

**Edito**

Une fois de plus le soutien à la recherche fondamentale nous semble important d'être mis en exergue.

De plus en plus, notre société est dirigée par un modèle économique obsédé par le profit à court terme, alors que la recherche fondamentale a besoin de temps et de liberté pour donner des résultats. Elle semble alors représenter un coût plutôt qu'un investissement pour l'avenir.

Emmanuel de Talhouët, CEO d'AXA, affirmait il y a quelques mois : « Pourtant, sans recherche fondamentale en amont, il n'y a pas de possibilité de recherche appliquée. La longue quête du boson de Higgs, récompensée par le prix Nobel de Physique pour François Englert, est un exemple parmi beaucoup d'autres de recherche qui permet de comprendre le monde qui nous entoure et qui débouchera à plus long terme sur des applications concrètes ». Un autre exemple que nous connaissons mieux au sein de l'Institut est la découverte des lysosomes et des peroxyosomes de Christian de Duve qui lui a valu le prix Nobel de médecine en 1974 et qui permet maintenant de guérir des maladies lysosomiales.

« Pourquoi est-il important de financer la recherche fondamentale autant que la recherche appliquée ? » poursuit E. de Talhouët. « Parce qu'elle est le substrat du progrès scientifique, elle peut générer des découvertes révolutionnaires, défier les conceptions et pratiques établies. Pourquoi financer des chercheurs par le mécénat plutôt que de leur commander des études ? Parce

## au sommaire

**In memoriam et soirée de gala  
Traitement du diabète de type 2  
News & Events**



que préserver l'indépendance et la liberté des chercheurs, c'est encourager leur créativité, protéger leur crédibilité et faciliter l'appropriation de leurs découvertes par l'ensemble des acteurs socio-économiques. Pourquoi vouloir en plus aider à la diffusion des travaux soutenus ? Parce que cela permet de contribuer à ce que les politiques publiques – notamment en matière de choix de santé – soient fondées sur l'état le plus récent des connaissances scientifiques ».

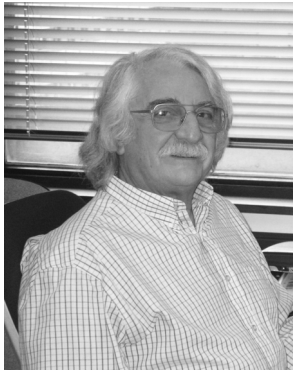
Nous tâchons, par notre newsletter, de vous informer des progrès en recherche fondamentale. Nous faisons visiter de plus en plus fréquemment nos laboratoires. C'est la seule façon pour nous de créer des liens entre les chercheurs et les mécènes, entre la connaissance scientifique et la responsabilité sociétale des entreprises et des privés. Nous avons l'intention d'organiser ces visites pour des jeunes - motivés - qui poursuivent ou terminent leurs études secondaires, non seulement pour susciter des vocations potentielles, mais également pour faire connaître l'Institut.

Venez découvrir en avant-première le film des 40 ans d'existence de l'Institut. Réservez déjà dans vos agendas la soirée du mercredi 22 octobre.

Croyez en nous, soutenez-nous !

Yolande de Selliers  
Responsable Communication et Mécénat

## IN MEMORIAM



César Cambiaso



Carlo Cocito



André Trouet



Pierre Baudhuin

Au cours des quelques derniers mois, quatre anciens collègues qui ont tous marqué l'Institut nous ont quittés. Nous voulons leur rendre hommage et adresser à leurs familles nos plus sincères condoléances.

Le professeur **Carlo Cocito** fut un des co-fondateurs de l'ICP, où il dirigea une équipe de microbiologie moléculaire étudiant le mécanisme d'action de certains antibiotiques.

Le professeur **Pierre Baudhuin**, un collaborateur de Christian de Duve, développa la microscopie électronique au sein de l'Institut. Celle-ci permit, entre autres, de mieux analyser les maladies lysosomiales.

Le professeur **André Trouet** fut également un collaborateur proche de Christian de Duve. Il développa l'idée de créer, pour traiter le cancer, des médicaments qui tueraient les cellules en s'accumulant dans leurs lysosomes et en provoquant leur rupture.

Travaillant parmi les immunologistes de l'Institut, le Dr **César Cambiaso** a développé et breveté de nombreuses méthodes de dosage immunologique qui ont été utilisées dans beaucoup de laboratoires de biologie clinique, y compris à St-Luc.

---

### L'Institut de Duve a 40 ans d'existence cette année.

Comme chaque année, nous organisons une soirée de gala; cette année sera plus exceptionnelle encore : l'anniversaire des 40 ans !

La date à mettre dans vos agendas est le mercredi 22 octobre. Le lieu choisi est l'ancien Hôtel de la Poste sur le site de Tour & Taxis, récemment rénové avec le respect des matériaux, fer et verre, du début du 20ème siècle. Dans ce bâtiment à l'époque s'organisait le fonctionnement administratif de l'ensemble du site, entre autres les Postes et Téléphones.

Vous pourrez voir en avant-première le film que nous réalisons sur 40 ans de recherche.

Vous entendrez également le professeur Jean-Jacques Cassiman qui a travaillé plus de 50 ans au Centre de Génétique de la KU Leuven vous parler avec passion de l'analyse de l'ADN au service de l'humanité et de l'histoire, avec des énigmes comme l'identification discutable récente de la tête momifiée de Henri IV ou l'évasion présumée de Louis XVII de la prison du Temple.

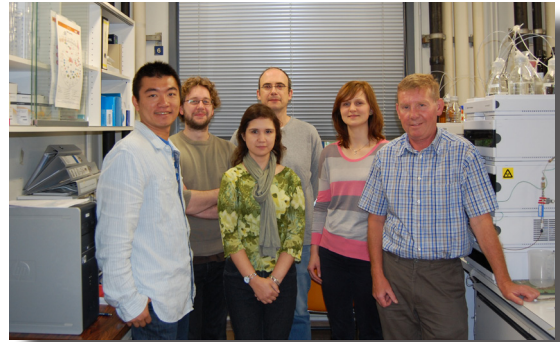
Nous vous invitons à répondre massivement à la demande de soutien ci-annexée, ce qui permettra à l'Institut de pouvoir soutenir et engager de jeunes chercheurs belges et internationaux, ainsi que de faire l'achat d'équipements plus perfectionnés tellement nécessaires à cette recherche de pointe.

Un grand merci d'avance pour votre participation à la soirée et au soutien que vous nous apporterez.  
Une invitation plus complète vous parviendra au début du mois de septembre.



# Nouvelles approches pour le traitement du diabète de type 2

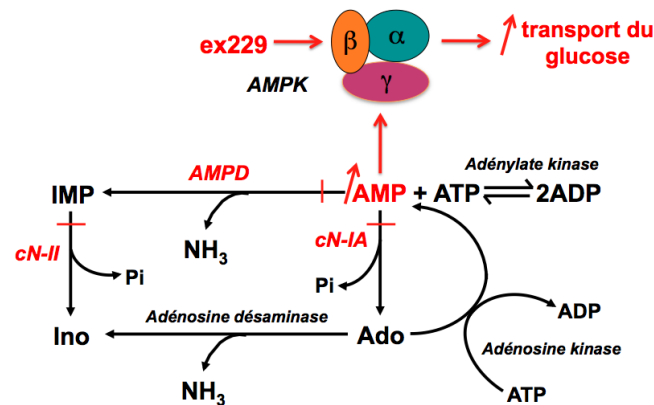
Mark Rider



De gauche à droite : Yu-Chiang Lai, Gaëtan Herinckx, Nusrat Hussain, Didier Vertommen, Samanta Kviklyte, Mark Rider

Parallèlement à l'augmentation de l'obésité dans nos sociétés occidentales, l'incidence du diabète de type 2 a progressé de façon dramatique. En effet, de 1985 à 2010, on est passé de 30 à 285 millions de personnes diagnostiquées. Le diabète de type 2 est une maladie «métabolique» caractérisée par une accumulation excessive de glucose dans le sang (hyperglycémie), suite à une diminution de l'effet de l'insuline (résistance à l'insuline). Au début, le diabète de type 2 peut être contrôlé par l'exercice physique et un régime alimentaire approprié. Mais à un stade plus avancé, il requiert un traitement médicamenteux, notamment par la

tri-phosphate), le principal composé énergétique des cellules. Comme montré dans le schéma, l'AMP peut être formé et dégradé par différentes réactions. En particulier, lorsque l'état énergétique des cellules s'effondre, l'ATP chute et l'AMP augmente. En général, l'activation de l'AMPK dans les tissus active les voies productrices d'énergie, comme l'utilisation du glucose et des acides gras, et inhibe les processus consommateurs d'énergie comme la biosynthèse des macromolécules telles que les protéines.



L'AMP peut être formé par l'adénylate kinase et par l'adénosine kinase. Il peut être dégradé soit directement par l'AMP désaminase (AMPD) en IMP (inosine mono phosphate), ou par la 5'-nucléotidase soluble cN-IA en adénosine (Ado) et phosphate (Pi), soit via l'IMP et la 5'-nucléotidase soluble cN-II en inosine (Ino) et Pi. Une inhibition de ces enzymes (traits rouges) devrait provoquer une augmentation de l'AMP. L'AMPK est composée de 3 sous-unités α, β et γ. Sa stimulation par l'AMP ou par ex229 augmente le transport du glucose, ce qui diminue le glucose sanguin.

metformine, utilisée depuis plus de 40 ans. La metformine agit principalement sur le foie où elle diminue la production anormalement élevée de glucose. L'effet thérapeutique de la metformine s'explique, du moins en partie, par l'activation d'une enzyme, une protéine kinase appelée «AMP-activated protein kinase» (AMPK). Il s'agit d'une enzyme qui modifie l'activité d'autres enzymes par ajout d'un groupement phosphate et qui, comme son nom l'indique, est activée par l'AMP (adénosine-mono-phosphate). Celui-ci est un dérivé de l'ATP (adénosine-

intense constitue un cas d'utilisation massive d'énergie. Il s'accompagne d'une activation de l'AMPK qui agit sur le transport du glucose en stimulant sa captation par les cellules musculaires, ce qui diminue le glucose sanguin. Ce mécanisme explique l'effet bénéfique de l'exercice physique chez le diabétique de Type 2.

Notre laboratoire a identifié de nouvelles cibles de l'AMPK qui interviennent dans le contrôle de la captation de glucose, de son stockage sous forme de glycogène, de sa dégradation et dans la synthèse des protéines. La recherche de cibles AMPK reste le fil conducteur de notre travail que nous effectuons au moyen de techniques de pointe en matière de spectrométrie de masse. En collaboration avec la société pharmaceutique AstraZeneca, nous avons recherché d'autres moyens d'activer l'AMPK en provoquant une augmentation de l'AMP par inhibition des enzymes qui l'utilisent (voir schéma). Bien que des inhibiteurs de l'AMP-désaminase aient potentialisé l'activation de l'AMPK par la

contraction musculaire, ils n'ont pas stimulé le captage de glucose. L'étude des 5'-nucléotidases est en cours et pourrait mener à la démonstration de l'utilité thérapeutique de l'inhibition des enzymes métabolisant l'AMP.

Par ailleurs, nous avons testé l'effet d'une nouvelle petite molécule, appelée ex229, qui active l'AMPK des muscles autant que le fait la contraction. De plus, ex229 stimule la captation de glucose par le muscle et il est jusqu'à présent le seul activateur direct de l'AMPK ayant cet effet sur le muscle (voir schéma). Nous avons également découvert que ex229, comme la metformine, inhibe la production de glucose par le foie.

L'ex229 apparaît donc comme un composé particulièrement intéressant puisqu'il agit sur le métabolisme du muscle d'une manière qui serait favorable au traitement du diabète de type 2. En ce sens, l'action de ex229 serait complémentaire de celle de la metformine qui est essentiellement hépatique. Nos études se montrent donc prometteuses pour l'utilisation clinique de nouveaux activateurs de l'AMPK dans le traitement des désordres métaboliques. Par ailleurs, des études statistiques semblent montrer que les personnes sous metformine développent moins de cancers. Ces nouvelles perspectives impliquent de tester ex229 sur la prolifération de diverses lignées de cellules cancéreuses afin de déterminer si l'activation de l'AMPK pourrait constituer une option à envisager dans la thérapie du cancer.

## «MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»



En mai dernier, les professeurs **Benoît Van den Eynde** et **Pierre Coulie** ont reçu un chèque de 25.000 euros de la part des administrateurs du **Fonds Jacques Goor**. ([www.lions112d.be/Fonds](http://www.lions112d.be/Fonds))

Jacques Goor, membre du Lions Club de Jambes, ancien Gouverneur du District 112 du Lions Club Belgique en 1976-1977, décédé en 1982, avait inscrit dans son programme l'aide à la recherche appliquée et plus particulièrement la lutte contre le cancer conduite par le Professeur Christian de Duve et son Institut. Depuis, l'objectif annuel du Fonds Jacques Goor est la collecte de fonds pour participer au financement de la recherche contre le cancer menée à l'Institut de Duve.



La soirée annuelle des **Amis de l'Institut** connut un grand succès. Ils ont été très nombreux à venir écouter deux jeunes chercheurs, **Jean-François Collet** sur le sujet « comment bien gérer son stress : l'avis des bactéries » et **Nathalie Vigneron** sur « les grands défis de la vaccination contre le cancer ». Ils

ont pu ensuite visiter un laboratoire de leur choix. Pénétrer dans les laboratoires et discuter avec les chercheurs est, de l'avis de tous, la meilleure approche pour mieux comprendre la recherche fondamentale.



**Prix Henri Fauconnier (2011-2013)** de l'Académie Royale de Médecine accordé au professeur **Jean-François Collet** pour son travail intitulé « Identification et caractérisation des mécanismes d'assemblage de l'enveloppe bactérienne afin de permettre le développement de nouveaux antibiotiques »

En mai dernier, une vingtaine de membres du **Cercle de Lorraine**, en présence de l'ancien Président du Cercle, Luc Bertrand, Président du Conseil d'administration de l'Institut, sont venus visiter les laboratoires avec grand intérêt et admiration pour les chercheurs. Ces chercheurs, qui sont également professeurs aux facultés de médecine de l'UCL, ont le don de communiquer en des mots simples des informations très complexes.

### Steering Committee

Thierry de BARSY  
 Fabienne BERTRAND  
 Luc BERTRAND, Président  
 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 SELLIER  
 Emile VAN SCHAFTINGEN

### Conseil d'Administration

Henri BEAUFAY  
 Luc BERTRAND, Président  
 Emmanuel de BEUGHEM  
 Thierry BOON-FALLEUR  
 Alfred BOUCKAERT  
 François CASIER  
 Etienne DAVIGNON  
 Bruno DELVAUX  
 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 compte :

ING : BE59 3100 5800 0026  
 BIC : BBRUBEBB

KBC : BE73 7310 2283 2660  
 BIC : KREDBEBB