



Cédric Blanpain
Université libre de Bruxelles

Mécanismes contrôlant l'hétérogénéité tumorale au sein des carcinomes spinocellulaires.

Le carcinome spinocellulaire est le second cancer cutané le plus fréquent affectant plus de 500.000 patients chaque année dans le monde. C'est également le type de cancer le plus fréquent au niveau de la cavité orale, de la tête et du cou ainsi qu'au niveau de l'œsophage. Nous définirons l'influence des cellules à l'origine des cancers dans la régulation de l'hétérogénéité tumorale et nous déterminerons le lien entre les cellules initiateurs de tumeurs, les cellules souches cancéreuses et les cellules propagatrices de tumeurs. Nous étudierons également les mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant l'hétérogénéité tumorale, le phénomène de Transition Epithélio-Mésenchymateuse (qui conduit à l'acquisition de propriétés invasives)) et leur importance dans la formation des métastases. Finalement, nous évaluerons comment l'hétérogénéité tumorale influence la réponse thérapeutique. Les réponses à ces questions auront d'importantes implications pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.



Alain Chariot
Université de Liège

Dissection moléculaire des voies de signalisation oncogénique.

Le cancer est une maladie très hétérogène qui se caractérise par des milliers de mutations qui touchent les cellules tumorales. Ces altérations génétiques conduisent à une activation dite constitutive (permanente) d'une dizaine de voies de signalisation oncogénique qui permettent aux cellules cancéreuses de survivre plus longtemps, de proliférer davantage et, dans certains cas, de générer des métastases. Dès lors, comprendre pourquoi ces voies de signalisation oncogéniques sont constitutivement activées est important afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques et d'identifier de nouveaux gènes responsables des résistances aux thérapies anti-cancéreuses. Nous étudierons des voies de signalisation oncogéniques encore très peu connues. Nous nous intéresserons à des acteurs moléculaires de ces voies de signalisation et déterminerons dans quelle mesure leur inactivation retarde le développement tumoral. Nous préciserons également dans quelle mesure des cellules cancéreuses devenues résistantes aux thérapies ciblées présentent une expression et/ou une activité dérégulée de ces protéines oncogéniques.



Jean-François Collet
Université catholique de Louvain

A la recherche des mécanismes moléculaires impliqués dans la protection de l'enveloppe bactérienne contre le stress : une étape vers la découverte de nouveaux antibiotiques.

Les bactéries à Gram négatif sont entourées d'une enveloppe cellulaire complexe qui est essentielle à leur survie. Les protéines jouant un rôle important dans le maintien de l'intégrité de cette enveloppe sont des cibles intéressantes pour le développement de nouveaux antibiotiques. La mise au point de nouvelles molécules antibactériennes ciblant l'enveloppe nécessite une compréhension approfondie de la biologie de ce compartiment cellulaire. Au cours des dix dernières années, notre laboratoire a contribué de manière significative à une meilleure compréhension des voies impliquées dans l'assemblage et la protection de l'enveloppe. Nous étudierons maintenant en détail le fonctionnement de mécanismes de réponse au stress qui permettent aux bactéries de surveiller l'état de leur enveloppe. Nos recherches contribueront au développement de nouveaux antibiotiques, ce qui est rendu nécessaire et urgent vu l'émergence de nouvelles souches de bactéries résistantes aux antibiotiques actuels.



Alban de Kerchove d'Exaerde
Université libre de Bruxelles

Identification génétique des circuits neuronaux impliqués dans les troubles de l'attention et d'hyperactivité.

Les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDA/H) sont les troubles neurocomportementaux les plus fréquents chez l'enfant (8-12%) persistant souvent à l'âge adulte. Les symptômes se caractérisent par de l'inattention, de l'impulsivité et de l'hyperactivité. Les causes et la pathophysiologie des TDA/H demeurent inconnues. Le traitement pharmacologique des TDA/H est essentiellement basé sur l'administration de psychostimulants. Les psychostimulants ont normalement un effet excitant, prolongeant l'éveil et diminuant les effets de fatigue alors que chez les patients atteints des TDA/H, ces agents pharmacologiques ont des effets paradoxaux calmants. Cependant, les mécanismes neuronaux qui sous-tendent ces effets sont encore mal caractérisés. Nous étudierons les circuits neuronaux impliqués dans les TDA/H et dans les mécanismes d'action des psychostimulants. Notre objectif ultime est d'identifier le ou les circuit(s) fonctionnel(s) de neurones à l'origine des effets calmants des psychostimulants dans le TDA/H. Ce projet devrait contribuer à de nouvelles avancées dans notre compréhension de la physiopathologie des TDA/H permettant de développer des alternatives et nouvelles stratégies thérapeutiques plus ciblées, sans les effets secondaires associés aux psychostimulants (troubles croissance, addiction et psychose).



Yves Dufrêne

Université catholique de Louvain

*Biofilms à *Staphylococcus aureus* : comprendre l'adhésion bactérienne et développer de nouvelles stratégies anti-adhésives.*

De nombreuses infections nosocomiales sont causées par la formation de biofilms bactériens sur les dispositifs médicaux. Les infections à biofilms sont particulièrement difficiles à traiter s'agissant des bactéries résistantes aux antibiotiques, telles les *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline.

Notre objectif est de répondre aux questions suivantes : quels sont les mécanismes moléculaires contrôlant la formation des biofilms à *S. aureus*? Comment peut-on optimiser l'utilisation de molécules anti-adhésives pour bloquer ces mécanismes? A cette fin, nous utiliserons un outil récent issu des nanotechnologies, le microscope à force atomique, combiné aux techniques de microbiologie. Nos recherches devraient aider au développement de nouvelles thérapies anti-adhésives ciblant les biofilms, complémentaires aux antibiothérapies.



Decio L. Eizirik

Université libre de Bruxelles

Signature de l'épissage de la cellule bêta dans le diabète.

La plupart des gènes eucaryotes sont constitués de multiples régions codantes (exons) interrompues par des régions non codantes (introns). La transformation d'un pré-ARN messager (ARNm) en un ARNm mature nécessite l'excision de ces introns et la ligation des exons au cours d'un processus appelé épissage. De nombreux gènes subissent un épissage alternatif qui se produit seulement au niveau de certaines liaisons intron-exon bien spécifiques. L'épissage alternatif concerne plus de 95% des gènes humains. De récentes découvertes réalisées par notre groupe montrent que l'épissage est modifié dans les cellules bêta pancréatiques aux stades précoces du diabète de type 1, maladie auto-immune caractérisée par un dérèglement du système immunitaire qui s'attaque aux cellules bêta productrices d'insuline.

Nous utiliserons des techniques de biologie moléculaire et des outils bioinformatiques afin de définir les réseaux de régulation qui modulent l'épissage alternatif dans les cellules bêta dans des conditions basales et inflammatoires. Nous caractériserons les variants d'épissage induits par l'inflammation comme biomarqueurs indiquant la santé de la cellule bêta ou comme modulateurs de la survie cellulaire. Nous développerons de nouvelles approches visant à moduler l'épissage alternatif dans les cellules bêta du pancréas, en vue de prévenir leur destruction dans les phases précoces du diabète.



Benoît Van den Eynde

Université catholique de Louvain.

Découverte de cibles d'immunothérapie dans le microenvironnement tumoral par criblage in vivo de shRNA dans les mélanomes autochtones et par l'étude de l'immunosuppression induite par l'hypoxie.

La cancérologie vit une véritable révolution grâce à une nouvelle approche thérapeutique appelée immunothérapie, qui vise à augmenter les réponses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Ces traitements permettent d'ores et déjà des rémissions prolongées –qui sont peut-être des guérisons, l'avenir nous le dira,– chez des patients atteints de mélanomes ou de cancers du poumon avancés. Cependant, ces réponses ne s'observent que chez 20 à 40% des patients traités. L'objectif de ce projet est de comprendre les mécanismes mis en œuvre par les tumeurs pour échapper à la réponse immunitaire. Nous étudierons un modèle de mélanome de souris qui reproduit fidèlement ce qui se passe dans la maladie humaine. Nous espérons identifier des mécanismes de résistance que nous pourrions ensuite neutraliser par des agents pharmacologiques, afin d'augmenter le nombre de patients répondant à l'immunothérapie.



Pierre Vanderhaeghen

Université libre de Bruxelles

Utilisation de cellules souches pluripotentes humaines pour l'étude de maladies cérébrales et le design de nouvelles thérapies de réparation du cerveau.

Les mécanismes de développement du cerveau humain constituent un défi passionnant et crucial en biologie et pour la médecine de demain.

Le développement de technologies utilisant les cellules souches pluripotentes (PSC) fournit de nouvelles possibilités pour comprendre et traiter les maladies du cerveau humain. Tirant parti de nos travaux pionniers basés sur ces technologies, le présent projet vise à découvrir de nouveaux mécanismes de maladies neurologiques, en particulier les malformations du cortex cérébral et les troubles autistiques, et de déterminer comment les cellules neurales dérivées de PSC humaines peuvent contribuer de manière efficace à la réparation des circuits du cerveau endommagé.



Emile Van Schaftingen

Université catholique de Louvain

Réparation métabolique et maladies métaboliques.

Les métabolites et les cofacteurs enzymatiques peuvent faire l'objet de réactions spontanées ou enzymatiques qui les convertissent en métabolites 'anormaux' pouvant avoir des effets toxiques. Notre travail a démontré l'importance d'un processus jusqu'alors pratiquement inconnu : la réparation métabolique. Nous avons dans nos cellules des 'enzymes de réparation métabolique' qui servent à éliminer au moins certains de ces composés anormaux. La déficience de ce type d'enzyme peut entraîner des dysfonctionnements cellulaires, et, chez l'homme, des maladies métaboliques, comme par exemple l'acidurie L-2-hydroxyglutarique (une maladie neurométabolique rare). Au cours de projet, nous voulons découvrir d'autres mécanismes de réparation métabolique, entre autres en nous intéressant à la fonction de protéines mutées dans certaines maladies. Le potentiel d'application de ce projet réside, d'une part, du côté des maladies humaines qu'il pourrait aider à expliquer et à traiter, et, d'autre part, du côté de processus de bio-ingénierie que des enzymes de réparation métabolique pourraient améliorer.



Miikka Vikkula

Université catholique de Louvain

Développement d'outils diagnostiques pour les lymphoedèmes.

Le lymphoedème primaire est une pathologie chronique invalidante caractérisée par des gonflements résultants de l'accumulation de lymphe, le plus souvent au niveau des membres. Il concerne de 1 à 2 millions d'individus en Europe. Les traitements ne sont pas curatifs et se limitent à des drainages lymphatiques à répétition et parfois à la chirurgie. Il est donc essentiel d'améliorer leur prise en charge et d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents.

Les bases génétiques du lymphoedème sont complexes. On connaît déjà 23 gènes impliqués, mais pour deux tiers des patients la cause reste inconnue.

Nous utiliserons le séquençage à haut-débit pour identifier et caractériser des variants génétiques et pour analyser les mécanismes par lesquels ils induisent la maladie. Ces résultats amélioreront directement le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des patients et ils ouvriront la voie à l'élaboration de traitements ciblés. Ces recherches apporteront aussi un nouvel éclairage sur les mécanismes moléculaires qui contrôlent la lymphangiogenèse et le fonctionnement du système lymphatique qui est lui-même impliqué dans plusieurs autres pathologies.



Christophe Desmet
Université de Liège

Etude de la régulation de l'hématopoïèse et de la différenciation des cellules T par contrôle traductionnel.

La différenciation cellulaire résulte des changements dans l'expression du programme génétique de la cellule. Ces changements sont généralement évalués au niveau de la transcription génique, qui est techniquement la plus abordable. Cependant, des études pionnières suggèrent que le contrôle traductionnel de l'expression génique est aussi important que la transcription dans la détermination de la composition en protéines des cellules.

Dans ce projet, nous chercherons à évaluer les conséquences de la délétion de modules enzymatiques de contrôle de la traduction sur la différenciation des cellules hématopoïétiques et des cellules T classiques. Les progéniteurs hématopoïétiques sont les cellules qui assurent la production de cellules sanguines tout au long de la vie, tandis que les cellules T classiques sont des cellules essentielles du système immunitaire adaptatif qui contribuent à la protection contre les agents pathogènes et le développement de cancers. Ces deux systèmes cellulaires comptent parmi les modèles les mieux caractérisés de différenciation cellulaire physiologique. Ce projet devrait identifier des mécanismes radicalement nouveaux de régulation de la différenciation cellulaire et ouvrir de larges perspectives de développement fondamental et clinique en immunologie/hématologie.



Isabelle Migeotte
Université libre de Bruxelles

Rôle des contraintes mécaniques et des réarrangements du cytosquelette dans la transition épithélio-mésenchymateuse et la migration cellulaire lors de la gastrulation de l'embryon de souris.

La transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) est un processus fondamental de transformation des cellules lors de la morphogénèse embryonnaire, mais aussi lors de la fibrose, lors de l'invasion cancéreuse et lors du processus métastatique. Nous nous intéressons à la réorganisation du cytosquelette lors de ce processus, au rôle de protéines impliquées dans cette réorganisation ainsi qu'au rôle des contraintes mécaniques.

Nos données suggèrent que l'arrondissement des cellules à la mitose est la force déclenchant l'ingression des cellules à travers la ligne primitive de l'embryon, site de la gastrulation. En travaillant sur l'embryon, qui permet d'étudier l'EMT dans des conditions physiologiques, nous confirmerons cette hypothèse par imagerie en temps réel classique et en feuillet de lumière. Nous développerons des outils informatiques nous permettant de suivre les formes et mouvements des cellules tout au long de la gastrulation. Nous étudierons également les profils d'expression génétique associés à ces transformations. Nos recherches contribueront à la compréhension des malformations congénitales et l'élucidation de mécanismes complexes impliqués dans le développement du cancer.



Kristel Van Steen
Université de Liège

DESTINCT: Détection d'interactions statistiques dans des caractères.

La compréhension de la biologie des maladies humaines progresse grâce à l'identification des variations génétiques associées aux phénotypes des maladies étudiées. Ces associations sont souvent complexes et impliquent des interactions entre gènes (épistasie). Des études sur des organismes simples indiquent que l'héritabilité attribuée aux interactions entre gènes peut atteindre jusqu'à 80% pour certains traits. Ces résultats n'ont aucune raison de ne pas être transposables à l'homme. La complexité de la biologie humaine étant bien plus importante que celle des microorganismes, notre projet vise à développer des méthodes élaborées de détection d'épistasie, définir leurs critères d'évaluation, et comprendre leurs avantages et inconvénients. Les études à grande échelle d'épistasie peuvent conduire à une meilleure compréhension de la biologie de maladies humaines complexes avec un impact sur la médecine personnalisée, la prédiction de risque de maladies.



Valérie Wittamer
Université libre de Bruxelles

Etude de l'ontogenèse des cellules de la microglie, les macrophages résidents du système nerveux central.

Les maladies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, sont souvent associées à une neuroinflammation. Les cellules de la microglie représentent une cible potentielle pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. La microglie est en effet une population de macrophages résidents qui constitue la principale défense immunitaire du système nerveux central. Notre projet vise à caractériser l'origine de la microglie. Les premières étapes du développement (« ontogenèse ») de la microglie se déroulant précocement au cours du développement de l'individu, nous étudierons ces processus de manière non invasive dans le poisson-zèbre, tirant profit de la transparence de son embryon. Nous utiliserons des techniques moléculaires, génétiques et d'imagerie de pointe pour caractériser les mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlant l'émergence et le maintien de ces cellules au sein du tissu nerveux. Nous générerons de nouvelles lignées transgéniques fluorescentes nous permettant d'observer directement l'émergence et le devenir des progéniteurs microgliaux (les cellules à l'origine de la microglie) en temps réel. En contribuant à l'amélioration de nos connaissances du contrôle cellulaire et génétique de l'ontogenèse de la microglie in vivo, ce projet devrait permettre d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la neuroinflammation et des maladies neurodégénératives.

Intéressé par l'un de ces projets ?

Contactez WELBIO asbl :

info@welbio.org

+32 (0)10 68 63 55