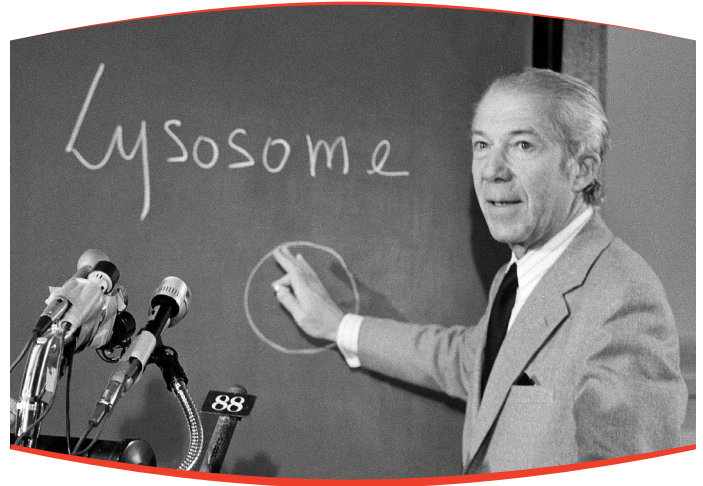


## L'Institut de Duve a quarante ans



*C'est effectivement en octobre 1974 que les premiers laboratoires emménageaient dans les deux tours de l'ICP. Et c'est 'au milieu des caisses' que les bouteilles de champagne ont été débouchées au moment de l'annonce du Prix Nobel décerné au professeur de Duve et à deux autres éminents chercheurs !*

*Depuis lors, l'ICP, devenu Institut de Duve, a mis tout en œuvre pour remplir sa mission : faire progresser nos connaissances fondamentales pour arriver à améliorer le diagnostic et le traitement de diverses maladies encore insuffisamment comprises.*

*Il y a 10 ans, nous avons fait un bilan des principales découvertes réalisées au cours des 30 premières années de l'Institut de Duve (voir lettre trimestrielle n° 27 de septembre 2004). Nous poursuivons ce bilan par une description de nos principales contributions scientifiques au cours des 10 dernières années (2004-2014).*

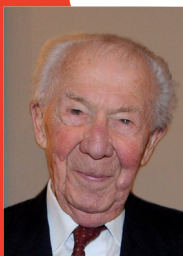
### Cancer

2004. Benoît Van den Eynde découvre qu'un complexe d'enzymes appelé protéasome est capable de modifier l'ordre des acides aminés dans une protéine, ce qui était jusque là considéré comme du seul ressort de l'ADN. Deux ans plus tard il observera avec son groupe que cet ordre peut même s'inverser. Ces découvertes ont une grande importance pour la compréhension de la formation des antigènes de tumeur.

2005. Pierre Coulie et Thierry Boon découvrent comment des patients cancéreux parviennent à rejeter une tumeur suite à une vaccination anti-cancéreuse. Contrairement aux idées alors acceptées, ils montrent que le vaccin n'agit pas seul, mais réactive des défenses immunitaires qui s'étaient endormies chez le malade.

2005. Stefan Constantinescu découvre la mutation responsable d'une forme de cancer du sang appelé polycythémie, caractérisée par un excès de globules rouges. Cette découverte va mener à l'identification de nouveaux médicaments actifs dans cette maladie. L'équipe de Stefan découvrira l'année suivante qu'une mutation du récepteur de la thrombopoïétine, une hormone qui augmente le nombre de plaquettes sanguines, est la cause d'une autre forme de cancer du sang et il élucidera par la suite le mécanisme par lequel cette mutation produit ses effets.

2006. Françoise Bontemps, Eric Van Den Neste et leur équipe identifient le mécanisme par lequel



est activée la désoxycytidine kinase, une enzyme indispensable à l'action thérapeutique de nombreux médicaments utilisés dans le traitement du cancer. Plus tard, ils démontrent que ce mécanisme d'activation est effectivement impliqué dans la sensibilité de cellules cancéreuses à certaines chimiothérapies, une observation susceptible d'être exploitée dans un but thérapeutique.

2008. Pierre van der Bruggen découvre un mécanisme par lequel les tumeurs se protègent de l'attaque par notre système immunitaire. Il implique des galectines, protéines qui lient des sucres présents à la surface des cellules. L'administration de certains sucres en excès permet de saturer les galectines et d'ainsi restaurer l'attaque immunologique des tumeurs.

2009. Le groupe de Sophie Lucas travaille sur le mode d'action de globules blancs qui inhibent nos défenses immunitaires et ainsi préviennent l'apparition de maladies auto-immunes. Mais ils inhibent aussi nos défenses contre le cancer. Ces chercheurs montrent que l'action de ces cellules passe par une hormone appelée TGF $\beta$ , et que cette dernière s'attache à la surface de ces globules blancs sur une protéine appelée GARP. Ils montreront ensuite que bloquer la fonction de GARP augmente l'activité du système immunitaire.

2010. Jean-Baptiste Demoulin et ses collaborateurs découvrent une nouvelle mutation du récepteur du PDGF, un facteur de croissance dérivé des plaquettes, dans un type rare de leucémie, avec un impact immédiat sur le traitement de la maladie. Ils démontreront ensuite comment cette mutation transforme les globules blancs en cellules cancéreuses.

2011. Jean-Christophe Renaud et son équipe identifient des mutations dans les tyrosines kinases appelées JAK1 et JAK2, des enzymes impliquées dans certaines leucémies et qui permettent à celles-ci de résister aux traitements. Ils montrent que ces mutations rendent cependant les cellules leucémiques très sensibles au traitement par les interférons.

2012. Benoît Van den Eynde découvre l'importance d'une enzyme, appelée tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO), dont les tumeurs se servent pour inhiber l'activité anti-tumorale des globules blancs. Il met au point des inhibiteurs de cette enzyme, qui pourront stimuler l'immunité anti-tumorale chez les malades.

Dans la foulée, il fonde avec Michel Detheux une « spin-off » destinée à développer ces inhibiteurs, ainsi que des inhibiteurs d'une enzyme similaire appelée IDO. Cette spin-off, iTeos Therapeutics, financée en grande partie par un subside de la Région Wallonne, est destinée à mener ces molécules jusqu'au stade des essais cliniques chez l'homme, mettant ainsi en pratique la promesse faite par Christian de Duve lors de la fondation de l'Institut :

**« Si leurs découvertes permettent d'envisager une amélioration de la santé humaine, les chercheurs de l'Institut ont le devoir moral de mettre tout en œuvre pour favoriser ces développements ».**

2012. Anabelle Decottignies et son équipe mettent en évidence un nouveau mode de régulation des extrémités des chromosomes, les télomères. Puisque le maintien des télomères est essentiel à la prolifération des cellules cancéreuses, ces recherches présentent des perspectives intéressantes pour la lutte contre le cancer.

2014. Faisant suite à leurs travaux sur les altérations dites épigénétiques qui perturbent l'expression des gènes dans les cellules cancéreuses, Charles De Smet et ses collaborateurs isolent un nouveau gène et montrent que son expression, normalement limitée aux cellules germinales, est activée de manière aberrante dans une variété de tumeurs. Le gène ne code pas pour une protéine, mais produit des microARNs qui favorisent la progression tumorale, d'une part en facilitant les métastases, et d'autre part en perturbant des mécanismes de régulation de la chromatine, un constituant des chromosomes.

2014. Jean-Paul Coutelier et ses collaborateurs montrent que l'activation du système immunitaire de la souris par un virus peut bloquer le développement de certains cancers. Le mécanisme fait intervenir une population de globules blancs, les cellules appelées NK, qui sont capables de tuer d'autres cellules.



## Maladies immunitaires et infectieuses

2004. Jean-Christophe Renauld découvre une nouvelle cytokine, une des hormones qui permet aux cellules de notre système immunitaire de communiquer entre elles. Ce sera l'interleukine-22. Les interleukines 6 et 9 avaient en leur temps déjà été découvertes à l'Institut par Jacques Van Snick et Catherine Uyttenhove. Laure Dumoutier et Jean-Christophe ont analysé la fonction de l'IL-22 et montré un rôle très important dans le psoriasis, une maladie fréquente de la peau. Des médicaments anti-IL-22 sont aujourd'hui à l'essai contre cette maladie.

2004. Jean-Paul Coutelier et ses collaborateurs décrivent chez la souris un nouveau mécanisme permettant de comprendre comment des infections virales peuvent être à l'origine du purpura idiopathique de l'enfant, une maladie caractérisée par de fréquentes hémorragies.

2004-2012. Le groupe de Paul Michels et de Fred Opperdoes élucide les mécanismes par lesquels se construisent les glycosomes, des organites intracellulaires découverts par Fred et que l'on ne trouve que chez les trypanosomes, parasites qui causent plusieurs maladies tropicales, dont la maladie du sommeil.

2008. L'équipe de Thomas Michiels, en collaboration avec l'équipe de Peter Stäheli (Freiburg, Allemagne) montre que l'interféron-lambda, une cytokine découverte quelques années plus tôt, est cruciale pour la protection des muqueuses contre les virus. Ils montreront que c'est particulièrement vrai pour des virus qui infectent les intestins, et aussi pour le virus de la grippe.

2014. L'équipe de Jean-François Collet découvre une machinerie exportant certaines protéines à la surface cellulaire de nombreuses bactéries ainsi qu'un nouveau mécanisme permettant à celles-ci de détecter les dommages infligés à leur paroi par certains antibiotiques.

## Maladies métaboliques et endocriniennes

2004. Emile Van Schaftingen, Maria Veiga da Cunha et leur équipe découvrent une nouvelle enzyme exerçant une fonction inédite : celle de réparer l'erreur commise par une autre enzyme du métabolisme. La déficience de cette nouvelle enzyme entraîne une pathologie neurologique grave, appelée acidurie L-2-hydroxyglutarique. Poursuivant leurs recherches sur ce phénomène qu'ils baptisent 'réparation métabolique', ils découvrent plusieurs enzymes exerçant la même fonction de réparation dans d'autres voies métaboliques.

2004-2014. Mark Rider et son groupe découvrent comment la protéine kinase activée par l'AMP, une enzyme qui est plus ou moins active en fonction des réserves énergétiques de la cellule, contrôle différents processus intracellulaires. En 2014, ils montrent que l'activation de cette enzyme par certains médicaments pourrait aider au traitement du diabète de type 2.

2010. Christophe Pierreux et Frédéric Lemaigre démontrent que, pendant la vie embryonnaire, les cellules des vaisseaux sanguins sécrètent des signaux essentiels pour la formation du pancréas et de la thyroïde. Cette observation inattendue éclaire d'un jour nouveau notre compréhension des mécanismes fondamentaux du développement des organes. Elle alimente en outre une recherche originale sur la complexité des modes de communication entre cellules, notamment dans les cancers.

2010. Le groupe de Guido Bommer découvre un petit ARN régulateur qui contrôle le métabolisme des lipides. Ce mécanisme de régulation est très conservé dans l'évolution, puisqu'on le retrouve tant chez les insectes que chez les mammifères. Ces travaux apportent un nouvel éclairage sur les mécanismes de l'athérosclérose, dans laquelle le cholestérol s'accumule dans les parois des artères.

2009-2010. L'équipe d'Emile Van Schaftingen découvre les gènes codant les enzymes servant à produire différentes molécules très abondantes dans le cerveau (le N-acétylaspartate, le N-acétyl-aspartylglutamate, l'homocarnosine) et dont la fonction est encore mystérieuse. Ils montrent que la mutation de l'un de ces gènes est responsable d'une maladie neurologique sévère.

2013. Les maladies lysosomiales ont été élucidées autrefois par Henri-Géry Hers, un des fondateurs de l'Institut, suite à la découverte des lysosomes par Christian de Duve. En 2013, l'équipe de Pierre Courtoy découvre trois mécanismes d'adaptation à une de ces maladies lysosomiales, la cystinose. Grâce à ces mécanismes, les lysosomes des reins, premiers organes à souffrir, peuvent décharger dans les urines ce qu'ils ne peuvent pas digérer. La surcharge lysosomiale n'est donc pas toujours une fatalité.

### **Autres pathologies**

2009. L'équipe de Miikka Vikkula découvre que les malformations veineuses résultent de mutations somatiques (c-à-d survenant après la conception) dans un récepteur (Tie2) exprimé à la surface de cellules des vaisseaux sanguins. Suite à cette découverte, de nombreux autres groupes de chercheurs montreront que diverses malformations autres que vasculaires résultent également de mutations somatiques dans différents gènes. L'équipe de Miikka élucidera ces dernières années le mécanisme précis par lequel les mutations du récepteur Tie2 entraînent une malformation vasculaire. Elle découvrira également les gènes qui sont mutés dans d'autres affections vasculaires.

2009. Etienne Marbaix, Patrick Henriet et leurs collaborateurs découvrent que pendant la menstruation, les fragments tissulaires en cours de dégradation participent à la reconstruction de la muqueuse utérine, ce qui pourrait expliquer l'apparition des lésions de l'endométriose, une maladie qui peut être douloureuse et à l'origine d'une infertilité.

2009. Suite à la découverte de protéines qui contrôlent le développement embryonnaire du foie et du pancréas, Frédéric Lemaigre et son équipe montrent comment se forment les canaux biliaires dans le foie et identifient un mécanisme pour les malformations congénitales des voies biliaires. Sous l'impulsion de Patrick Jacquemin, l'équipe montre ensuite que les mêmes protéines impliquées dans le développement du foie et du pancréas sont anormalement réactivées chez l'adulte dans les tumeurs cancéreuses du pancréas, contribuant ainsi à l'initiation de la maladie.

2011. L'équipe de Miikka Vikkula découvre le premier gène impliqué dans l'apparition de fentes palatines isolées (c'est-à-dire non accompagnées d'autres malformations).

2013. La même équipe découvre que la multiplicité des lésions trouvées dans les malformations glomuveineuses héréditaires s'explique par l'apparition, au cours du développement, d'anomalies chromosomiques. La plus fréquente de celles-ci consiste en la perte d'un chromosome normal associée à une duplication du chromosome qui porte la mutation héréditaire.

2014. Donatienne Tyteca, Pierre Courtoy et leur équipe découvrent que le cholestérol et d'autres lipides membranaires s'organisent en petits radeaux d'à peu près 1 micromètre de diamètre à la surface de globules rouges, remettant ainsi en question les modèles courants de l'organisation des membranes biologiques. Ces radeaux sont sévèrement altérés dans la sphérocytose, une maladie génétique affectant un individu sur 5.000, dans laquelle les globules rouges sont particulièrement fragiles.