

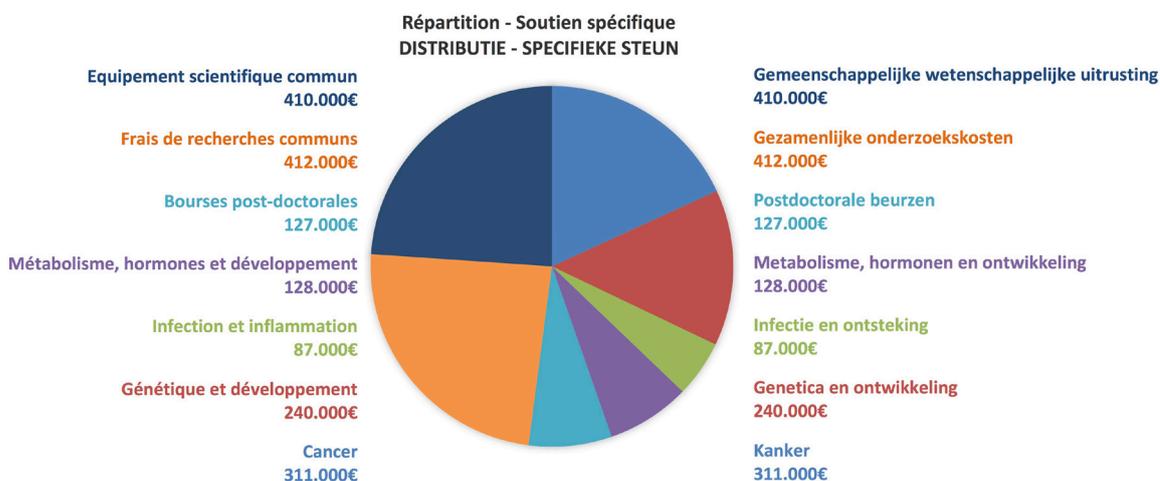


EDITO

MARS 2019

Voici la répartition au sein de l'Institut des dons faits en 2018 ! MERCI à tous nos mécènes pour votre soutien qui nous permet de mettre en pratique notre devise « Mieux comprendre pour mieux guérir ».

Hier ziet u de verdeling binnen het Instituut van giften gedaan in 2018! BEDANKT aan al onze schenkers voor uw steun die ons in staat stelt om ons motto in praktijk te brengen «Beter begrijpen om beter te genezen».



Soutien spécifique : soutien financier apporté aux différents groupes de recherche individuellement. Les différentes équipes sont regroupées par thématique.

Specifieke ondersteuning: financiële steun aan de verschillende onderzoeksgroepen afzonderlijk. De verschillende teams zijn gegroepeerd per thema.

Bourses post-doctorales : bourses attribuées à des jeunes chercheurs diplômés d'un doctorat et désirant se perfectionner à l'Institut de Duve, par un séjour de 1-3 ans.

Postdoctorale beurzen: beurzen toegekend aan jonge onderzoekers in het bezit van een doctoraat en die zich verder willen bekwamen in het de Duve Instituut, voor een verblijf van 1-3 jaar.

Frais de recherches communs : les différents groupes de recherche sont aidés par une équipe commune réalisant toutes sortes de travaux indispensables pour la réalisation des recherches.

Gemeenschappelijke onderzoekskosten: de verschillende onderzoeksgroepen worden bijgestaan door een gezamenlijk team dat allerlei onmisbare werkzaamheden uitvoert voor de realisatie van onderzoek.

Équipement commun : il s'agit de très gros équipement scientifique utilisé par la plupart des groupes de l'Institut.

Gemeenschappelijke apparatuur: zeer grote wetenschappelijke apparatuur die door de meeste groepen van het Instituut wordt gebruikt.

Emile Van Schaftingen
Directeur





À L'INSTITUT DE DUVE

Le laboratoire du Professeur Stefan Constantinescu a récemment fait deux découvertes intéressantes dans les mécanismes pathogéniques des néoplasmes myéloprolifératifs. Celles-ci pourraient déboucher sur de nouveaux traitements dans les cancers du sang.

LES NÉOPLASMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Les néoplasmes myéloprolifératifs (MPNs) sont un groupe de cancers du sang dans lesquels la production de cellules sanguines à partir de la moelle osseuse est excessive. Cela engendre des maladies chroniques qui peuvent entraîner divers problèmes médicaux, tels qu'une vision floue ou une thrombose. Un faible pourcentage des patients développent une leucémie myéloïde aiguë, un cancer à évolution rapide et mortelle. Les MPNs résultent d'une mutation dans l'ADN d'une seule cellule souche du sang, qui prolifère ensuite et foisonne.

JAK2

Grâce au travail de l'équipe du Pr Stefan Constantinescu et à d'autres laboratoires dans le monde, nous avons beaucoup appris sur les mutations de l'ADN qui causent les MPNs. En 2005, une découverte capitale a démontré que de nombreux patients présentaient une mutation spécifique dans un gène codant pour une enzyme appelée JAK2. JAK2 est une molécule importante dans la transmission des signaux dans les cellules progénitrices qui se différencient dans des cellules matures du sang. Chez les patients MPN porteurs de la mutation, JAK2 est toujours actif, ce qui entraîne une surproduction de cellules sanguines. Cette découverte a conduit à la mise au point d'un médicament inhibiteur de JAK2 qui est maintenant utilisé pour soigner diverses maladies.

Après la découverte de la mutation JAK2, on a décelé davantage de causes génétiques dans les MPNs. Le laboratoire du Pr Constantinescu a trouvé une mutation du récepteur de la thrombopoïétine, qui régule la formation des plaquettes. À cause de cette mutation, le récepteur signale de façon continue, ce qui entraîne une production excessive de plaquettes. Ce récepteur erroné est responsable d'environ 5% des MPNs.

La calréticuline

Actuellement, le laboratoire se concentre sur une protéine appelée calréticuline. Il y a quelques années, un autre laboratoire a découvert qu'une mutation du gène codant pour la calréticuline était à l'origine du dernier groupe inexplicé de MPNs. L'équipe du Pr Constantinescu a récemment fait des découvertes sur la manière dont ces mutations conduisent à un dysfonctionnement de la production de sang. Ces découvertes décisives donnent des pistes pour de nouveaux traitements de ces maladies.

La calréticuline se trouve dans une structure cellulaire appelée réticulum endoplasmique, le compartiment d'une cellule qui facilite la synthèse des protéines. La molécule sert de molécule chaperon, ce qui signifie qu'elle aide les autres protéines à se replier dans la forme adéquate. Normalement, elle ne quitte pas le réticulum endoplasmique. L'équipe du Pr Constantinescu a toutefois découvert que la calréticuline mutée pouvait sortir du réticulum endoplasmique et se déplacer à la surface de la cellule, où elle activait ensuite le récepteur de la thrombopoïétine. Ce récepteur activé déclenche la voie de signalisation dans la cellule qui déclenche la production de plaquettes. La mutation génétique modifie donc non seulement la mobilité de la calréticuline, mais également son fonctionnement.

Les caractéristiques remarquables de ce «chaperon délinquant» ont donné l'idée à l'équipe de l'utiliser dans une nouvelle approche thérapeutique pour la Thrombocytopénie amégacaryocytaire congénitale (« CAMT » pour *Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia*), une maladie du sang, rare mais grave, dans laquelle le récepteur de la thrombopoïétine ne fonctionne pas. Ceci est dû à une mutation génétique qui modifie le récepteur de telle sorte qu'il est bloqué dans la cellule et ne peut pas se déplacer à sa surface, où il devrait normalement se trouver pour fonctionner comme récepteur. Les enfants nés avec cette maladie ne peuvent pas renouveler les cellules sanguines et ont besoin d'une greffe de moelle osseuse pour survivre.

L'équipe du Pr Constantinescu a mis les cellules CAMT avec le récepteur non fonctionnel en contact avec la calréticuline mutée. Ils ont montré que la calréticuline est en effet capable d'activer le récepteur. Dans les cellules en culture comme chez les souris, ils ont observé la production de sang après l'administration de la calréticuline. C'est un résultat prometteur, car l'interaction se situe à la surface de la cellule et est donc accessible aux médicaments.

La calréticuline mutée a révélé encore plus de surprises. En collaboration avec des laboratoires d'Autriche, du Japon, d'Italie et de France, le laboratoire du Pr Constantinescu a étudié des échantillons de 113 patients atteints de MPN avec la calréticuline mutée. Ils ont découvert que la protéine pouvait être sécrétée dans le plasma sanguin, lui permettant de voyager plus loin. Lorsqu'elle entre en contact avec une autre cellule mutée, elle active le récepteur de cette cellule. Elle active uniquement une cellule exactement identique (une cellule clone), ce qui explique pourquoi la maladie reste clonale.

L'application médicale

Il s'agit d'un exemple biologique remarquable d'une mutation génétique qui fait qu'une molécule chaperon agit comme une hormone, ou comme le dit le Pr. Constantinescu, entraîne quelqu'un qui reste toujours à la maison à voyager. Cette découverte laisse également entrevoir un nouveau traitement pour ce type de MPN, car un médicament capable de retirer la calréticuline mutée du plasma sanguin pourrait empêcher la progression de la maladie.



De gauche à droite : L. Genet, T. Balligand, L. Varghese, J.-F. Defour, C. Mouton, F. Perrin, Pr S. Constantinescu, E. Leroy, I. Chachoua, G. Vertenoel, X. Cahu, A. Roy et C. Pecquet

MYELOPROLIFÉRATIEVE NEOPLASMEN

Myeloproliferatieve neoplasmen (MPN's) zijn een groep bloedkankers waarbij er een overmatige productie van bloedcellen uit het beenmerg plaatsvindt. MPN's zijn het gevolg van een mutatie in het DNA van één enkele bloedstamcel, die zich vervolgens vermenigvuldigt en talrijk wordt. Het laboratorium van Prof. Stefan Constantinescu bestudeert wat er precies mis gaat in deze bloedcellen.

Het laboratorium richt zich momenteel met name op een eiwit genaamd calreticulin. Een deel van de MPNs wordt veroorzaakt door disfunctioneel calreticulin als gevolg van een genetische mutatie. Het eiwit bevindt zich normaal gesproken in een celstructuur, endoplasmatisch reticulum genoemd. Het team van professor Constantinescu heeft echter ontdekt dat het gemuteerde calreticulin het endoplasmatisch reticulum kan verlaten en naar het celoppervlak kan gaan. Daar activeert het de zogeheten thrombopoietine receptor, die de signaleringsroute voor bloedproductie in gang zet.

Deze opmerkelijke eigenschap van het gemuteerde calreticulin bracht het team op een idee voor een nieuwe therapie voor CAMT (voor *Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia*), een zeer ernstige, zeldzame bloedziekte. CAMT patiënten produceren geen bloed omdat de thrombopoietine receptor niet werkt. Eerste experimenten wijzen erop dat het gemuteerde calreticulin inderdaad de bloedproductie door CAMT-cellen op gang brengt.

Het lab ontdekte recentelijk dat het gemuteerde calreticulin niet alleen naar het oppervlak van de cel gaat, maar ook uitgescheiden wordt naar het bloedplasma. Zo kan het in contact komen met andere gemuteerde cellen en de receptor hiervan activeren. Op deze manier kan de ziekte zich uitbreiden. Bijzonder is dat het calreticulin alleen exact identieke cellen activeert, wat verklaart dat de ziekte clonaal blijft.

De ontdekkingen bieden hoop voor nieuwe therapieën, omdat zowel het bloedplasma als het celoppervlak goed toegankelijk zijn voor medicatie.

vertaling door Francisca Voermans

Professeur Stefan Constantinescu
SIGN Unit, Institut de Duve
Université catholique de Louvain
E-mail: Stefan.Constantinescu@uclouvain.be
Téléphone : 02/764.75.40



NEWS & EVENTS

EVENTS SAVE THE DATES

Réunion des Amis de l'Institut de Duve

le jeudi 9 mai 2019
de 18 h 00
à 20 h 30

La prochaine **réunion des Amis de l'Institut** se déroulera le **jeudi 9 mai 2019, dès 18h00.**

Au programme :

- Exposés
- Visite de laboratoires et verre de l'amitié

Save the date

Gala Evening on Thursday October 10, 2019

to benefit the
de Duve Institute

Hôtel de la Poste (Tour & Taxis), Brussels

Notre **soirée de gala annuelle** se tiendra le **jeudi 10 octobre 2019. Nous comptons sur votre présence !**

NEWS

L'équipe du Pr **Sophie Lucas**, conjointement avec l'Université de Gand et la société Argenx, a publié dans la prestigieuse revue Science la structure 3D d'un assemblage de protéines important pour la régulation des réponses immunitaires. Ils ont également découvert comment un anticorps peut bloquer ce complexe. Un tel anticorps pourrait servir à stimuler l'immunité contre les cellules tumorales chez les patients cancéreux.

The group of Pr **Jean-Paul Coutelier** leads a 5-year project to analyse causes of malaria in Rwanda and to propose new approaches to the Rwandan health authorities. The project is a collaboration between the University of Rwanda, the Rwandan Biomedical center, UCLouvain, Haute Ecole de Vinci and ULB. It is funded by ARES-CCD.

Neuf laboratoires à travers l'Europe étudieront ensemble les mécanismes des anomalies vasculaires afin d'établir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces maladies. Le groupe du Pr **Miikka Vikkula** coordonne ce projet V.A. Cure, qui est financé par l'UE.

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 de NIEUWBURGH
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



Editeurs responsables :
Isabelle de Duve & Francisca Voermans