



Christian de Duve

1955 - 1965 - 1974

Deux découvertes qui ont valu un prix Nobel

En 1955, **Christian de Duve** découvre un nouveau type d'organe intracellulaire. Alors qu'il fait des recherches sur l'insuline, il constate des résultats de mesure inattendus avec une enzyme témoin. Il identifie ce qui ressemble à des sacs remplis d'enzymes, agissant comme un estomac au sein de la cellule, qui digèrent et recyclent les déchets présents dans la cellule. Il choisit d'appeler ces organites des **lysosomes**.

Cette découverte a aussi été rendue possible grâce aux progrès des outils de l'époque, notamment avec les techniques de séparation des constituants cellulaires par centrifugation, dont le pionnier est **Albert Claude**.

Dix ans plus tard, en 1965, une autre avancée importante est réalisée par **Christian de Duve** et ses équipes. Il découvre d'autres sacs qui contiennent des enzymes différentes. Celles-ci dégradent des substances toxiques particulièrement difficiles à métaboliser. Ces organites seront appelés les **peroxysomes**.

En 1974, le prix Nobel de Médecine ou Physiologie est décerné à Christian de Duve, Albert Claude et George Palade pour leurs découvertes concernant la structure et l'organisation fonctionnelle des cellules.

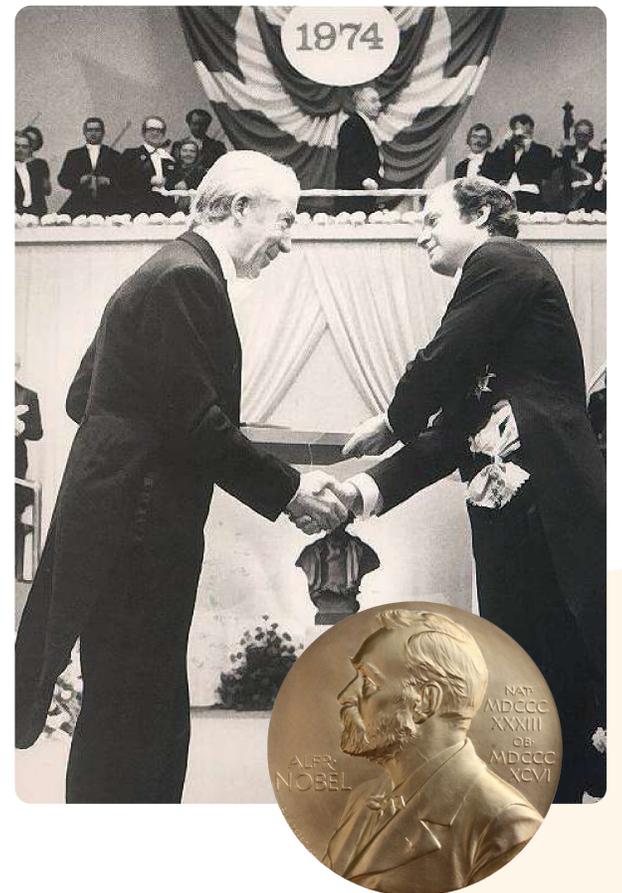
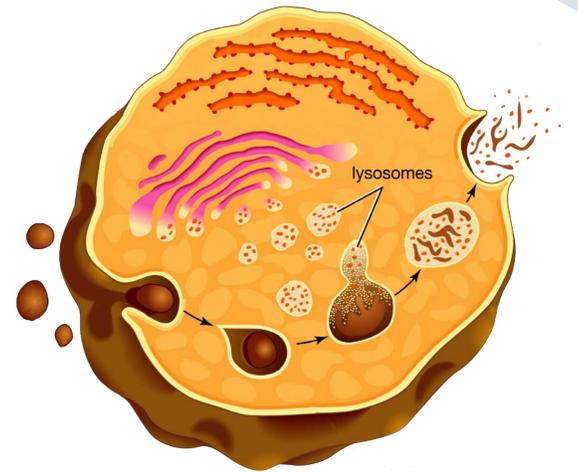
Two discoveries worth a Nobel Prize

In 1955, **Christian de Duve** discovered a new type of intracellular organ. While investigating the action of insulin, he noticed unexpected measurement results with a control enzyme. He identified what looked like enzyme-filled sacks, acting like a stomach within the cell, which digested and recycled the waste present in the cell. He chose to call these organelles **lysosomes**.

This discovery was also made possible by advances in the tools of the time, in particular techniques for separating cell constituents by centrifugation, pioneered by **Albert Claude**.

Ten years later, in 1965, another major breakthrough was achieved by **Christian de Duve** and his teams. He discovered other bags containing different enzymes. These break down toxic substances that are particularly difficult to metabolise. These organelles became known as **peroxisomes**.

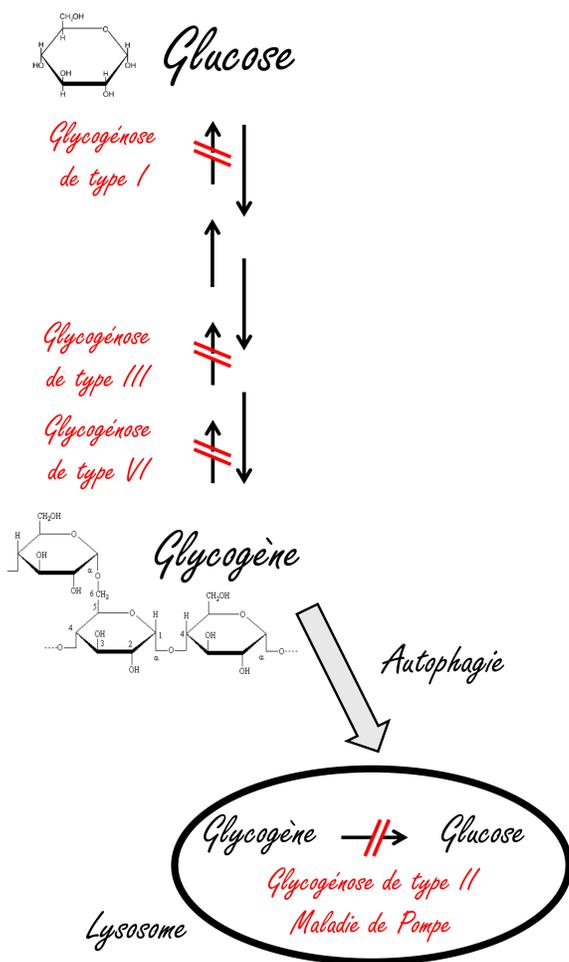
In 1974, the Nobel Prize for Medicine or Physiology was awarded to Christian de Duve, Albert Claude and George Palade for their discoveries concerning the structure and functional organisation of cells.



Henry-Géry Hers

1963

Henry-Géry Hers



Découverte de la première maladie lysosomiale

Henri-Géry Hers a montré que certaines maladies héréditaires sont causées par des déficits enzymatiques qui empêchent le corps de dégrader ou de transformer correctement des substances, comme le glycogène. Le glycogène est une forme de sucre stockée dans le corps, principalement dans le foie et les muscles, et sert de réserve d'énergie.

Quand une des enzymes nécessaires à sa dégradation manque ou ne fonctionne pas correctement, le glycogène s'accumule dans les cellules. C'est le cas notamment dans la maladie qui porte son nom, la **maladie de Hers**.

Dans le cas de la **maladie de Pompe**, Henri-Géry Hers a découvert que c'était une enzyme lysosomiale (alpha-glucosidase acide) qui était déficiente. Le glycogène s'accumule alors dans les lysosomes de toutes les cellules. Ceci explique que la maladie atteint tous les organes, causant surtout des problèmes cardiaques, neurologiques et musculaires.

Discovery of the first lysosomal disease

Henri-Géry Hers showed that certain hereditary diseases are caused by enzyme deficiencies that prevent the body from properly breaking down or transforming substances such as glycogen. Glycogen is a form of sugar stored in the body, mainly in the liver and muscles, and serves as an energy reserve.

When one of the enzymes required for its breakdown is missing or does not function properly, glycogen accumulates in the cells. This is particularly the case in the disease that bears its name, **Hers disease**.

In the case of **Pompe disease**, Henri-Géry Hers discovered that it was a lysosomal enzyme (acid alpha-glucosidase) that was deficient. Glycogen then accumulates in the lysosomes of all the cells. This explains why the disease affects all the organs, causing cardiac, neurological and muscular problems in particular.

Le glycogène est un polymère de glucose, qui sert de réservoir de ce sucre pour notre corps. Il est synthétisé dans le cytosol de la cellule à partir de glucose. Quand on a besoin de glucose, le glycogène est dégradé par un processus impliquant plusieurs enzymes dont la déficience entraîne une accumulation de glycogène, autrement dit, une glycogénose. Le glycogène est également dégradé, beaucoup plus lentement, dans un processus de 'maintenance' cellulaire faisant intervenir l'autophagie. Il arrive dans les lysosomes où il se fait dégrader par l'alpha-glucosidase acide. Si celle-ci fait défaut, le glycogène s'accumule dans les lysosomes qui gonflent anormalement, donnant une maladie de Pompe.

Glycogen is a polymer of glucose, which serves as a reservoir of this sugar for our body. It is synthesized in the cytosol of the cell from glucose. When we need glucose, glycogen is broken down by a process involving several enzymes, the deficiency of which leads to glycogen accumulation i.e. to a glycogen storage disease. Glycogen is also degraded, though much more slowly, in a process of cellular maintenance involving autophagy. It is engulfed in the lysosomes where it is degraded by acid alpha-glucosidase. If this enzyme is lacking, glycogen accumulates in the lysosomes, which swell abnormally, giving rise to Pompe disease.

Cette découverte est à l'origine de la compréhension d'une 50-aine de maladies lysosomiales et des traitements qui consistent à administrer de façon régulière l'enzyme manquante.

This discovery has led to an understanding of some 50 lysosomal diseases and to treatments involving regular administration of the missing enzyme.

Georges van den Berghe

1984

A l'origine de graves troubles de développement du cerveau : des anomalies dans le métabolisme des purines

Les purines sont des 'briques' chimiques essentielles, composants de base de l'ADN (nos gènes) et de l'ARN. Elles jouent aussi un rôle-clé dans la production d'énergie dans les cellules.

Lorsqu'elles sont utilisées ou endommagées, des enzymes vont les dégrader pour aboutir à la formation d'acide urique qui sera éliminé du corps par les reins dans l'urine.

Georges van den Berghe et son équipe ont découvert que la synthèse des purines est perturbée lorsqu'une enzyme particulière, l'adénylosuccinase, est déficiente, absente ou mal produite.

Ce dysfonctionnement conduit à l'accumulation d'intermédiaires toxiques et perturbe la production des purines, entraînant de graves conséquences neurologiques et développementales chez les personnes touchées.

Cette découverte a permis de diagnostiquer plus tôt cette maladie et de comprendre comment ces perturbations métaboliques pouvaient affecter le développement cérébral.

Abnormalities in purine metabolism leading to serious disorders of brain development

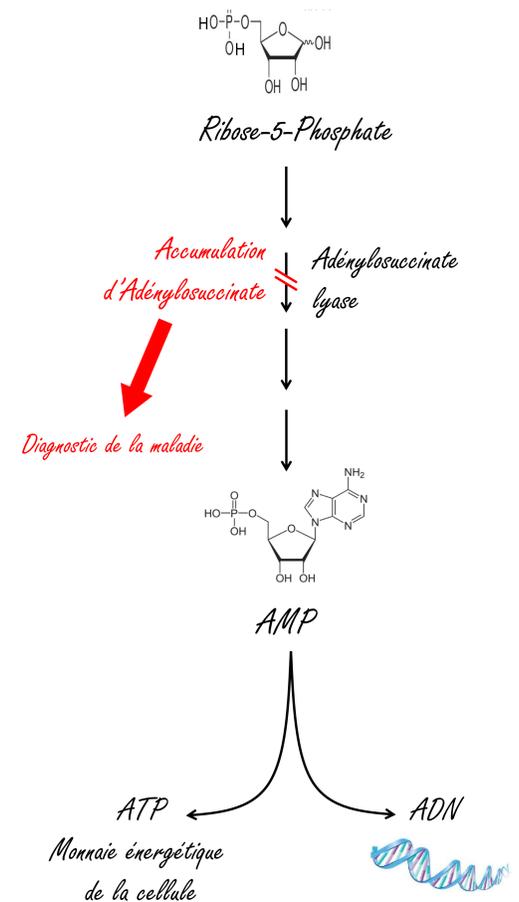
Purines are essential chemical building blocks, the basic components of DNA (our genes) and RNA. They also play a key role in energy production in cells.

When they are used or damaged, enzymes break them down to form uric acid, which is eliminated from the body by the kidneys in the urine.

Georges van den Berghe and his team have discovered that purine synthesis is disrupted when a particular enzyme, adenylosuccinase, is deficient, absent or poorly produced.

This dysfunction leads to the accumulation of toxic intermediates and disrupts purine production, with serious neurological and developmental consequences for those affected.

This discovery has made it possible to diagnose this disease earlier and to understand how these metabolic disturbances can affect brain development.



Les nucléotides comme l'AMP (adénosine-monophosphate) et l'ATP sont synthétisés par un processus enzymatique comportant de multiples étapes. Ils jouent un rôle très important dans la fabrication de l'ADN et comme monnaie énergétique de la cellule. G. van den Berghe et J. Jaeken ont décrit la première maladie métabolique ralentissant la synthèse de l'AMP. Le blocage métabolique occasionné par la déficience en adénylosuccinate lyase entraîne l'accumulation d'un intermédiaire que l'on dose facilement dans les urines. Cette maladie s'accompagne d'un retard important du développement psychomoteur et de symptômes évoquant l'autisme.

Nucleotides like AMP (adenosine monophosphate) and ATP are synthesized by an enzymatic process involving multiple steps. These nucleotides play an important role in the synthesis of DNA and as energy currency of the cell. G. van den Berghe and J. Jaeken described the first metabolic disease slowing down AMP synthesis. The metabolic blockage caused by adenylosuccinate lyase deficiency leads to the accumulation of an intermediate that is easily measured in the urine. This disease is accompanied by a significant delay in psychomotor development and symptoms suggestive of autism.

Emile Van Schaftingen, Louis Hue, Henry-Géry Hers

1980

Emile Van Schaftingen



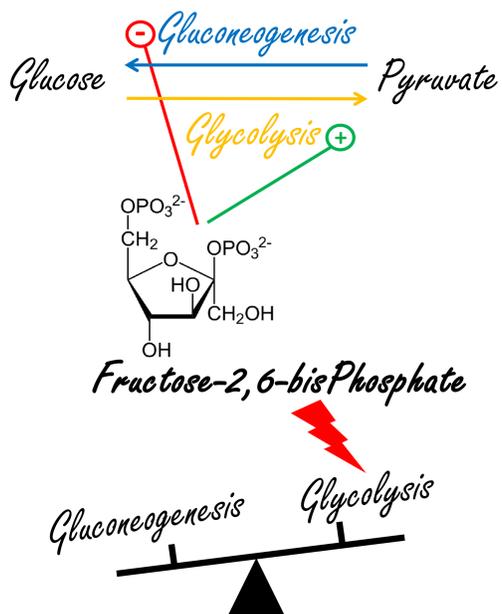
Henry-Géry Hers



Louis Hue



Fructose-2,6-bisPhosphate as a regulator of glycolysis



Le fructose-2,6-bisphosphate est un puissant stimulateur de la dégradation du glucose par la glycolyse, la voie qui sert à le métaboliser. Il est également un puissant inhibiteur de la gluconéogenèse, la voie formant le glucose. Dans le foie, chez quelqu'un de bien nourri, la concentration de fructose-2,6-bisphosphate est élevée, ce qui favorise la dégradation du glucose et sa formation de graisse, alors que chez la personne à jeun, la concentration de fructose-2,6-bisphosphate est très faible, favorisant la formation de glucose indispensable pour le bon fonctionnement du cerveau.

Fructose-2,6-bisphosphate is a powerful stimulator of the breakdown of glucose through glycolysis. It is also a potent inhibitor of gluconeogenesis, the pathway that forms glucose. In the liver, in a well-nourished person, the concentration of fructose-2,6-bisphosphate is high, which promotes the breakdown of glucose and the formation of fat, whereas in a fasted person, the concentration of fructose-2,6-bisphosphate is very low, promoting the formation of glucose essential for the proper functioning of the brain.

Découverte d'un super régulateur de la transformation du glucose en énergie : le fructose-2-6- bisphosphate

Emile Van Schaftingen, Louis Hue et Henri-Géry Hers ont découvert une molécule présente dans tous les tissus qui s'avère être le stimulateur le plus puissant de la glycolyse, à savoir la dégradation du glucose dans l'organisme pour fournir de l'énergie aux cellules.

Le rôle du fructose-2-6-bisphosphate consiste à accélérer ou à ralentir la glycolyse pour équilibrer les niveaux de glucose en fonction des besoins énergétiques des cellules. Il va ainsi éviter les hypo- ou hyperglycémies.

Cette découverte a permis de mieux comprendre comment le corps régule la production et l'utilisation du glucose, avec des implications sur des maladies comme le diabète ou des maladies hépatiques.

Discovery of a super regulator of the conversion of glucose into energy: fructose-2-6- bisphosphate

Emile Van Schaftingen, Louis Hue and Henri-Géry Hers have discovered a molecule present in all tissues that proves to be the most powerful stimulator of glycolysis, the breakdown pathway of glucose in the body to supply energy to the cells.

The role of fructose-2-6-bisphosphate is to speed up or slow down glycolysis in order to balance glucose levels according to the energy needs of the cells. In this way, it prevents hypo- or hyperglycaemia.

This discovery has led to a better understanding of how the body regulates the production and use of glucose, with implications for diseases such as diabetes and liver disease.

Tous les étudiants en science retrouvent cette découverte dans les ouvrages de référence en biochimie.

All science students will find this discovery in biochemistry reference works.

Stefan Constantinescu

2005 – 2006

Découverte de la cause de certains cancers du sang

Stefan Constantinescu et son équipe ont découvert les causes du développement de certains cancers du sang, appelés néoplasmes myéloprolifératifs ou NMP.

Ils ont identifié que ces cancers sont provoqués par des mutations dans le gène JAK2 et dans le récepteur d'une hormone appelée thrombopoïétine (TPO).

En situation normale ("physiologiques")

Des hormones -comme l'érythropoïétine (EPO) et la thrombopoïétine (TPO)- se lient à des récepteurs spécifiques pour augmenter la fabrication des cellules du sang. Quand ces récepteurs sont activés, ils déclenchent des réactions qui permettent aux cellules de survivre, de grandir et de devenir des cellules spécialisées comme les globules rouges et les plaquettes.

En situation pathologique (dans certains cancers du sang)

Parfois, des erreurs génétiques apparaissent dans les cellules souches du sang. Ces mutations mènent à l'**activation permanente et anormale** de la protéine JAK2 ou du récepteur pour la thrombopoïétine, même en l'absence des hormones. Cette activation continue cause les NMP.

Environ 70 % des NMP sont dus à une mutation appelée JAK2 V617F. Et 15 % des NMP sont causés par d'autres mutations dans une autre protéine, la calréticuline (CALR), qui s'attache au récepteur de la thrombopoïétine non-muté, ce qui détermine son activation de manière anormale à la surface des cellules.

Des essais cliniques sont en cours qui ciblent les mutants des calréticuline dans les NMP.

Discovery of the cause of certain blood cancers

Stefan Constantinescu and his team have discovered the causes of the development of certain blood cancers, known as myeloproliferative neoplasms or MPNs.

They have identified that these cancers are caused by mutations in the JAK2 gene and in the receptor for a hormone called thrombopoietin (TPO).

In normal ('physiological') situations

Hormones such as erythropoietin (EPO) and thrombopoietin (TPO) bind to specific receptors to increase the production of blood cells. When these receptors are activated, they trigger reactions that allow the cells to survive, grow and become specialised cells such as red blood cells and platelets.

In pathological situations (in certain blood cancers)

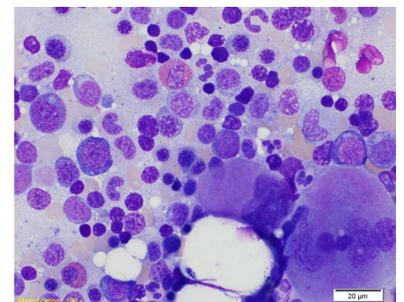
Sometimes genetic errors occur in blood stem cells. These mutations lead to **permanent and abnormal activation** of the JAK2 protein or the receptor for thrombopoietin, even in the absence of hormones. This continuous activation causes MPNs.

Around 70% of MPNs are caused by a mutation called JAK2 V617F. And 15% of MPNs are caused by other mutations in another protein, calreticulin (CALR), which attaches to the non-mutated thrombopoietin receptor, causing it to activate abnormally on the cell surface.

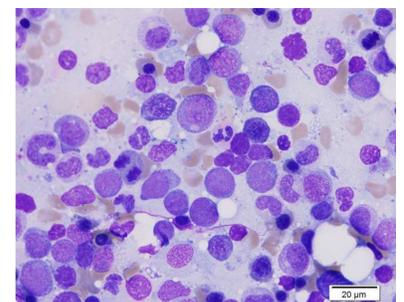
Clinical trials are underway targeting calreticulin mutants in MPNs.



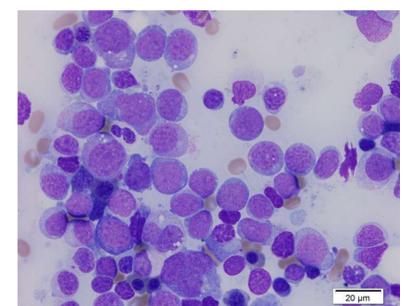
Progression d'un cancer chronique NMP vers la leucémie aiguë myéloïde



NMP-Néoplasme myéloprolifératif



Phase blastique de NMP



Léucémie aiguë myéloïde

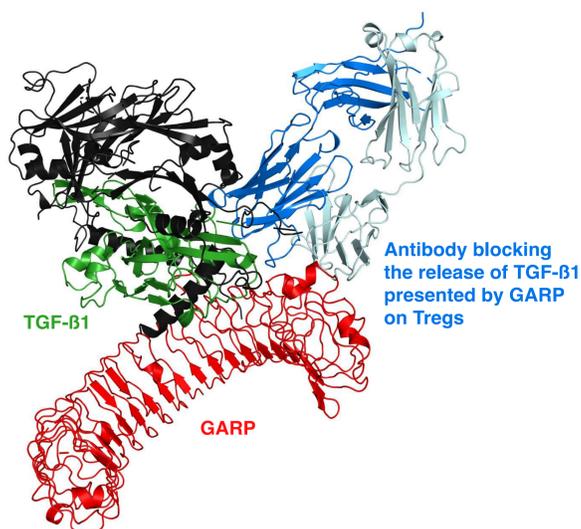
Dr. Jean-Philippe DEFOUR
de Duve Institute et Cliniques
universitaires Saint Luc

Coloration : May-Grünwald Giemsa

Sophie Lucas

1963

Sophie Lucas



Structure 3D de la protéine GARP (en rouge) présentant un messenger immunosuppresseur (le TGF- β 1, en vert) capable de limiter l'activité anti-tumorale des lymphocytes T. L'anticorps monoclonal développé par le groupe est représenté en bleu. Il s'agit d'un biomédicament potentiel, actuellement en essais cliniques pour l'immunothérapie des cancers

3D structure of the GARP protein (in red) presenting an immunosuppressive messenger (TGF- β 1, in green) capable of limiting the anti-tumour activity of T lymphocytes. The monoclonal antibody developed by the group is shown in blue. It is a potential biomedicine product, currently in clinical trials for the immunotherapy of cancer.

Une nouvelle stratégie pour l'immunothérapie du cancer

En situation normale ("physiologique")

Les cellules immunitaires comme les lymphocytes T nous protègent contre les infections et le cancer. D'autres cellules, appelées cellules T régulatrices ou **Tregs**, freinent les lymphocytes T et les empêchent d'attaquer nos cellules saines. En exerçant cette **immunosuppression**, les Tregs préviennent les maladies auto-immunitaires.

En situation pathologique (dans la plupart des cancers)

Chez de nombreux patients qui souffrent de cancer, l'immunosuppression par les Tregs est trop prononcée : les Tregs empêchent les lymphocytes T d'éliminer les cellules cancéreuses. Le cancer progresse en échappant au contrôle du système immunitaire.

Les découvertes

L'équipe de **Sophie Lucas** a découvert un mécanisme moléculaire par lequel les Tregs empêchent les lymphocytes T d'éliminer les cellules cancéreuses. Il implique une protéine appelée **GARP**, qui permet aux Tregs de libérer un messenger immunosuppresseur. Les chercheurs ont ensuite développé un anticorps monoclonal qui bloque l'action de GARP à la surface des Tregs et restaure la capacité des lymphocytes T à éliminer les cellules cancéreuses.

Les anticorps anti-GARP sont actuellement testés en clinique comme nouvelle approche d'immunothérapie, notamment pour les cancers de la vessie ou du poumon.

A new strategy for cancer immunotherapy

In a normal ('physiological') situation

Immune cells such as T lymphocytes protect us against infections and cancer. Other cells, called regulatory T cells or **Tregs**, slow down the T lymphocytes and prevent them from attacking our healthy cells. By exerting this **immunosuppression**, Tregs prevent autoimmune diseases.

In pathological situations (in most cancers)

In many cancer patients, immunosuppression by Tregs is too pronounced: the Tregs prevent the T lymphocytes from eliminating the cancer cells. The cancer progresses beyond the control of the immune system.

The discoveries

Sophie Lucas's team has discovered a molecular mechanism by which Tregs prevent T lymphocytes from eliminating cancer cells. It involves a protein called **GARP**, which enables Tregs to release an immunosuppressive messenger. The researchers then developed a monoclonal antibody that blocks the action of GARP on the surface of Tregs and restores the capacity of T lymphocytes to eliminate cancer cells.

Anti-GARP antibodies are currently being tested in the clinic as a new immunotherapy approach, among others for bladder and lung cancers.

Jacques Van Snick, Jean-Christophe Renault, Laure Dumoutier

1986 – 1988 – 2000

Découverte de 3 des 40 interleukines

Des protéines qui assurent le bon fonctionnement de notre système immunitaire

Les interleukines sont des protéines qui assurent la communication entre les cellules immunitaires. Elles activent et stimulent notre système immunitaire pour assurer une défense efficace contre les infections, les maladies et les tumeurs.

Le génome humain fabrique (ou code) plus de 40 interleukines dont 3 ont été découvertes par des chercheurs de l'Institut.

Interleukine-6 (IL-6) 1986

Jacques Van Snick

Elle joue un rôle clé dans le déclenchement des processus inflammatoires, et est impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires aiguës ou chroniques (COVID, polyarthrite rhumatoïde...). Des anticorps bloquant l'IL-6 sont utilisés aujourd'hui pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Interleukine-9 (IL-9) 1988 Jacques Van Snick et Jean-Christophe Renault

Cette protéine régule les réponses immunitaires liées aux infections parasitaires et aux allergies. L'IL-9 joue un rôle important dans les maladies allergiques comme l'asthme bronchique.

Interleukine-22 (IL-22) 2000

Jean-Christophe Renault et Laure Dumoutier

L'IL-22 régule nos défenses au niveau des surfaces barrières (peau, poumon, intestin, foie) et joue un rôle bénéfique dans la régénération des tissus, ce rôle est essentiel dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI). Si elle est en excès, elle peut avoir des effets pro-inflammatoires, par exemple dans le psoriasis ou le cancer.

Discovery of 3 of the 40 interleukins

Proteins that ensure the proper functioning of our immune system

Interleukins are proteins that ensure communication between immune cells. They activate and stimulate our immune system to provide effective defence against infections, diseases and tumours.

The human genome makes (or codes for) more than 40 interleukins, 3 of which were discovered by researchers at the Institute.

Interleukin-6 (IL-6) 1986

Jacques Van Snick

Interleukin-6 plays a key role in triggering inflammatory processes, and is implicated in many acute or chronic inflammatory diseases (COVID, rheumatoid arthritis, etc.). Antibodies that block IL-6 are currently used in the treatment of rheumatoid arthritis.

Interleukin-9 (IL-9) 1988 Jacques Van Snick and Jean-Christophe Renault

This protein regulates immune responses to parasitic infections and allergies. IL-9 plays an important role in allergic diseases such as bronchial asthma.

Interleukin-22 (IL-22) 2000

Jean-Christophe Renault and Laure Dumoutier

IL-22 regulates our defences at barrier surfaces (skin, lung, intestine, liver) and plays a beneficial role in tissue regeneration. This role is essential in inflammatory bowel disease (IBD). If it is in excess, it can have pro-inflammatory effects, for example in psoriasis or cancer.

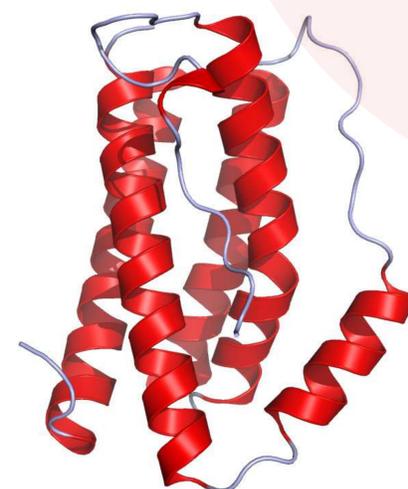
Jacques Van Snick



Jean-Christophe Renault



Laure Dumoutier



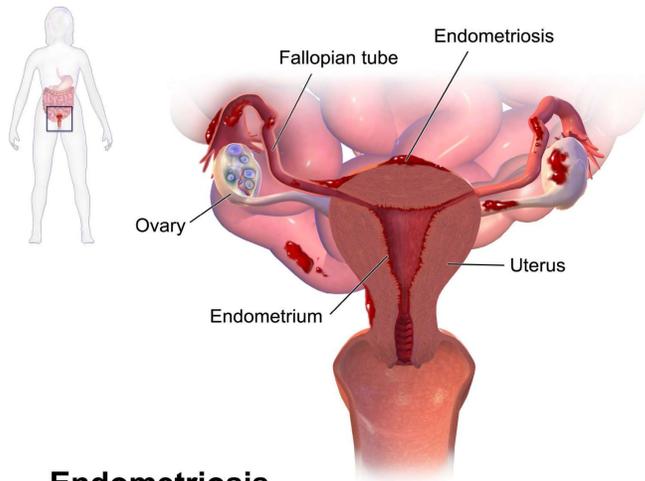
Interleukin-6



Interleukin-22
© Boghog2

Pierre Courtoy, Yves Eeckhout, Etienne Marbaix

1996



Endometriosis

© BruceBlais

Les lésions d'endométriose sont des fragments de tissu endométrial implantés en dehors de l'utérus grâce à l'action d'enzymes MMPs impliquées dans la menstruation

Endometriotic lesions are fragments of endometrial tissue implanted outside the uterus with the help of MMP enzymes involved in menstruation

Découverte des enzymes provoquant la menstruation et acteurs clés du développement de l'endométriose

Une maladie qui touche 1 femme sur 10.

Le problème

L'endomètre (couche interne de l'utérus) subit, de façon naturelle et cyclique, une dégradation et un renouvellement importants, qui se manifestent par la menstruation. On savait que les hormones, comme la progestérone, dirigeaient ce cycle mais les mécanismes biochimiques et cellulaires restaient un mystère.

La découverte

Pierre Courtoy, Yves Eeckhout, Etienne Marbaix et leur équipe ont identifié les enzymes responsables de la dégradation de l'endomètre lors de la menstruation et au cours des saignements utérins anormaux : les métalloprotéinases matricielles (MMPs).

Si des fragments d'endomètre menstruel ne sont pas éliminés et migrent en dehors de l'utérus, ces enzymes MMPs facilitent également leur invasion indésirable dans d'autres organes, causant des lésions d'endométriose et de l'inflammation chronique particulièrement douloureuse dans cette maladie largement répandue.

Pierre Courtoy



Yves Eeckhout



Etienne Marbaix



Discovery of the enzymes triggering menstruation and key players in the development of endometriosis

A disease that affects 1 in 10 women.

The problem

The endometrium (the inner layer of the uterus) undergoes a natural, cyclical process of degradation and renewal, manifested by menstruation. Hormones such as progesterone were known to direct this cycle, but the biochemical and cellular mechanisms remained a mystery.

The discovery

Pierre Courtoy, Yves Eeckhout, Etienne Marbaix and their team have identified the enzymes responsible for degrading the endometrium during menstruation and abnormal uterine bleeding : matrix metalloproteinases (MMPs).

If fragments of the menstrual endometrium are not eliminated and migrate outside the uterus, these MMPs enzymes also facilitate their unwanted invasion into other organs, causing endometriosis lesions and chronic inflammation that are particularly painful in this widespread disease.

Benoit Van den Eynde

2003

Benoit Van den Eynde



Vaincre les résistances des cellules cancéreuses aux immunothérapies

Overcoming cancer cell resistance to immunotherapies

Le problème

Malgré le succès incontestable de l'immunothérapie anticancéreuse, le nombre de patients qui répondent au traitement reste encore limité (20 à 50% selon les types de cancer).

Pourquoi ? Au cours de leur évolution, de nombreux cancers développent la capacité de résister à l'attaque de notre système immunitaire.

La découverte

Benoit Van den Eynde et son équipe ont découvert que des tumeurs exprimant une enzyme appelée IDO (indoléamine dioxygénase) peuvent dégrader un acide aminé (le tryptophane) essentiel aux lymphocytes qui ont pour fonction de détruire les tumeurs.

Le système immunitaire est alors paralysé, rendant les immunothérapies inefficaces.

The problem

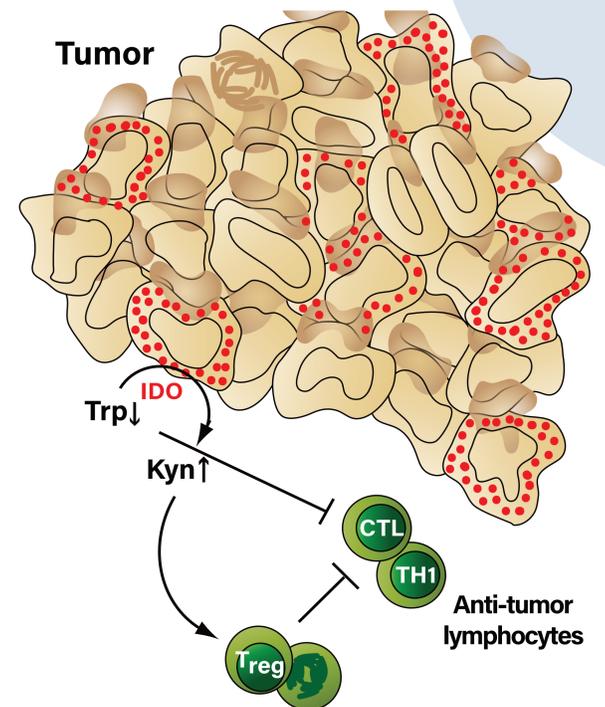
Despite the undeniable success of cancer immunotherapy, the number of patients who respond to the treatment is still limited (20-50% depending on the type of cancer).

What are the reasons for this? In the course of their development, many cancers develop the ability to resist attack by our immune system.

The discovery

Benoit Van den Eynde and his team have discovered that tumours expressing an enzyme called IDO (indoleamine dioxygenase) can degrade an amino acid (tryptophan) essential to the lymphocytes whose job it is to destroy tumours.

This paralyzes the immune system, rendering immunotherapy ineffective.



IDO1 (en rouge) exprimée dans les tumeurs dégrade le tryptophane (Trp) pour en faire de la kynurenine (Kyn). Ceci inhibe l'activité des lymphocytes T cytolytiques anti-tumoraux (CTL) et des lymphocytes T helper 1 (TH1), et favorise l'action des T régulateurs (Treg) qui inhibent les autres lymphocytes.

IDO1 (in red) expressed in tumours degrades tryptophan (Trp) to kynurenine (Kyn). This inhibits the activity of cytolytic anti-tumour T lymphocytes (CTL) and T helper 1 lymphocytes (TH1), and promotes the action of regulatory T lymphocytes (Treg), which inhibit other lymphocytes.

Des essais cliniques sont en cours pour améliorer l'immunothérapie en la combinant avec des molécules capables de bloquer l'action de l'IDO.

Cette découverte a permis la création d'une spin-off de l'Institut de Duve, iTeos Therapeutics, qui est aujourd'hui cotée sur le Nasdaq. iTeos emploie plus de 150 personnes à Gosselies et à Boston. Elle a plusieurs nouveaux médicaments d'immunothérapie en phase avancée d'essai clinique dans le cancer.

Clinical trials are underway to improve immunotherapy by combining it with molecules capable of blocking the action of IDO.

This discovery led to the creation of a spin-off from the Institut de Duve, iTeos Therapeutics, which is now listed on the Nasdaq. iTeos employs more than 150 people in Gosselies and Boston. It has several new immunotherapy drugs in late-stage clinical trials in cancer.

Thierry Boon-Falleur

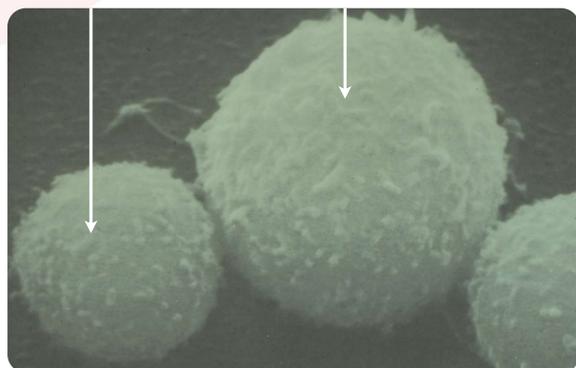
1991

Thierry Boon-Falleur

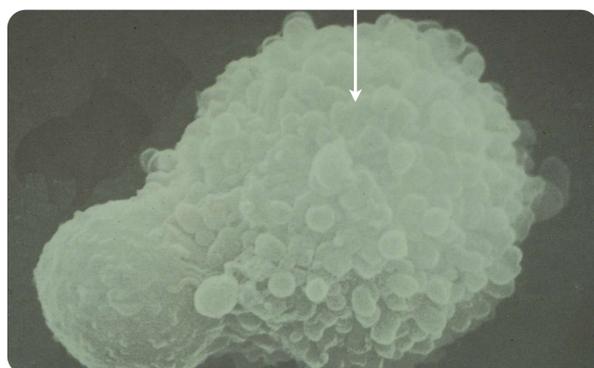


A l'origine de l'immunothérapie du cancer : découverte des antigènes tumoraux

Lymphocyte T ('cytotoxique') Cellule cancéreuse



Cellule cancéreuse tuée



Contrairement aux bactéries ou aux virus, les cellules cancéreuses font partie intégrante de notre corps. Notre système immunitaire peut-il se mobiliser contre cet ennemi intérieur ?

La preuve que cette mobilisation est possible et qu'elle pourrait être manipulée pour soigner le cancer manquait aux scientifiques. Jusqu'aux **découvertes de Thierry Boon-Falleur**.

Avec son équipe, Thierry Boon-Falleur a montré que les cellules cancéreuses humaines affichent à leur surface des fragments de protéines spécifiques, qu'on ne retrouve pas sur les cellules saines. Ces marqueurs, appelés **antigènes tumoraux**, sont reconnus par les lymphocytes de notre système immunitaire, qui peuvent ainsi attaquer et détruire les cellules cancéreuses.

Les premiers antigènes tumoraux découverts chez des patients par l'équipe de Thierry Boon-Falleur ont été appelés MAGE (Melanoma-associated antigen). De nombreux autres ont été découverts par la suite, par la même équipe d'abord, par d'autres plus tard.

Ces découvertes constituent une étape cruciale dans le développement de l'immunothérapie du cancer, qui soigne des millions de personnes de nos jours.

Discovery of tumour antigens : the origins of cancer immunotherapy

Unlike bacteria or viruses, cancer cells are an integral part of our bodies. Can our immune system mobilise itself against cancer cells? Scientific proof that this mobilization was possible and could be manipulated therapeutically to treat cancer was missing. Until **Thierry Boon-Falleur's discoveries**.

Thierry Boon-Falleur and his team have shown that cancer cells display fragments of proteins on their surface that are not present on healthy cells. These markers are known as **tumour antigens**. They are recognized by immune cells called lymphocytes, which can attack and destroy the cancer cells.

The first tumour antigens discovered in patients were called MAGE (melanoma-associated antigen). Many other antigens were discovered in the aftermath, by the same team first and later by others.

These discoveries were crucial steps in the development of cancer immunotherapy, which now treats millions of people.

Joseph Heremans

1959

Découverte d'une nouvelle défense de l'organisme : l'immunoglobuline A (IgA)

En étudiant une pathologie de la moelle osseuse (le myélome multiple aussi appelée maladie de Kahler), **Joseph Heremans** découvre que certains globules blancs secrètent une protéine jusqu'alors inconnue.

Il appellera cette protéine immunoglobuline A (IgA).

Les IgA se trouvent principalement dans les muqueuses et dans les sécrétions, telles que la salive, les larmes, le mucus respiratoire, les sécrétions intestinales et le lait maternel. Elles agissent comme un bouclier protecteur, en empêchant les bactéries, les virus et autres agents pathogènes d'adhérer à la surface des cellules dans ces zones muqueuses, aidant ainsi à prévenir les infections.

Joseph Heremans met aussi au point une méthode d'isolement et de purification de cette protéine qui permettra l'étude de sa structure moléculaire et de ses propriétés biologiques.

Cette découverte a fondamentalement changé notre compréhension du système immunitaire et la manière dont le corps se défend contre les maladies dans ces zones sensibles.

Joseph Heremans est un des scientifiques fondateurs de l'Institut, en 1974.

Le destin ne lui a pas permis de réaliser ses plans. Le 29 octobre 1975, il décède d'une hépatite, maladie dont il avait lui-même étudié et approfondi les mécanismes pathogéniques.

Discovery of a new defence for the body: immunoglobulin A (IgA)

While studying a bone marrow disease (multiple myeloma, also known as Kahler's disease), **Joseph Heremans** discovered that certain white blood cells secreted a previously unknown protein.

He called this protein immunoglobulin A (IgA).

IgA is found mainly in mucous membranes and secretions such as saliva, tears, respiratory mucus, intestinal secretions and mother's milk.

They act as a protective shield, preventing bacteria, viruses and other pathogens from adhering to the surface of cells in these mucosal areas, thus helping to prevent infections.

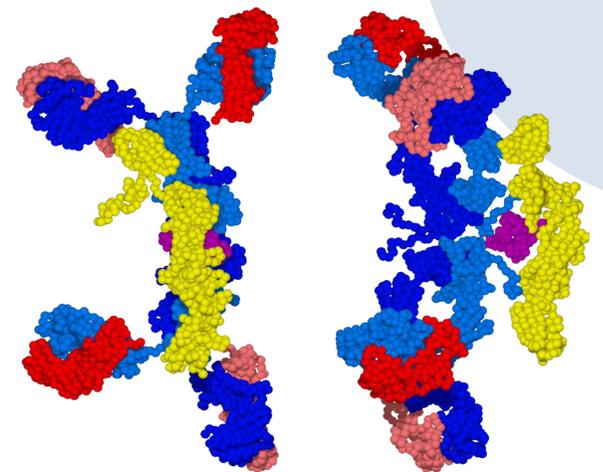
Joseph Heremans also developed a method for isolating and purifying this protein, enabling its molecular structure and biological properties to be studied.

This discovery has fundamentally changed our understanding of the immune system and how the body defends itself against disease in these sensitive areas.

Joseph Heremans was one of the founding scientists of the Institute in 1974.

Fate did not allow him to realise his plans. On 29 October 1975, he died of hepatitis, a disease whose pathogenic mechanisms he had studied in depth.

Joseph Heremans



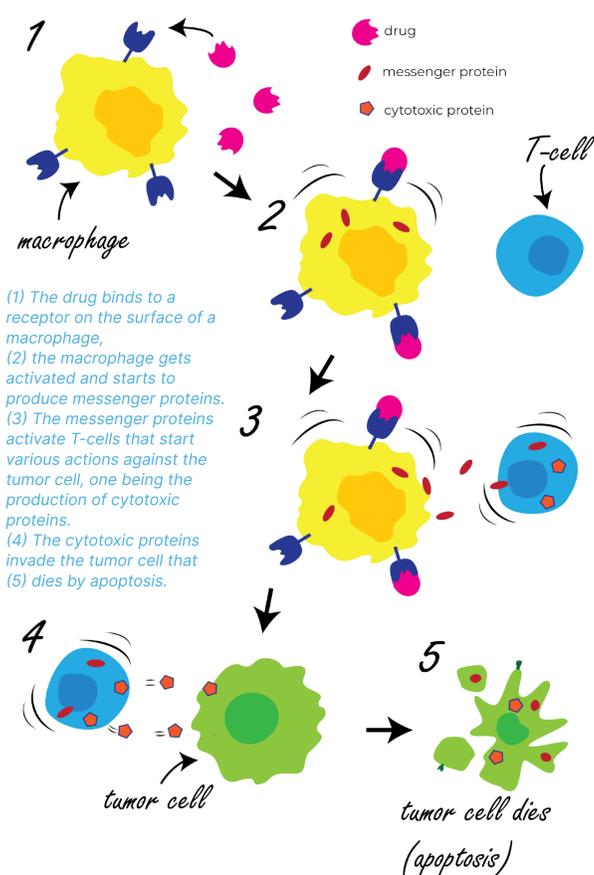
L'IgA est une des cinq immunoglobulines primaires, des protéines importantes de notre système immunitaire. C'est notre première ligne de défense contre les attaques continues de micro-organismes infectieux.

IgA is one of the five primary immunoglobulins, important proteins in our immune system. It is our first line of defence against ongoing attacks by infectious micro-organisms.

Jingjing Zhu

2023

Jingjing Zhu



Améliorer l'efficacité de l'immunothérapie du cancer grâce à une molécule traitant l'hypertension artérielle

Le problème

L'immunothérapie du cancer consiste à donner à notre système immunitaire les moyens de lutter contre le cancer. Mais, à ce jour, elle ne combat efficacement que 20 à 50% des cancers.

La découverte

Jingjing Zhu et son équipe ont découvert que des médicaments anciennement utilisés pour traiter l'hypertension artérielle avaient également un effet anticancéreux.

Ils agissent en stimulant les défenses immunitaires anti-cancéreuses. Des tests menés sur des modèles murins de 12 cancers différents (dont des cancers du colon, du poumon, du foie, du sein et du rein) ont montré une diminution de la taille des cancers dans tous ces modèles, aussi bien en monothérapie qu'en combinaison avec l'immunothérapie classique basée sur les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

Cette découverte ouvre la possibilité d'améliorer l'immunothérapie du cancer en la combinant à des molécules de cette famille d'anti-hypertenseurs, appelés agonistes du récepteur adrénergique alpha2.

Improving the efficacy of cancer immunotherapy thanks to a molecule that treats arterial hypertension

The problem

Cancer immunotherapy involves giving our immune system the means to fight cancer. To date, however, it is only effective in combating 20-50% of cancers.

The discovery

Jingjing Zhu and her team discovered that drugs formerly used to treat high blood pressure also had an anti-cancer effect.

They act by stimulating anti-cancer immune defences. Tests carried out on mouse models of 12 different cancers (including colon, lung, liver, breast and kidney cancers) showed a reduction in the size of the cancers in all these models, both as monotherapy and in combination with conventional immunotherapy based on immune checkpoint inhibitors.

This discovery opens up the possibility of improving cancer immunotherapy by combining it with molecules from this family of anti-hypertensives, known as alpha2 adrenergic receptor agonists.

Emile Van Schaftingen, Maria Veiga du Cunha, Guido Bommer

2004-2019-2022

Des réparations métaboliques défi- ciantes à l'origine de maladies génétiques

Les enzymes du métabolisme font parfois des erreurs : elle fabriquent des métabolites qui ne devraient pas être formés dans nos cellules. Heureusement, nous avons d'autres enzymes, des enzymes de réparation métaboliques, qui détruisent ces métabolites anormaux et les empêchent ainsi d'avoir des effets toxiques.

La déficience de ces enzymes de réparation métaboliques, dues à des mutations dans leur gène, entraîne différents types de pathologies. C'est en étudiant une maladie neurologique rare qu'**Emile Van Schaftingen** et **Maria Veiga da Cunha** se sont rendu compte du problème.

Les travaux qu'ils ont effectués par la suite avec **Guido Bommer** ont permis d'élucider pas moins de 7 maladies dues à une déficience de la réparation métabolique.

Pour l'une d'entre elles, qui provoque des infections à répétition, ils ont mis au point un traitement efficace basé sur l'utilisation d'un médicament servant normalement à soigner le diabète. Ce nouveau traitement est appliqué avec succès à de très nombreux patients dans le monde

Pour une autre maladie génétique, une forme rare de maladie de Parkinson, Guido Bommer a montré qu'elle était due au manque de destruction d'un métabolite hyper-toxique, jusqu'alors inconnu et formé par la glycolyse.

Deficient metabolic repair at the root of genetic diseases

Metabolic enzymes sometimes make mistakes: they produce metabolites that should not be formed in our cells. Fortunately, we have other enzymes, metabolic repair enzymes, which destroy these abnormal metabolites and thus prevent them from having toxic effects.

The deficiency of these metabolic repair enzymes, due to mutations in their gene, leads to different types of pathologies. **Emile Van Schaftingen** and **Maria Veiga da Cunha** became aware of the problem while studying a rare neurological disease.

Their subsequent work with **Guido Bommer** led to the elucidation of no fewer than 7 diseases caused by a deficiency in metabolic repair.

For one of them, which causes repeated infections, they developed an effective treatment based on the use of a drug normally used to treat diabetes. This new treatment is being successfully applied to a large number of patients around the world.

For another genetic disease, a rare form of Parkinson's disease, Guido Bommer has shown that it is due to the lack of destruction of a previously unknown hyper-toxic metabolite formed by glycolysis.

Emile Van Schaftingen



Maria Veiga du Cunha

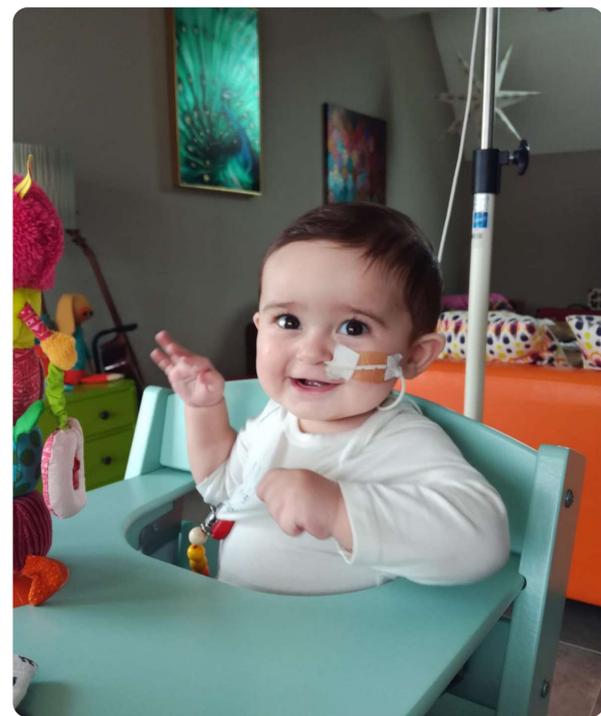


Guido Bommer



Pour deux formes proches de neutropénies (la maladie dont souffre le jeune Gaspard), Maria Veiga da Cunha a compris l'origine du dysfonctionnement et démontré que certains antidiabétiques permettent de soigner cette maladie. Gaspard est l'un des quelque 200 patients qui sont actuellement traités avec succès avec cette thérapeutique.

For two closely related forms of neutropenia (the disease from which young Gaspard suffers), Maria Veiga da Cunha has understood the origin of the dysfunction and shown that some antidiabetic drugs treat this disease. Gaspard is one of around 200 patients currently being successfully treated with this therapy.



La déficience des enzymes de réparation métabolique entraîne des maladies diverses et souvent très sévères. Comme l'a découvert Guido Bommer, la déficience de l'une d'entre elles cause une maladie de Parkinson.

Deficiencies in metabolic repair enzymes lead to a variety of illnesses, many of them very severe. As Guido Bommer discovered, a deficiency in one of these enzymes causes Parkinson's disease.



Miikka Vikkula, Laurence Boon

2009-2015-2022-2023



Les anomalies vasculaires peuvent prendre des formes très invalidantes

Vascular anomalies can take very disabling forms

Trouver les gènes causant des malformations vasculaires et trouver une nouvelle utilité à des médicaments existants pour les soigner

Le problème

Les anomalies vasculaires sont des affections qui touchent les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Elles peuvent provoquer des symptômes légers (comme une tache de naissance) mais aussi des symptômes graves (comme de la douleur chronique, des saignements récurrents ou un gonflement entraînant un dysfonctionnement des parties du corps affectées). Dans le pire des cas, elles sont gravement invalidantes, voire mortelles.

La découverte

Miikka Vikkula, Laurence Boon et leur équipe ont découvert plusieurs mutations génétiques responsables d'une 40-aine d'anomalies vasculaires. La plupart de ces mutations ne sont pas héréditaires et activent les produits des gènes mutants (protéines). Ils ont détecté des effets en cascade de ces produits génétiques et identifié un médicament existant, utilisé pour traiter une autre maladie, qui pouvait bloquer la cascade de malformation vasculaire.

Des essais cliniques ont été menés avec succès et apportent désormais une solution thérapeutique à de nombreux patients à travers le monde.

Une première mondiale !

Un fœtus présentant une malformation lymphatique, qui risquait de déboucher sur une interruption de grossesse, a été traité in utero, via un médicament administré à la maman pendant la grossesse. La lésion a été considérablement diminuée et la petite Nora est née en 2016. Elle poursuit sa croissance normalement.



Miikka Vikkula



Laurence Boon



Finding the genes that cause vascular malformations and finding new uses for existing drugs to treat them

The problem

Vascular anomalies are conditions that affect the blood or lymph vessels. They can cause both mild symptoms (such as a birthmark) and serious symptoms (such as chronic pain, recurrent bleeding or swelling leading to dysfunction of the affected parts of the body). In the worst cases, they can be seriously disabling or even fatal.

The discovery

Miikka Vikkula, Laurence Boon and their team have discovered several genetic mutations responsible for around 40 vascular anomalies. They also demonstrated that most of these mutations were not inherited and activated the mutant gene products (proteins). They detected cascade effects of these gene products and identified a drug, already used to treat another disease, that was able to block the cascade in a mouse model of a vascular malformation.

Clinical trials have been successfully conducted and are now providing a therapeutic solution for many patients around the world.

A world première !

A foetus with a lymphatic malformation, which could have led to termination of pregnancy, was treated in utero using a drug administered to the mother during pregnancy. The lesion was considerably reduced and little Nora was born in 2016. She continues to grow normally.

Jean-François Collet

2014



Jean-François Collet

A l'assaut des protections permettant aux bactéries de résister aux antibiotiques

Le problème

Les infections causées par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques représentent un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. En Europe, par exemple, ces infections entraînent actuellement 33000 décès par an (source : ECDC). Sans nouvelles solutions d'ici 2050, ce chiffre pourrait être multiplié par dix.

La découverte

De nombreuses bactéries construisent une membrane externe qui les protège des agressions extérieures, y compris celles causées par des antibiotiques. Le complexe BAM joue un rôle essentiel dans l'assemblage de cette membrane.

Jean-François Collet et son équipe ont étudié comment le complexe BAM participait à l'assemblage de la membrane externe. Ils ont découvert une nouvelle activité de BAM qui consiste à exporter certaines protéines au travers de la membrane.

Cette découverte ouvre de nouvelles opportunités en ce qui concerne le développement de nouveaux antibiotiques ciblés sur le complexe BAM et capable de le bloquer.

The assault on protection enabling bacteria to resist antibiotics

The problem

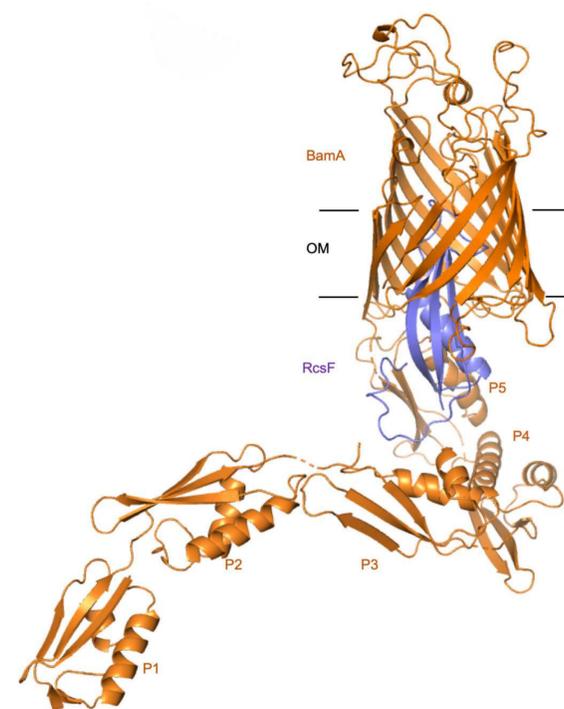
Infections caused by bacteria that are multi-resistant to antibiotics represent a major public health problem worldwide. In Europe, for example, these infections currently cause 33,000 deaths a year (source: ECDC). Without new solutions between now and 2050, this figure could increase 10 fold.

The discovery

Many bacteria construct an outer membrane that protects them from external aggression, including that caused by antibiotics. The BAM complex plays an essential role in the assembly of this membrane.

Jean-François Collet and his team studied how the BAM complex participates in the assembly of the outer membrane. They discovered a new activity of BAM which consists of exporting certain proteins across the membrane.

This discovery opens up new opportunities for the development of new antibiotics targeting the BAM complex and capable of blocking it.



BAM prise en flagrant délit d'exporter une protéine au travers de la membrane

BAM caught in the act of exporting a protein across the outer membrane

Frédéric Lemaigre, Guy Rousseau

1996

Frédéric Lemaigre



Guy Rousseau



Foie normal
Normal liver

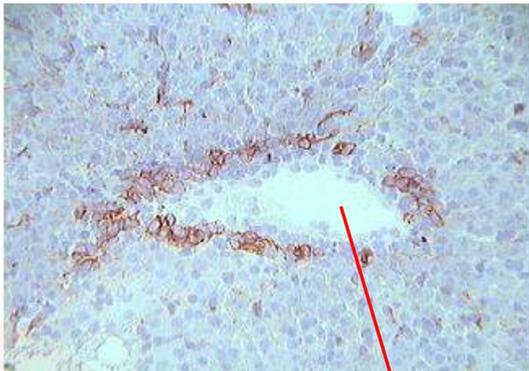
Canal biliaire
Bile duct



Veine
Vein

Foie ne produisant pas HNF-6

Liver not producing HNF-6



Veine
Vein

Découverte d'un régulateur-clé du développement du foie et du pancréas

Frédéric Lemaigre et Guy Rousseau ont découvert une protéine appelée Hepatocyte Nuclear Factor-6 (HNF-6). Cette protéine, identifiée à l'origine dans des cellules du foie (les hépatocytes), joue un rôle central dans le développement embryonnaire du foie et la régulation du métabolisme du glucose chez l'adulte.

HNF-6 exerce ce rôle en contrôlant le fonctionnement de nos gènes dans le foie et le pancréas. En l'absence totale de HNF-6, le foie ne parvient pas à former de canaux biliaires et le pancréas est incapable de développer des cellules productrices d'insuline. Les mutations qui affectent en partie le fonctionnement de HNF6 sont une cause de diabète du nouveau-né et de diabète de type 2 qui se développe chez l'adulte.

Bien qu'il ne soit pas possible de corriger les mutations chez le patient, la connaissance de HNF6 permet aujourd'hui de mieux diagnostiquer certains types de diabète et d'en adapter le traitement. La découverte de HNF6 a aussi influencé la production in vitro de cellules hépatiques en vue du traitement de certaines maladies du foie par administration de cellules plutôt que par greffe de foie entier.

Discovery of a key regulator of liver and pancreas development

Frédéric Lemaigre and Guy Rousseau have discovered a protein called Hepatocyte Nuclear Factor-6 (HNF-6). This protein, originally identified in liver cells (hepatocytes), plays a central role in embryonic liver development and in the regulation of glucose metabolism in adults.

HNF-6 exerts its role by controlling the function of our genes in the liver and pancreas. In the complete absence of HNF-6, the liver cannot form bile ducts, and the pancreas is unable to develop insulin-producing cells. Mutations that partly affect HNF6 function are a cause of diabetes in newborns and of type 2 diabetes in adults.

Although it is not possible to correct the mutations in patients, knowledge of HNF6 now makes it possible to better diagnose certain types of diabetes and adapt treatment. The discovery of HNF6 has also influenced the in vitro production of liver cells for the treatment of certain liver diseases by cell administration rather than whole liver transplantation.

Guy R. Cornelis, Thomas Michiels, Marie-Paule Sory

1990- 1994

Guy R. Cornelis



Thomas Michiels



Marie-Paule Sory



Les seringues d'une bactérie pour injecter des 'saboteurs' dans les cellules

Par l'étude de *Yersinia enterocolitica*, une bactérie proche de l'agent de la peste bubonique mais qui ne cause que des gastroentérites bénignes, **Guy Cornelis, Thomas Michiels, Marie-Paule Sory** et leur équipe ont démontré que ces bactéries neutralisent les cellules du système immunitaire de l'hôte en leur injectant un cocktail de médiateurs qui désactivent les systèmes d'alerte et de réponse.

Pour cette injection tranquillisante, appelée "sécrétion de type III", les bactéries disposent d'une nano-seringue appelée "injectisome".

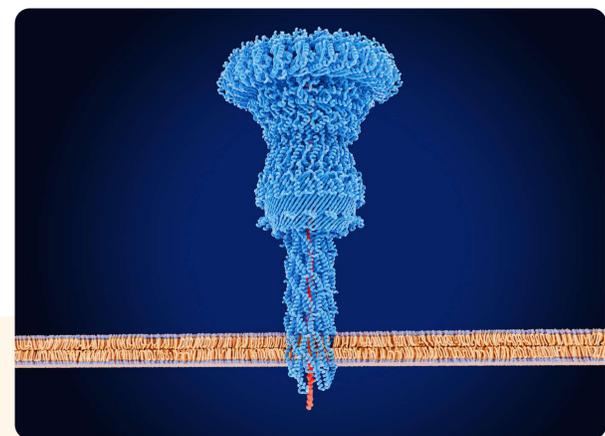
Cette découverte, qui fait maintenant partie de tous les ouvrages de microbiologie pour étudiants, trouve une application dans la lutte contre le cancer: On peut en effet "re-programmer" les *Y. enterocolitica* pour les diriger contre des cellules tumorales. Cette approche, actuellement au stade des essais cliniques, est développée par une grande entreprise pharmaceutique.

The syringes of a bacterium to inject 'saboteurs' into cells

By studying *Yersinia enterocolitica*, a bacterium close to the agent of the bubonic plague but which only causes mild gastroenteritis, **Guy Cornelis, Thomas Michiels, Marie-Paule Sory** and their team have demonstrated that these bacteria neutralise the host's immune system cells by injecting them with a cocktail of mediators that deactivate the alert and response systems.

For this tranquillising injection, known as 'type III secretion', the bacteria use a nano-syringe called an 'injectisome'.

This discovery, which is now part of every student's microbiology textbook, has an application in the fight against cancer: *Y. enterocolitica* can be 're-programmed' to target tumour cells. This approach, currently in clinical trials, is being developed by a major pharmaceutical company.



injectisome