

UNE RECHERCHE
SUBSIDIÉE PAR LE FONDS

Le rêve de la thérapie régénératrice



| par le Docteur Pierre STENIER, journaliste médical

Il existe dans l'histoire des sciences de multiples exemples d'études qui, a priori, ne présentaient aucune application pratique, et qui ont pourtant été à la base de découvertes permettant de concevoir de nouveaux traitements.

Ainsi, on peut dire que la recherche fondamentale est presque toujours à la base de concepts révolutionnaires, d'innovations et de sauts technologiques qualitatifs dans la maîtrise de la nature.

Divers exemples peuvent être cités pour illustrer cette affirmation, notamment les rayons laser. Cette technologie proposée dans son principe par Einstein en 1917 est un pur produit de la recherche fondamentale en physique dans ce qu'elle a de plus abstrait, la mécanique quantique. Son application est actuellement très large en médecine (dermatologie, chirurgie oculaire, digestive,...), mais également dans bien d'autres domaines de la science et de l'industrie (par exemple les fibres optiques).

Restant dans le domaine de la médecine et de la biologie, on citera les études sur les embryons d'amphibien et d'oursin qui ont permis de comprendre les mécanismes régulateurs du cycle cellulaire et leurs dysfonctionnements dans les cancers.

Des recherches effectuées au début du siècle chez les oiseaux ont permis d'identifier des protéines appelées « kinases » qui ont une activité enzymatique particulière qui, lorsque celle-ci est altérée, peut générer un cancer.

C'est à partir de ce type de découvertes qu'émergent actuellement des molécules anticancéreuses « intelligentes » capables de bloquer spécifiquement l'activité de kinases et d'arrêter la prolifération des cellules tumorales de façon plus ciblée que par la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Autre exemple: le prix Nobel de physique a été attribué en 1952 à Felix Bloch et Edwards Mills Purcell pour leur théorie de la résonance magnétique nucléaire, une découverte purement théorique qui ne trouvera son application que cinquante et un ans plus tard dans l'imagerie médicale.

D'autre part, l'analyse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), qui est si souvent d'application dans les enquêtes judiciaires et également dans des disciplines comme l'archéologie ou la paléontologie, est fondée sur une technique d'amplification de séquences d'ADN (polymerase chain reaction ou PCR) par une protéine thermorésistante découverte lors d'études sur certaines bactéries des grandes fosses marines.



De gauche à droite et
de l'arrière vers l'avant:

Cécile **Watu**,
stagiaire,
Vadim **Schlyonsky**,
assistant,
Philippe **Courtois**,
professeur,
David **Gall**,
professeur,
Philippe **Lebrun**,
professeur,
Laurence **Dewachter**,
post-doctorante,
Cindy **Dressen**,
doctorante,
Fabienne **Leleux**,
technicienne,
Grégory **Vegh**,
technicien,
Sara **Sebaa**,
doctorante,
Amira **Khouiled**,
secrétaire,
Kathleen **Mc Entee**,
professeur,
Ielham **Hadad**,
post-doctorante,
Emeline **Hupkens**,
technicienne,
Pascale **Jespers**,
technicienne,
Aliénor **Hanthazi**,
doctorante.

Différents types de recherche

La recherche fondamentale peut être non orientée et faite au hasard, mais ce type de démarche est assez rare. Tout en restant fondamentale, la recherche peut néanmoins être faite dans un but défini, à partir de questions précises. On parle alors de recherche translationnelle.

Lorsqu'elle vise à une application particulière, la recherche devient alors appliquée: c'est l'art d'appliquer le savoir scientifique à des problèmes pratiques, ouvrant ainsi la voie à des développements technologiques.

Enfin, dans le vaste domaine de la recherche, on rencontre parfois le sigle 'R&D' qui signifie 'Recherche et Développement'. Il s'agit alors de recherches visant à l'amélioration d'un produit ou d'un procédé. Ces catégories ne sont pas toujours très nettement distinctes et il existe un continuum, une même recherche pouvant chevaucher deux catégories selon les objectifs du chercheur.

Financement: de plus en plus difficile

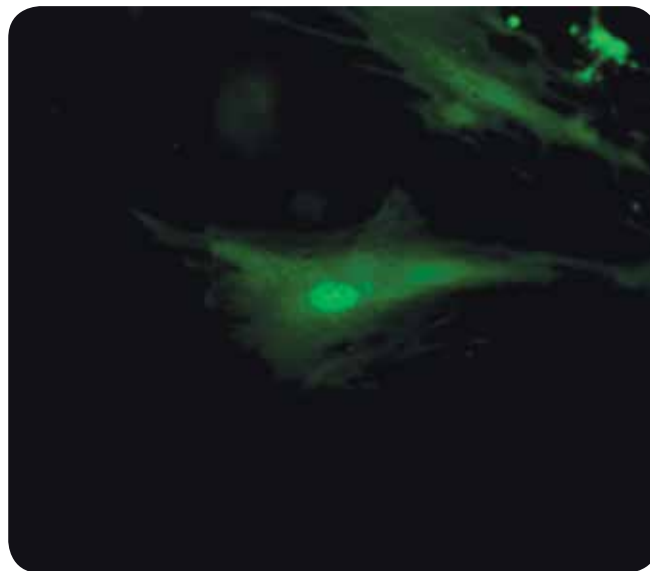
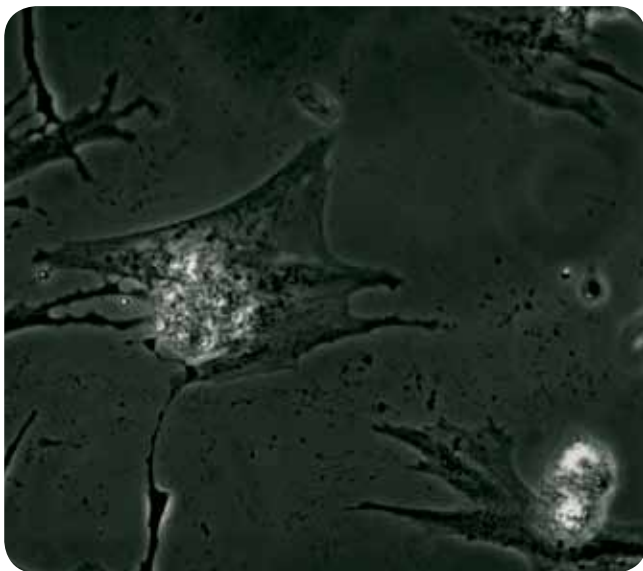
Comme le faisait récemment remarquer la Fondation Nobel « il est aujourd'hui plus important que jamais de supporter la recherche et même d'augmenter ce support ».

Les directives européennes prévoient qu'une part de 3% du PIB national soit consacrée à la recherche. En Belgique, en 2013, elle était de 2,2% et n'a pas été revue à la hausse, bien au contraire, dans les budgets récents. On peut dire qu'en Belgique, il existe une difficulté croissante à obtenir des financements pour la recherche et plus particulièrement pour la recherche fondamentale.

On remarquera que l'intérêt du pouvoir politique, alors que théoriquement il ne devrait pas intervenir sur les objectifs de la recherche, est de démontrer l'intérêt des recherches qu'il subventionne. Il est ainsi amené à favoriser par ordre décroissant de préférence, le développement, la recherche appliquée, la recherche fondamentale orientée, et en dernier lieu la recherche fondamentale pure, non orientée.

Nous avons rencontré le Professeur Kathleen Mc Entee qui dirige actuellement le laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine de l'ULB. Elle y mène avec son équipe des recherches translationnelles afin de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les maladies cardiovasculaires. Toute l'équipe y entretient aussi le secret espoir de pouvoir développer un jour de nouvelles cibles thérapeutiques.

FIGURE 1. Morphologie des cellules souches mésenchymateuses transfectées avec un plasmide pour surexprimer le SDF-1, en microscopie optique (à gauche) et fluorescence (à droite).



1. A gauche: une cellule souche a été transfectée avec un plasmide pour surexprimer le SDF-1.

2. A droite: la cellule est fluorescente, c'est une manière de vérifier que la transfection a réussi. Cette cellule produit de grandes quantités de SDF-1, une protéine qui a la capacité d'attirer les cellules souches pour aider à la régénération du myocarde.

OBJECTIF CŒUR Chère Professeur Mc Entee, nous savons que votre formation de base est celle de docteur en médecine vétérinaire. Pouvons-nous vous demander quel a été votre parcours, qui, de prime abord, semble assez singulier par rapport à votre choix initial?

→ Pr Kathleen Mc Entee. J'ai passé mon enfance et mon adolescence dans un environnement proche des animaux. Nous avions à la maison des poules anglaises qui volaient dans les arbres, une brebis qui nous donnait chaque année deux beaux agneaux et plus classiquement un chien et des chats. C'est donc spontanément que je me suis tournée vers des études de médecine vétérinaire. A la fin de mes études, j'ai eu la chance de pouvoir intégrer le service de Médecine Interne des Animaux de Compagnie de l'Université, j'y ai défendu ma thèse et me suis spécialisée en cardiologie (il n'y avait pas encore à ce moment de spécialisations reconnues en médecine vétérinaire et nous nous formions par nous-mêmes).

En 1997, j'ai eu l'opportunité de rejoindre le laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de l'ULB, laboratoire dirigé par l'éminent professeur Robert Naeije dont l'expertise en hypertension pulmonaire était déjà mondialement reconnue. Ma fonction était d'une part

d'enseigner la physiologie aux bacheliers en médecine vétérinaire et d'autre part d'y développer une recherche. Ce fut une époque scientifiquement très enrichissante qui m'a conduite assez naturellement à utiliser mon expertise en cardiologie vétérinaire pour développer des modèles animaux destinés à améliorer la compréhension de la physiopathologie des maladies cardiovasculaires et à tester de nouvelles approches thérapeutiques.

Au départ à la retraite du professeur Naeije, j'ai souhaité reprendre la direction du laboratoire. Ma volonté était de maintenir l'expertise « hypertension pulmonaire » au sein du laboratoire et de développer de nouvelles interactions notamment avec le laboratoire de pharmacologie qui nous a rejoints dans cette aventure.

Nous avons toujours développé une recherche translationnelle. Nous partons d'une observation clinique ou d'un problème rencontré par les cliniciens et utilisons ensuite diverses méthodologies de laboratoire allant du modèle animal aux cultures cellulaires et à la biologie moléculaire pour résoudre ce problème.

OC Pourriez-vous nous dire quelques mots sur les recherches que vous poursuivez actuellement ?

→ Obtenir des financements pour la recherche fondamentale est de plus en plus difficile en Belgique.



→ Il est aujourd'hui plus important que jamais de supporter la recherche et même d'augmenter son soutien financier.

→ **Pr Mc Entee.** Les pathologies cardiaques ischémiques sont une cause majeure de morbidité et mortalité chez l'adulte dans les pays développés. Les traitements médicaux ralentissent l'évolution, améliorent la qualité de vie et augmentent la durée de vie mais ne permettent pas de guérir. La transplantation cardiaque reste la seule possibilité pour les formes les plus avancées d'insuffisance cardiaque, mais cette approche est limitée par le manque de greffons, les complications notamment immunologiques, et par les maladies associées. Des approches chirurgicales alternatives sont développées, la plupart d'entre elles visant à modifier la forme du ventricule dilaté. Les dispositifs d'assistance ventriculaire permettent essentiellement d'améliorer la survie des patients en défaillance cardiaque terminale en l'attente d'une greffe cardiaque. Le développement de pompes implantables à demeure est une voie actuelle de recherche (Rose et al., 2001).

La thérapie cellulaire et génique est une alternative, le rêve d'une thérapie régénératrice. Les objectifs de la thérapie cellulaire sont multiples et non exclusifs. La transplantation de cellules devrait aboutir, de manière directe ou indirecte, à la formation d'un tissu d'une fonctionnalité supérieure à celle de la zone lésée. On peut ainsi espérer remplacer le tissu cicatriciel par un tissu vivant, bloquer, inverser le remodelage, ou en changer la nature, restaurer la contractilité myocardique et/ou induire une angiogenèse locale capable de stimuler les cardiomyocytes hibernants.

Les cellules souches mésenchymateuses adultes, par leurs effets immuno-modulateurs et la sécrétion de nombreux facteurs de croissance, constituent une base prometteuse pour le traitement de l'infarctus du myocarde.

Nos recherches actuelles se situent dans ce contexte. Elles concernent plus spécifiquement la chimiokine SDF-1, une nouvelle cible de la thérapie génique (les chimiokines sont des protéines faisant partie du système immunitaire). L'hypothèse de travail est que, outre

sa capacité à attirer les cellules souches dans la lésion cardiaque (après un infarctus du myocarde), cette molécule serait impliquée dans le métabolisme énergétique des cellules cardiaques en modulant l'utilisation des acides gras et des glucides comme source d'énergie, ce qui peut avoir des conséquences bénéfiques en cas de défaillance cardiaque. Un autre axe d'investigation concerne une autre chimiokine, la chémérine, produite par la graisse présente en excès chez les obèses. A terme la chémérine pourrait jouer un rôle thérapeutique dans l'hypertension pulmonaire.

o.c. Nous supposons que vous êtes confrontée, comme vos collègues, aux difficultés de financement de vos recherches ?

→ **Pr Mc Entee.** Les budgets octroyés par l'état (via le FNRS) à la recherche se réduisent chaque année (économies à tous niveaux) et la recherche translationnelle que nous développons ne peut pas s'appuyer sur les soutiens financiers de firmes qui sponsorisent avant tout la recherche clinique.

La Belgique possède un enseignement universitaire de qualité basé sur une forte intégration de l'enseignement à la recherche. Mon inquiétude réelle à moyen terme est que seuls certains gros centres de recherche puissent survivre entraînant une séparation enseignement-recherche et menant à un appauvrissement à la fois de l'enseignement et de la recherche.

Concernant le soutien apporté par le Fonds pour la Chirurgie Cardiaque, on peut dire que sur ces 10 dernières années le Fonds a permis la défense de 5 thèses de doctorat en soutenant directement les doctorants par une bourse (pendant une partie ou toute la durée de la thèse) et que par les budgets de fonctionnement qu'elle octroie, il soutient en moyenne 1 à 2 thèses de doctorats défendues par an dans notre laboratoire. Que le Fonds trouve ici l'expression de notre reconnaissance pour le soutien fidèle qu'il accorde à notre activité de recherche. ■