

Edito

La cryothèque

La Cryothèque est une « bibliothèque » sécurisée d'échantillons biologiques. Depuis longtemps, l'Institut était convaincu de la nécessité de disposer d'une telle infrastructure. Suite à une panne de courant pendant plus de 7 heures survenue au mois de juin 2013, certains laboratoires de l'UCL ont connu d'importants dégâts à leurs collections d'archives biologiques. Début 2014, les directions de l'Université et de l'Institut de Duve décident alors d'unir leurs moyens afin d'élaborer un projet commun de cryothèque et accordent un budget de 640.000 euros financé pour moitié par chacun. Le temps d'obtenir les autorisations nécessaires (permis d'environnement, d'urbanisme, des pompiers, ...) et d'en faire l'étude, la procédure de marché public est lancée à l'automne 2014. Les travaux débutent au mois de mai 2015 et les premiers tests sont effectués début octobre. La mise en service est ensuite lancée en décembre 2015. Outre le consensus des directions sur le partage du financement à 50%, l'exécution du projet est le fruit d'une parfaite collaboration entre les équipes techniques de l'UCL et de l'Institut. Aussi, trop rare pour ne pas être souligné, le budget fut respecté ! Preuve d'un investissement répondant à une attente, la cryothèque est déjà occupée pour plus de la moitié de sa capacité !

Alain Buisseret
Directeur du Département technique

Merci à vous, nos mécènes qui, par vos dons et votre fidélité à l'Institut, nous permettez d'avoir des fonds nécessaires non seulement pour recruter et soutenir de jeunes chercheurs, mais également pour bâtir cette infrastructure et améliorer grandement l'environnement de travail de nos 250 chercheurs. C'est grâce à vous que nous pouvons conserver le niveau d'excellence qui caractérise l'Institut de Duve.

Emile Van Schaftingen,
Directeur



L'équipe technique dans la cryothèque
De gauche à droite :
Dan Coman, Karim Acherki, Alain Buisseret, Olivier Maes,
André Tonon, Freddy Abrassart et Keoprasith Souvannaraj.

De Cryotheek is in gebruik genomen!

Het de Duve Instituut beschikt sinds een aantal maanden over een cryotheek, een centrale plaats waar monsters bij zeer lage temperaturen worden bewaard. De cryotheek is zo ontworpen dat ook bij storingen de koeling blijft werken. Dat is belangrijk, want het opwarmen van de monsters veroorzaakt enorme schade aan het onderzoek. De cryotheek heeft twee soorten koelapparatuur: vriescontainers (-190 °C) gevoed met vloeibare stikstof en speciale elektrische diepvriezers (-80 °C). De vloeibare stikstof komt van een 5.250 liter grote tank die buiten het gebouw staat. Veel aandacht is besteed aan een maximale zekerheid en veiligheid. Zo zijn er voorzieningen om te zorgen dat er altijd stikstof voorradig is, dat de stroomvoorziening nooit uitvalt, dat er geen ongewenste bezoekers binnenkomen en dat de gebruikers niet aan het gevaarlijke vloeibare stikstof worden blootgesteld. De investering bedroeg 640.000 euro, die de universiteit en het Instituut ieder voor de helft hebben gefinancierd. In december was het omvangrijke project klaar, keurig binnen budget. Het dagelijkse beheer van de cryotheek is in handen van het technisch team van het de Duve Instituut. Dit 7 man sterke multidisciplinaire team voert vele ondersteunende taken uit en zorgt daarmee dat de 250 onderzoekers zich maximaal op wetenschap kunnen richten.

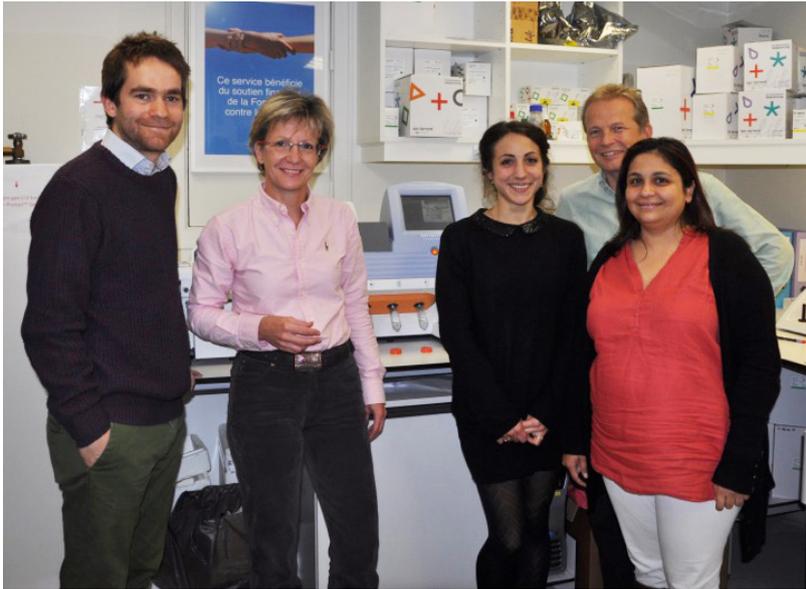
au sommaire

Un deuxième gène identifié pour les malformations veineuses

**La cryothèque
News & Events**



Un deuxième gène identifié pour les malformations veineuses



De gauche à droite : Matthieu Schlögel,
Laurence Boon, Antonella Mendola, Miikka
Vikkula et Nisha Limaye

Dans la Newsletter de septembre 2015, nous vous relations une **première mondiale dans le domaine des angiomes, avec la découverte d'une thérapie médicamenteuse révolutionnaire et d'importance capitale pour traiter les malformations veineuses.**

Ce magnifique travail de complémentarité entre la recherche fondamentale (par l'équipe du Professeur Miikka Vikkula de l'Institut de Duve) et la recherche appliquée (par l'équipe du Professeur Laurence Boon du Centre des malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc) était basé sur la découverte que les mutations activatrices dans le gène TIE2/TEK était une cause importante des malformations veineuses. L'identification de la cause leur a permis de créer un modèle chez la souris et, de plus, de tester des inhibiteurs. Ceci a amené à une étude pilote avec le médicament Rapamycine, déjà utilisé pour d'autres pathologies, avec un petit nombre de patients. L'étude a montré un soulagement des symptômes (surtout la

douleur) et une amélioration de la qualité de vie de ces patients. Pour rappel, **les malformations veineuses sont un type d'angiomes** qui touchent environ une personne sur 2.000.

Cette maladie chronique, jusqu'à présent rarement guérissable, est une anomalie localisée des veines qui peut envahir n'importe quelle partie du corps. Elle s'accompagne de douleurs quotidiennes très invalidantes, de faiblesses musculaires et de saignements, ce qui réduit de manière significative la qualité de vie des patients.

Les groupes du Professeur Vikkula et du Professeur Boon ont désormais identifié un second gène, PIK3CA (pour phosphoinositole-3 kinase, catalytique IA), muté et à l'origine de 20% des cas de malformations veineuses. Cette étude, qui s'inscrit dans la continuité des recherches préalablement citées, a été publiée dans la prestigieuse revue scientifique *American Journal of Human Genetics* le 3 décembre 2015. L'article s'intitule « *Somatic activating PIK3CA mutations cause venous malformation* » et a été rédigé par des chercheurs des deux groupes, dont notamment le Professeur Nisha Limaye, que nous avons entendue lors de notre Gala en novembre 2015.

Si TIE2/TEK, le premier gène muté que le groupe avait démasqué, expliquait 60% des cas de ces malformations veineuses, avec cette deuxième

découverte, il ne reste plus que <20% à expliquer, et le groupe a déjà des nouvelles pistes....

Est-ce que le traitement de la Rapamycine est efficace pour les deux types de patients ?

L'équipe du Professeur Vikkula, en collaboration avec l'équipe du Dr Lauri EKLUND (*Centre of Excellence in Cell-Extracellular Matrix Research*, Université d'Oulu, Finlande), a pu démontrer que les mutations PIK3CA provoquent également une hyperactivation de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR, comme ils l'avaient auparavant démontré pour les mutations dans le premier gène, le gène TEK. Il est dès lors très probable que la Rapamycine soit efficace dans les deux types de patients. Cette hypothèse est renforcée par le fait que trois des six patients traités lors de l'étude clinique publiée en août 2015 dans le prestigieux *Journal of Clinical Investigation*, avec des résultats très prometteurs, s'avèrent être porteurs d'une mutation PIK3CA dans leurs lésions. Le groupe du Professeur Laurence Boon a dès lors monté un projet Européen de Phase 3 (étude d'un nombre de malades importants), qui vient de débuter, pour étudier l'efficacité de la Rapamycine sur 250 patients.

Quelles conséquences a cette découverte ?

La découverte d'aujourd'hui permet surtout:

- de connaître la cause de la malformation veineuse chez 20% de patients supplémentaires, portant au total la connaissance de l'origine génétique d'environ 80% des angiomes de ce type ;
- d'identifier une cible thérapeutique pour ces patients ;
- d'utiliser la Rapamycine en essais thérapeutiques chez ces patients ;
- de comparer les réponses des patients lors d'études cliniques réunissant les trois facteurs génétiques connus (TEK, PIK3CA, et non- TEK -PIK3CA) ;
- de renforcer l'implication de la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR en vue de favoriser le développement de traitements pour les malformations veineuses en général.



La Cryothèque

Interview avec Alain Buisseret, Directeur du département technique de l'Institut de Duve

Qu'est-ce qu'une « cryothèque » et quels en sont les avantages ?

Les laboratoires de notre Institut, et d'une manière plus large, ceux du site de l'UCL en Woluwe, collectent en permanence des échantillons biologiques. Ceux-ci peuvent être du matériel de base pour la recherche tel que des lignées cellulaires, des prélèvements sanguins de patients, des prélèvements de tumeurs à divers stades de développement, ... ou encore des échantillons, résultats des recherches aux différentes étapes de leur évolution.

Ce précieux matériel est conservé à très basses températures dans deux types d'équipements frigorifiques : l'un à -190°C dans des cuves alimentées à l'azote liquide, et l'autre à -80°C dans des super congélateurs électriques.

Comme tout équipement technique, ils sont exposés à des dangers potentiels tels que des pannes, des coupures de courant, un manque d'azote, ... autant de causes qui pourraient amener à un réchauffement des échantillons et à leur perte définitive avec les conséquences incalculables que l'on imagine pour les chercheurs. La cryothèque vise à détecter la survenance de ces dangers potentiels et à les gérer immédiatement.

Comment cette sécurité est-elle assurée à différents niveaux ?

-La sécurité d'approvisionnement en azote: est assurée par une liaison directe des cuves à un réservoir de 5.250 litres d'azote liquide situé aux abords du bâtiment. Ce réservoir est surveillé en permanence par télémétrie et envoie automatiquement un appel pour réapprovisionnement chez le fournisseur d'azote dès que la quantité disponible du réservoir est inférieure à 30%.

-La préservation des échantillons en cas de fonctionnement dans un mode dégradé: La sécurité des échantillons archivés dans les congélateurs à -80°C est assurée par l'injection possible d'azote liquide à partir du réservoir extérieur. Dès qu'un des congélateurs voit sa température atteindre -70°C (lors d'une panne technique, par

ex.) ou si une panne de courant provoque la montée en température de tous les congélateurs, un réseau de canalisations se remplit d'azote liquide qui alors est injecté automatiquement dans les congélateurs en demande.

-La sécurité électrique: est assurée par des groupes électrogènes en cas de pannes de courant.

-La sécurisation des échantillons face à des actes de malveillance: Le regroupement de ces archives biologiques en un endroit bien circonscrit a permis aussi la sécurisation physique de celles-ci. Le local est en effet protégé par différents systèmes de sécurité : badges, alarme, caméras, ...

-La sécurité des utilisateurs: l'azote liquide présente deux dangers pour les utilisateurs: celui d'asphyxie en cas de fuite accidentelle d'azote (liquide, il devient très vite gazeux chassant l'oxygène du volume qu'il occupe) et celui de brûlures (par contact d'un liquide à -180°C). Pour se prémunir du danger d'asphyxie, un système de détection d'oxygène avertit l'utilisateur en cas de danger et commande la ventilation à passer dans un régime forcé, démultipliant le renouvellement d'air dans le local. Pour se protéger de brûlures éventuelles, des équipements de protection individuelle sont à disposition afin d'éviter tout contact avec l'azote.

Les moyens mis en œuvre pour réaliser ce chantier ont été importants :



Montée d'un groupe de climatisation sur le toit du bâtiment



Remplacement du réservoir d'azote par une capacité de 5250L



Dalle de béton pour amener la canalisation d'azote liquide à la cryothèque



Section d'un câble d'alimentation de l'armoire électrique

L'UCL a confié la gestion quotidienne de la cryothèque à l'institut de Duve.

Travaillant dans l'ombre, une équipe technique aux compétences très larges vient en support aux 250 chercheurs de l'institut afin de leur permettre de se concentrer au maximum sur leurs tâches scientifiques.

«MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»

Une bourse ERC « Consolidator » à l'Institut de Duve !

BRAVO au Professeur Sophie Lucas, chercheuse qualifiée FNRS à l'Institut de Duve, qui a reçu du Conseil européen de la Recherche une bourse "Consolidator Grant". Le projet ERC, d'une durée de 5 ans, permettra au Professeur Lucas et à son équipe de développer de nouvelles approches d'immunothérapie du cancer dans les infections chroniques ou dans le contexte des vaccinations. L'objectif à long terme est de développer de nouvelles approches thérapeutiques qui ciblent et réduisent l'immunosuppression par les Tregs, afin d'augmenter les réponses immunitaires dirigées contre les cellules cancéreuses et de permettre l'élimination des tumeurs chez les patients cancéreux.



Une bourse « Bridge WELBIO » à l'Institut de Duve !



BRAVO au Professeur Pierre Coulie, chercheur principal à l'Institut de Duve, qui a reçu de WELBIO un financement "bridge".

Le projet WELBIO 2011-2015 mené par le Professeur Coulie a permis de mieux comprendre le mécanisme par lequel certains lymphocytes spécialisés (les "Tregs") inhibent l'activité lymphocytaire, permettant aux tumeurs d'échapper au système immunitaire.

La subvention actuelle attribuée au laboratoire de Pierre Coulie pour une durée de 18 mois va permettre à l'équipe de poursuivre ses travaux vers le développement d'agents thérapeutiques inhibant les lymphocytes Tregs chez les patients cancéreux.

Conférence à l'Académie Royale de Belgique :

"La Fontaine de jeunesse se cache à l'extrémité de vos chromosomes : une histoire sans fin", par le Professeur Anabelle Decottignies, le jeudi 24 mars à 18h.

Deuxième conférence « Mémorial de Duve » :

"The lysosome: from trash can to control center of cell metabolism" par le Professeur Andrea BALLABIO, du *Telethon Institute of Genetics and Medicine*, Naples (Italie), le mercredi 4 mai à 17h00.

La conférence sera suivie d'un cocktail à l'Institut de Duve.

Save the dates ! :

Mardi 24 mai 2016 à 18h30 : réunion des Amis de l'Institut de Duve

Mardi 11 octobre 2016 : prochain Gala de l'Institut de Duve, Hôtel de la Poste à Tour & Taxis

Steering Committee

Thierry de BARSY
Luc BERTRAND, Président
Valérie CARDON
Pierre COULIE
Yolande de CRAYENCOUR
Isabelle de DUVE
Olivier de DUVE
Vincianne DELVIGNE
Sophie LAMMERANT
Jean-Marc LEGRAND
Irène MATHIEU
Ondine STENUIT
Georges VAN DEN BERGHE
Emile VAN SCHAFTINGEN
Aurélié WIJNANTS

Conseil d'Administration

Henri BEAUFAY
Luc BERTRAND, Président
Emmanuel de BEUGHEM
Vincent BLONDEL
Thierry BOON-FALLEUR
François CASIER
Etienne DAVIGNON
Jacques MELIN
Dominique OPFERGELT
Jean-Christophe RENAULD
Jacques van RIJCKEVORSEL
Maurice VELGE

Retrouvez-nous dès à présent sur



Soutenez-nous grâce à vos dons ...

Déductibilité fiscale à partir de 40€

Numéros de compte :

ING : BE59 3100 5800 0026
BIC : BBRUBEBB

KBC : BE73 7310 2283 2660
BIC : KREDBEBB