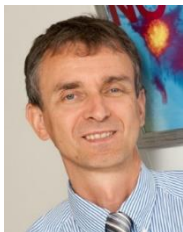


LAURÉATS DE L'APPEL À PROJETS FRFS-WELBIO

RENOUVELLEMENTS 2017

▪ Advanced Grants



Jean-Luc Balligand

■ UCLouvain

L'aquaporine-1 cardiaque : nouveau régulateur du remodelage myocardique

Mots-clefs : maladies cardiovasculaires • physiologie • transport moléculaire

Jean-Luc Balligand est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique portent sur les mécanismes du remodelage cardiaque, un ensemble de modifications moléculaires et biologiques du muscle cardiaque soumis à un stress (par exemple un infarctus). Ce remodelage, caractérisé par une hypertrophie du cœur, conduit à une insuffisance cardiaque. Avec son équipe, Jean-Luc Balligand a observé que les cellules cardiaques expriment au niveau de leur membrane plasmique plusieurs isoformes de canaux à eau, les Aquaporines, et découvert de manière inattendue que des souris déficientes en Aquaporine-1 (Aqp-1) ont un cœur plus petit et, soumises à un stress cardiovasculaire, ne développent ni hypertrophie cardiaque ni fibrose, des phénomènes qui mènent typiquement à un arrêt cardiaque.

Les 2 premières années de ce projet WELBIO ont permis de montrer que l'Aqp-1 permet non seulement de transporter de l'eau, mais aussi du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), une molécule essentielle pour médier les signaux hypertrophiques. Une analyse structurale du pore de l'Aqp-1 a permis d'identifier les acides aminés critiques pour le passage de H_2O_2 . Ces résultats ont démontré que l'Aquaporine-1 est avant tout chose une « peroxyporine », un canal à H_2O_2 .

Les 2 prochaines années de ce projet WELBIO permettront d'étudier la signalisation cellulaire « en aval » du tandem Aqp-1/ H_2O_2 , dans des cellules myocardiques spécifiques. Le lien entre génotype et phénotype sera recherché pour différents polymorphismes de Aqp-1 dans de grandes cohortes d'individus à risque ou non pour des maladies cardiaques. Etant donné l'expression générale de Aqp-1 et le rôle pléiotropique de la signalisation H_2O_2 , ce travail pourra ouvrir des perspectives d'applications thérapeutiques dans un grand nombre de maladies cardiaques ou non.



Stefan Constantinescu

■ UCLouvain

Cibler la signalisation pathologique de la calréticuline mutante via le récepteur à la thrombopoïétine et JAK2 dans les néoplasmes myéloprolifératifs

Mots-clefs : cancer • signalisation cellulaire • chaperones

Stefan Constantinescu est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve sont consacrés aux néoplasmes myéloprolifératifs (NMP), un groupe de pathologies des cellules souches

hématopoïétiques qui conduisent à une production excessive de cellules sanguines. Certains NMP sont causés par des mutations dans le gène de la calréticuline, une protéine chaperone.

Les 2 premières années de ce projet ont permis de décrire un nouveau mécanisme oncogénique par lequel la calréticuline mutante (mCALR) active le récepteur à la thrombopoïétine (TpoR). Le complexe mCALR-TpoR est anormalement amené et maintenu à la surface de la cellule où il active continuellement la voie de signalisation intracellulaire JAK-STAT, ce qui entraîne la prolifération des cellules souches sanguines. Cette découverte constitue le premier exemple d'une protéine chaperone transformée en oncogène par un changement de spécificité qui lui confère une activité chaperone délétère. Les 2 prochaines années permettront d'étudier les bases structurales de l'interaction entre TpoR et mCALR et de chercher à inhiber ce complexe à la surface cellulaire à l'aide de petites molécules ou par immunothérapie. L'action de la mCALR sécrétée sur des patients sera également étudiée, en particulier sur les cellules souches sanguines.



Pierre Coulie

 UCLouvain

Étude du rôle et de la spécificité de lymphocytes T cytotolytiques dans des formes sévères de maladies auto-immunes humaines

Mots-clefs : [maladies auto-immunes](#) • [immunologie](#) • [lymphocytes T](#)

Pierre Coulie est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve portent sur l'immunologie des tumeurs. Son expertise par rapport aux lymphocytes T cytotolytiques CD8 et aux antigènes qu'ils reconnaissent, est mise à profit ici pour étudier des maladies auto-immunes sévères dont la cause est encore inconnue et pour lesquelles il n'existe pas encore de traitement satisfaisant.

Ce projet vise à étudier la clonalité, la fonction et la spécificité des lymphocytes T cytotolytiques CD8 présents dans les tissus malades de patients souffrant de formes sévères de polyarthrite rhumatoïde (PR) et de néphrite lupique (NL). L'hypothèse est que, dans ces 2 maladies auto-immunes, les lymphocytes T CD8 ne sont pas responsables de l'initiation de la maladie mais, par leur activité cytotolytique, jouent un rôle important dans les destructions chroniques ou sévères de tissus. Les lymphocytes T CD8 ont été extraits de biopsies de tissus malades. Leur diversité, leur fonction et leur antigène cible ont été étudiés par une approche « *single cell* ». Au cours des 2 premières années de ce projet, des méthodes ont été développées pour maximiser la récupération de cellules et la détection des gènes exprimés par une cellule. Le faible nombre de cellules qui peuvent être isolées des biopsies constituait en effet une difficulté. Dans 2 cas de néphrite lupique, des clones de lymphocytes T CD8 ont été isolés, qui étaient enrichis dans le rein par rapport au sang, ce qui suggère qu'ils sont spécifiquement activés dans le rein. La suite du projet visera à étudier plus précisément la spécificité des récepteurs de ces lymphocytes T.



François Fuks

 ULB

Étude du rôle fondamental de l'épigénétique de l'ARN et de son implication dans le cancer

Mots-clefs : cancer • épigénétique de l'ARN • séquençage à haut débit

François Fuks est professeur à l'Université libre de Bruxelles et directeur de l'*ULB Cancer Research Center*. Ses travaux sont consacrés à l'épigénétique et à son rôle dans le cancer. Les altérations épigénétiques sont des modifications de l'ADN et des histones, qui ne modifient pas la séquence ADN proprement dite. Ces altérations épigénétiques jouent un rôle clef dans des maladies humaines, telles que le cancer. Les modifications de l'ADN et des histones ont longtemps été considérées comme les piliers de l'épigénétique. Cependant, un tout nouveau domaine de recherche émerge : l'épigénétique de l'ARN.

Ce projet WELBIO vise à comprendre les principes fondamentaux sous-jacents à l'épigénétique de l'ARN et son implication dans l'oncogenèse. Les 2 premières années du projet ont permis d'identifier la cible de l'une de ces modifications, l'hydroxyméthylation de l'ARN (ou hm⁵C), dans les cellules souches embryonnaires et dans le cancer du sein. La suite du projet permettra de poursuivre ce travail et de comprendre le rôle d'une autre modification de l'ARN, la méthylation de l'adénosine (m⁶a), dans le cancer du sein et, plus particulièrement, dans la progression métastatique.



Anna Maria Marini

ULB

Les facteurs Rh et le contrôle de la perméabilité membranaire à l'ammonium

Mots-clefs : cancer • biologie cellulaire • transport moléculaire

Anna Maria Marini est Maître de recherches FNRS. Ses travaux à l'Institut de biologie et de médecine moléculaires (Université libre de Bruxelles) sont consacrés au transport de l'ion ammonium (NH₄⁺) et au rôle de ce transport dans différents contextes physiologiques et pathologiques.

L'ion ammonium constitue une source majeure d'azote pour les micro-organismes et les plantes. Chez les animaux, il est principalement décrit en tant que régulateur du pH et déchet toxique. Ces dernières années ont permis à Anna Maria Marini et son équipe de montrer que l'ammonium est bien plus qu'un déchet métabolique et peut favoriser la prolifération cellulaire en stimulant notamment la voie de signalisation TOR, importante dans le contrôle de la croissance et du métabolisme. Les premières années du projet ont permis de progresser dans la compréhension du mécanisme moléculaire permettant à l'ammonium de traverser les membranes biologiques en empruntant les protéines de transport de la famille « Mep-Amt-Rh » dont font partie les facteurs Rh (Rhesus) humains. En réalisant une déprotonation de l'ion ammonium au cours de sa translocation, ces protéines acquièrent une spécificité leur permettant de discriminer l'ion ammonium de l'ion potassium (de même charge et de taille similaire). Les 2 prochaines années permettront de développer des outils permettant de cibler l'activité des facteurs Rh afin d'étudier l'impact de leur activation ou inactivation.



Pierre van der Bruggen

UCLouvain

Au carrefour du cancer et de l'auto-immunité: de nouvelles cibles thérapeutiques sur les lymphocytes T humains épuisés

Mots-clefs : cancer • immunologie • lymphocytes T

Pierre van der Bruggen est professeur à l'Université catholique de Louvain. Avec son équipe de l'Institut de Duve, il cherche à comprendre pourquoi les lymphocytes T cytotoxiques n'arrivent pas à tuer les cellules tumorales.

Lors des infections chroniques et dans les cancers, les lymphocytes T sont exposés à des antigènes persistants et à des signaux inflammatoires. Cette exposition prolongée est souvent associée à une détérioration de la fonction des lymphocytes T, un phénomène appelé « épuisement des lymphocytes » dans les modèles murins. Il n'est pas clair à ce jour que ce concept d'épuisement des lymphocytes soit transposable à la biologie des tumeurs humaines. Ce projet WELBIO vise à étudier cette question. Les fonctions et phénotypes de lymphocytes T CD8 infiltrant des carcinomes ovariens humains seront analysés en profondeur, notamment au niveau de l'expression de facteurs de transcription. Le rôle de facteurs de transcription spécifiques sera alors étudié dans la réponse et la fonction de lymphocytes T tumoraux. Un modèle de souris porteuse de cancer humain sera utilisé pour suivre au niveau fonctionnel et moléculaire le comportement de lymphocytes T tumoraux spécifiques.

▪ Starting Grants



Benjamin Beck

ULB

Caractérisation du cœur moléculaire des cancers œsophagiens

Mots-clefs : cancer • transcriptomique • hétérogénéité tumorale

Benjamin Beck est Chercheur qualifié FNRS et membre de l'*ULB Cancer Research Centre* et de l'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire (Université libre de Bruxelles). Son laboratoire étudie les cancers œsophagiens.

Il est bien établi que les tumeurs sont hétérogènes. Cette hétérogénéité reflète en partie les différentes mutations trouvées dans les cellules tumorales. Dernièrement, l'identification des variations génotypiques a conduit à l'émergence de thérapies anticancéreuses ciblées. Cependant, l'hétérogénéité tumorale est également responsable de la résistance aux thérapies. La rechute serait due à la résistance d'un sous-groupe de cellules tumorales avec un génotype particulier rendant la thérapie ciblée inefficace. Les données récentes de séquençage ont conduit à l'identification de 3 groupes différents de cancers œsophagiens du type carcinome spino-cellulaire (SCC). Il est important de déterminer si ces différentes mutations conduisent à des différences phénotypiques et s'il existe des cibles qui pourraient être utilisées pour traiter les SCC, quelle que soit leur mutation. Dans ce but, il est nécessaire de développer des modèles murins qui reproduisent aussi fidèlement que possible l'hétérogénéité des SCC humains.

Par une approche pluridisciplinaire dans plusieurs modèles de SCC murins, ce projet vise à identifier les transcrits (le « noyau transcriptionnel ») nécessaires à la croissance et à la progression tumorale ainsi qu'à la résistance à la thérapie. Benjamin Beck et ses collègues étudieront des lignées cellulaires humaines de SCC de l'œsophage présentant des mutations correspondant aux 3 sous-groupes identifiés, afin de déterminer dans quelle mesure ces transcrits sont conservés dans les tumeurs humaines. Enfin, l'aspect fonctionnel de ce noyau transcriptionnel sera étudié par invalidation génique sur des cellules cancéreuses murines et humaines issues des différents modèles. Les résultats de ces expériences produiront des données cruciales sur la spécificité des sous-groupes de SCC et sur le potentiel thérapeutique des composantes du noyau transcriptionnel de ces cancers.



Pierre Close

LIÈGE
université

Implication de la reprogrammation de la traduction par l'intermédiaire de la modification de la base flottante des ARN de transfert dans les cancers

Mots-clefs : cancer • reprogrammation protéique • ARN de transfert

Pierre Close est Chercheur qualifié FNRS et dirige le Laboratoire de Signalisation du Cancer au sein du centre de recherche GIGA (Université de Liège).

La régulation de la traduction des ARN messagers (ARNm) apparaît comme un mécanisme central dans l'adaptation des cellules cancéreuses au cours du développement tumoral et en réponse aux traitements. Les cellules cancéreuses s'adaptent ainsi à un environnement hostile par un mécanisme de reprogrammation protéique (la modification du « programme » de traduction des ARN messagers en protéines).

Ce projet est consacré à la modification des ARN de transfert (ARNt) sur leur base « flottante » flottante (la base côté 5' de l'anti-codon). Le projet est basé sur l'hypothèse que cette modification représente un nouveau mécanisme qui permet la reprogrammation de la traduction protéique dans les cancers et soutient l'expression de protéomes spécifiques requis pour la survie des cellules cancéreuses, la formation de métastases et la résistance aux thérapies. Au cours des deux premières années, Pierre Close et son groupe ont découvert le rôle central des modifications de la base des ARNt dans la résistance des mélanomes aux thérapies ciblées, par la mise en place d'un protéome oncogénique spécifique. Ils ont démontré que cibler ce processus constitue une importante stratégie thérapeutique pour les patients souffrant de mélanome résistant. La suite du projet permettra d'étudier la traduction dépendante de codons spécifiques lors du développement du cancer et dans le microenvironnement tumoral.



Abel Garcia-Pino

ULB

Bases moléculaires et cellulaires de la régulation de la persistance bactérienne par les synthétases et les hydrolases de (p)ppGpp

Mots-clefs : bactériologie • persistance • biologie structurale

Abel Garcia-Pino est professeur à l'Université libre de Bruxelles. Il dirige le laboratoire de Biologie Structurale et Biophysique et étudie les bases moléculaires de la survie des bactéries.

Beaucoup de difficultés liées aux traitements de maladies infectieuses par des antibiotiques ne sont pas dues à une résistance génétique intrinsèque mais bien à la présence de cellule quiescentes appelées « persisteurs ». La persistance est un mécanisme physiologique de réinitialisation permettant à certaines cellules au sein d'une population bactérienne isogénique de résister à une large variété de stress. La molécule de ppGpp (guanosine tetraphosphate) est un régulateur principal de la réponse aigüe ainsi que l'effecteur permettant le passage vers la persistance. La compréhension des mécanismes régulant la synthèse du ppGpp reste l'un des problèmes parmi les plus importants en microbiologie moderne. Ce projet vise à comprendre les étapes clés des mécanismes moléculaires de la synthèse et de l'hydrolyse du ppGpp chez diverses espèces bactériennes, en étudiant les interactions régulatrices entre les protéines RelA et SpoT, qui contrôlent le niveau de ppGpp durant la persistance. Ce travail permettra de développer des inhibiteurs de RelA/SpoT ayant un potentiel anti-persistance.



Thomas Marichal

LIÈGE
université

Les cellules épithéliales en tant que régulateurs majeurs de l'homéostasie mucoale : étude du rôle régulateur de *Rab guanine nucleotide exchange factor-1* (RABGEF1)

Mots-clefs : asthme • immunologie • séquençage de cellule individuelle

Thomas Marichal est Chercheur qualifié FNRS et dirige le Laboratoire d'Immunophysiologie au sein du centre de recherche GIGA (Université de Liège).

Les surfaces épithéliales constituent la barrière entre les mammifères et leur environnement, formant ainsi la première ligne de défense contre les microorganismes, les antigènes étrangers et autres agressions par l'environnement. Dans les muqueuses, l'homéostasie dépend d'une interaction régulée entre l'environnement, les cellules épithéliales et les cellules immunitaires. L'équipe de Thomas Marichal cherche à comprendre comment un dysfonctionnement des cellules épithéliales contribue à des maladies inflammatoires telles que les inflammations chroniques de l'intestin ou l'asthme. Lors des 2 premières années du projet WELBIO, ils ont découvert le rôle crucial de la protéine RabGEF1 dans le maintien de l'homéostasie intestinale chez la souris, en atténuant la signalisation dépendant de MyD88 et de p38, ainsi que la production de chémokines par les cellules épithéliales intestinales. La suite du projet sera axée sur l'épithélium pulmonaire. Ils vont étudier comment les cellules épithéliales pulmonaires interviennent dans l'homéostasie du poumon et dans l'asthme allergique. Des techniques de séquençage d'ARN en cellules individuelles seront utilisées, ainsi que des outils in vivo.



Benoît Vanhollebeke

ULB

Décrypter les mécanismes de régulation de la barrière hémato-encéphalique

Mots-clefs : [maladies neurologiques](#) • [barrière hémato-encéphalique](#) • [signalisation neurovasculaire](#)

Benoît Vanhollebeke est professeur à l'Université libre de Bruxelles et dirige le Laboratoire de Signalisation Neurovasculaire au sein de l'Institut de Biologie et de Médecine Moléculaires.

Le fonctionnement du cerveau dépend d'une communication étroite entre le système nerveux et le système vasculaire. Les cellules endothéliales qui constituent les vaisseaux sanguins du cerveau forment un réseau tubulaire complexe qui maintient les neurones, gros consommateurs d'énergie, à quelques micromètres des éléments nutritifs et gaz dissous transportés par le sang. L'interface entre le cerveau et le système vasculaire est régulée très finement pour isoler la communication synaptique des variations de composition du sang. Par sa fonction neuroprotectrice, cette barrière hémato-encéphalique (BHE) constitue également un obstacle pour les médicaments, incapables d'atteindre leur cible dans le système nerveux central. A l'inverse, des déficiences de la BHE contribuent elles-mêmes à des troubles neurologiques, tels que l'accident vasculaire cérébral ou des maladies neurodégénératives.

Benoît Vanhollebeke et ses collègues cherchent à mieux comprendre la signalisation neurovasculaire, en conditions normales ou pathologiques. Ces dernières années, ils ont caractérisé un complexe récepteur spécifique des cellules endothéliales cérébrales. Ce complexe est un régulateur majeur de la physiologie neurovasculaire du cerveau. Ce projet vise à étudier la signalisation dépendante de ce récepteur lors des premières étapes du développement neurovasculaire ainsi que dans le cerveau adulte. Un modèle en poisson zèbre sera utilisé identifier des régulateurs de la BHE.

▪ Continuation Grants



Fabrice Bureau



Les macrophages régulateurs du poumon : phénotype, fonction et potentiel thérapeutique

Mots-clefs : asthme • immunologie • thérapie cellulaire

Fabrice Bureau est professeur à l'Université de Liège et dirige le Laboratoire d'Immunologie Cellulaire et Moléculaire au sein du centre de recherche GIGA.

Fabrice Bureau et ses collègues ont récemment montré que les macrophages interstitiels (MI) jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie immunitaire pulmonaire. Ces cellules empêchent le développement de réponses immunes adaptatives contre les allergènes inhalés. Lors de son précédent projet WELBIO, Fabrice Bureau a montré que les MI jouent un rôle important dans la médiation des effets immunothérapeutiques des motifs CpG de l'ADN bactérien. Les CpG ont en effet la faculté unique d'induire une forte expansion des MI et de leur conférer des propriétés hypersuppressives. Le but de ce second projet est de progresser dans la caractérisation des MI chez la souris et chez l'homme. Les 2 premières années ont permis de générer des modèles de souris transgéniques en vue de démontrer formellement le rôle régulateur des MI, et de l'IL-10. Des premières analyses d'échantillons humains ont permis de mettre en évidence plusieurs populations de macrophages, dont de potentiels Macrophages régulateurs humains. La suite du projet visera à générer ces macrophages régulateurs, ex vivo, en vue de les utiliser pour le traitement de l'asthme humain ou d'autres maladies immunitaires.



Patrice Cani



Cibler la NAPE-PLD, de nouveaux lipides bioactifs et certaines bactéries intestinales pour améliorer les désordres cardiométaboliques associés à l'obésité

Mots-clefs : maladies métaboliques • physiologie • microbiote intestinal

Patrice Cani est Maître de recherches FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Il travaille au laboratoire Métabolisme et Nutrition au sein du *Louvain Drug Research Institute*.

L'obésité et le surpoids sont associés à différents risques cardiométaboliques (stéatose, diabète, inflammation). Lors d'un premier projet WELBIO, Patrice Cani et ses collègues ont montré que le microbiote intestinal contribue au développement de ces désordres notamment en changeant la production de lipides bioactifs incluant les endocannabinoïdes (eCB). Le système eCB et joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme énergétique, glucidique et lipidique ainsi que dans l'inflammation et dans la prise alimentaire (en agissant sur l'axe intestin-cerveau).

Parallèlement au travail sur le système eCB, de nouvelles bactéries ont été isolées au cours de ce projet WELBIO. Les 2 prochaines années permettront d'étudier l'impact de ces nouvelles bactéries sur les troubles métaboliques associés à l'obésité, le diabète de type 2 et les dysfonctions de la barrière intestinale.



Marc Parmentier

ULB

La chémérine et ses récepteurs dans l'angiogenèse tumorale

Mots-clefs : cancer • signalisation cellulaire • angiogenèse

Marc Parmentier est professeur à l'Université libre de Bruxelles et dirige l'Institut de Recherche en Biologie Humaine et Moléculaire.

Marc Parmentier et ses collègues ont montré que la chémérine, une protéine multifonctionnelle impliquée dans le trafic de populations de leucocytes, présente des propriétés antitumorales dans différents modèles animaux. Au cours d'un premier projet WELBIO, Marc Parmentier et ses collègues ont identifié que la chémérine inhibe le processus de néoangiogenèse, un élément clé de la progression tumorale, empêchant ainsi la vascularisation efficace des tumeurs et leur croissance. Ce second projet vise à étudier plus précisément comment la chémérine affecte le processus d'angiogenèse dans des conditions physiologiques et pendant le développement tumoral, en utilisant un ensemble de modèles génétiques chez la souris et le poisson zèbre. Les 2 prochaines années permettent d'initier le développement de petites molécules agonistes de ChemR23 (le principal récepteur fonctionnel de la chémérine), et de tester le potentiel thérapeutique de tels agonistes dans le cadre du cancer.