

**Edito**

**L'immunothérapie du cancer est née à l'Institut de Duve**

L'immunothérapie du cancer, ou comment mener notre système immunitaire à détecter puis éliminer des cellules tumorales, est un sujet de recherche à l'Institut de Duve depuis 1980 grâce aux travaux et découvertes du Professeur Thierry Boon. Aujourd'hui cette immunothérapie du cancer est utilisée en clinique et les proportions de patients et de cancers différents qui en bénéficient sont en forte croissance.

A l'Institut, la cinquantaine de chercheurs actifs dans le domaine développent les concepts qui seront à la base de nouvelles versions de l'immunothérapie du cancer. Ils s'intéressent non pas aux succès mais aux échecs des immunothérapies actuelles pour en comprendre les causes. Parmi ces dernières, l'une des plus importantes est la résistance à ces traitements, laquelle existe d'emblée chez certains patients ou apparaît chez d'autres.

L'un de ces mécanismes de résistance se trouve non pas du côté des cellules cancéreuses, mais dans le système immunitaire lui-même. C'est l'objet des recherches du Professeur Sophie Lucas dont les travaux ont mené à une collaboration avec ARGENX, une firme de biotechnologie installée à Gand, et ensuite à un accord avec une grosse industrie pharmaceutique américaine, AbbVie, qui va amener un nouveau médicament vers les essais cliniques chez l'homme en immunothérapie du cancer. Rendez-vous donc dans 3 ou 4 ans pour savoir si la deuxième partie de la devise de l'Institut, 'Mieux comprendre pour mieux guérir', se vérifie pour cette ligne de recherche originale.

Un tel développement industriel demande un peu de chance. Il faut la conjonction d'une découverte qui mène assez vite à un médicament potentiel et d'une demande de l'industrie pharmaceutique. Mais, comme dit Virgile, 'Audaces fortuna iuvat' (La chance sourit aux audacieux). Car il faut un peu d'audace, un brin de folie, de la perspicacité, beaucoup d'énergie et de persévérance pour forcer un peu cette chance.

Et c'est vous, nos mécènes, qui aidez tous les 'Audaces' de l'Institut de Duve à apporter les solutions de demain en matière de santé. Nous avons plus que jamais besoin de votre soutien financier pour nous permettre de travailler dans des conditions parfaites en engageant des chercheurs excellents et en améliorant toujours notre matériel de recherche.



Nicolas Daugey vérifie au microscope la qualité des cellules qu'il a purifiées

**Nieuwe perspectieven voor de behandeling van diabetes**

Type 2 diabetes is de meest voorkomende vorm van suikerziekte. In België leiden meer dan 700 duizend mensen eraan. De ziekte wordt gekenmerkt door hyperglycemie, ofwel de aanwezigheid van te veel glucose in het bloed. In type 2 diabetes dragen verschillende stofwisselingsstoornissen bij aan hyperglycemie. Eén daarvan is een overmatige productie van glucose door de lever onder invloed van een abnormaal hoge uitscheiding van glucagon, een alvleesklier-hormoon.

Het laboratorium van professor Mark Rider van het de Duve Instituut, bestaande uit een klein tiental wetenschappers, onderzoekt deze glucagonstofwisseling. De onderzoekers hebben onlangs aangetoond dat AMPK, een eiwit kinase, de effecten van glucagon in de lever tegengaat. Ze werken aan een molecuul genaamd «991» dat net als metformine, het meest gebruikte medicijn bij type 2 diabetes, op het enzym AMPK inwerkt, maar via een heel ander mechanisme. Uit hun werk blijkt dat de activering van AMPK het niveau van cyclisch AMP in de lever vermindert. Cyclisch AMP is een 'secundaire boodschapper' van glucagon en een lager niveau zou dus kunnen bijdragen aan een daling van de bloedsuikerspiegel. Helaas heeft verbinding «991» ook toxische effecten bij toediening aan muizen.

De ontdekking, gepubliceerd in «Nature Communications» van maart 2016, biedt nieuwe perspectieven voor klinisch onderzoek naar andere geneesmiddelen die de voordelen hebben van metformine en «991», maar niet de nadelen.

*au sommaire*

MERCI pour votre fidélité et votre générosité.

Professeur Pierre Coulie

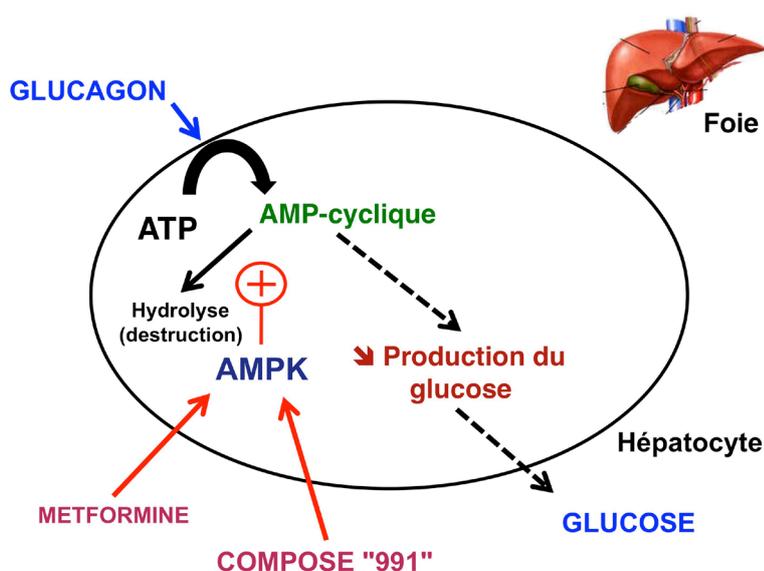
**Nouvelles perspectives dans le traitement du diabète**

**Une de nos découvertes en immuno-oncologie mène à un accord industriel important**

**News & Events**



# Nouvelles perspectives dans le traitement du diabète



## Le diabète gras ou de type 2

Le diabète de l'adulte, appelé aussi diabète gras ou de type 2, se caractérise par une hyperglycémie, c'est-à-dire un taux trop élevé de glucose dans le sang. C'est la forme la plus courante de diabète qui atteint des proportions épidémiques et touche plus de 5% de la population mondiale. En Belgique, plus de sept cent mille personnes en souffrent.

**Les complications du diabète sont un enjeu majeur de santé publique tant sur le plan médical qu'économique.**

## Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Cette hyperglycémie est la conséquence de plusieurs dérèglements. Parmi ceux-ci, on trouve d'une part une résistance à l'action de l'insuline, l'hormone pancréatique qui normalement diminue la glycémie, et d'autre part une production excessive de glucose par le foie sous l'effet d'une sécrétion anormalement élevée de glucagon. Le glucagon est l'autre hormone pancréatique qui contrecarre l'effet de l'insuline et dont l'action au niveau du foie est relayée par son second messager, l'AMP cyclique.

Ainsi, chez le diabétique de type 2, ces deux éléments antagonistes concourent à l'augmentation de la glycémie.

## Quels sont les symptômes ?

Le diabète de type 2 évolue souvent sans symptômes pendant plusieurs années avant qu'apparaissent des signes de complications (neuropathie, angiopathies, rein, etc). Au début de la maladie, le diabète de type 2 initial se caractérise par un trouble métabolique: résistance à l'insuline et hyperglycémie. L'obésité, une alimentation trop riche notamment en sucres, et l'absence d'activité physique sont des facteurs prédisposants.

## La metformine : traitement mondial numéro 1 contre le diabète

Il y a eu plus de cent millions de prescriptions de metformine dans le monde en 2010 ! La metformine est une molécule dérivée de la galegine que l'on retrouve dans une plante appelée *Galega officinalis* (« French lilac » aussi appelé « goat's rue » en Anglais), utilisée dans la médecine traditionnelle depuis des siècles. Cette plante contient des substances qui altèrent le bon fonctionnement des mitochondries, les centrales énergétiques de nos cellules. La metformine agit de la même façon sur le foie et diminue la production hépatique de glucose et corrige ainsi une anomalie du diabète. Il faut la prendre en doses relativement élevées. De plus, il a été prouvé que les

patients qui prennent de la metformine ont moins de propension à développer certains cancers comme celui du côlon. Malheureusement, cette molécule engendre des effets secondaires indésirables comme des nausées ou des crampes abdominales.

## La découverte du Professeur Mark Rider et de son équipe

Ils sont une petite dizaine de chercheurs à travailler dans le laboratoire du Professeur Mark Rider à l'Institut de Duve. Ce dernier, avec l'aide de son équipe, vient de démontrer que l'AMPK, une protéine kinase impliquée dans le contrôle du métabolisme, s'oppose aux effets du glucagon. En travaillant sur la molécule appelée « 991 » qui agit comme la metformine via l'enzyme AMPK mais dont le mécanisme est tout à fait différent, il montre que l'activation de l'AMPK diminue le taux d'AMP cyclique dans le foie et pourrait donc contribuer à la diminution de la glycémie.

## Nouvelles perspectives

Cette découverte publiée dans la revue scientifique *Nature Communications* de mars 2016, offre de nouvelles perspectives à la recherche clinique pour trouver d'autres médicaments qui présenteraient les avantages de la metformine et de « 991 » sans en avoir les inconvénients.

Le Professeur Mark Rider en conclut qu'avoir recours à des molécules capables de s'opposer à cette action excessive du glucagon pourrait s'avérer bénéfique pour les diabétiques de type 2.



Professeur Mark Rider



## Une de nos découvertes en immunoncologie mène à un accord industriel important



Professeurs  
Pierre Coulie et Sophie Lucas

**Une collaboration entre un groupe de l'Institut de Duve et des partenaires industriels vise à développer une approche thérapeutique innovante pour stimuler le système immunitaire des patients atteints de cancer.**

Le 21 avril 2016, ARGENX a annoncé avoir signé un accord majeur avec AbbVie dans le domaine de l'immunoncologie. **Cet accord est le fruit d'une collaboration intense entre la société de biotechnologie ARGENX et les équipes des professeurs Pierre Coulie et Sophie Lucas de l'Institut de Duve**, spécialisés dans le domaine de l'immunoncologie. Les professeurs Pierre Coulie et Sophie Lucas commentent: « Cette collaboration nous permet de bénéficier des savoir-faire d'ARGENX et de son partenaire AbbVie pour développer jusqu'au stade clinique une approche d'immunothérapie du cancer récemment découverte dans nos laboratoires. »

**En quoi consistent les découvertes faites par les équipes des Professeurs Lucas et Coulie ?**

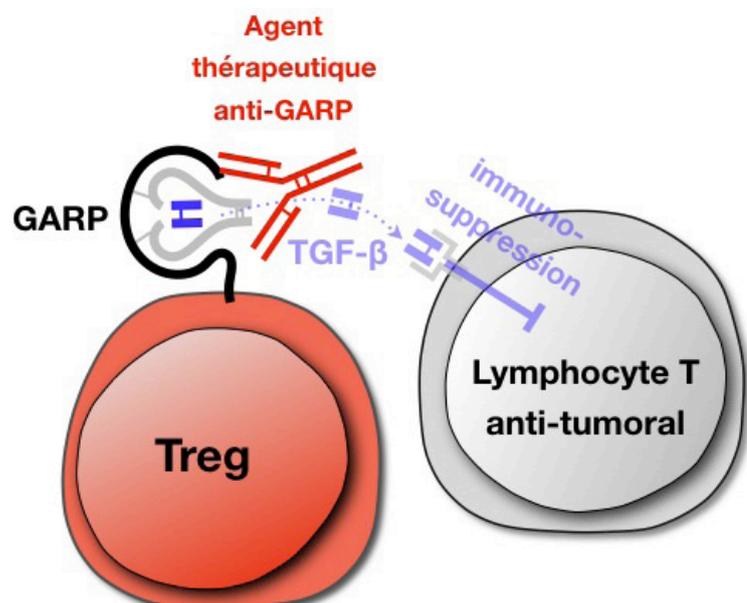
On sait que des cellules du système immunitaire appelées « lymphocytes T » peuvent reconnaître les cellules cancéreuses et les détruire. Mais une résistance au système immunitaire finit par s'installer chez les patients souffrant de cancer suite à l'établissement d'un environnement immuno-suppresseur à l'intérieur des tumeurs. Cette immuno-suppression

paralyse les lymphocytes T dirigés contre les cellules tumorales et le cancer se remet à progresser. Sophie Lucas et Pierre Coulie étudient les mécanismes immuno-suppresseurs qui inhibent les lymphocytes T anti-tumoraux. Ils s'intéressent plus particulièrement aux « lymphocytes T régulateurs », aussi appelés Tregs, des cellules dont la mission naturelle est de restreindre l'activité du système immunitaire. Chez les personnes en bonne santé, les Tregs agissent comme des modérateurs pour limiter une activité immunitaire excessive qui pourrait causer des maladies auto-immunitaires, comme le diabète ou la sclérose en plaques. Mais chez les malades atteints d'un cancer, les Tregs fonctionnent de manière exagérée : ils s'accumulent dans les tumeurs et libèrent un message, le TGFbeta, qui paralyse les lymphocytes T anti-tumoraux supposés détruire les cellules cancéreuses. Le groupe de Sophie Lucas a découvert que les Tregs libèrent le TGFbeta grâce à une protéine appelée GARP, située à la surface des Tregs. Ils ont également développé un agent thérapeutique qui bloque GARP, empêche les Tregs de produire le message TGFbeta et ainsi les empêche de restreindre l'activité des lymphocytes T dirigés contre les

cellules cancéreuses.

**La collaboration avec Argenx et AbbVie**

En 2013, une collaboration a débuté entre les équipes de l'Institut de Duve et ARGENX, afin de développer une forme de l'agent thérapeutique anti-GARP qui puisse être utilisée chez des patients atteints de cancer. En avril dernier, en signant un accord avec la société pharmaceutique AbbVie, ARGENX a franchi un pas de plus pour permettre le développement de cet agent thérapeutique pour une future utilisation en clinique. Les deux sociétés ont pris l'engagement d'investir ensemble dans le développement et l'éventuelle commercialisation de l'agent thérapeutique anti-GARP. Cette collaboration est au cœur des valeurs de l'Institut de Duve, énoncées par le Professeur de Duve il y a 41 ans : « Faire de la recherche fondamentale avec le souci d'application médicale. » Ici les découvertes des Professeurs Coulie et Lucas et leur collaboration avec ARGENX et AbbVie vont peut-être déboucher sur une approche thérapeutique innovante contre le cancer.



## «MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»

Le **Fonds Jacques Goor** est une œuvre que les différents Lions Clubs du District 112 D soutiennent. Lors de leur dernière Convention qui s'est tenue à Liège, nous avons reçu un magnifique chèque d'une valeur de 25.000 €. Nous leur sommes extrêmement reconnaissants de leur fidélité et des nombreuses initiatives qu'ils organisent pour soutenir l'Institut de Duve.

Grand succès pour la **soirée des Amis de l'Institut de Duve** qui s'est déroulée le **24 mai** avec plus de 100 personnes présentes. Après les exposés des Professeurs Guido Bommer et Mark Rider dans l'auditoire de Visscher, une dizaine de laboratoires ont accueilli nos invités de 14 à 99 ans, suivi d'une réception dans le hall de l'Institut.

**Award d'honneur du Télévie remporté par Stéphanie Liénart :**

Une dizaine de chercheurs travaillant actuellement à l'Institut de Duve sont financés par le Télévie, grâce à des bourses de recherche de 2 à 4 ans.

Cette année, l'opération Télévie a récolté plus de 10 millions d'euros. C'est extraordinaire. Le record de l'an dernier est donc une fois de plus dépassé.

L'Institut de Duve, reconnu pour l'excellence de sa recherche fondamentale, bénéficiera sans aucun doute d'une partie de ces dons sous la forme de bourses qui serviront, comme chaque année, à financer de nouveaux chercheurs.

Lors de la soirée de clôture du Télévie sur le plateau de RTL-TVI, c'est une chercheuse de l'Institut de Duve qui a remporté l' « Award d'honneur du Télévie » ! Stéphanie Liénart, qui travaille dans le groupe du Professeur Sophie Lucas, a obtenu cette récompense pour ses travaux dans le domaine de l'immunothérapie du cancer.

« Nous essayons de mettre au point des outils qui augmenteraient l'efficacité du système immunitaire pour faire en sorte qu'il lutte plus efficacement contre les tumeurs », explique Stéphanie Liénart.

**Save the date ! :****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  
Pierre COULIE  
Yolande de CRAYENCOUR  
Isabelle de DUVE  
Olivier de DUVE  
Olivia de SCHORLEMER  
Vincianne DELVIGNE  
Sophie LAMMERANT  
Jean-Marc LEGRAND  
Irène MATHIEU  
Juliette SIAENS  
Marie SPEECKAERT  
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 : BBRUBEBBKBC : BE73 7310 2283 2660  
BIC : KREDBEBB