



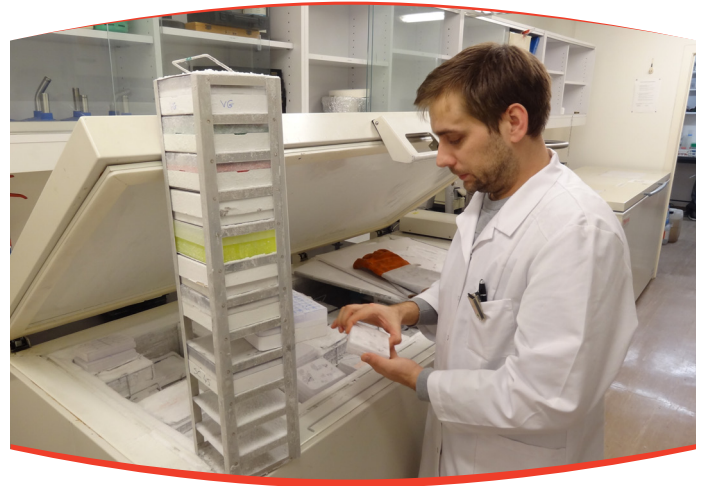
édito

Un message de Christian de Duve...

Le 29 avril 1975, l'ICP était inauguré officiellement par celui qui était à l'époque SAR le Prince Albert, en présence du Ministre de la Santé Publique Jos De Saeger, du Recteur Mgr Massaux, des membres du Comité Scientifique et de nombreuses autres personnalités belges et étrangères.

Les invités étaient accueillis sur de la terre battue encadrée par des murs de briques nues. Aux étages, un tiers des surfaces de laboratoire n'existait également qu'en gros oeuvre, dans l'attente des moyens que les promoteurs du projet s'étaient témérairement engagés à trouver.

Cinq ans plus tard, tous les locaux étaient achevés, équipés et occupés par des chercheurs venant de divers horizons, y compris la branche créée dans nos murs



par l'Institut Ludwig de Recherche sur le Cancer. Le pari était gagné.

Aujourd'hui, les équipes se sont renouvelées, mais la tradition fondée sur l'excellence et la liberté des chercheurs subsiste inchangée. Plusieurs initiatives importantes ont été lancées ; d'autres sont projetées.

Le soutien financier considérable requis par ces efforts a été obtenu en grande partie grâce aux succès grandissants remportés par les chercheurs auprès des instances régionales, fédérales, européennes et étrangères de subvention à la recherche. Le complément a été acquis, et continue de l'être, grâce à la générosité clairvoyante de nos nombreux mécènes.

Pour l'Institut, cet appoint précieux à son budget est un atout indispensable. C'est son «fer de lance», le moteur de son pouvoir d'innover en explorant l'inconnu, pour éventuellement déboucher sur des applications bénéfiques : «mieux comprendre pour mieux guérir».

À tous ceux et celles qui nous soutiennent : Merci et continuez de nous aider !

Christian de Duve

au sommaire

Hommage à Jacques Berthet

Du côté de la recherche

Stefan Constantinescu

Prix, News & Events



Homage au Professeur

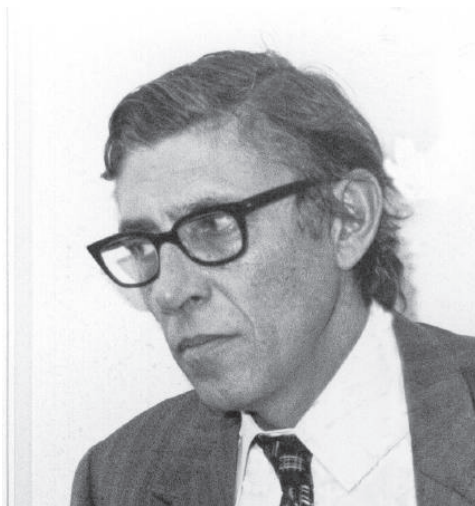
Jacques Berthet

Au début du mois de février s'éteignait le professeur Jacques Berthet, un des membres fondateurs de l'ICP, rebaptisé depuis Institut de Duve.

Né en 1926, Jacques Berthet était étudiant en médecine lorsqu'il rejoignit en 1949 la toute jeune équipe du professeur de Duve. D'une brillante intelligence, il fut intimement mêlé aux travaux qui menèrent à la découverte des lysosomes, apportant à ces travaux, comme le dit le professeur de Duve, 'la rigueur de la pensée et le souci de la perfection technique'.

En 1955-1956, il séjourna à Cleveland, dans le laboratoire d'Earl Sutherland, où il participa aux travaux vers la découverte de l'AMP cyclique, une molécule jouant un rôle essentiel dans la signalisation intracellulaire et qui valurent également à leur auteur principal, Earl Sutherland, un prix Nobel.

Jacques Berthet poursuivit ensuite sa collaboration avec le professeur de Duve pendant de nombreuses années.



Jacques Berthet

A partir de 1962, le professeur de Duve partagea son temps entre son laboratoire belge et un nouveau laboratoire qu'il avait créé à l'Institut Rockefeller, à New York. Jacques Berthet y effectua de longs séjours pour en superviser les travaux, en alternance avec le professeur de Duve.

Dès cette époque et du côté belge, il enseigna la biochimie aux étudiants de deuxième candidature en médecine : il le faisait avec beaucoup de talent, c'était un pédagogue-né.

Une dizaine d'années plus tard, sa carrière prit une nouvelle tournure : il fut Doyen de la faculté de médecine de 1970 à 1974, puis, jusqu'à son éméritat en 1991, responsable du service de Biochimie médicale et Chef de département de Biologie clinique des Cliniques universitaires Saint-Luc.

Depuis son éméritat, il fréquentait régulièrement l'Institut de Duve, où il avait un bureau au 4e étage.

Son inlassable curiosité intellectuelle l'a amené à rédiger un 'Dictionnaire de Biologie', sorte de mini-encyclopédie bien précieuse aussi bien pour les étudiants que pour les chercheurs confirmés.

Pour nombre d'entre nous, jeunes et moins jeunes, discuter avec cette personnalité attachante était un plaisir et, à cause de ses connaissances extraordinairement vastes qu'il partageait avec humour et gentillesse, toujours un enrichissement et une petite leçon d'humilité. Il nous manquera.

Emile Van Schaftingen
Directeur de l'Institut de Duve



Christian de Duve - Jacques Berthet



Du côté de la recherche

Un cancer du sang induit par l'activation pathologique d'une protéine à deux faces nommée Janus

Stefan Constantinescu et son groupe s'intéressent aux récepteurs qui contrôlent la formation des cellules sanguines, en particulier aux mécanismes intimes de leur activation dans la membrane qui restent mal connus. Ces récepteurs (voir Figure), localisés sur les membranes cellulaires, possèdent une partie extracellulaire reconnaissant la molécule-signal, un domaine qui traverse la membrane cellulaire (domaine transmembranaire) et un domaine intracellulaire déclenchant la réponse cellulaire via l'activation des enzymes qui appartiennent à la famille des protéines JAK (Janus kinase).

Janus Kinase 2 : deux faces différentes d'une même protéine

La protéine JAK2, également nommée Janus kinase 2 comme le dieu romain aux deux visages, est appelée ainsi parce qu'elle possède deux activités enzymatiques : l'une très active (kinase), l'autre très peu active (pseudo-kinase). L'activation normale de JAK2 par des cytokines via leurs récepteurs (Fig. B) assure la formation normale des cellules précurseurs du sang. Il y a plusieurs années, le groupe de Stefan Constantinescu, en collaboration avec le



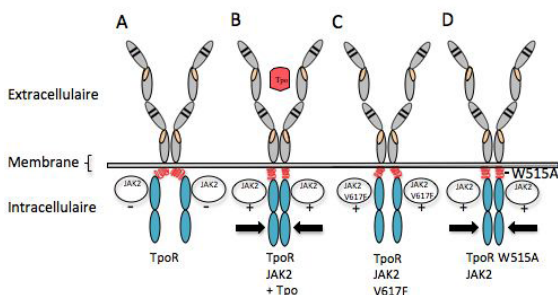
De gauche à droite : J. Doornaert, J.-P. Defour, P. Singh, P. Uddaraju, M. Swinarska, I. Chachoua, S. Constantinescu, C. Mouton, J. Van Hees, D. Colau, V. Gryshkova, E. Leroy, C. Pecquet

groupe de William Vainchenker de Paris, a identifié une mutation unique activatrice (V617F) dans le domaine pseudo-kinase de JAK2 qui est la cause de plus de 70 % des cas d'un type de cancer du sang, appelé «néoplasme myéloprolifératif». Ce mutant JAK2 V617F, en association avec un récepteur est activé de manière permanente (en absence du signal Tpo, Fig. C). L'industrie pharmaceutique produit des inhibiteurs de JAK2 qui traitent la maladie mais sans la guérir car les inhibiteurs inhibent autant les formes normales que mutées de JAK2. Le groupe s'efforce actuellement de mieux comprendre le mécanisme permettant l'activation de la kinase de JAK2 alors que la mutation V617F est localisée dans le domaine pseudo-kinase (Fig. C). Ce travail a pour but d'identifier des cibles thérapeutiques spécifiques de la forme mutée de la protéine JAK2 et d'éviter ainsi les effets secondaires sur la forme normale de JAK2. Le prochain défi consistera à identifier les causes responsables des 30% de cas restants de néoplasmes myéloprolifératifs.

initiée par la fixation de la molécule-signal, ici la thrombopoïétine (Tpo), au domaine extracellulaire (Fig. B). Ceci entraîne le rapprochement (dimérisation) de la queue intracellulaire (en bleu) responsable de la transmission du signal, via notamment l'activation des protéines JAK2 (Fig. B).

Entre le domaine transmembranaire qui traverse la membrane cellulaire et le domaine intracellulaire se trouve, dans ce récepteur, une séquence de cinq acides aminés, formant une petite hélice, représentée en rouge.

En cherchant la cause des autres 30% des néoplasmes myéloprolifératifs, le groupe de Stefan Constantinescu a fait la découverte importante qu'une mutation (W515A) d'un acide aminé, le tryptophane, localisé dans la petite hélice intermédiaire, activait le récepteur spontanément de manière permanente (Fig. D). 8%-10% des néoplasmes myéloprolifératifs qui ne sont pas associés à JAK2 V617F sont dus à ces mutations TpoR W515. L'observation clé réside dans le redressement de l'inclinaison de l'hélice en rouge par la mutation W515A (Fig. D) qui permet aux récepteurs de rapprocher leurs queues intracellulaires, ce qui conduit à l'activation pathologique des protéines Janus. L'équipe cherche maintenant à déterminer si des mutations similaires dans d'autres récepteurs du même type pourraient être associées à une activation spontanée, responsable de cancers. Ces résultats ont été publiés dans le numéro du 28 janvier 2013 des prestigieuses *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 110:2540-2545.



Représentations du récepteur de la thrombopoïétine comprenant une partie extracellulaire, une partie intracellulaire et la membrane cellulaire (ligne horizontale). Les protéines JAK2 sont liées à la partie intracellulaire des récepteurs. (-), protéine JAK2 inactive ; (+), protéine JAK2 active.

A: le récepteur sous forme inactive, en absence de thrombopoïétine (Tpo).
 B: le récepteur activé par la thrombopoïétine (Tpo).
 C: le récepteur activé par le mutant JAK2 V617F en absence de thrombopoïétine (Tpo).
 D: le récepteur activé en permanence par la mutation W515A, qui conduit à l'activation pathologique de JAK2.

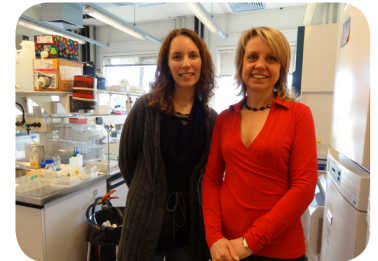
L'activation : une question d'inclinaison d'hélice

La thrombopoïétine (Tpo) est une des molécules-signal capables de contrôler la formation des cellules responsables de la coagulation du sang. Tpo se lie à son récepteur (TpoR). L'activation du récepteur est

«MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»

Le Fonds Joseph Maisin a accordé du financement à deux groupes de recherche

Le groupe de **Sophie Lucas** cherche à comprendre comment une population de globules blancs, appelés «lymphocytes T régulateurs» ou «Tregs», inhibe les cellules du système immunitaire. Comprendre ce mécanisme permettrait de cibler thérapeutiquement les Tregs, dans l'espoir d'améliorer les réponses immunitaires anti-tumorales chez les patients cancéreux. Afin d'améliorer l'efficacité des vaccins contre le cancer, le laboratoire dans lequel travaille **Nathalie Vigneron** étudie les mécanismes impliqués dans la production de peptides présents sur les tumeurs et reconnus par les lymphocytes T cytolytiques. Ce laboratoire tente également d'identifier de nouvelles cibles adéquates pour l'immunothérapie du cancer.



Nathalie Vigneron - Sophie Lucas



Le Prix Lambertine Lacroix 2012, pour un travail de recherches cliniques en oncologie, a été attribué à **Laurent Knoops** pour son travail intitulé «Les inhibiteurs des JAKs dans les hémopathies malignes : effets cliniques, mécanismes de résistance et nouvelles indications.»

Welbio (Walloon Excellence in Lifesciences and Biotechnology)

Lors d'une conférence de presse en présence du Ministre Jean-Claude Marcourt ainsi que de Jean Stéphane, Président de WELBIO, la représentante du Ministre Jean-Marc Nollet, Amélie Servotte, a insisté sur l'importance de la recherche fondamentale et se félicite des succès déjà remportés par les chercheurs WELBIO et leurs équipes, parmi lesquels **Emile Van Schaftingen, Benoît Van den Eynde, Miikka Vikkula, Pierre Coulie, Pierre van der Bruggen et Jean-François Collet** de l'Institut de Duve qui se sont vus accorder le renouvellement de leur convention de recherche.



Save the Date !
Réunion du DEC le 11 juin 2013 à 18h00,
à l'Institut avec visite de laboratoires



Jacqueline Rousseaux - Christian de Duve

Au Centre Culturel d'Uccle, conversation entre Christian de Duve et Jacqueline Rousseaux - Grand succès !

La publication en ce mois de janvier 2013 des Mémoires de Christian de Duve était l'occasion rêvée de recevoir ce scientifique hors norme, à la Tribune d'Enlivrons-nous. «Notre Prix Nobel» qui consacra sa vie à la recherche et à l'action, à la réflexion aussi, a accepté l'invitation de Jacqueline Rousseaux pour un entretien passionnant devant un auditoire d'environ 500 personnes.

Steering Committee du DEC

Thierry de BARSY
Fabienne BERTRAND
Luc BERTRAND
Emmanuel de BEUGHEM
Pierre COULIE
Eric DECKERS
Olivier de DUVE
François DE RIEMAECKER
Vincianne DELVIGNE
Louis HUE
Louis JACOBS van MERLEN
Sophie LAMMERANT
Irène MATHIEU
Françoise MYLLE
Yolande de SELLERS
Emile VAN SCHAFTINGEN

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

Soutenez-nous grâce à vos dons ...

Déductibilité fiscale à partir de 40€

Numéros de comptes :

ING : BE59 3100 5800 0026
BIC : BBRUBEBB

KBC : BE73 7310 2283 2660
BIC : KREDBEBB