



Chercheur qualifié FNRS, Institut de Duve, UCLouvain

Bioingénieur reconverti dans la recherche biomédicale, Nick van Gastel rêvait d'y avoir une « niche » bien à lui. Et il l'a trouvée... dans le microenvironnement appelé « niche de la moelle osseuse », où il étudie la communication métabolique entre les cellules dans le cadre de la leucémie.

Nick van Gastel

Quand les cellules communiquent

type de cellules, peuvent à leur tour servir de nutriments à d'autres cellules. « Le lactate relâché par une cellule, par exemple, peut être récupéré par d'autres. Mais, si la communication métabolique entre les cellules est si importante, c'est parce que les métabolites n'ont pas seulement un rôle dans la nutrition, mais aussi dans la signalisation. »

Alerte bactérienne

Ce système, très ancien, est connu depuis longtemps entre les organismes unicellulaires, comme les bactéries ou les levures, dont les métabolites fonctionnent comme des signaux de communication. « Ainsi, les bactéries peuvent relâcher des métabolites pour dire aux autres bactéries : "Il y a un danger, un stress, nous sommes trop nombreuses, nous ne sommes pas assez nombreuses..." Autrement dit, les métabolites les aident à s'adapter au stress environnemental et à coordonner leur croissance. » Dans des organismes complexes comme les mammifères, les métabolites servent également à la communication cellulaire, en particulier dans la moelle osseuse. Mais l'étendue et l'importance de ces interactions sont encore mal connues.

Autoprotection

Or, la compréhension de ce système est d'autant plus nécessaire que la niche de la moelle osseuse n'est pas un simple

Signalisation

« Bref, il y a du monde », résume Nick van Gastel. « Et toutes ces cellules communiquent entre elles par différents moyens, dont celui que nous étudions à l'Institut de Duve : les métabolites. » Les métabolites, ce sont les produits du métabolisme des cellules, c'est-à-dire de la manière dont elles utilisent les nutriments pour produire de l'énergie et assurer leurs autres fonctions. Et certains métabolites, considérés comme des déchets par tel

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques produisent quotidiennement 200 milliards de globules rouges, 10 milliards de globules blancs et 400 milliards de plaquettes sanguines ; elles voisinent avec des cellules stromales mésenchymateuses formant le tissu médullaire conjonctif, des ostéoblastes constitutifs du tissu osseux, des adipocytes permettant le stockage des graisses, des cellules endothéliales appelées à tapisser les vaisseaux sanguins, et des cellules nerveuses.

lieu d'échanges et de croissance : elle est impliquée dans l'apparition et l'évolution de tumeurs malignes du sang comme la leucémie. « Dans la leucémie myéloïde aiguë que nous étudions, et qui est le type de leucémie le plus commun chez l'adulte, les cellules souches sanguines se développent de manière incontrôlable, formant des cellules appelées "blastés leucémiques", qui ne fonctionnent pas normalement, mais croissent et survivent mieux que les cellules normales. Quand j'étais aux États-Unis [il a fait son post-doctorat à Harvard (Boston)], j'ai constaté chez des souris leucémiques soumises à une chimiothérapie que les cellules leucémiques se protègent en adaptant leur métabolisme : elles produisent des nucléotides pour réparer leur ADN, ce qui réduit évidemment l'efficacité de la chimiothérapie. »

Indispensable aspartate

Pour éviter l'échec de la chimiothérapie, il suffirait donc, en principe, d'empêcher ce processus d'adaptation métabolique de se produire. « Mais ce serait catastrophique pour les autres cellules du corps – les cellules de l'intestin, par exemple – qui font appel à ce même processus pour se réparer », remarque Nick van Gastel. « Toutefois, nous nous sommes rendus compte que, dans le cas particulier des cellules leucémiques confrontées au stress de la chimiothérapie, elles ne peuvent produire des nucléotides que si elles disposent d'un métabolite spécifique, l'aspartate. » L'aspartate est un acide aminé que les cellules de notre corps produisent


elles-mêmes, grâce au glucose et à la glutamine présents dans le sang. « Mais nous avons constaté que l'aspartate est très abondant dans la moelle osseuse, où il est apparemment relâché dans l'environnement par les cellules stromales, afin de nourrir les cellules sanguines normales. Les cellules leucémiques le détournent et profitent de cette source de nutriments pour se renforcer. »

Tir au but

Son projet est né de cette découverte. « En empêchant l'absorption de l'aspartate par les cellules leucémiques, nous devrions pouvoir protéger de tout effet toxique les cellules de l'organisme qui produisent l'aspartate elles-mêmes : seules celles qui ont besoin de l'aspartate de leur environnement produit par les cellules stromales seraient donc une cible intéressante, à combiner avec la chimiothérapie. Je vais me focaliser sur l'aspartate, tout en me demandant s'il serait possible d'agir sur d'autres nutriments produits par les cellules stromales et utilisés par les cellules leucémiques, afin de diminuer la croissance de ces cellules ou de les rendre plus sensibles à la chimiothérapie. » Et pas seulement à la chimiothérapie, mais aussi aux nouvelles thérapies plus ciblées actuellement employées dans le traitement de la leucémie.

Compensation

« L'immunothérapie, par exemple, est très efficace, mais elle pourrait l'être davantage si nous pouvions bloquer le processus d'adaptation métabolique auquel les cellules leucémiques recourent également face à ces nouvelles thérapies. » Nick van Gastel, qui a décroché son mandat de Chercheur qualifié FNRS à sa deuxième tentative, avoue qu'au départ, la recherche scientifique n'était pas du tout son idéal de carrière. « J'ai découvert la recherche pas à pas, au rythme des réussites et des échecs, et maintenant j'adore ça. Comme je le dis souvent à mes étudiants, dans 90% des cas, les expériences au laboratoire ne donnent pas les résultats attendus. Mais quand on découvre enfin quelque chose de nouveau, ou un processus que personne n'a jamais eu l'opportunité de percevoir ou d'étudier, ça compense tous les échecs antérieurs. Et, grâce au FNRS, j'espère connaître à nouveau cette joie ! »

 Marie-Françoise Dispa



BIO EXPRESS

Né à : Anvers (Ekeren).

Études universitaires : Bioingénieur (UGent, 2007) ; Doctorat en Sciences Biomédicales (KULeuven, 2013).

Thèse : « *The osteogenic and proangiogenic potential of periosteal cells: from bone repair to bone regeneration* » (KULeuven, 2013).

Bourses, mandats ou projets de recherche : Bourse de doctorat de l'IWT (2009-2012) ; Bourse post-doc de Alex's Lemonade Stand Foundation for Childhood Cancer (E-U, 2018-2021) ; Projet de recherche, Fondation Contre le Cancer (2021-2025) ; Projet de recherche, Fondation Roi Baudouin (2021-2023).

Prix et récompenses : Abstract Achievement Award, ASH (E-U, 2019) ; Travel Award, 6th International Conference on Tumor Microenvironment and Cellular Stress (Grèce, 2019) ; Best Poster Award, HSCI (E-U, 2019) ; 2nd Best Oral Presentation Award, HSCI (E-U, 2017) ; Young Investigator Award, ASBMR (E-U, 2012) ; Abstract Award, TERMIS (Irlande, 2010).



J'ai découvert la recherche pas à pas, au rythme des réussites et des échecs, et maintenant j'adore ça.