



Hommage à Géry Hers

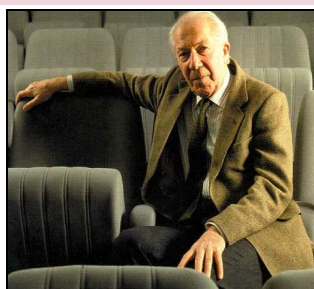
1923-2008



Le professeur Hers, disparu le 14 décembre 2008, fut un des fondateurs de notre institut, dont il a incarné d'une manière particulièrement brillante la devise: "Mieux comprendre pour mieux guérir".

Comprendre, d'abord, avec des collaborateurs d'élite, dont Georges Van den Berghe, Louis Hue et le directeur actuel de l'Institut, Émile Van Schaftingen, les mécanismes biochimiques qui président au métabolisme et à sa régulation, domaine dans lequel Hers s'est fait une réputation mondiale comme un représentant majeur de la lignée illustre des biochimistes, dits "classiques" (par rapport à la nouvelle génération des biologistes moléculaires), qui ont élucidé les grandes voies métaboliques (parmi lesquelles on compte désormais le "Hers pathway").

Guérir, ensuite, lorsqu'en tentant de clarifier les défauts métaboliques responsables de certaines maladies humaines caractérisées par une accumulation anormale de glycogène dans les tissus, il fait une observation insolite qui le conduit à identifier d'une manière totalement inattendue une anomalie d'une enzyme des lysosomes, ces poches digestives que nous venions de découvrir. Joignant perspicacité, intuition, expérimentation et rigueur, il a été ainsi amené, en collaboration, notamment, avec feu François Van Hoof et avec Thierry de Barsey, à clarifier tout un groupe mystérieux de maladies connues antérieurement sous le



nom de "maladies congénitales de dépôt" et, aujourd'hui, grâce à Hers, sous celui de "maladies lysosomales".

Cette découverte, qui a débouché sur plusieurs thérapeutiques nouvelles et sur la création, notamment en Belgique, de nouvelles entreprises pharmaceutiques, aurait pu, et dû, conduire son auteur à Stockholm. Le sort en a décidé autrement.

Mais d'autres distinctions prestigieuses, dont les prix Francqui et Maisin en Belgique, le prix Gairdner au Canada, le prix Wolf en Israël et la médaille Cuenca-Villoro en Espagne, ont consacré l'œuvre scientifique de ce membre particulièrement éminent de notre Institut.

Tous les chercheurs de l'Institut, qui conservent le souvenir de celui qui fut un maître vénéré pour nombre d'entre eux, un collègue apprécié pour beaucoup d'autres et un ami fidèle, universellement estimé, pour tous, s'unissent pour exprimer leurs condoléances émues et leurs sentiments de profonde sympathie à Madame Hers (qui fut la collaboratrice scientifique de son mari avant de devenir son épouse), ainsi qu'à sa famille.

Christian de Duve

Dans ce numéro :

Hommage à Géry Hers

Les maladies métaboliques par
Emile Van Schaftingen

Le legs en duo : tout le monde y gagne !



Maladies métaboliques

Emile Van Schaftingen



L'étude des maladies métaboliques, dont Géry Hers était un des pionniers, est restée bien vivante au sein de l'ICP, puis de l'Institut de Duve, avec les travaux réalisés par les groupes de Georges Van den Berghe, maintenant émérité, et d'Emile Van Schaftingen.

Pour comprendre ce que ces maladies métaboliques représentent, il faut d'abord nous rappeler ce qu'est le métabolisme.

Le métabolisme

Les cellules vivantes doivent sans cesse construire ou reconstruire leurs propres molécules et sans cesse produire l'énergie dont elles ont besoin en 'brûlant' du glucose et des graisses.

Ces activités de construction et de destruction ne peuvent se faire que grâce à l'intervention d'enzymes, minuscules outils dont la fonction est de transformer une molécule en une autre.

Ce sont ainsi des milliers de réactions chimiques différentes, permises (*catalysées* pour utiliser le terme technique) par des milliers d'enzymes différentes qui se déroulent dans nos cellules, leur ensemble formant le *métabolisme* (du mot grec signifiant *changement*).

Et tout ce métabolisme se déroule normalement en bonne harmonie : la molécule formée par une enzyme (Figure 1) est utilisée par une autre enzyme, devenant une molécule différente, qui à son tour peut être utilisée par une troisième enzyme etc, jusqu'à finalement obtenir un produit qui remplisse un rôle bien précis dans la cellule.

Le grand plan de toute cette véritable usine chimique que constitue chacune de nos cellules est déposé dans l'ADN, autrement dit dans nos chromosomes.

Ceux-ci comportent des gènes contenant sous forme codée l'information pour construire des protéines, qui sont souvent des enzymes.

Il arrive qu'une enzyme manque chez certaines personnes, principalement des enfants: on a alors ce que l'on appelle une *maladie métabolique*.

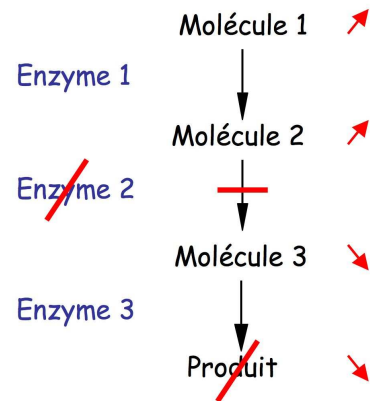


Figure 1. Perturbations entraînées par une déficience enzymatique.

Pour convertir une molécule (par exemple le glucose) en une autre (par exemple la sérine), nos cellules utilisent des enzymes, qui chacune opèrent une modification chimique sur une molécule donnée, menant à la formation d'un produit utile. La déficience d'une enzyme, causée par des mutations dans le gène qui la code, entraîne un blocage métabolique se caractérisant par une élévation de la concentration des molécules se situant en amont de l'enzyme déficiente et par une diminution de la concentration des molécules se situant en aval. Ce sont ces perturbations dans la concentration des molécules qui entraînent les effets pathologiques.

L'absence de l'enzyme, due à des mutations du gène qui la code, provoque une accumulation du composé que celle-ci devrait normalement utiliser ainsi qu'une déficience du produit que celle-ci devrait normalement former.

Les deux sont nocifs : la déficience en alpha-glucosidase acide, découverte autrefois par le professeur Hers entraîne une accumulation de glycogène dans les lysosomes, qui finissent par devenir gênants en occupant une partie beaucoup trop importante du volume cellulaire;

dans d'autres cas, le problème vient de la carence du produit formé par l'enzyme, comme, par exemple, dans les déficiences en sérine décrites ci-dessous.

La sérine

Le groupe d'Emile Van Schaftingen a élucidé la cause biochimique de plusieurs maladies métaboliques, dont les déficiences en sérine.

La sérine est un acide aminé que l'on trouve dans notre alimentation en quantité importante, mais que nous fabriquons aussi nous-mêmes, en particulier dans notre cerveau.

La sérine sert à beaucoup de choses : fabriquer des protéines, certaines graisses spéciales que l'on trouve



en abondance dans notre cerveau, de la glycine qui sert de neurotransmetteur...

Il y a une dizaine d'années, le professeur Jaak Jaeken, de l'Université de Leuven faisait l'observation que certains enfants atteints de troubles du développement du cerveau et d'épilepsie, présentaient un niveau anormalement bas de sérine dans leur liquide céphalorachidien.

Les analyses biochimiques et génétiques réalisées dans le laboratoire d'E. Van Schaftingen ont permis de montrer que ces déficiences sont dues à une diminution de l'activité de l'une des trois enzymes impliquées dans la synthèse de la sérine.

Chacune de ces déficiences est causée par des mutations du gène qui code l'enzyme concernée.

Les déficiences en sérine peuvent être traitées en donnant dès après (et parfois même avant) la naissance des suppléments de l'acide aminé concerné. Le diagnostic correct de ces affections par recherche de mutations dans les gènes concernés est maintenant possible.

D'un point de vue fondamental, ces recherches ont montré que, contrairement à ce qu'on croyait, la synthèse de sérine par le cerveau est un processus extrêmement important.

Autre maladie métabolique découverte par les chercheurs

Une autre maladie métabolique élucidée par le groupe d'E. Van Schaftingen est une maladie dans laquelle un composé (le L-2-hydroxyglutarate) que l'on ne trouve normalement pas dans nos cellules s'y accumule. Ceci occasionne des perturbations neurologiques importantes.

Les recherches ont montré que cette maladie est due à la déficience d'une enzyme qui sert à détruire le L-2-hydroxyglutarate formé parce qu'une autre enzyme se trompe de temps en temps et fabrique du L-2-hydroxyglutarate plutôt qu'un autre composé structurellement très proche (Figure 2).

C'est le premier exemple d'une maladie due à un défaut d'une enzyme dont le seul rôle est de réparer une erreur faite par une autre enzyme du métabolisme.

Ici encore, une bonne compréhension de l'origine de l'accumulation du L-2-hydroxyglutarate débouche sur des possibilités thérapeutiques actuellement à l'essai et qui semblent donner de bons résultats.

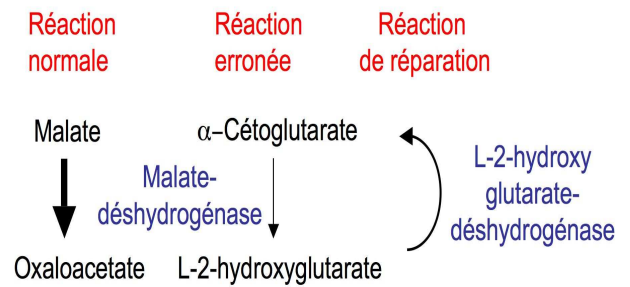


Figure 2. Une maladie métabolique due à un défaut de réparation.

Les enzymes peuvent (rarement) se tromper, comme la malate-déshydrogénase, qui de temps en temps convertit l'alpha-cétoglutarate en L-2-hydroxyglutarate, plutôt que de réaliser la réaction normale, montrée à gauche.

La nature est bien faite : nous avons une enzyme qui permet de réparer les erreurs faites par la malate-déshydrogénase.

Mais si par malheur, cette enzyme de réparation fait défaut, alors le L-2-hydroxyglutarate s'accumule et provoque des dégâts, principalement au cerveau.



Assis de gauche à droite: Kate Peel, Maria Veiga-da-Cunha, Alice Preumont, Elsa Wiame, Gaëtane Noël
 Debouts de gauche à droite: François Collard, Emile Van Schaftingen, Younes Achouri, Geneviève Connerotte, Juliette Fortpied, Gaëlle Tahay, Jakub Drozak, Stéphane Jaisson.



Faites un legs à l'humanitaire : vos héritiers y gagnent, le fisc paie ! Présentation de la formule du LEGS en duo

Vous souhaitez léguer une somme d'argent ou un bien à une organisation qui a votre confiance et que vous soutenez déjà, comme l'Institut de Duve.

"Mais, pensez-vous, je laisserai forcément moins à mon ami ou à ma nièce préférée !".

Pas nécessairement. Grâce à la technique du legs en duo, vous laisserez autant (sinon plus) à votre ami ou à votre nièce et vous soutiendrez une bonne cause. Comment fonctionne ce système ?

LA BASE

Le legs en duo trouve son origine dans l'article 64, alinéa 2 du code des droits de succession. Il y est stipulé que la personne X (par exemple, votre ami) reçoit un legs libre de tout droit de succession, pour autant que la personne Y (par exemple, Institut de Duve) prenne le paiement des droits de succession de X à sa charge.

Autrement dit : votre ami ne paie pas lui-même les droits de succession. Ils seront payés par l'Institut de Duve. Comme une institution agréée bénéficie d'un tarif de faveur (8,8% en Wallonie et en Flandre, 12,5% à Bruxelles) sur la part qu'elle reçoit, c'est le fisc qui, en fin de compte, accepte d'être le "perdant" de cette construction.

LES CONDITIONS

Un legs en duo doit répondre à trois conditions :

- o vous devez rédiger un testament.
- o vous léguerez une partie de vos biens à une ou plusieurs personnes. (personne X)
- o vous léguerez la partie restante à une institution agréée (personne Y) qui aura à sa charge le paiement de la totalité des droits de succession.

EN CHIFFRES

Legs ordinaire : Jean habite à Anvers et n'a pas d'enfants. Il décide de laisser 25.000€ à son ami Pierre. Il ne lègue rien à aucune institution.

Droits de succession : 45% sur la tranche de 0 à 75.000€ (tarif en Flandre entre oncles, tantes, nêces et neveux et entre toutes autres personnes) :

$$25.000€ \times 45\% = 11.250€$$

$$\text{Part nette pour Pierre} : 25.000€ - 11.250€ = 13.750€$$

LEGS EN DUO

Jean dispose toujours de 25.000€, mais cette fois, il décide de léguer 15.000€ à son ami Pierre et 10.000€ à l'Institut de Duve.

Pierre ne paie pas de droits de succession.

Ils seront pris en charge par l'Institut de Duve.

Il reçoit donc 15.000€ nets.

L'Institut de Duve paie :

15.000€ x 45% = 6.750€ (droits de succession dus pour Pierre) et

10.000€ x 8,8% = 880€ (tarif préférentiel pour les institutions agréées)

Soit au total : 7.630€,

l'Institut de Duve garde donc en part nette :

$$10.000€ - 7.630€ = 2.370€$$

QUE PERÇOIT L'ETAT ?

L'Etat perçoit 10.000€ si Jean lègue 25.000€ à son ami Pierre et 7.630€ si Jean partage ses avoirs entre son ami Pierre et l'Institut de Duve.

Tous y gagnent donc, sauf l'Etat !

DEMANDEZ A VOTRE NOTAIRE

Si vous envisagez de léguer une partie de vos biens à une institution agréée (comme l'Institut de Duve), consultez votre notaire et demandez-lui de faire un calcul en fonction de votre situation personnelle.

Tout dépend du degré de parenté entre testateur et légataire.

de Duve Institute

Association internationale sans but lucratif (AISBL)

Av. Hippocrate 75

1200 Bruxelles

[E] de_duve_institute@uclouvain.be

[W] www.deduveinstitute.be

Editeur responsable et personne de contact:

Yolande de Selliers, +32 2 764 75 87

Numéros de compte :

310-0580000-26 (ING)

IBAN: BE59 3100 5800 0026

BIC: BBRUBEBB

210-0155300-55 (FORTIS)

IBAN: BE31 2100 1553 0055

BIC: GEBABEBB