

*Réunion du DEC
Le 22 juin dernier*



Le 22 juin dernier, les Amis de l'Institut de Duve se sont retrouvés lors de leur réunion annuelle.

Le Baron Martin a tout d'abord remercié les mécènes pour leur fidélité, leur générosité et leur confiance en la recherche fondamentale que les équipes de chercheurs pratiquent à l'Institut.

Grâce au mécénat, le total des dons a atteint en 2008 758.000€ et le produit du patrimoine 1.100.000€ représentant respectivement 4% et 6% des revenus de l'Institut qui s'élèvent à environ 20.000.000€.

Le solde d'exploitation est en bonus d'environ 400.000€. L'Institut a également été bénéficiaire l'an dernier de legs très généreux, ce qui a fortement contribué à ce bonus.

Malheureusement les prévisions pour l'année 2009 sont moins positives en raison de la crise économique et financière.

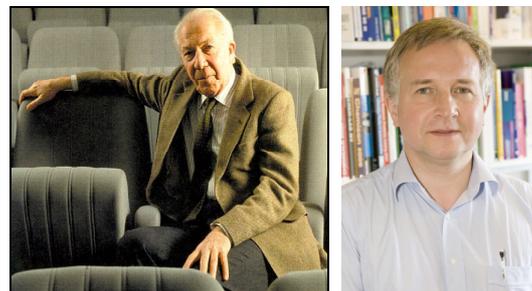
Le Baron Bertrand, le nouveau Président du DEC a ensuite dit quelques mots d'introduction sur sa nouvelle tâche. Il veut s'engager pour la cause de la recherche fondamentale en Belgique et en particulier pour notre Institut qui en est un des leaders dans le domaine biomédical.

Ensuite, Pierre Coulie a résumé l'état des recherches dans le domaine de la vaccination thérapeutique anticancéreuse utilisant les antigènes tumoraux découverts dans l'Institut de Duve par le groupe de Thierry Boon.

Les résultats cliniques sont encourageants même si beaucoup de progrès restent à faire.

De grosses études de vaccination sont encore en cours, conduites par GlaxoSmithKline Biologicals à partir de Rixensart.

De leur côté, les chercheurs de l'Institut ont montré par quel mécanisme immunologique ces vaccins fonctionnaient, faisant intervenir le réveil d'un système immunitaire qui semble engourdi aussein des tumeurs. Plusieurs groupes, dont ceux de Benoît Van den Eynde et de Pierre van der Bruggen, ont trouvé des raisons de



cet engourdissement, ainsi que des moyens médicamenteux de provoquer un réveil. L'addition de tels médicaments à des vaccins est en cours d'exploration chez l'animal et des projets sont à l'étude pour des essais chez l'homme.

L'après midi s'est clôturé par un drink où les mécènes et les chercheurs ont pu échanger leurs intérêts réciproques en toute décontraction.

Yolande de Selliers,
Directeur des Relations Extérieures

**Le nouveau livre testament de
Christian de Duve**

Christian de Duve, 92 ans, publie un nouveau livre qui est un appel solennel à un vrai sursaut pour sauver, tant qu'il en est encore temps, l'humanité et le monde vivant.

« Génétique du péché originel, le poids du passé sur l'avenir de la vie », chez Odile Jacob.

Dans ce numéro :

**Altérations épigénétiques dans les tumeurs
par Annabelle Decottignies et de Charles
De Smet**

**Le gala au Palais des Académies le 20
octobre – conférence de Yves COPPENS**

Quelques Prix scientifiques récents

Altérations épigénétiques dans les tumeurs

Annabelle Decottignies et Charles De Smet



De gauche à droite : Gaëlle Tilman, Florence Fontaine, Sandrine Lenglez, Charles De Smet, Amandine Van Beneden, Annabelle Decottignies, Juliette Polselli, Grégory Parvizi, Natacha Jordens, Marina Mattiussi

Des cellules, des gènes

La structure et le fonctionnement du corps humain reposent sur un assemblage complexe de cellules, dont on estime le nombre à quelques milliers de milliards. Toutes les cellules ne sont pas identiques. On compte en effet plus de 200 types cellulaires différents, exerçant des fonctions spécifiques dans les organes qui leur sont propres.

Ce sont les gènes qui dictent à chaque cellule les fonctions qu'elle doit assurer. Les gènes correspondent à des segments d'ADN, rassemblés sur les chromosomes à l'intérieur du noyau de la cellule. Chez l'homme, on compte au moins 30 000 gènes. Chacun d'eux commande la synthèse d'une protéine particulière, qui détermine par exemple la structure de la cellule, son taux de prolifération, son adhésion aux cellules voisines, ou sa capacité à répondre à des signaux extérieurs.

Toutes les cellules, depuis l'œuf fécondé jusqu'aux cellules différenciées de l'adulte, renferment la totalité des gènes.

Cette conservation est assurée par un processus de réplication de l'ADN, qui recopie l'intégralité du matériel génétique au cours de chaque division cellulaire.

Mais si toutes les cellules comportent les mêmes gènes, comment parviennent-elles à exercer des fonctions différentes ?

Le secret réside dans l'existence de programmes d'expression génique spécifiques. C'est-à-dire que si tous les gènes sont présents, seuls certains d'entre eux

sont utilisés ("exprimés" disent les biologistes). Ainsi, les gènes qui sont exprimés dans les cellules du foie, par exemple, diffèrent de ceux qui sont exprimés dans les cellules de la peau.

Contrôle de l'expression génique

Le maintien des programmes d'expression génique est essentiel pour assurer le fonctionnement durable de l'ensemble des cellules qui composent l'organisme.

À défaut, les cellules risquent de dévier progressivement du rôle qui leur avait été initialement attribué, dérive dangereuse car elle peut conduire au développement de cellules cancéreuses.

Les facteurs de transcription constituent un premier système de contrôle de l'expression génique. Il s'agit de protéines capables de reconnaître des régions spécifiques de l'ADN (on en compte environ 2500 chez l'homme), de s'y fixer, et dès lors de permettre l'activation des gènes avoisinants.

Toutefois, devant la complexité extraordinaire du matériel génétique, les facteurs de transcription ne suffisent pas à eux seuls à garantir que les programmes d'expression soient fidèlement maintenus.

Il y a 25 ans environ, les biologistes ont découvert que les cellules disposent d'un autre niveau de régulation et de contrôle de l'expression des gènes. Ce niveau est appelé **épigénétique**, car il implique des structures qui sont autour (*epi*) des gènes, mais qui ne modifient pas la composition fondamentale de l'ADN.

Un des mécanismes de régulation épigénétique fait intervenir des petits groupements chimiques, des méthyles, qui sont ajoutés dans certaines régions de l'ADN et le marquent.

Ces méthylations sur l'ADN empêchent la fixation des facteurs de transcription et rendent les gènes inactifs. (*Figure 1*) La répartition de la méthylation sur l'ADN est fidèlement transmise au cours des divisions cellulaires et contribue de cette façon à stabiliser les programmes d'expression génique dans les différents types de cellules.

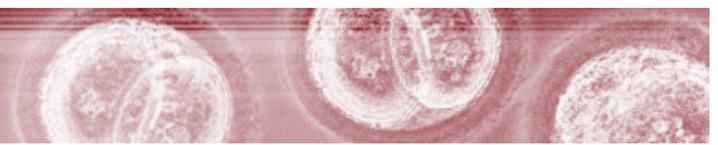
Dérèglements épigénétiques dans les tumeurs

Dans les tumeurs, les marques épigénétiques sont profondément altérées.

On observe des gains de méthylation dans certaines régions de l'ADN et des pertes dans d'autres, dont on peut supposer qu'elles contribuent de façon importante au développement tumoral.

Cependant, la cause de ces dérèglements épigénétiques dans les tumeurs est encore inconnue.

Il y a une dizaine d'années, l'équipe de Charles De Smet a observé que les altérations de méthylation dans



les tumeurs touchent fréquemment un groupe particulier de gènes. Il s'agit de gènes qui sont normalement exprimés exclusivement dans les cellules germinales (les cellules qui produisent les ovocytes chez la femme et les spermatozoïdes chez l'homme). Dans toutes les autres cellules, ces gènes sont méthylés et inactifs.

Dans les cellules cancéreuses par contre, ils perdent souvent leur méthylation et leur expression est activée. En raison de leur profil d'expression, ces gènes ont été appelés gènes "cancer-lignée germinale" (CG).

On ne sait pas encore si l'activation des gènes CG dans les tumeurs contribue au processus de cancérisation. Ce qui est clair par contre, grâce aux travaux de l'équipe de Thierry Boon à l'Institut Ludwig de Bruxelles, hébergé dans l'Institut de Duve, c'est que l'activation de ces gènes dans les tumeurs fait apparaître des antigènes spécifiques, contre lesquels on peut espérer diriger une réaction immunitaire de rejet. Comme nos lecteurs le savent, des essais de vaccination sont en cours.

Les gènes CG offrent en tout cas un modèle unique pour essayer de comprendre les mécanismes responsables de la perte de méthylation de l'ADN dans les tumeurs.

Les travaux de l'équipe de Charles De Smet ont abouti à une vision nouvelle de ce processus (Figure 1). Ils indiquent en effet que le processus de dé-méthylation de l'ADN s'accomplit de façon transitoire au cours du développement tumoral. Cette déméthylation permet la liaison des facteurs de transcription sur l'ADN et dès lors l'activation du gène CG. Plus tard, lorsque l'activité de méthylation de l'ADN est rétablie, la fixation des facteurs de transcription empêche la re-méthylation du gène, ce qui maintient son activité.

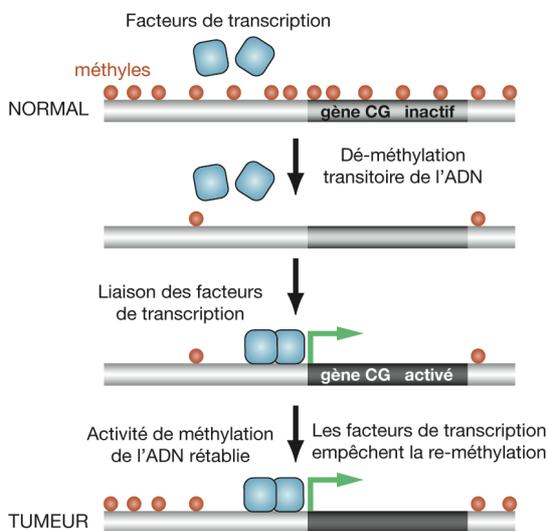


Figure 1. Modèle de déméthylation et d'activation des gènes CG dans les tumeurs

Immortalisation et dé-méthylation de l'ADN

C'est donc dans le passé de la tumeur qu'il faut chercher la cause de la perte de méthylation de l'ADN. Le développement des tumeurs est un processus en plusieurs étapes et il est probable que la phase transitoire de dé-méthylation de l'ADN s'accomplit au cours de l'une de celles-ci. Mais laquelle ?

Anabelle Decottignies étudie une étape cruciale de la formation des tumeurs qui est l'acquisition par les cellules d'un potentiel de prolifération illimité (immortalisation).

Les cellules pré-tumorales doivent en effet franchir deux barrières anti-prolifératives, la "sénescence" (M1) et la "crise" (M2), qui constituent des protections naturelles contre le développement tumoral (Figure 2). La sénescence cellulaire est le résultat d'un raccourcissement progressif des extrémités des chromosomes, les télomères, au cours des divisions cellulaires. En effet, la plupart des cellules chez l'adulte n'expriment pas la télomérase, une enzyme qui est active dans les cellules embryonnaires et y assure le maintien de la longueur des télomères. Lorsque la sénescence cellulaire est outrepassée, par exemple suite à des mutations dans le gène p53 (un phénomène fréquent dans les tumeurs), les cellules pré-tumorales s'acheminent inévitablement vers la crise cellulaire. Celle-ci résulte d'une instabilité profonde des chromosomes aux télomères trop raccourcis. Le franchissement de cette deuxième barrière ne sera possible que pour les quelques très rares cellules qui seront parvenues à activer un mécanisme permettant l'allongement de leurs télomères. Elles seront alors devenues "immortelles" (Figure 2).

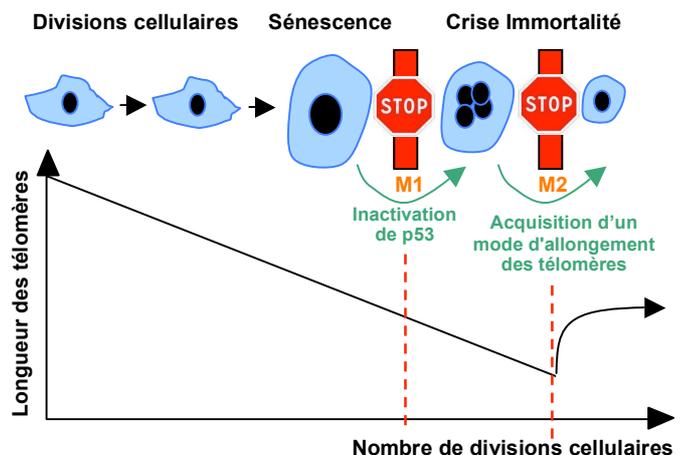


Figure 2. La sénescence et la crise : deux barrières anti-prolifératives contre le développement tumoral

Des travaux récents du groupe d'Anabelle Decottignies établissent un lien entre l'immortalisation cellulaire et la dé-méthylation de l'ADN. Ils montrent en effet que les cellules cancéreuses qui sont parvenues à activer la

téломérase pour allonger leurs télomères et franchir la deuxième barrière anti-proliférative ont un génome moins dé-méthylé que celui de cellules n'ayant pu le faire. Il semble donc qu'un franchissement plus difficile de cette barrière anti-proliférative s'accompagne d'une dé-méthylation plus profonde de l'ADN.

Pour vérifier cette hypothèse, le groupe a mis en place un système expérimental pour re-crée, au laboratoire, les différentes étapes présumées du processus de développement tumoral.

Cette approche devrait permettre de suivre, au jour le jour, l'évolution des marques épigénétiques d'une cellule humaine depuis son état normal jusqu'à sa transformation en tumeur.

L'on comprend dès lors que l'épigénétique est aujourd'hui un domaine très actif de la recherche en cancérologie.

L'objectif est de développer des agents pharmacologiques qui corrigent les défauts épigénétiques dans les tumeurs. Mais la spécificité et l'efficacité de ces traitements ne seront garanties que si l'on acquiert une connaissance approfondie des mécanismes sous-jacents.

C'est là le but des travaux de l'équipe de l'Institut de Duve.



Agenda :

Le gala du 20 octobre au Palais des Académies s'annonce au mieux. Un petit rappel pour ceux qui n'auraient pas encore répondu !

Prix scientifiques

Plusieurs prix scientifiques ont été octroyés récemment à des chercheurs de l'Institut. Ils attestent la qualité de la recherche qui s'y effectue.

Nous les félicitons très sincèrement.

Le Prix scientifique Allard-Janssen 2009 a été remis à **Pierre van der Bruggen** le 25 juin dernier pour ses recherches sur le cancer à l'Institut Ludwig et à l'Institut de Duve.

Les travaux de Pierre van der Bruggen et son équipe permettent de mieux comprendre pourquoi notre système immunitaire ne détruit pas les cellules cancéreuses et surtout comment y remédier. Le Prix Allard-Janssen d'un montant de 150 000 euros récompense des recherches scientifiques dans le domaine du cancer. Il est décerné tous les trois ans.

Laurent Knoops, dans l'unité de Jean-Christophe Renauld, recevra le 1er octobre le "Bayer Schering Pharma Hemato-Oncology Award for Life". C'est un prix de 25,000 Euros au profit du laboratoire.

Anabelle Decottignies a reçu en juillet dernier un "Cancer Researcher Award", au cours du Chromatin and Cancer meeting à Cambridge (UK). Il a été décerné par "The European Association for Cancer Research" (EACR) pour son travail avec **Charles De Smet** : "Subtelomeric DNA hypomethylation is not required for telomeric sister chromatid exchanges in ALT cells".

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