

Edito

Les recherches que Jean-François Collet décrit dans cette lettre sont une belle illustration de ce que nous aimons qu'il se passe à l'Institut de Duve : des recherches significatives, parce qu'elles apportent des éléments totalement nouveaux à nos connaissances.

La suite, c'est-à-dire le fait qu'un jour cette découverte mènera à de nouveaux antibiotiques ou à autre chose que nous n'imaginons pas encore, c'est l'avenir qui nous le dira.

Il est extrêmement difficile de prédire si une découverte mènera un jour à des applications importantes.

Et la prédiction est encore bien plus difficile à propos d'un *projet de recherche*, parce qu'on n'a aucune certitude qu'il mènera à une découverte et donc, a fortiori, à des applications.

Mais, pour autant que les recherches mènent à de véritables découvertes, c'est une certitude



statistique que certaines d'entre elles auront des retombées.

Les exemples sont nombreux de découvertes qui ont révolutionné certains traitements, certaines techniques, voire notre vie de tous les jours et dont, au départ, personne, à part peut-être les quelques chercheurs impliqués, ne croyait qu'elles allaient déboucher sur quelque chose d'aussi important que ce qu'elles ont permis de développer *in fine*. C'est vrai pour les lysosomes, c'est vrai pour les antigènes tumoraux.

C'est la raison pour laquelle nous continuerons inlassablement de plaider pour le soutien de la recherche fondamentale. C'est elle qui nous mène vers des terres inconnues, pleines de richesses dont nous ne soupçonnons pas l'existence.

Travaillons, cherchons, découvrons, ... sans oublier bien sûr de réfléchir à l'intérêt de ce que nous sommes sans doute les premiers à voir et à comprendre.

Emile Van Schaftingen
Directeur de l'Institut de Duve

au sommaire

Découverte majeure à l'Institut de Duve
News & Events



Découverte majeure à l'Institut de Duve

Une équipe de chercheurs a élucidé un mécanisme permettant aux bactéries de se défendre contre les antibiotiques !

La revue *Cell*, une des revues scientifiques les plus prestigieuses, qui ne sélectionne que la crème de la recherche sur les fonctionnements intimes des cellules, a publié en décembre dernier les résultats d'une étude internationale menée par le professeur Jean-François Collet de l'Institut de Duve.

Les chercheurs y révèlent aujourd'hui le détail des mécanismes qu'utilisent les bactéries pour répondre aux agressions extérieures, notamment les attaques des antibiotiques.

Une découverte qui pourrait déboucher à terme sur le développement de nouveaux médicaments face à la croissance galopante de bactéries qui ne sont plus neutralisées par les antibiotiques actuellement disponibles.

«Mieux comprendre pour mieux guérir, c'est la devise de l'Institut de Duve», rappelle Jean-François Collet, qui souligne qu'on ne peut développer de nouveaux médicaments efficaces sans comprendre comment fonctionne le mécanisme nocif que l'on veut neutraliser par un médicament.

L'idée était de mieux comprendre comment ces bactéries se défendaient, pour que les chercheurs puissent ensuite mieux les attaquer.

Il était une fois un château fort bien protégé, par deux murs d'enceinte...

Jean-François Collet nous raconte ses découvertes comme une histoire.

«Plus personne n'ignore que les bactéries résistantes aux antibiotiques causent un problème majeur, qui ne va faire que s'accroître dans les années à venir, nous rappelle le Pr Collet. Il est donc urgent de développer de nouveaux antibiotiques. Pour cela, il faut

une prise de conscience des sociétés pharmaceutiques, mais aussi des politiques. Ainsi qu'un effort planétaire des laboratoires académiques, pour tenter de mieux comprendre comment fonctionnent ces bactéries afin de pouvoir mieux les attaquer. Et en sachant que le développement d'une nouvelle molécule ne se fait pas en quelques mois mais s'inscrit dans la durée. Il n'y a donc pas de temps à perdre».



Pr. Jean-François Collet

L'histoire, donc, commence par raconter qu'il existe deux grandes familles de bactéries : celles à gram positif et celles à gram... négatif ! «Les secondes – dont *Escherichia coli* – se caractérisent par la présence d'un double mur d'enceinte, explique le chercheur. Un peu comme si on avait un château fort, avec le donjon au centre (à savoir l'intérieur de la bactérie), l'endroit où toutes les décisions se prennent. Après ce premier mur d'enceinte, cette première membrane, il y a un espace, puis un second mur d'enceinte. À cause de ces deux membranes, les bactéries à gram négatif sont plus difficiles à combattre».

La bactérie n'est pas stupide, loin de là.

Ce qu'il faut aussi savoir, pour comprendre l'histoire, c'est que le mur d'enceinte extérieur est essentiel pour la bactérie. Si on l'endommage, la bactérie risque de mourir. Mais celle-ci n'est pas stupide. Et elle a bien compris l'importance de préserver sa seconde membrane intacte. «Elle a des systèmes qui lui permettent de sentir que son mur d'enceinte est attaqué...» raconte Jean-François Collet. «Comme s'il y avait sur ce mur d'enceinte des détecteurs d'incendie, ou de mouvements... Nous avons compris que ces mécanismes étaient importants, car ils permettent à la bactérie de se défendre contre les attaques, en l'occurrence celles causées par les antibiotiques». De là,

l'idée de trouver comment fonctionnent ces mécanismes afin d'avoir une cible supplémentaire. On pourrait alors imaginer des molécules qui iraient perturber ces systèmes de détection.

La découverte de cette équipe consiste précisément à avoir découvert comment fonctionne un des systèmes de détection. «Il s'agit d'un mécanisme très élégant, précise le Pr Collet. Nous nous sommes intéressés à une protéine qui s'appelle RcsF. Et nous avons pu observer que, la bactérie, assez futée, envoie en permanence cette protéine sur la surface de son château fort. Il y a un flux continu de cette protéine qui part du centre de contrôle, du donjon, vers le tour de garde du mur d'enceinte extérieur. Quand il n'y a pas d'attaque, l'alarme ne sonne pas. Par contre, quand les antibiotiques attaquent la bactérie, le parcours de la sentinelle est perturbé et elle va sonner l'alarme.» C'est précisément ce mécanisme qu'ont découvert les chercheurs. Les prochains chapitres de l'histoire ? Il s'agira d'approfondir la compréhension des mécanismes et essayer d'utiliser ces protéines pour développer de nouveaux antibiotiques, peut-être d'ici une dizaine d'années. Une autre et longue histoire...

Cette recherche a nécessité quatre années de labeur ; elle a été menée à l'Institut de Duve par une équipe internationale (Corée, Pologne, Liban, France et Belgique) d'une dizaine de microbiologistes et biochimistes, en collaboration avec un groupe du European Molecular Biology Laboratory (EMBL en Allemagne). «Nous allons poursuivre les recherches et essayer de mettre au point des antibiotiques capables de neutraliser le système d'alarme, ce qui permettrait de mieux lutter contre les infections bactériennes», conclut le professeur.

Une telle avancée scientifique n'aurait pas été possible sans le financement de Welbio (Institut wallon visant à soutenir la recherche d'excellence en sciences de la vie), du FNRS (Fonds de la recherche scientifique) et de l'Institut de Duve et son mécénat.

C'est notamment grâce au Welbio que Jean-François Collet a pu engager un chercheur confirmé de l'Université de Harvard.



La résistance des bactéries, première cause de mortalité en 2050 ? Un problème de santé majeur...

Les bactéries résistantes aux antibiotiques représentent un véritable problème de santé publique.

«Une augmentation continue de la résistance antibiotique causerait à partir de 2050 la mort de 10 millions de personnes par an et une réduction de 2% à 3,5% du Produit intérieur brut (PIB)», note le rapport d'un groupe d'experts internationaux mis en place par David Cameron en juillet dernier «L'étude évalue à 300 millions le nombre de personnes

sont pas tout à fait fantaisistes et que ce scénario n'est pas impossible. Il ne me paraît pas inconcevable.

Si des bactéries multirésistantes se répandent de plus en plus dans la population et que l'on n'a plus d'arme pour se défendre, qu'est-ce qui empêcherait des épidémies à grande échelle comme on en a connu ? Conceptuellement, rien. Lorsque l'on observe la courbe montrant l'augmentation importante du nombre de souches bactériennes qui deviennent résistantes aux antibiotiques et si l'on regarde la courbe du nombre d'antibiotiques qui ont été développés depuis 30 ou 40 ans, on voit qu'elle diminue.

Dans les années 60-70, les gens pensaient avoir l'arsenal pour se prémunir. Ensuite, il y a le fait que, pour les sociétés pharmaceutiques, développer un antibiotique est très long et onéreux. Il devra être développé à large échelle avec le risque de voir l'apparition de résistances au bout de quelques années, avec le risque de voir cette molécule, dans laquelle elles ont beaucoup investi, devenir aussitôt obsolète.

Autre scénario possible, cet antibiotique sera une solution de dernier recours, ce qui signifie une diffusion limitée. Donc présentant peu d'intérêt pour l'industrie pharmaceutique. Enfin, si les nouveaux antibiotiques n'apparaissent pas, c'est aussi que les connaissances de la biologie de ces microorganismes demeurent encore partielles. D'où l'intérêt des travaux de notre laboratoire et de tous les autres dans le monde.

L'exemple d'Escherichia coli, qui est la bactérie sur laquelle vous travaillez, illustre bien cette situation...

En effet, cette bactérie a été identifiée par un pédiatre allemand dans les selles d'un patient en 1885. Entretemps, des hommes ont été sur la lune, des milliers de chercheurs ont travaillé sur cette bactérie, et pourtant, il reste énormément de questions fondamentales qui restent sans réponse sur cette bactérie.

«La recherche fondamentale est indispensable pour alimenter ensuite le pipe-line de médicaments.»



De gauche à droite :

Rang du haut : Jean-Francois Collet - Joanna Szewczyk - Geraldine Laloux - Pauline Leverrier - Rym Agrebi - Alexandra Gennaris - Nahla Hussein - Seung Hyun Cho.

Rang du bas : Abir Asmar - Asma Boujitat - Camille Goemans - Isabelle Arts - Valérie Nicolaes.

qui devraient mourir prématurément à cause d'une résistance aux médicaments pendant les 35 prochaines années», ajoute ce rapport élaboré par l'institut de recherches Rand Europe et le cabinet d'audit KPMG.

Est-ce un scénario inutilement alarmiste ou plutôt réaliste ?

Voici la réponse du professeur Jean-François Collet :

Que pensez-vous de ces prévisions ?

N'étant pas un expert de ce genre de calcul ou de prédictions, je ne peux pas juger si ces chiffres sont surestimés ou sous-estimés. Les experts le disent et je l'entends. Je pense que ces prévisions ne

Il ne faut donc pas être un grand spécialiste pour extrapoler ces deux courbes et se rendre compte que l'on est déjà rentré dans une ère critique, voire dangereuse. Pendant laquelle les bactéries multirésistantes vont continuer à se développer alors que les nouveaux traitements pour les combattre vont tarder à apparaître.

Pourquoi les nouveaux antibiotiques tardent-ils ?

Il y a plusieurs explications. Tout d'abord, il y a eu un manque d'intérêt des sociétés pharmaceutiques, mais aussi des pouvoirs publics et du public en général pour cette recherche de nouveaux antibiotiques.

«MIEUX COMPRENDRE POUR MIEUX GUÉRIR»

Le deuxième Challenge de Duve, tournoi de bridge duplicate, a eu lieu dans les prestigieux salons du Cercle de Lorraine à Bruxelles. 120 joueurs se sont inscrits. Ce fut un réel succès.



L'arbitre Guy Lambeaux organisa de main de maître les deux catégories de joueurs, les "pros" et les "relax".

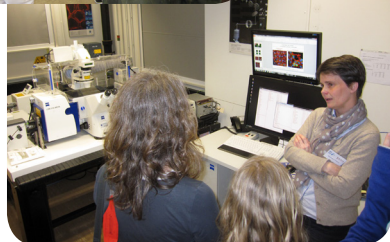
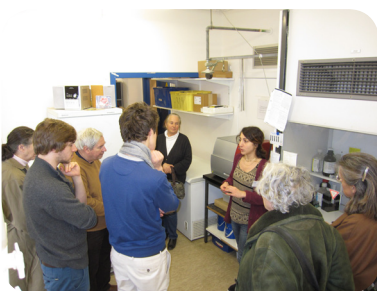
Chaque année, à la fin de l'hiver, ce challenge sera organisé.



Fête de Printemps de l'UCL

Le 1er avril dernier, l'UCL a clôturé le 40ème anniversaire de son implantation sur le site de Woluwe-Saint-Lambert par une journée festive de printemps ouverte à tous de 7 à 77 ans ! Le programme prévoyait, entre autres, des visites de labos et plus particulièrement certains de l'Institut de Duve !

Celui de *Miikka Vikkula* (photo ci-contre) : «Le chemin de l'ADN : du prélèvement au séquençage.»



Et celui de *Pierre Courtoy* et de *Donatienne Tyteca* (photo ci-contre) : «Vers une meilleure compréhension de l'organisation des membranes, des cellules et des tissus grâce à la microscopie.»

Save the dates

- Réunion annuelle des Amis de l'Institut
Le jeudi 21 mai à 18h30 à l'Institut.
Exposés et visite de laboratoires.

- Gala 2015
Le mardi 17 novembre à Tour et Taxis
Hotel de la Poste
Soirée "science et art"

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 SELLIERS
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

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