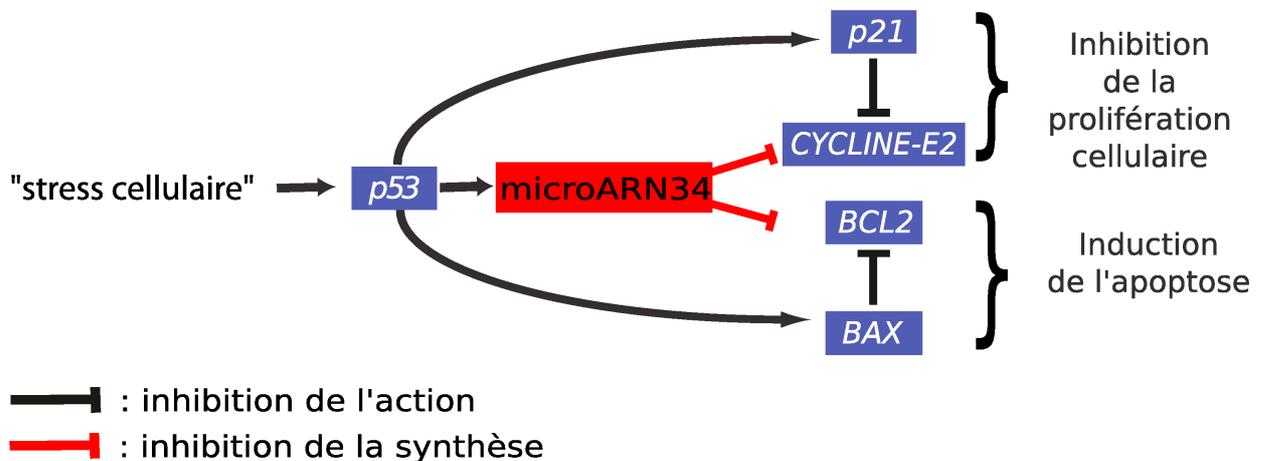
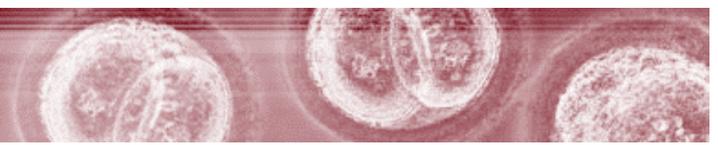


Figure 2. La voie de signalisation de p53. p53 freine la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de p21, qui inhibe les facteurs de prolifération comme la cycline E2, et provoque l'apoptose par l'intermédiaire de facteurs comme BAX, qui inhibent le facteur anti-apoptotique BCL2. La synthèse des facteurs cycline E2 et BCL2 est également inhibée par les microARN34.

Avec d'autres, l'équipe a récemment découvert que p53 activait directement la formation d'une famille de microARN, les microARN34. En inhibant les microARN34 présents dans des cellules, ou en les administrant en grande quantité, ils ont pu démontrer que les microARN34 inhibaient spécifiquement la synthèse de facteurs de prolifération comme la cycline E2 et du facteur anti-apoptotique BCL2. La famille microARN34 semble donc coopérer avec les protéines

qui interviennent dans le mécanisme d'action de p53 (Figure 2).

Son étude approfondie se justifie par l'importance de p53 dans le contrôle de l'intégrité cellulaire et pourrait mener à des applications thérapeutiques. En effet, en court-circuitant l'inactivation de p53 observée dans plus de la moitié des cancers, ces microARN34 pourraient inhiber la prolifération des cellules cancéreuses et induire leur destruction par apoptose.



UN PAS IMPORTANT DANS LE DOMAINE DE L'INFERTILITE – Miikka VIKKULA



L'équipe de Miikka Vikkula vient de participer à une étude décrivant une instabilité génomique surprenante dans les cellules d'embryons humains.

Les résultats de ce travail réalisé en collaboration avec la KULeuven viennent d'être publiés dans la célèbre revue scientifique Nature Medicine.

Les chercheurs ont mis au point une nouvelle méthode d'analyse du génome d'embryons qui ouvre de nouvelles voies dans le traitement de l'infertilité et contribue à l'amélioration du dépistage des maladies génétiques.

A partir d'une petite quantité d'ADN d'une seule cellule d'un embryon à un stade très précoce de sa formation, ils ont mis en évidence un nombre important d'anomalies chromosomiques et une grande variabilité de celles-ci.

Autre surprise : ces anomalies ne se limitent pas aux embryons de couples confrontés à des problèmes de fertilité, mais sont également observées chez des embryons de parents normalement fertiles.

Ce qui démontre que les anomalies chromosomiques sont une particularité du début de l'embryogénèse.

Cela explique en partie le faible taux de fertilité de l'espèce humaine. On sait que l'instabilité des chromosomes entraîne souvent l'échec de la grossesse, même si habituellement, le fœtus réagit et gobe ces anomalies pour se développer normalement.

Dans le cas des fécondations in vitro, cette découverte est d'un grand intérêt notamment pour le diagnostic génétique pré-implantatoire.

Cette étude est aussi l'occasion de pointer la collaboration fructueuse entre l'UCL et la KULeuven. La mise en commun des technologies et des données des deux universités permet une avancée spectaculaire de la recherche scientifique liée à la génétique.

L'UCL dispose en effet d'une plate forme technologique très performante (Affymetrix) dans le domaine de l'analyse génomique. L'utilisation fréquente de cette plateforme a permis aux chercheurs

de l'Institut de Duve d'acquérir une grande expertise dans l'analyse des données ADN. Pour mener leur étude, ils ont interprété des données recueillies sur une seule cellule embryonnaire. Un formidable défi !

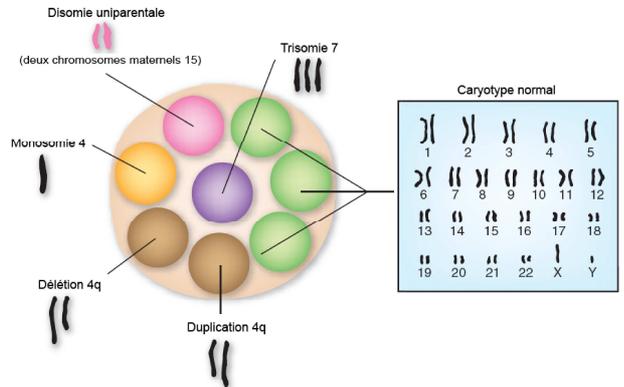


Figure 1 - Différents types de mosaïcisme chromosomique présents dans un embryon à huit cellules selon Vanneste *et al*, Nat Med 2009 [adapté avec la permission de Macmillan Publishers Ltd: Ledbetter, DH. Nature Medicine 2009, 15(5): 490-491]. A côté des cellules normales (en vert), un embryon peut avoir également des cellules aneuploïdes (autres couleurs) dans lesquelles le nombre (trisomie 7, monosomie 4), l'origine (disomie uniparentale 15) ou la structure des chromosomes (déletion 4q et duplication 4q) peuvent être altérés lors de la division mitotique.

Le nouveau site Internet est arrivé !

www.deduveinstitute.be

ou

www.institutdeduve.be

Agenda : Gala traditionnel des mécènes

Vous pouvez déjà réserver dans vos agendas la soirée du **mardi 20 octobre**. Le gala aura lieu dans le prestigieux Palais des Académies et sera précédé d'une conférence extraordinaire, donnée par le professeur Yves Coppens, le père de « Lucy », ce fossile d'australopithèque qu'il a découvert en 1974 en Ethiopie.

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

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