



EDITO

SEPTEMBRE 2019



Pr Sophie Lucas, nouveau membre du comité directeur

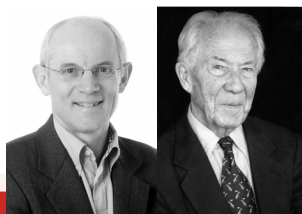
En juin dernier, nous vous annonçons le renouvellement du comité directeur de l'Institut de Duve. Septembre nous apporte la rentrée académique de l'UCLouvain, et avec elle le renouvellement d'un autre poste de gouvernance, celui de Président de l'Institut DDUV, qui représente l'Institut de Duve au sein de l'UCLouvain et gère les nombreuses interactions entre l'Institut et l'Université. Ce poste a été occupé avec brio pendant les six dernières années par le Pr Frédéric Lemaigre. Frédéric arrive au terme de son mandat et est remplacé aujourd'hui par le Pr Sophie Lucas. Sophie travaillera en lien étroit avec le nouveau comité directeur, composé des Prs Benoît Van den Eynde, Miikka Vikkula et Jean-François Collet. Nous remercions le Pr Frédéric Lemaigre pour le dévouement avec lequel il a accompli sa mission et nous souhaitons la bienvenue à Sophie à l'aube de son mandat.

Sophie Lucas est docteur en médecine, diplômée de l'UCLouvain en 1994, et depuis 2000, également docteur en sciences biomédicales grâce à son travail de thèse dans le domaine de l'immunologie des tumeurs sous la direction du Pr Thierry

Boon. Après un séjour post-doctoral dans la compagnie de biotechnologie Genentech, à San Francisco, elle a fondé son propre groupe de recherche à l'Institut de Duve en 2004. Son équipe cherche à identifier les mécanismes moléculaires par lesquels des cellules très particulières, appelées « Tregs », inhibent les réponses immunitaires contre les tumeurs chez les patients qui souffrent de cancer. Elle s'intéresse surtout à la production de TGF- β 1, un « médiateur » moléculaire doté de fonctions immunosuppressives puissantes. Son groupe a découvert qu'une protéine nommée GARP permet la libération de TGF- β 1 par les Tregs. Ils ont dérivé des anticorps monoclonaux contre GARP, qui sont capables de bloquer la libération du TGF- β 1, et partant, l'immunosuppression par les Tregs. Ces anticorps pourraient représenter une nouvelle approche pour l'immunothérapie des cancers, car ils pourraient stimuler le système immunitaire à rejeter et éliminer les cellules cancéreuses. L'utilisation des anticorps anti-GARP en clinique est en cours de développement, en collaboration avec une entreprise pharmaceutique.

En tant que présidente, Sophie Lucas représentera l'Institut de Duve et ses chercheurs au sein de l'Université catholique de Louvain. Elle veillera à entretenir et faciliter les relations avec les membres de notre grande communauté académique et son hôpital universitaire, dans un esprit de collaboration et d'émulation partagées. « J'espère très sincèrement contribuer au rayonnement de l'Institut de Duve et de ses chercheurs vers l'extérieur, tout en favorisant le maintien, et peut-être même le progrès, de l'excellent environnement de travail dont nous bénéficions. Pour faire de belles découvertes, nous devons avant tout être libres de chercher, mais nos chances de succès augmentent considérablement dans un cadre favorable, bien pensé et bien organisé ». Sophie Lucas se réjouit de travailler main dans la main avec les membres du comité directeur.

Benoît Van den Eynde
Directeur



UN DÉFAUT DU MÉTABOLISME DU GLUCOSE DANS LES GLOBULES BLANCS "TUEURS DE BACTÉRIES" ... ET LE MOYEN D'Y FAIRE FACE



À L'INSTITUT DE DUVE

Les neutrophiles sont des globules blancs dont le rôle est de tuer les bactéries qui, d'une manière ou d'une autre, arrivent dans notre sang ou dans nos tissus. Avoir trop peu de neutrophiles (on parle alors de neutropénie) est donc une situation dangereuse où on court de gros risques de développer une infection bactérienne.

Parmi les causes de neutropénies, certaines sont d'origine génétique. C'est le cas des neutropénies étudiées par les **Prs Maria Veiga da Cunha** et **Emile Van Schaftingen**. Elles font partie de ces maladies rares qui affectent les enfants dès leur naissance et elles sont dues à des mutations dans deux gènes appelés G6PC3 et G6PT. Ces maladies étaient connues depuis plus de 10 ans pour l'une et plus de 40 ans pour l'autre, mais la cause exacte de la neutropénie n'était toujours pas élucidée il y a quelques années. Et ce problème taraudait nos deux chercheurs...

G6PC3 ressemble à la glucose-6-phosphatase, l'enzyme qui forme le glucose à partir de glucose-6-phosphate, et qui, comme elle (ce sont les Prs Christian de Duve et Henri-Géry Hers qui ont montré cela en 1951 !), est insérée dans la membrane d'un organe intracellulaire qu'on appelle le réticulum endoplasmique. G6PC3 sert sans doute à enlever le groupement phosphate lié à une molécule intracellulaire, mais laquelle ?

Pour attaquer ce problème, Maria Veiga da Cunha a mis au point une technique lui permettant de faire des mesures d'activité enzymatique fiables sur des protéines intégrées dans des membranes. Elle a alors testé une série de métabolites connus pour voir si l'un d'entre eux était déphosphorylé par G6PC3, mais en vain ! Maria et Emile ont alors fait le rapprochement avec d'autres maladies métaboliques qu'ils ont élucidées et à propos desquelles ils ont proposé le concept de « réparation métabolique ».

Selon cette théorie, les enzymes du métabolisme, tout en étant très spécifiques pour leur substrat, font parfois des erreurs : elles agissent de temps en temps sur une molécule qui ressemble à leur substrat et forment alors un produit anormal qui peut être toxique pour la cellule. Mais la Nature a trouvé la parade : nos cellules contiennent normalement des « enzymes de réparation métabolique » qui nous débarrassent de ces produits anormaux et empêchent qu'ils s'accumulent et intoxiquent nos cellules. Dans les « maladies de réparation métabolique », ces enzymes de réparation font défaut, ce qui entraîne alors l'accumulation de composés toxiques et explique la maladie.

Et c'est bien ce qui se passe dans les neutropénies dues à des mutations de G6PC3 et de G6PT. Aidés par le **Pr Guido Bommer**, Maria Veiga da Cunha et Emile Van Schaftingen ont montré que ce qui cause les problèmes, c'est l'accumulation dans les neutrophiles d'une molécule formée par erreur, le 1-désoxyglucose-6-phosphate, qui est toxique parce qu'elle bloque l'utilisation du glucose. Le 1-désoxyglucose-6-phosphate est normalement détruit par la phosphatase G6PC3, qui a besoin de l'aide de G6PT, un transporteur, pour fonctionner correctement. Quand des mutations de G6PC3 ou de G6PT inactivent ce système de « réparation métabolique », le 1-désoxyglucose-6-phosphate s'accumule et exerce ses effets toxiques sur les neutrophiles.

ET QUE PEUT-ON FAIRE ALORS POUR LES PATIENTS ?

Le produit toxique qui s'accumule dans les neutrophiles est formé à partir de 1-désoxyglucose, une molécule inutile qui se trouve dans notre sang et provient de notre alimentation. Une façon simple de traiter ces deux formes de neutropénies serait d'abaisser la concentration sanguine de 1-désoxyglucose.

C'est là qu'un médicament utilisé dans le traitement du diabète pourrait être utile. Ce médicament bloque un transporteur de glucose du rein, et provoque une perte urinaire très importante de ce sucre. C'est une bonne chose pour beaucoup de diabétiques, vu qu'ils ont trop de glucose dans le sang. À cause de la ressemblance entre le glucose et le 1-désoxyglucose, ce médicament provoque également une élimination du 1-désoxyglucose dans les urines et donc un abaissement important de sa concentration dans le sang. Et c'est là que se situe son intérêt pour le traitement des neutropénies, parce qu'en abaissant la concentration de 1-désoxyglucose dans le sang, il y a beaucoup de chance que l'on abaisse également celle de la molécule qui intoxique les neutrophiles.

Pour tester cette hypothèse, Maria Veiga da Cunha et Guido Bommer ont testé ce médicament chez des souris déficientes en G6PC3. Et le traitement fonctionne : les souris retrouvent un nombre normal de neutrophiles. Les scientifiques ont publié leurs

résultats dans la prestigieuse revue *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* en janvier 2019.

Des essais chez des patients sont en cours en Belgique et à l'étranger. Les résultats sont prometteurs : des patients très gravement atteints par des infections et résistants au traitement habituel (l'administration d'un facteur de croissance des neutrophiles) voient leurs infections guérir. C'est une excellente nouvelle, mais un long et patient travail de recherche clinique reste encore à faire.

Quoiqu'il en soit, la découverte des chercheurs de l'Institut de Duve est une belle illustration du rôle qu'a la recherche fondamentale : elle permet de mieux comprendre le mécanisme de maladies, ce qui, dans un certain nombre de cas, permet aux cliniciens de mieux soigner leurs patients.

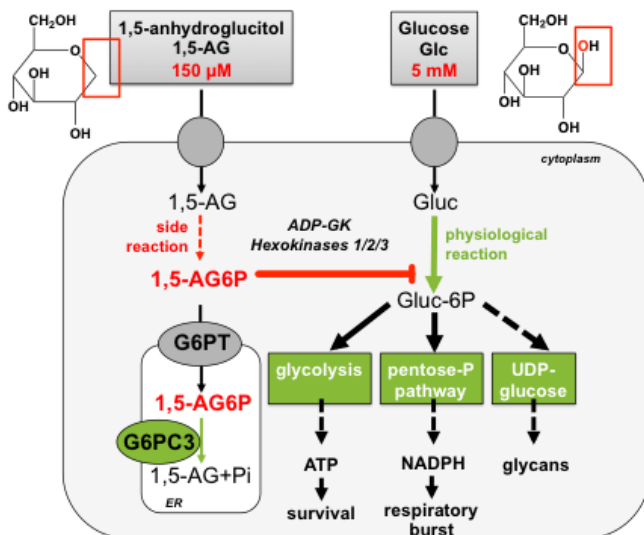


Illustration du rôle joué par l'accumulation de 1,5-anhydroglucitol-6-phosphate dans les neutropénies rencontrées chez les patients déficients en G6PC3 et en G6PT.

EEN DEFECT GLUCOSE-METABOLISME IN WITTE BLOEDCELLEN

Neutrofielen zijn witte bloedcellen die bacteriën doden die op de een of andere manier onze bloedbaan of weefsels binnendringen. Een tekort aan neutrofielen (zogenaamde neutropenie) is een gevaarlijke situatie met een hoog risico op het ontwikkelen van een bacteriële infectie.

Een zeldzame ziekte, die kinderen treft vanaf de

geboorte, leidt tot neutropenie. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in twee genen genaamd G6PC3 en G6PT, zo is al langer bekend, maar hoe de neutropenie precies ontstaat was nog onduidelijk. Pr Maria Veiga da Cunha, Pr Emile Van Schaftingen en Pr Guido Bommer hebben dit mechanisme nu opgehelderd.

In de neutrofielen van patienten vindt ophoping plaats van het giftige molecuul 1-deoxyglucose-6-fosfaat. Dit molecuul wordt normaal vernietigd door G6PC3 fosfatase, dat de hulp van G6PT, een transporter, nodig heeft om goed te functioneren. Door mutaties van G6PC3 of G6PT is dit metabool reparatiesysteem inactief en hoopt 1-deoxyglucose-6-fosfaat zich op, waardoor de neutrofielen afsterven. Dit metabool reparatieconcept is eerder ontdekt en in andere ziektes geïdentificeerd door Emile Van Schaftingen.

Het giftige molecuul wordt gevormd uit 1-deoxyglucose, dat *via* de voeding in ons bloed komt. Het verlagen van de 1-deoxyglucose-concentratie in het bloed is een manier om de neutropenie te behandelen. De onderzoekers testten hiervoor een diabetes-medicijn. Met succes: muizen met een G6PC3 tekort hadden niet langer neutropenie. Patiëntenonderzoeken zijn nu aan de gang in België en in het buitenland. De eerste resultaten zijn veelbelovend: bij ernstig geïnfecteerde patiënten zijn de infecties genezen. De onderzoeksresultaten zijn gepubliceerd in het prestigieuze tijdschrift *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.



De gauche à droite : Pr Emile Van Schaftingen, Pr Maria Veiga da Cunha et Pr Guido Bommer.

Pr Maria Veiga da Cunha
BCHM Unit, Institut de Duve
Université catholique de Louvain
E-mail: Maria.Veiga@uclouvain.be
Téléphone : 02/764.75.59



NEWS & EVENTS

NEWS

Nouvelles connaissances sur les mécanismes de formation du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est actuellement l'un des cancers les plus mortels. Il peut être initié par deux types différents de lésions initiatrices. L'une de ces lésions, appelée néoplasie mucineuse papillaire intra-canaulaire (IPMN), évolue en lésions malignes dans environ 20 à 40% des cas. Pour cette raison, il est nécessaire de comprendre comment se développent ces IPMN. L'équipe du **Pr Patrick Jacquemin** vient de montrer que les IPMN proviennent de cellules situées dans de grands canaux pancréatiques ; elle a également identifié une voie de signalisation importante pour le développement des IPMN. Ces résultats montrent qu'à l'avenir, déterminer l'origine cellulaire du cancer du pancréas pourrait influencer la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre pour traiter ce cancer. Ce travail, qui vient d'être publié dans le journal *Gut*, a principalement été réalisé par **Louis Collet** et **Elsa Ghurburrun**, deux chercheurs doctorants financés par le Télévie.



Pr Laurent Gatto has been invited to serve as a member of the Bioconductor Technical Advisory Board.

Bioconductor is a widely used project for the analysis and comprehension of high-throughput genomic data, and the TAB's purpose is to support Bioconductor

by developing strategies to ensure long-term technical suitability of core infrastructure and identifying and pursuing technical and scientific aspects of funding strategies for long-term viability of Bioconductor.

A new therapeutic approach for a lysosomal storage disease

Whereas the primary molecular defect of the many lysosomal storage diseases is well-known, the derived pathogenic mechanisms are generally obscure. Since primary correction by gene therapy is generally not available, understanding these mechanisms is crucial to tailor effective therapy. In a paper now « in press » in

the leading *Journal of the American Society of Nephrology*, **Virginie Janssens**, **Pr Pierre Courtoy** and colleagues (**CELL unit**) have identified a key pathogenic step in the progression of nephropathic cystinosis, a lysosomal disease resulting from impaired exodus of cystine released by proteolysis of proteins bearing disulfide bonds, such as albumin taken up by endocytosis. By selectively excising in a mouse model of cystinosis the gene of megalin, a major endocytic receptor in kidney cells, the authors observed a spectacular decrease of cystine accumulation and precipitation into lysosomal crystals, combined with marked protection of kidney tissue. These data pave the way to a new therapy of cystinosis based on megalin inhibition by dietary supplementation with natural amino-acids (commonly used by body-builders), for which preliminary observations are already promising.

The group of **Pr Miikka Vikkula** participates in a new European network for research on lymphedema which received funding from the EU. The objective of the TheraLymph network is to establish a multiple gene therapy for lymphedema, focussing on women who developed secondary lymphedema after breast cancer. They are planning to develop regenerative gene therapy with non-integrative lentiviral vectors to restore the lymphatic function in the lymphedematous arm.

Steering Committee

Luc BERTRAND, Président
Dorothee CARDON
Pierre COULIE
Yolande de CRAYENCOUR
Isabelle de DUVE
Olivier de DUVE
Olivia de SCHORLEMER
Vincianne DELVIGNE
Sophie LAMMERANT
Jean-Marc LEGRAND
Irène MATHIEU
Axelle PEERS de NIEUWBURGH
Juliette SIAENS
Andrea SOUBRY
Olivier TERLINDEN
Georges VAN DEN BERGHE
Emile VAN SCHAFTINGEN
Miikka VIKKULA

Conseil d'Administration

Henri BEAUFAY
Luc BERTRAND, Président
Vincent BLONDEL
Thierry BOON-FALLEUR
François CASIER
Etienne DAVIGNON
Frédéric HOUSIAU
Dominique OPFERGELT
Jean-Christophe RENAULD
Jacques van RIJCKEVORSEL
Emile VAN SCHAFTINGEN
Maurice VELGE

SOUTENEZ-NOUS GRÂCE À VOS DONS...

Déductibilité fiscale à partir de 40€

N° de compte :

ING : BE59 3100 5800 0026

BIC : BBRUBEBB

KBC : BE73 7310 2283 2660

BIC : KREDBEBB

BNP PARIBAS FORTIS : BE31 2100 1553 0055

BIC : GEBABEBB

de Duve Institute Association internationale sans but lucratif – AISBL



Editeurs responsables :

Isabelle de Duve & Francisca Voermans

Si vous souhaitez signaler un changement d'adresse ou ne plus recevoir notre newsletter, contactez-nous :

www.deduveinstitute.be | deduve_institute@uclouvain.be | Avenue Hippocrate 75 - 1200 Bruxelles | +32 2 764 75 37