



**Réunion des Amis de l'Institut
Extraits du message du Président,
le Baron Luc Bertrand**

J'ai accepté de prendre la Présidence du DEC, le Conseil de Développement et d'Expansion de l'Institut, car celui-ci a une réputation mondiale avec un label de qualité académique reconnue par tous.

L'idée de Christian de Duve en 1974 était de créer un institut de recherche qui permette aux chercheurs de continuer leur recherche en toute liberté, mais aussi de faire avancer la médecine en parallèle avec les découvertes de la recherche fondamentale. C'est d'ailleurs pourquoi la proximité et le lien avec la faculté de médecine de l'UCL ainsi que l'hôpital universitaire est resté si important.

A peu près 10% du budget annuel de l'Institut est soutenu par des fonds d'origine privée. Ces donations donnent une liberté accrue à nos chercheurs pour se consacrer à des domaines qui ne seraient pas toujours soutenus par des fonds publics au niveau de la recherche fondamentale. Ceci donne une plus grande flexibilité de moyens et d'objectifs à l'Institut.

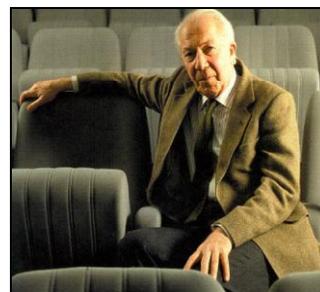
Le Comité du DEC (Steering Committee), constitué d'une équipe motivée, est actuellement en réflexion sur les lignes majeures nous permettant d'assurer une continuité dans la levée de fonds privés au bénéfice de l'Institut.

Il y a eu beaucoup de soutien dans le passé et le Professeur de Duve et ses équipes sont entourés d'une sympathie réelle et d'un grand désir de les aider.

Je crois que nous devons mieux communiquer l'importance de la recherche fondamentale et le rôle de l'Institut dans ces domaines.

Notre action a été tout d'abord de mieux comprendre le travail du passé, et de nous appuyer sur ce qui existe pour élargir notre action.

L'Institut a récolté des fonds importants et continue à obtenir des donations significatives. Néanmoins, ceci n'est pas comparable avec ce qu'on voit dans d'autres universités, souvent Anglo-Saxonnes, et je crois que vu la qualité de



ce qui est réalisé, nous leur devons d'augmenter nos ambitions.

Il est clair que nous recherchons plus de récurrence de la levée des fonds.

Pour cela, nos professeurs doivent sortir de l'ombre. Je suis étonné de la grande générosité de quelques-uns – souvent anonymes – qui ont compris l'importance de la recherche à l'Institut de Duve. Je les en remercie. Nous continuons à recevoir des dons importants et disposons d'une réserve nécessaire pour l'Institut. Nous devons à tout prix assurer la continuité de ce fonds qui nous donne une plate-forme pour l'avenir.

Je suis évidemment très intéressé par vos suggestions pour renforcer notre action et vous remercie de votre soutien.

de Duve Institute

Av. Hippocrate 75, 1200 Bruxelles
[E] de_duve_institute@uclouvain.be
[W] www.deduveinstitut.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

Dans ce numéro :

Un nouveau projet chez Pierre COURTOY.

Vers un vaccin contre le cancer chez Benoit Van den EYNDE ?



***Un nouveau projet à l'Institut de Duve,
soutenu par une fondation américaine,
sur une maladie des lysosomes, la cystinose.***



Pierre COURTOY Héloïse GAIDE CHEVRONNAY

Il y a près de 50 ans, dans la foulée de la découverte des lysosomes par Christian de Duve, Géry Hers, membre fondateur de l'Institut (décédé en 2008 - voir la Lettre trimestrielle n° 45 de mars 2009) découvrait la première maladie lysosomale héréditaire et posait les jalons pour l'identification d'une famille de ces affections. Depuis lors, elles sont plus de 40 à avoir été dénombrées.

Les lysosomes ?

La fonction principale des lysosomes consiste à dégrader en petits morceaux, à l'aide d'une série d'enzymes qu'ils contiennent (des hydrolases acides), les grosses molécules qui ont atteint la fin de leur vie fonctionnelle.

La plupart des maladies lysosomales héréditaires sont causées par la déficience d'une de ces enzymes. Il en résulte une accumulation généralisée de grosses molécules dans les lysosomes (d'où le nom de *maladies de surcharge* ou *thésaurismoses*) qui déforment et perturbent gravement leur fonctionnement.

Les petites molécules résultant de la digestion des grosses molécules par les enzymes des lysosomes doivent également être exportées de ceux-ci, et une autre famille de maladies lysosomales sont causées par un déficit héréditaire des transporteurs impliqués.

La cystinose infantile?

La mieux connue de ces maladies est la *cystinose infantile*, dans laquelle une de ces petites molécules, la *cystine*, n'est pas évacuée au travers de la membrane lysosomale suite à une mutation qui inactive le gène, appelé *CTNS*, de sa protéine de transport, la *cystinosine*.

La cystinose infantile affecte toutes les cellules du corps à des vitesses variables, mais très précocement celles des reins.

Dès les premiers mois de la vie, l'atteinte des cellules tubulaires proximales du rein, les plus actives dans les processus de réabsorption, altère progressivement leur fonction, provoquant la perte de sels minéraux, de glucose, d'acides aminés et de protéines dans les urines (cet ensemble constituant le *syndrome de Fanconi*). L'examen des reins révèle une atrophie progressive réduisant finalement leur poids à 1/100^{ème} de la valeur normale, et nécessitant la transplantation rénale.

L'accumulation de cystine se fait également dans les yeux, provoquant irritation et larmoiement, puis la cécité.

Les symptômes cérébraux vont des convulsions à une détérioration intellectuelle inexorable. Outre sa gravité, la cystinose infantile est une *maladie exemplaire* : alors que certaines déficiences enzymatiques lysosomales peuvent être traitées par injection de l'enzyme défailante, ceci s'avère impossible dans le cas d'un transporteur



membranaire complexe, ce qui force les chercheurs à explorer des voies nouvelles, telles que la thérapie cellulaire.

La détérioration inéluctable des jeunes patients atteints de cystinose justifie une recherche intense pour améliorer leur qualité de vie et mettre au point un traitement efficace.

Grâce à une fondation privée

La « Cystinosis Research Foundation », fondation privée américaine, octroie chaque année des crédits importants dans ce but. Elle vient de sélectionner le projet du Pr Pierre COURTOY, laboratoire de Biologie cellulaire et Plateforme d'Imagerie cellulaire et tissulaire.

La dotation permettra au Dr Héloïse GAIDE CHEVRONNAY, chercheuse postdoctorale, d'essayer de mieux comprendre le mécanisme de la progression de la cystinose, liée à la perte de protéines dans les urines (ou *protéinurie*).

Cette manifestation précoce est non seulement un indicateur pronostic majeur de l'évolution de la maladie, mais potentiellement un facteur-clé pour la progression des lésions.

L'équipe a de bonnes raisons de penser que la protéinurie résulte d'un défaut d'endocytose (la captation de molécules par les cellules) au niveau des cellules tubulaires proximales, les cellules rénales les plus actives dans la réabsorption des protéines filtrées par le rein.

Elle espère que la compréhension de ce défaut permettra de « mieux comprendre pour mieux traiter » les mécanismes associés à l'insuffisance rénale, l'atteinte principale chez les patients cystinotiques.

Pourquoi cette fondation a-t-elle choisi l'Institut de Duve ?

Le projet a été retenu en raison de l'association unique, au sein du laboratoire, d'une maîtrise conceptuelle de la biologie cellulaire et moléculaire des lysosomes et d'une expertise technologique pointue.

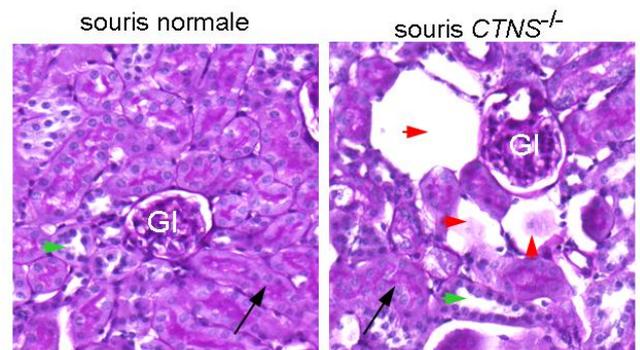
Les études s'effectueront sur des souris déficientes en cystinosine, appelées *CTNS*^{-/-}, générées par une équipe parisienne (Figure 1).

Pour identifier le mécanisme de la protéinurie, le laboratoire cherchera

- à définir le décours temporel de la perte fonctionnelle puis de l'atrophie des cellules tubulaires proximales;
- à monitorer leur fonction lysosomale par imagerie subcellulaire en temps réel dans les reins de l'animal vivant grâce à une technologie de pointe, la microscopie multiphotons;
- et à définir un profil comparatif d'expression des gènes dans les foyers lésés et les segments tubulaires proximaux encore intacts de la même souris par une autre technologie délicate, la microdissection laser combinée aux micropuces à ADNc.

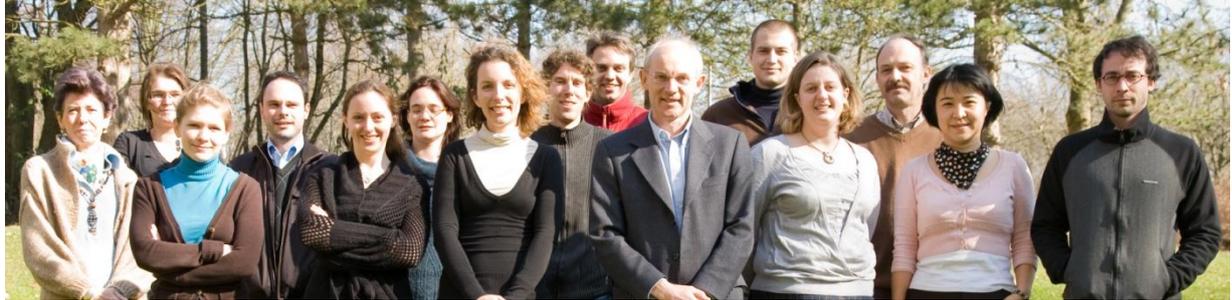
Ce projet s'inscrit dans une étude globale incluant la thérapie cellulaire, coordonnée par la Cystinosis Research Foundation.

*Figure 1: Examen en microscopie conventionnelle de reins de souris. A gauche, le rein d'une souris normale avec son élément filtrant, le glomérule (au centre, Gl) et ses éléments réabsorbants, les segments tubulaires proximaux (dont l'un est indiqué par la tête de flèche noire) ou distaux (dont l'un est indiqué par la tête de flèche verte). A droite, dans le rein d'une souris-soeur dépourvue de cystinosine (*CTNS*^{-/-}), le glomérule normal est entouré de segments proximaux atrophiés (têtes de flèches rouges), contrastant avec la normalité d'une autre partie des segments proximaux (flèche noire) et de la totalité des segments distaux (flèche verte).*





Vers un vaccin contre le cancer ?



*Thérèse Aerts, Céline Powis de Tenbossche, Aline Depasse, Nicolas Parmentier, Julie Klein, Antonia Busse, Nathalie Vigneron, Pierre Larrieu, Benoît Guillaume, **Benoît Van den Eynde**, Alexandre Michaux, Florence Depontieu, Etienne De Plaen, Wenbin Ma et Alexandre Dalet.*

Les vaccins préventifs

Nous connaissons tous les vaccins préventifs : l'administration de composés dérivés de bactéries ou de virus, appelés antigènes, dépourvus de nocivité, provoque la formation d'anticorps.

Lorsque l'organisme entre ensuite en contact avec la bactérie ou le virus dont l'antigène a été dérivé, ces anticorps les reconnaissent et se combinent avec eux sous forme de complexes antigène-anticorps, ce qui les neutralise et protège de l'infection.

L'exemple le plus connu est le vaccin contre le virus de la poliomyélite : mis en contact avec des antigènes de ce virus, l'organisme fabrique des anticorps, qui empêchent une infection ultérieure par le virus lui-même.

Les vaccins thérapeutiques

Plus récemment, des vaccins thérapeutiques ont été mis à l'étude : **il ne s'agit plus de prévenir mais de traiter.**

Ces vaccins concernent principalement le SIDA et le cancer. Ils visent à stimuler la production de lymphocytes T cytolytiques, des globules blancs capables de tuer des cellules portant des antigènes « étrangers ».

Dans le cas du cancer, les études sont basées sur l'observation que les cellules cancéreuses présentent à leur surface de tels antigènes, qui permettent aux lymphocytes de les reconnaître et les tuer. Ces antigènes sont des peptides, c'est-à-dire des fragments de protéines formés par dégradation de celles-ci à l'intérieur des cellules cancéreuses.

De nombreuses études ont démontré que les protéasomes, des structures composées de multiples enzymes capables de dégrader les protéines, jouent un rôle très important dans la formation de ces peptides.

Succès à l'Institut de Duve

Des études de Benoît Van den Eynde et de son équipe, qui viennent d'être publiées dans *Nature Immunology* (1), ont mis en évidence un nouveau mécanisme de formation de peptides antigéniques par les cellules cancéreuses, basé sur l'action d'une autre enzyme appelée insulín-degrading enzyme.

Le peptide qui a été étudié est issu de la protéine tumorale MAGE-A3, un des premiers antigènes tumoraux humains identifiés, découvert par les équipes de l'Institut Ludwig et de l'Institut de Duve en 1993.

...et des partenaires pharmaceutiques

Un vaccin thérapeutique basé sur cet antigène est en cours de développement, en collaboration avec la société GSK-Biologics, dans le cancer du poumon et le mélanome.

(1) *Parmentier, N., Stroobant, V., Colau, D., de Diesbach, P., Morel, S., Chapiro, J., van Endert, P. and Van den Eynde, B. J., Production of an antigenic peptide by insulín-degrading enzyme. Nat. Immunol. 2010. 11:449-454.*