



EDITO

DECEMBRE 2018

Une magnifique Saint-Nicolas et quelques autres bonnes nouvelles

Ce 6 décembre, lors d'une cérémonie organisée par la Fondation Roi Baudouin, **Miikka Vikkula recevait des mains de la Princesse Astrid le Prix Generet**, un crédit de recherche de 500 000 € destiné à soutenir des recherches sur des maladies rares. Comme vous le savez, Miikka est arrivé il y a un peu plus de vingt ans à l'Institut pour y développer, en collaboration avec Laurence Boon, des recherches sur les malformations vasculaires. Les travaux de cette équipe ont été couronnés de succès : plusieurs de ces maladies sont maintenant beaucoup mieux comprises et, grâce à ces progrès fondamentaux, un traitement efficace peut désormais être proposé aux patients souffrant de certaines de ces affections. Mais il y a encore du chemin à faire. Plusieurs autres types de malformation vasculaire restent encore mystérieux. Gageons qu'avec le crédit généreux que l'équipe de Miikka vient de recevoir, d'autres succès scientifiques se profilent à l'horizon. Et merci à feu madame Generet d'avoir ainsi généreusement décidé de consacrer sa fortune à la recherche sur les maladies rares.

Le jour où Mikka recevait ce prix, nous apprenions que les **magnifiques travaux de Stefan Constantinescu** et de son équipe sur le mécanisme par lequel des mutations de la calréticuline entraînent certains cancers du sang avaient été sélectionnés pour être présentés oralement à la réunion de l'American Society of Hematology (20 000 participants) qui s'est déroulée début décembre à San Diego. Cet honneur a été réservé à une dizaine d'équipes sur plus de 600. C'était certainement un grand jour pour Thomas Balligand, doctorant de l'équipe de Stefan, qui a fait cette présentation.

Et nous apprenions également début décembre qu'une dizaine d'équipes de l'Institut recevraient, pendant les quatre prochaines années, un **généreux financement de la Fondation contre le Cancer**, pour un montant total de plus de 3 millions d'euros.

Une nouvelle année vient de passer ! Merci à tous pour votre soutien indéfectible ! Nous vous souhaitons un Joyeux Noël et nos meilleurs vœux pour la nouvelle année.

Een fantastische Sinterklaas

Begin december was er driemaal goed nieuws voor het Instituut. Miikka Vikkula ontving de Prijs Generet, een onderzoeksbeurs van 500 000 €, voor zijn onderzoek naar vasculaire malformaties. Dankzij het werk van zijn team, in samenwerking met Laurence Boon, worden veel van deze ziekten nu beter begrepen en kan voor sommige van deze aandoeningen nu een effectieve behandeling worden aangeboden.

Eveneens begin december had Thomas Balligand, promovendus in het team van Stefan Constantinescu, de eer een presentatie te mogen geven tijdens een bijeenkomst van de Amerikaanse Society of Hematology (20 000 deelnemers) in San Diego, over het mechanisme waarmee calreticulinemutaties bepaalde bloedkankers veroorzaken. Ook hoorden we dat een dozijn teams van het Instituut de volgende vier jaar een genereuze financiering van de Stichting tegen Kanker zal ontvangen voor een totaalbedrag van meer dan 3 miljoen euro.

2018 is bijna voorbij! Bedankt allemaal voor uw niet-aflatende steun! Wij wensen u prettige kerstdagen en de beste wensen voor het nieuwe jaar.

Emile Van Schaftingen
Directeur





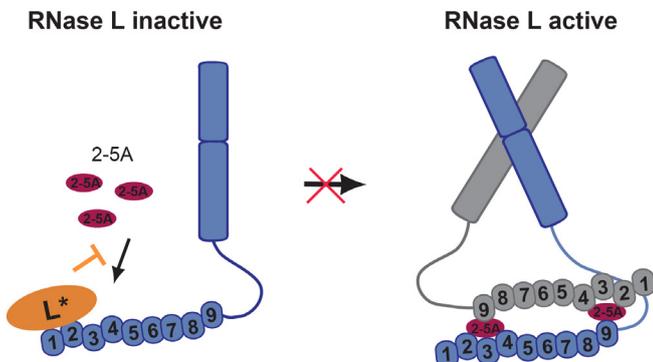
À L'INSTITUT DE DUVE

De nombreux virus, comme le virus de la grippe ou les norovirus responsables de gastroentérites, causent des infections aiguës. Ils peuvent rapidement être neutralisés par la réponse immunitaire.

Il existe néanmoins des virus capables de nous infecter à plus long terme. Nous sommes, par exemple, tous porteurs de plusieurs virus de la famille des virus herpès, qui nous ont infectés durant l'enfance ou l'adolescence. Ces virus se maintiennent dans notre corps à l'état de « virus latents », inactifs, mais qui peuvent se réactiver occasionnellement. Ainsi, le virus de la varicelle, membre de la famille des herpès, se maintient durant la vie entière dans quelques neurones et peut, lorsqu'il se réactive, provoquer une ré-infection locale en causant un « zona ». Enfin, certains virus peuvent causer des « infections persistantes », c'est-à-dire qu'ils sont capables de poursuivre l'infection de nos cellules malgré la réponse immunitaire qui est dirigée contre eux. C'est typiquement le cas du virus de l'hépatite C ou du virus du SIDA, qui sont des modèles du genre. D'autres virus, comme le virus Chikungunya, peuvent persister de manière occasionnelle. Ce dernier virus peut se maintenir dans les articulations en y causant des douleurs chroniques.

Echappement aux défenses immunitaires

Les virus latents et persistants ont développé mille et une stratégies pour échapper à la réponse immunitaire et interférer avec les défenses de nos cellules. Ils ont co-évolué avec leur hôte pour en exploiter au mieux les ressources. Ainsi, étudier comment un virus échappe au système immunitaire et comment un virus détourne le fonctionnement d'une cellule est un bon moyen de comprendre le fonctionnement de notre système immunitaire et de nos cellules en général.



La protéine L* du virus entre en compétition avec les molécules (2-5A) cellulaires qui devraient activer la RNase L.

Découvertes récentes

Dans le laboratoire du groupe de virologie moléculaire (Professeur Thomas Michiels), deux mécanismes nouveaux ont récemment été mis en évidence par l'étude du virus de Theiler.

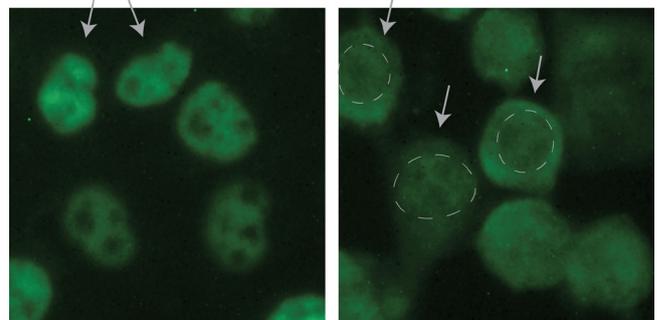
Ces mécanismes mettent en jeu deux protéines produites par le virus de Theiler, qui sont destinées à interférer avec le système immunitaire et le fonctionnement des cellules de l'hôte : ces protéines sont nommées L* (lire : L « star ») et L.

L* : Frédéric Sorgeloos et Melissa Drappier ont montré, dans leurs travaux de thèse de doctorat, que la protéine L* peut bloquer l'action d'une enzyme de la cellule dont le rôle est de détruire l'ARN viral lorsque la cellule est infectée. La protéine L* se fixe sur cette enzyme appelée « RNase L » exactement à l'endroit où de petites molécules produites par nos cellules en réponse au stress devraient se lier pour activer cette enzyme. La protéine L* du virus bloque ainsi l'une des branches de la réponse au stress des cellules. Cette étude a récemment fait l'objet d'une publication dans une revue renommée (Drappier et coll., PLoS Pathogens, 2018;14:e1006989).

L : La protéine L produite par le virus de Theiler peut perturber la réponse immunitaire innée ainsi que le trafic des constituants au sein de nos cellules. Cette protéine agit en détournant le fonctionnement d'une famille d'enzymes. En combinaison avec des études publiées par plusieurs groupes de recherche américains, les données obtenues récemment dans le groupe du Pr Michiels montrent que plusieurs virus et bactéries, dont le bacille de la peste, utilisent une stratégie commune pour contrecarrer les défenses de nos cellules.

La protéine cellulaire PTB (en vert) est cantonnée dans le noyau des cellules

La protéine cellulaire PTB sort du noyau (tirets gris) et diffuse dans le cytoplasme



Cellule non-infectée

Cellule infectée

Dans une cellule infectée par le virus, la protéine L entraîne la diffusion de protéines cellulaires qui sont normalement cantonnées dans le noyau de la cellule (photo de gauche), dans l'ensemble de la cellule (photo de droite).

LE VIRUS DE THEILER : POURQUOI ETUDIER UN TEL VIRUS ?

Le virus de Theiler est un virus qui infecte les souris. Il est capable de persister dans leur système nerveux en échappant à la réponse immunitaire. Il existe plusieurs raisons d'étudier ce type de virus :

- En étudiant comment ce virus peut causer une infection persistante, on analyse les mécanismes par lesquels notre réponse immunitaire peut être tenue en échec par le virus.
- Le système nerveux est un tissu particulièrement complexe et l'étude de l'interaction entre un virus et son

hôte naturel (la souris) permet d'étudier les spécificités de la réponse immunitaire dans le contexte tout particulier du système nerveux.

- La persistance du virus dans le système nerveux s'accompagne de lésions qui ressemblent, par certains aspects, aux lésions rencontrées dans la sclérose en plaques humaine. Paradoxalement, c'est la réponse immunitaire, d'abord dirigée contre le virus, qui se retourne contre le « soi » et cause la plupart des dommages dans le système nerveux.

Quelles perspectives pour ces nouvelles données ?

- La possibilité d'inhiber l'activité de la RNase L par des molécules qui agiraient de manière analogue à la protéine L* pourraient s'avérer utile dans le cas de pathologies particulières appelées interféronopathies, dans lesquelles la réponse immunitaire anti-virale est constamment activée.
- De manière anecdotique, l'étude de la protéine L* a déjà permis de montrer qu'un virus suspecté d'être la cause d'encéphalites humaines (virus de l'encéphalite de Vilyuisk), n'était autre qu'un virus originaire de la souris, vraisemblablement pas responsable des maux qu'on lui attribuait.
- Concernant l'identification d'enzymes cellulaires qui sont la cible de plusieurs agents pathogènes, on peut envisager de développer des molécules qui empêcheraient les pathogènes de prendre le contrôle de ces enzymes. Les pathogènes seraient un peu les arroseurs arrosés, avec leurs armes qui offrent une opportunité de les retourner contre eux. Cette étude en cours offre également de nouvelles pistes dans la compréhension de la biologie de nos cellules.



de gauche à droite, au 1er rang : B. Lizcano Perret, T. Michiels, A. Bah, S. Okbi; au 2e rang : F. Wavreil, M. Drappier, L. Catteau, S. Messe, T. Cesaro

VIRALE INFECTIES

Sommige virussen kunnen «aanhoudende infecties» veroorzaken. Deze virussen hebben strategieën ontwikkeld om aan de immuunrespons te ontsnappen en de afweer van onze cellen te verstoren. Het bestuderen van deze virussen is een goede manier om het functioneren van ons immuunsysteem en van onze cellen in het algemeen te begrijpen.

De moleculaire virologie groep van professor Thomas Michiels bestudeert het Theiler-virus, een virus dat muizen infecteert en kan voortbestaan in hun zenuwstelsel. Onlangs heeft de groep twee nieuwe mechanismen geïdentificeerd waarmee het Theiler-virus zijn gastheer beïnvloedt. Ze ontdekten dat het L*-eiwit, geproduceerd door het virus, de activatie blokkeert van een enzym dat belangrijk is voor de reactie van een cel op stress. In een tweede werk beschreven ze hoe het L-eiwit, eveneens geproduceerd door het Theiler-virus, de aangeboren immuunrespons en het verkeer van bestanddelen in de cel verstoort, door het functioneren van een familie van enzymen om te leiden.

door Francisca Voermans

Professeur Thomas Michiels
VIRO Unit, Institut de Duve
& Université catholique de Louvain
E-mail: Thomas.Michiels@uclouvain.be
Téléphone : 02/764.74.29



NEWS & EVENTS

EVENEMENT

Cette année le thème de la **soirée de gala « Virus et bactéries »** a mis en exergue l'importance de la recherche dans le domaine des nouveaux antibiotiques. Au nom de l'Institut de Duve et des 270 chercheurs qui y travaillent, un IMMENSE MERCI pour votre participation à cette soirée qui a rapporté 300 000 € net.

Le mécénat représente 10 % de notre budget annuel et est indispensable pour continuer à recruter de jeunes talents mais aussi à financer des projets de recherche innovateurs.



Protection de vos données

L'Institut de Duve s'engage pour la protection de vos données. Vous trouverez notre politique de la vie privée sur notre site web. Une version papier est également disponible sur simple demande envoyée aux adresses ci-dessous. Si vous ne souhaitez plus recevoir notre newsletter, contactez-nous à ces mêmes adresses. En vous remerciant pour votre fidélité, nous espérons que vous continuerez à suivre et à soutenir nos activités.

Bescherming van uw gegevens

Het de Duve Instituut zet zich in voor de bescherming van uw gegevens. U kunt ons privacybeleid vinden op onze website. Een papieren versie is ook beschikbaar op aanvraag via de adressen hieronder. Indien u deze nieuwsbrief niet meer wilt ontvangen, kunt u een bericht sturen naar dezelfde adressen. Wij danken u voor uw vertrouwen en hopen dat u ons blijft volgen en ondersteunen.

PRIX ET DISTINCTION



Miikka Vikkula reçoit le **prix Generet** des mains de S.A.R. la Princesse Astrid, en présence de Mme Maggie De Block, Ministre des Affaires sociales et de la Santé. Plus de détails en page 1.

TOMBOLA

Félicitations à Mr Ludo Schellens, heureux gagnant de la Mini One Cabriolet. Merci encore à tous les participants et à Ginion Group pour ce lot exceptionnel.

Felicities aan dhr. Ludo Schellens, de gelukkige winnaar van de Mini One Cabriolet. Nogmaals dank aan alle deelnemers en Ginion Group voor dit uitzonderlijke lot.

Steering Committee

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
Axelle PEERS
Juliette SIAENS
Georges VAN DEN BERGHE
Emile VAN SCHAFTINGEN

Conseil d'Administration

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

SOUTENEZ-NOUS GRÂCE À VOS DONS...

Déductibilité fiscale à partir de 40€

N° de compte :

ING : BE59 3100 5800 0026

BIC : BBRUBEBB

KBC : BE73 7310 2283 2660

BIC : KREDBEBB

BNP PARIBAS FORTIS : BE31 2100 1553 0055

BIC : GEBABEBB

de Duve Institute Association internationale sans but lucratif – AISBL



Editeur responsable : Isabelle de Duve