

Laboratoire de génétique moléculaire humaine
Institut de Duve – Université catholique de Louvain

Première mondiale dans le domaine des angiomes :
Découverte d'une thérapie médicamenteuse pour traiter les
malformations veineuses



Pr Miikka Vikkula

Les travaux du **Professeur Miikka Vikkula** au sein de l'Université catholique de Louvain ont débuté à la Faculté de Médecine en 1997, lorsqu'il a été intégré à l'**Institut de Duve** (anciennement ICP), étroitement associé au secteur des sciences de la santé de l'**UCL**. L'objectif du Professeur Vikkula était de poursuivre et d'étayer ses travaux initiés à la Harvard Medical School (Boston, Etats-Unis) lors de son post-doctorat, et de créer un nouveau groupe scientifique focalisé sur la génétique moléculaire humaine, domaine à cette époque peu développé au sein de l'Institut de Duve.

Le Pr Vikkula a toujours été intrigué par le rôle que jouent nos **gènes** dans les différentes **maladies**. En tant que médecin, ses recherches ont toujours eu pour but principal l'**amélioration de la vie des patients**. Pour atteindre cet objectif, ses recherches poursuivent le concept **d'une boucle d'étude génétique¹**. Ce concept, apparu dans les années '80, s'appuie sur l'étude des formes familiales de maladies afin d'aider les scientifiques à comprendre les formes non-héréditaires de ces mêmes maladies, celles-ci étant beaucoup plus fréquentes. Une fois la cause génétique identifiée, les scientifiques peuvent développer des modèles cellulaires et animaux, qui sont ensuite utilisés pour caractériser la pathophysiologie de la maladie et pour cribler des molécules qui pourraient normaliser les effets pathophysiologiques ; le but final étant de développer de nouvelles thérapies. Malgré l'identification de gènes mutés pour plusieurs maladies héréditaires, cette finalité n'a guère été atteinte, jusqu'à nos jours. Toutefois, la découverte publiée aujourd'hui au sein du prestigieux *Journal of Clinical Investigation*, **une première mondiale**, montre que cette approche porte ses fruits, et donne l'espoir que la boucle d'étude génétique sera de plus en plus souvent bouclée.

Etant donné le caractère **biomédical** des recherches du Professeur Miikka Vikkula, ses travaux se sont, dans un premier temps, fortement appuyés sur l'étroite collaboration établie avec le **Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc**. Cette collaboration a conduit à l'agrandissement progressif mais rapide du laboratoire, vers une équipe d'une vingtaine de personnes, et à l'élaboration de nouveaux projets clinico-génétiques. Les études menées ont abouti à l'**identification de plusieurs gènes et mutations causales des anomalies vasculaires héréditaires** (e.g. glomulin, VEGFR3, SOX18, RASA1,...). Ces études ont également permis d'obtenir une meilleure classification des nombreux types et sous-types de malformations vasculaires, et dès lors de poser un diagnostic clinique plus précis, élément essentiel pour une prise en charge optimale des patients. Enfin, ces travaux de recherche ont amené à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les différents types de malformations, facteur primordial pour le développement de traitements innovants.

¹ Voir le schéma de la boucle d'étude génétique en annexe

Identification de la cause des malformations veineuses

Le point de départ de la mise au jour du traitement médicamenteux révélée aujourd'hui est la découverte de la **cause de la majorité des malformations veineuses**, effectuée par le laboratoire en 2009. Auparavant, les Prs Boon et Vikkula avaient démontré que les formes familiales de malformations veineuses, plus rares, étaient dues aux mutations héréditaires de TIE2. Cette avancée en 2009 a permis aux chercheurs de découvrir que la majorité des malformations veineuses sont dues à des mutations cette-fois non-héréditaires (somatiques) dans le même **gène TIE2** (Limaye et al., Nat Genet 2009). Ainsi, dans **la boucle d'étude génétique**, l'étape d'utiliser des données d'une forme rare pour comprendre une forme plus fréquente était franchie². Cette percée dans les recherches des Prs Vikkula et Boon constituait également une première mondiale³ et a ouvert la voie à un nouveau domaine de **génétique somatique** pour les maladies non-cancéreuses, avec comme résultat l'identification de plusieurs autres gènes mutés dans différents syndromes et maladies, et ceci de façon somatique. Les mutations somatiques, en effet, ne se retrouvent pas en dehors de la malformation.

Caractérisation des altérations induites par les mutations

Le TIE2 est une molécule sur la surface cellulaire. Il transporte des signaux de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur, et utilise pour cela différents molécules intracellulaires. Après la découverte des mutations TIE2 comme étant la cause majeure des malformations veineuses, le laboratoire du Pr Vikkula a mis en évidence une **hyper-activation de TIE2 due aux mutations**. De plus, l'équipe a démontré qu'une **voie de signalisation** appelée PI3K>AKT>mTOR (Uebelhoer et al., Hum Mol Genet 2013), était **constamment activée**, ce qui avait comme conséquence d'en altérer les fonctions cellulaires. Ainsi, dans **la boucle d'étude génétique**, l'étape de caractérisation des effets cellulaires des mutations était clôturée.

La découverte d'aujourd'hui

Modèle animal :

L'un des obstacles majeurs dans le développement de meilleures thérapies pour traiter les anomalies vasculaires a été le **manque** quasi complet de **modèles animaux**. Pour cette raison, les Prs Boon et Vikkula ont initié une collaboration avec le Professeur J. Bischoff du Children's Hospital de Boston, aux Etats-Unis. Le Pr Bischoff avait en effet auparavant implanté des cellules anormales chez la souris afin de créer des cas animaux porteurs de tumeurs vasculaires (hémangiomes). Ensemble, les équipes belges et américaines ont décidé d'utiliser les cellules qui exprimaient le TIE2 muté pour tester leur capacité à causer des malformations veineuses chez la souris. Pour cela, ils ont utilisés des cellules créées préalablement dans le laboratoire du Pr Vikkula pour caractériser des altérations induites par les mutations (voir ci-dessus). Rapidement, l'équipe s'est rendu compte que cette hypothèse se vérifiait et que la souris **développait des lésions identiques** à celles constatées chez les humains. Pour la première fois, les scientifiques ont pu créer un modèle animal pour les malformations veineuses⁴. Ainsi, dans la boucle d'étude génétique, l'étape de la **création d'un modèle animal était franchie**.

Test du médicament, la rapamycine, chez la souris:

Les études sur les cellules porteuses de TIE2 muté avaient précédemment démontré une hyper-activation de la voie de signalisation PI3K>AKT>mTOR. Ces mêmes cellules étaient, d'autre part, capables de créer des malformations veineuses chez la souris. Ainsi, la voie PI3K>AKT>mTOR devenait **une cible pour tester des molécules** qui pourraient inhiber la création des malformations chez la souris. Etant donné que cette même voie de signalisation est perturbée dans plusieurs cas de cancers et d'autres pathologies, de nombreuses molécules capables d'inhiber cette voie et de réguler les signaux avaient déjà été caractérisées. Parmi elles figurent **les inhibiteurs de mTOR**. Ces inhibiteurs, dont fait partie la rapamycine, ont le grand avantage d'avoir été identifiés et testés pour leur utilisation chez l'homme. C'est la raison pour laquelle la rapamycine, médicament utilisé par les Pr Boon et Vikkula, a été testée chez la souris afin d'observer ses effets sur le développement des malformations veineuses⁵. L'arrêt de la croissance de ces malformations veineuses a été constaté. Ainsi, dans **la boucle d'étude génétique**, l'étape de **caractérisation des effets et validation d'un nouveau médicament** chez un modèle était réussie.

Test du médicament chez les patients:

Avec l'accumulation de ces données, toutes plus encourageantes les unes que les autres, le Professeur Boon a tout d'abord initié un **essai thérapeutique** sur six patients⁶. Tous avaient subi les traitements classiques (chirurgies multiples et sclérothérapie), mais continuaient à présenter des douleurs importantes, des limitations fonctionnelles majeures, des saignements etc. Relativement rapidement, l'administration de rapamycine a entraîné une diminution de ces douleurs, a augmenté la mobilité, et a permis d'arrêter les saignements, améliorant ainsi la qualité de vie des patients de façon impressionnante (de 30 à 90%). **L'utilisation d'un médicament pour traiter les malformations veineuses est une première mondiale**.

² Voir les étapes « identification de la cause héréditaire » et « identification de la cause non-héréditaire » de la boucle d'étude génétique en annexe

³ <http://www.saintluc.be/presse/communiqués/2008/2008-malformations-veineuses.pdf>

⁴ Voir les étapes « étude sur les cellules porteuses de la cause » et « création d'un modèle animal » sur le schéma de la boucle d'étude génétique

⁵ Voir l'étape « test d'efficacité des molécules dans le modèle animal » sur le schéma de la boucle d'étude génétique

⁶ Voir l'étape « étude clinique chez les patients avec rapamycine » sur le schéma de la boucle d'étude génétique

La boucle d'étude génétique bouclée

Ainsi, **selon le concept de la boucle d'étude génétique**, la boucle est bouclée. Le cheminement, qui avait débuté par l'identification de la cause génétique d'une forme rare, mais héréditaire des malformations veineuses, a permis aux équipes du Pr Vikkula et du Pr Boon d'aboutir à **la découverte d'une nouvelle thérapie** pour la forme plus fréquente et non-héréditaire. Ceci est toujours rare, mais donne énormément d'espoir quant aux résultats qui se profilent après 30 à 40 ans d'investigation et d'investissements dans la génétique.

Un réseau international

L'étude de maladies rares requiert l'existence de réseaux nationaux et internationaux. Ceux-ci regroupent des praticiens et des chercheurs ayant acquis une expérience spécifique et dont la notoriété est établie, leur permettant d'enrôler un nombre suffisant de patients correctement diagnostiqués au sein d'études aussi bien cliniques que fondamentales.

Les professeurs Vikkula et Boon ont créé un réseau de ce type, ce qui leur a valu d'être choisis pour organiser le congrès international consacré à l'étude des anomalies vasculaires (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) à Bruxelles en avril 2010 (<http://www.issva.org>). Ils ont également créé une association pour les patients atteints des anomalies vasculaires et pour leurs familles, **VASCAPA** (Vascular Anomaly patient Association: <http://www.vascapa.org/>).

Contacts :

Institut de Duve

Professeur Miikka Vikkula

Laboratoire de génétique moléculaire humaine

miikka.vikkula@uclouvain.be

02 764 74 96

Yolande de Selliers

Public Relations Management

yolande.deselliers@uclouvain.be

02 764 75 87



Retrouvez-nous sur Facebook et sur notre site internet:

www.deduveinstitute.be

