



édito

Une fois de plus, la qualité de la recherche effectuée au sein de l'Institut se voit récompensée par de prestigieuses distinctions.

- Le Prix Allard-Janssen, un prix trisannuel de 150.000 € destiné à soutenir la recherche sur le cancer, est remis ce 29 mars 2012 à Jean-Christophe Renauld, dont les travaux ont permis de découvrir deux facteurs de croissance pour cellules sanguines, l'interleukine-9 et l'interleukine-22. Le projet de recherche sélectionné vise à comprendre les mécanismes permettant aux cellules cancéreuses sanguines (les cellules leucémiques) de proliférer indépendamment de ces facteurs de croissance.
- Lauréat de la Chaire Francqui 2012 au titre belge, Emile Van Schaftingen est invité à donner à l'Université de Namur un cycle de conférences détaillant ses travaux sur la réparation des protéines et le métabolisme du glucose. Vous trouverez en fin de numéro plus de détails sur ses travaux ainsi que sur la Fondation Francqui qui octroie cette Chaire.

Chaque trimestre, votre Newsletter met également en lumière une découverte récente réalisée dans l'Institut. Je remercie Georges Van den Berghe d'avoir résumé pour vous les travaux récents de mon équipe, qui ont permis de découvrir une nouvelle cible pour la thérapie du cancer : une enzyme qui permet aux cellules cancéreuses d'échapper au rejet par le système immunitaire.

Ces succès témoignent de la créativité de nos équipes mais aussi du généreux soutien apporté par vous, les mécènes, permettant à nos chercheurs d'exprimer tout leur dynamisme. Soyez en remerciés.

Benoît Van den Eynde
Membre du Comité Directeur

au sommaire

Prix scientifique : Prix Allard-Janssen 2012

Bourse Pierre Lacroix : Vitalina Gryshkova

Du côté de la recherche : Benoît Van den Eynde

News & Events : La Fondation Francqui & Réunion du DEC



Prix scientifique Wivine et Jacques Allard-Janssen

Le Prix scientifique «Wivine et Jacques Allard-Janssen», d'un montant de 150.000 €, est trisannuel et destiné à soutenir une recherche fondamentale ou appliquée sur le cancer, dans les aspects suivants :

- compréhension des mécanismes fondamentaux de la genèse du cancer, de son développement local ou de la formation des métastases ;
- développement de nouvelles méthodes de dépistage, de diagnostic précoce ou de suivi des patients cancéreux ;
- développement ou amélioration des traitements du cancer, en particulier en immunothérapie, pharmacogénomique, radiothérapie et chimiothérapie ;
- amélioration de la qualité de la vie des patients cancéreux.

Le 29 mars 2012, le prix scientifique Allard-Janssen 2012 a été décerné à **Jean-Christophe RENAULD** : né en 1963; docteur en médecine de l'UCL; depuis 1988 chercheur à la Branche de Bruxelles du Ludwig Institute for Cancer Research; depuis 2010 professeur extraordinaire à l'UCL et cotitulaire du cours d'immunologie pour les étudiants de la Faculté de Médecine; lauréat de plusieurs prix comme le prix international Interbrew-Baillet-Latour de la santé en 2000 et le prix Pfizer en 2008.

Steering Committee du DEC

Thierry de BARSY
Fabienne BERTRAND
Luc BERTRAND
Emmanuel de BEUGHEM
François CASIER
Olivier de DUVE
François DE RIEMAECKER
Vincianne DELVIGNE
Louis HUE
Louis JACOBS van MERLEN
Sophie LAMMERANT
Irène MATHIEU
Yolande de SELLIERS

Conseil d'Administration

Henri BEAUFAY
Luc BERTRAND
Emmanuel de BEUGHEM
Thierry BOON-FALLEUR
Alfred BOUCKAERT
François CASIER
Etienne DAVIGNON
Bruno DELVAUX
Christian de DUVE
Norbert MARTIN, Président
Jacques MELIN
Dominique OPFERGELT
Jacques van RIJCKEVORSEL
Maurice VELGE
Vincent YZERBYT

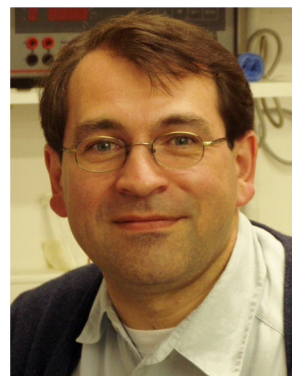


Prix scientifique

Les recherches primées par le prix Allard-Janssen 2012 consistent en l'identification des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses, en particulier les cellules leucémiques, acquièrent une capacité à proliférer de façon indépendante de facteurs de croissance.

En effet, la prolifération de cellules normales par la moelle osseuse est strictement contrôlée par des facteurs de croissance ou cytokines qui permettent d'adapter la production de nouvelles cellules sanguines aux besoins de l'organisme. Une des particularités des leucémies est que cette prolifération est dérégulée, menant à une croissance anarchique de cellules tumorales. Le laboratoire a mis au point un modèle de culture de cellules *in vitro* (en tube à essai) dans lequel des lymphocytes normaux acquièrent spontanément la capacité de proliférer indépendamment des facteurs de croissance. Le projet vise à exploiter ce modèle afin d'identifier les mutations génétiques qui peuvent être responsables de cette dérégulation.

Les premiers résultats ont déjà permis d'identifier des mutations acquises dans les gènes codant pour des enzymes tyrosine-kinases associées aux récepteurs de cytokines. Certaines de ces mutations ont également été mises en évidence chez des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, ce qui valide la pertinence clinique du projet. Les mécanismes de transformation tumorale qui seront mis à jour dans le cadre du projet sont donc susceptibles de représenter autant de nouvelles perspectives d'intervention thérapeutique.



Jean-Christophe Renaud



Vitalina Gryshkova

Fellowship Bourse Pierre Lacroix

Vitalina Gryshkova est originaire d'Ukraine. Elle a obtenu un Master in Immunologie, Virologie et Microbiologie à l'Université Nationale Taras Shevchenko à Kiev. Son doctorat, en biologie moléculaire, dans le groupe du Professeur Valeriy Filolenko à l'Institut de Biologie Moléculaire de l'Académie Nationale de Sciences d'Ukraine a porté sur l'étude de l'expression et des fonctions du transporteur de phosphate sodium-dépendant NaPi2B dans le cancer ovarien. Elle a gagné le Prix Présidentiel Ukrainien pour les jeunes scientifiques en 2011, récompensant son travail de thèse.

Son intérêt se porte sur la signalisation des récepteurs de surface pour les cytokines et les facteurs de croissance dans le cancer et dans la formation du sang. Vitalina Gryshkova a choisi de faire un séjour post-doctoral à l'Institut de Duve, dans le groupe du Pr Stefan Constantinescu.

Son séjour a débuté en avril 2011 grâce à la bourse postdoctorale Lacroix. Elle y conduit un projet qui consiste à étudier la fonction du récepteur à la thrombopoïétine (TpoR) dans des cancers du sang, les néoplasmes myéloprolifératifs et dans des maladies où la formation du sang est bloquée.

Vitalina Gryshkova a rapidement développé, dans ce laboratoire, de nouvelles approches, comme le « protein-fragment complementation assay » qui permettent de mesurer la proximité entre les sous-unités des récepteurs et leur géométrie à la surface de la cellule. Le projet consistera à comprendre comment ces récepteurs mutés activent la protéine JAK2 via le domaine cytosolique, et de manière plus significative, comment bloquer cette activation pathologique.

De plus, Vitalina Gryshkova étudie d'autres mutants des récepteurs aux cytokines qui ne transmettent pas correctement le signal et qui sont associés à des insuffisances au niveau de la formation du sang. Dans ce cas, l'enjeu est de comprendre où se situe ce blocage, c'est-à-dire au niveau de sa conformation ou du trafic du récepteur, afin d'essayer de rétablir sa fonction.



Benoît Van den Eynde



Du côté de la recherche

Cancer

La tryptophane 2,3-dioxygénase : une nouvelle cible pour la thérapie du cancer

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, c'est-à-dire qui ne peut être synthétisé par notre organisme, mais doit être fourni par l'alimentation. Le tryptophane joue un rôle important dans le rejet des tumeurs cancéreuses par les cellules T cytolytiques du système immunitaire : des cellules capables de reconnaître des antigènes présents dans des structures étrangères (bactéries, cellules cancéreuses) et de détruire (lyser) celles-ci. Le rôle du tryptophane est double : d'une part, il est indispensable pour la fonction des cellules T ; d'autre part, le premier produit de son oxydation, la kynurénine, exerce un effet inhibiteur sur les cellules T.

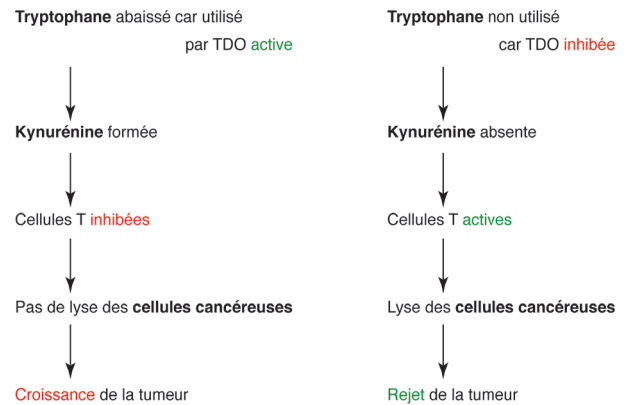
Deux enzymes peuvent utiliser le tryptophane et former la kynurénine. La première, l'indoléamine 2,3-dioxygénase 1 (IDO1) est normalement exprimée, c'est-à-dire présente et active, surtout dans le placenta, où elle joue un rôle clé dans la tolérance du fœtus par sa mère. Dans les autres tissus, elle est peu exprimée. Des études de l'équipe de Benoît Van den Eynde de la Branche de Bruxelles du Ludwig Institute for Cancer Research, publiées en 2003 dans *Nature Medicine*, avaient démontré que l'IDO1 est surexprimée dans de nombreuses tumeurs, ce qui mène à un abaissement du tryptophane et une accumulation de kynurénine, et de là à la résistance des cellules cancéreuses au rejet immunitaire par les cellules T cytolytiques. Ces observations ont fait de l'IDO1 une cible pour le traitement du cancer : en l'inhibant on empêcherait cette résistance.

Récemment, une seconde enzyme produisant de la kynurénine à partir de tryptophane a été identifiée: la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO). Des études effectuées par la même équipe, publiées dans le volume 109, pages 2497-2502, du 14 février 2012 des prestigieux *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, indiquent qu'elle pourrait également constituer une cible prometteuse dans le traitement du cancer.

En effet, comme l'IDO1, la TDO n'est guère exprimée dans les cellules normales, à l'exception des cellules de foie où elle pourrait contribuer à la tolérance immunitaire observée dans la transplantation hépatique (la greffe de foie est plus facilement supportée que celle de la moelle par exemple). Par contre, elle est exprimée dans un grand nombre de types de tumeurs humaines. Comme l'IDO1, l'abaissement du tryptophane et la formation de kynurénine qu'elle peut causer inhibent la fonction des cellules T

cytolytiques. Le fait que la présence de TDO permette aux cellules cancéreuses de résister au rejet immunitaire est mis en évidence par des expériences sur des souris. Injectées avec un type de cellules tumorales appelées P815, ces souris développent des tumeurs bien qu'elles possèdent des antigènes reconnus par les lymphocytes T cytolytiques qui devraient empêcher ce développement. Par contre, des souris vaccinées contre un de ces antigènes rejettent les cellules P815, à condition que la TDO ne soit pas exprimée. Si toutefois la TDO est exprimée, les souris ne rejettent plus les tumeurs.

Ces constatations ont mené au développement, en collaboration avec une équipe de l'Université de Namur, dirigée par Johan Wouters et Bernard Masereel, d'un composé capable d'inhiber la TDO. Résultat prometteur : les souris traitées avec ce composé retrouvent la capacité de rejeter les tumeurs, bien qu'elles possèdent la TDO (voir schéma). De plus, l'inhibiteur paraît bien toléré: en particulier aucun signe de toxicité hépatique n'apparaît chez des souris traitées pendant 3 mois.



Rôle de la TDO dans la croissance tumorale (à gauche) et effet de son inhibition (à droite)

L'analyse systématique d'une série de 104 lignées de cellules cancéreuses humaines a démontré que 17 d'entre elles exprimaient uniquement IDO1, 20 uniquement TDO et 16 les deux enzymes. IDO1 et TDO seraient donc des cibles complémentaires dans l'immunothérapie du cancer, permettant d'appliquer cette approche à environ 50% des tumeurs.



«MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»

La Fondation Francqui



En 1932, Emile Francqui, grand banquier et mécène belge, et Herbert Hoover, Président des Etats-Unis, décidèrent de la création d'un Fonds doté d'un capital important et dont l'objet serait de promouvoir «le développement du haut enseignement et de la recherche scientifique en Belgique».

Herbert Hoover insista pour que cette Fondation porte le nom d'Emile Francqui, afin de pérenniser la mémoire de celui qui fit tant pour son Pays et pour la Science.

Le but de la Fondation Francqui est de stimuler le prestige de la recherche fondamentale désintéressée, en apportant à nos hommes et femmes de science, un encouragement moral incontesté. Ses statuts prévoient très clairement que son objectif est de promouvoir «le développement du haut enseignement et de la recherche scientifique en Belgique». Implicitement, cela comprend l'encouragement de la collaboration interuniversitaire.

La Fondation Francqui opère selon 4 grands axes, pour réaliser ses objectifs :

1. Le Prix Francqui reconnaît les mérites d'un jeune savant belge. Il comporte une somme importante et confère un prestige indiscutable souligné par la remise du Prix par le Roi.
2. Les Chaires Francqui : chaque université peut proposer l'organisation de cycles de conférences. La Fondation Francqui invitera alors un professeur belge qui occupera cette Chaire Francqui et organisera un enseignement au plus haut niveau, dans sa spécialité. Ces chaires offrent l'avantage supplémentaire de favoriser les échanges universitaires en Belgique.
3. Les Chaires International Francqui Professor : la possibilité existe d'inviter chaque année trois savants étrangers à effectuer un séjour de six mois en Belgique. Ces Chaires sont attribuées comme suit : une aux Sciences Exactes (Mathématiques, Physique, Chimie et apparentées) ; une aux Sciences Humaines (Littérature, Philosophie, Art et apparentées) et une aux Sciences Biologiques et Médicales. Ces Chaires doivent être demandées par deux (ou plus de deux) universités.
4. La Fondation Francqui collabore avec la «Belgian American Educational Foundation, Inc. (B.A.E.F.)», en octroyant des bourses d'étude à 10 jeunes belges qui désirent se perfectionner au cours d'un séjour d'un an dans une université américaine.

Agenda

Réunion annuelle du DEC le mardi 5 juin à 18h

Chaire Francqui à Emile Van Schaftingen



Une Chaire Francqui (voir ci-contre) a été attribuée au professeur Emile Van Schaftingen, directeur de l'Institut de Duve.

La Chaire s'est tenue aux Facultés universitaires Notre-Dame de la Paix (Université de Namur). La leçon inaugurale a eu lieu le mardi 28 février 2012 et les leçons suivantes les 6, 13, 20 et 27 mars 2012.

Emile Van Schaftingen y a traité une série de sujets dans lesquels il a apporté des contributions originales et importantes, internationalement reconnues:

- Le métabolisme intermédiaire dans l'ère génomique : l'apport des génomes dans la découverte de nouvelles enzymes.
- Une nouvelle vision de la spécificité enzymatique : la réparation de métabolites fautifs !
- La réparation des protéines, un phénomène sous-estimé et impliquant des réactions inattendues.
- La glucokinase, une enzyme surprenante et un acteur central du métabolisme glucidique chez l'homme.
- Le fructose-2,6-biphosphate et autres molécules de signalisation métabolique.



Vous désirez recevoir cette Newsletter uniquement par mail, signalez-le à : yolandedeselliers@skynet.be

Soutenez-nous grâce à vos dons ...

Numéros de comptes :

ING : BE59 3100 5800 0026 - KBC : BE73 7310 2283 2660