

## L'Institut de Duve a 40 ans

### Les nouvelles équipes...

**D**ans la lettre précédente, nous avons évoqué les contributions scientifiques les plus importantes des équipes de l'Institut de Duve au cours des dix dernières années. Un autre aspect important est l'émergence, au cours de cette période, de nouvelles équipes dirigées par de jeunes chercheurs, souvent recrutés à l'étranger ou ayant passé plusieurs années à l'étranger avant de revenir en Belgique. Ce sont eux, dont la plupart ont maintenant un poste permanent du FNRS ou de l'université, qui feront l'avenir de l'Institut.



Médecin, originaire d'Heidelberg, **Guido Bommer** a contracté le virus de la recherche lors d'un séjour prolongé aux Etats-Unis dans le laboratoire de Eric Fearon, spécialiste des mécanismes de cancérogenèse de l'appareil digestif. Guido a rejoint l'Institut en 2009, pour y mettre sur pied un groupe étudiant les microARN, tout particulièrement leur rôle régulateur dans différents phénomènes métaboliques.



Bioingénieur, **Jean-François Collet** a obtenu sa thèse de doctorat à l'Institut de Duve sur une nouvelle famille d'enzymes qu'il a co-découverte. Souhaitant réorienter ses recherches, il est alors parti à Ann Arbor, apprendre auprès de Jim Bardwell les techniques de génétique et de biochimie bactériennes permettant de comprendre la façon dont des protéines se trouvant dans les enveloppes des bactéries sont produites. Son équipe étudie comment la bactérie *Escherichia coli* parvient à fabriquer ces enveloppes qui, en quelque sorte, constituent ses fortifications. Ce travail ouvre des perspectives pour le développement d'antibiotiques, comme la grande presse en a fait récemment état.



**Stefan Constantinescu** nous a rejoints en 2001. Médecin, originaire de Roumanie et ayant travaillé près de 10 ans aux Etats-Unis, dont 5 ans dans le laboratoire de Harvey Lodish au MIT (Boston), il développe à l'Institut de Duve et à l'Institut Ludwig des recherches qui visent à comprendre comment des mutations dans les voies de signalisation intracellulaire mènent à différentes formes de cancer des lignées sanguines (les cellules qui normalement deviennent des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes sanguines). Il développe aussi des recherches visant à comprendre comment les récepteurs à la surface des cellules sont insérés et assemblés dans la membrane cellulaire afin de recevoir des informations de l'extérieur.



**Anabelle Decottignies**, bioingénieur de formation, a réalisé à Louvain-la-Neuve son doctorat dans le laboratoire d'André Goffeau, lequel patronna le séquençage du génome de la levure, le premier génome pour lequel un tel effort était entrepris. Elle partit ensuite à Londres pour un travail post-doctoral dans le laboratoire de Paul Nurse, qui obtint ensuite le prix Nobel de médecine. De retour à l'UCL avec le souhait de réaliser des recherches orientées vers la médecine, Anabelle a rejoint l'Institut de Duve en 2002. Elle y travaille sur les télomères, ces extrémités des chromosomes dont les caractéristiques sont très importantes pour la multiplication cellulaire, notamment dans les cellules cancéreuses.



## au sommaire

**Les nouvelles équipes**  
**Donatienne Tyteca**  
**News & Events**



**Jean-Baptiste Demoulin** a une formation de pharmacien et a fait sa thèse sous la supervision de Jean-Christophe Renault. Il est ensuite parti pour un séjour post-doctoral dans le laboratoire de Carl-Henrik Heldin à Uppsala, élargissant ainsi ses connaissances en matière de transmission de l'information à l'intérieur de la cellule. Il poursuit ses recherches autour de mécanismes de signalisation intracellulaire qui sont perturbés dans des cellules cancéreuses. Les comprendre permet dans bien des cas de trouver un médicament qui rétablit un fonctionnement normal. Ce sont les thérapies dites 'ciblées', un progrès important en oncologie médicale.



Biologiste de formation, **Charles De Smet** a effectué son travail de doctorat dans le laboratoire de Thierry Boon avant un séjour post-doctoral à San Diego. Il est ensuite revenu à l'Institut de Duve pour diriger un groupe qui s'intéresse à l'épigénétique: des informations qui se trouvent dans notre ADN mais qui ne sont pas encodées par la séquence des 4 lettres qui le composent. Il peut s'agir par exemple d'une modification chimique de certaines lettres, ce qui modifie l'information. Par analogie, au milieu d'une phrase, les mots «pierre» et «Pierre» n'ont pas la même signification. Charles s'intéresse depuis son doctorat à des modifications épigénétiques qui sont propres aux tumeurs. Il a observé récemment que des modifications épigénétiques étaient responsables de la présence de certains microARN, lesquels semblent être une des causes des cancers où ils se trouvent. Charles est aussi professeur de biologie moléculaire à l'UCL.



**Laure Dumoutier**, formée à l'UCL en sciences biomédicales, a obtenu un doctorat sous la direction de Jean-Christophe Renault. Laure est une spécialiste des cytokines, ces hormones qui permettent aux cellules de notre système immunitaire de communiquer à distance, et des récepteurs qui les captent à la surface des cellules dans lesquelles elles exercent leurs multiples effets. Depuis plusieurs années elle mène des recherches autour de l'activité de ces molécules dans des maladies telles que le psoriasis, l'asthme ou la maladie du greffon contre l'hôte, une complication parfois grave des greffes de moelle osseuse.



**Wen-Hui Lien**, biologiste, connaît très bien les mécanismes de transmission d'information entre les cellules. Acquises au cours de sa thèse à l'University of Washington (Seattle) et lors de son séjour post-doctoral à la Rockefeller University dans le laboratoire d'Elaine Fuchs, ses compétences sont actuellement mises en oeuvre pour étudier les cellules souches de la peau. Ce travail permet d'élucider des principes fondamentaux de la biologie des cellules souches et nous aide à comprendre comment les voies de signalisation intracellulaire influencent leur fonction dans des organes adultes. Ces connaissances peuvent nous aider dans la thérapie de diverses maladies dont le cancer.



Originaire d'Inde, psychologue de formation, **Nisha Limaye** a décidé de se consacrer à la recherche biomédicale expérimentale lors d'un séjour aux Etats-Unis, où elle réalisa un doctorat sur les gènes impliqués dans le développement du lupus, une maladie auto-immunitaire, dans le laboratoire d'Edward Wakeland à Dallas. Elle rejoint le laboratoire de Miikka Vakkula en 2006, où elle s'occupe plus particulièrement des études biochimiques et de biologie cellulaire permettant de comprendre comment surviennent les malformations veineuses.



**Sophie Lucas** est médecin et a effectué une thèse de doctorat à l'Institut de Duve sous la direction de Thierry Boon. Elle est partie ensuite à San Francisco dans le laboratoire de Frédéric de Sauvage à Genentech pour y travailler sur les cytokines, que nous avons mentionnées plus haut. De retour en 2004, elle monte un groupe de recherche qui s'intéresse au mode de fonctionnement des lymphocytes T régulateurs, des globules blancs qui inhibent notre système immunitaire. Ils sont utiles dans les maladies auto-immunitaires, qu'ils préviennent, mais néfastes lors de cancers, qu'ils favorisent en diminuant notre immunité anti-tumorale.



Après un doctorat mené à l'Institut de Duve, **Christophe Pierreux**, biologiste de formation, a poursuivi ses recherches à Londres dans l'équipe de Caroline Hill, au Imperial Cancer Research Fund, aujourd'hui appelé Cancer Research UK. Il y a travaillé sur la transmission de l'information dans les cellules. A son retour à l'Institut de Duve, il décide de combiner ses compétences en biologie du développement et en transmission de l'information pour étudier comment les cellules dialoguent au moyen de signaux chimiques pour s'organiser en trois dimensions et se structurer en tissus. Ces recherches ont des implications dans notre compréhension des tumeurs, où l'architecture des tissus est fortement perturbée.



Pharmacienne, **Donatienne Tyteca** a réalisé son doctorat dans l'équipe de Marie-Paule Mingeot-Leclercq, de l'école de Pharmacie. Elle a rejoint l'équipe de biologie cellulaire de Pierre Courtoy en 2003 et a été nommée chercheur qualifié du FNRS en 2013. Ses recherches sont décrites plus en détails à la page suivante de cette lettre trimestrielle.



**Donatienne Tyteca**

## Rôle de l'organisation des lipides membranaires dans la plasticité des cellules

Les cellules imposent à leur membrane des déformations majeures lors de processus physiologiques essentiels. C'est le cas lors de la filtration des globules rouges à travers les pores de la rate, de l'emboîtement des plaquettes sanguines pour arrêter les hémorragies, de la contraction des cellules musculaires ou cardiaques, ou de la division cellulaire. Le groupe de Donatienne Tyteca étudie comment les lipides sont organisés dans les membranes à l'échelle du micromètre (millionième de mètre), comment cette organisation facilite la déformation des cellules, et comment une désorganisation explique des maladies de fragilité membranaire (anémie, myopathies etc...). La membrane cellulaire a longtemps été perçue comme un film lipidique homogène. On sait cependant que certains lipides peuvent se rassembler en domaines dont la taille peut approcher le micromètre. Toutefois, ces domaines ne pouvaient pas être directement visualisés, par manque d'outils moléculaires et de techniques de microscopie adéquats. C'est le défi que veut relever Donatienne Tyteca depuis qu'elle a rejoint en 2003 l'unité de Biologie cellulaire et moléculaire dirigée par le Pr. Pierre Courtoy, après un doctorat en Sciences pharmaceutiques à l'UCL et un séjour post-doctoral aux Pays-Bas. Chercheuse qualifiée au F.R.S/FNRS depuis 2013, elle a pu construire un petit groupe autonome. Sa thématique profite en première ligne des microscopes à haute résolution de la plateforme d'imagerie cellulaire et tissulaire de l'Institut de Duve, mise en place par le Pr. Pierre Courtoy, bientôt à l'éméritat. C'est Donatienne Tyteca qui prendra la responsabilité scientifique de cette plateforme, à la disposition de toutes les équipes de l'institut et de l'université.

### Mieux comprendre l'organisation des membranes...

Pour étudier l'organisation des lipides au sein des membranes des cellules vivantes, le modèle de prédilection du groupe est le globule rouge, la cellule la plus simple, la plus abondante et la mieux connue chez

l'homme. Dans la circulation sanguine, les globules rouges sont biconcaves (figure 1a), mais ils subissent une constriction majeure pour traverser les pores de la rate (figure 1b). Cette filtration, subie environ 10.000 fois durant la vie de chaque globule rouge, est un test de qualité qui permet à la rate de repérer et d'éliminer les cellules défectueuses. Dans une maladie génétique de fragilité membranaire, la sphérocytose familiale (qui atteint environ un individu sur 5000), les globules rouges échouent prématurément à ce test. Leur destruction peut entraîner une anémie sévère, justifiant l'ablation chirurgicale de la rate.

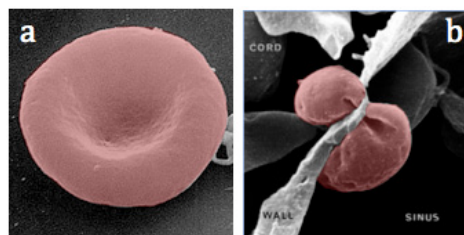


Fig.1. Le globule rouge peut adopter des formes très différentes. (a) globule rouge dans la circulation sanguine: forme biconcave. (b) globule rouge qui subit une déformation importante lors du passage des pores étroits de la rate. (WALL)

En insérant dans la membrane de globules rouges vivants, classiquement étalés sur des lames de verre, des analogues fluorescents «verts» de plusieurs classes de lipides, l'équipe de Donatienne Tyteca a découvert un enrichissement préférentiel dans un nombre limité de domaines micrométriques, bien visibles en microscopie confocale (figure 2a). Le groupe a ensuite développé des sondes protéiques «rouges» permettant de marquer directement les lipides naturels. Ce qui est intéressant, et inattendu, c'est que ces sondes protéiques marquent des domaines similaires à ceux identifiés avec des sondes lipidiques. (figure 2b). Elles permettent en outre de montrer les mêmes domaines dans des globules rouges biconcaves suspendus dans un gel, et en nombre beaucoup plus élevé (figure 2c). La tension des cellules sur le verre avait donc fait disparaître la majorité des domaines! Outre la tension, l'équipe a déjà identifié plusieurs mécanismes impliqués

dans le contrôle de la formation et la persistance de ces domaines lipidiques. Les études en cours visent à en définir la composition en protéines et en lipides.

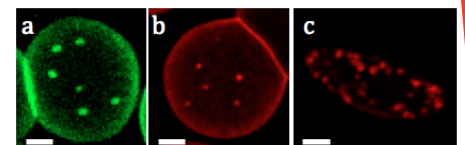


Fig.2. Imagerie par deux techniques complémentaires de domaines lipidiques sur des globules rouges étalés sur lamelles en verre (a,b) ou en suspension dans un gel en 3D (c). (a) insertion dans la membrane d'un analogue fluorescent "vert" d'un lipide. (b,c) marquage du lipide endogène correspondant par un dérivé fluorescent "rouge" d'une toxine bactérienne.

### ...pour mieux guérir les maladies de fragilité membranaire

La découverte de domaines micrométriques sur la membrane de cellules vivantes a deux implications importantes. En biologie fondamentale, elle remet en question les modèles courants de l'organisation des membranes. En physiopathologie, elle révèle une dimension essentielle pour la déformabilité des globules rouges, et offre une piste pour mieux comprendre les maladies de fragilité membranaire telles que la sphérocytose héréditaire. L'équipe a deux hypothèses pour l'impact des domaines en physiopathologie. La première implique un réservoir de membrane, pouvant inclure les domaines micrométriques, favorisant la déformabilité des globules rouges. La deuxième considère au contraire que ces domaines seraient des sites de fragilité, favorisant la rupture des globules rouges malades et la libération de petites sphères.

L'extension des recherches à la myopathie de Duchenne (une maladie génétique dégénérative du muscle) est prévue. Ces travaux s'inscrivent donc dans la philosophie de l'Institut de Duve : « **Mieux comprendre pour mieux guérir** ».



## «MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»

En octobre dernier, la **soirée de gala** a rassemblé plus de 300 personnes dans l'ancien Hôtel de la Poste du site de Tour & Taxis, bâtiment récemment rénové avec un respect des matériaux de l'époque, principalement le fer forgé et le verre.

Au programme pour fêter les **40 ans de l'Institut**, un tout nouveau film sur l'Institut, une conférence du généticien de la KUL Jean-Jacques Cassiman et un exposé du directeur de l'Institut, Emile Van Schaftingen. Un bénéfice exceptionnel a été obtenu grâce à la générosité des mécènes et des sponsors.

Nous profitons de cette lettre pour les remercier très vivement, le mécénat permettant de soutenir et engager de jeunes chercheurs belges et étrangers, ainsi que de faire l'achat d'équipements plus perfectionnés tellement nécessaires à cette recherche de pointe.



Nous avons le plaisir de vous annoncer la mise en ligne de notre **nouveau site internet** à l'adresse suivante : [www.deduveinstitute.be](http://www.deduveinstitute.be)

**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  
Yolande de SELLIER  
Emile VAN SCHAFTINGEN

**Conseil d'Administration**

Henri BEAUFAY  
Luc BERTRAND, Président  
Emmanuel de BEUGHEM  
Vincent BLONDEL  
Thierry BOON-FALLEUR  
Alfred BOUCKAERT  
François CASIER  
Etienne DAVIGNON  
Jacques MELIN  
Dominique OPFERGELT  
Jean-Christophe RENAULD  
Jacques van RIJCKEVORSEL  
Maurice VELGE

**SAVE THE DATE**  
2ème challenge de Duve  
**Tournoi de bridge**  
le dimanche **15 mars 2015** à 14h  
au Cercle de Lorraine  
Place Poelaert 6 à 1000 Bruxelles

**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