

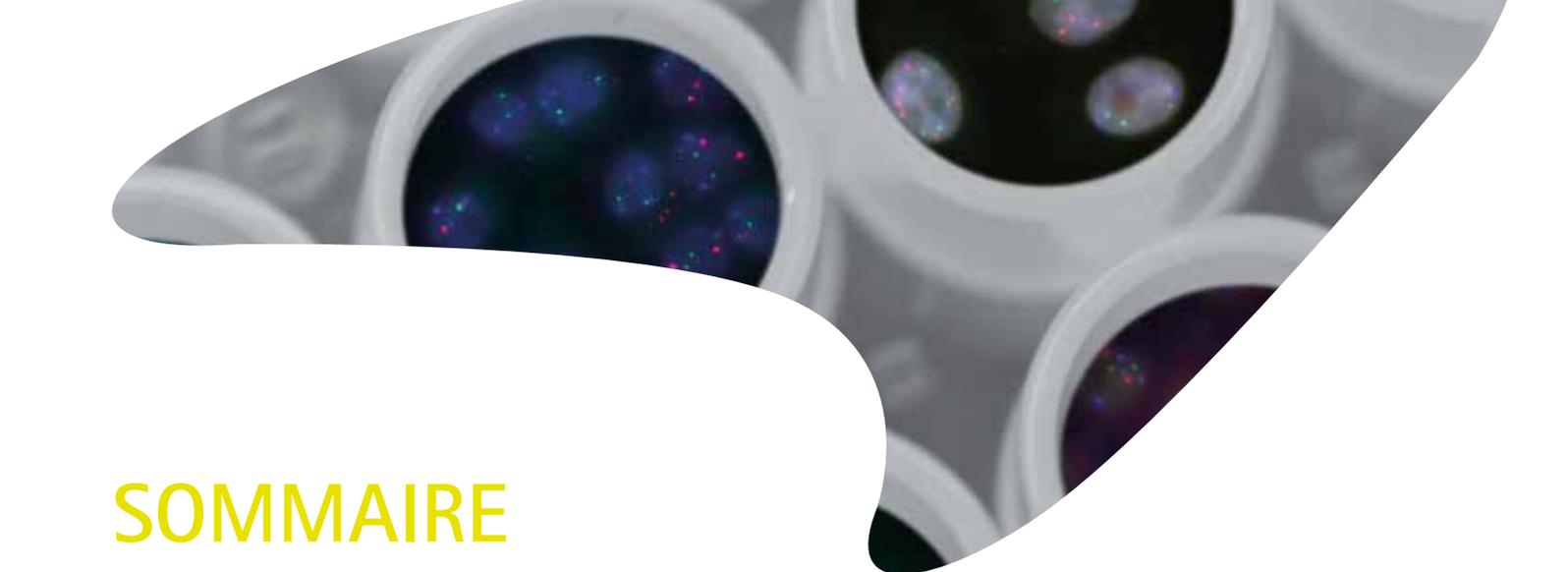


RAPPORT ANNUEL

2019

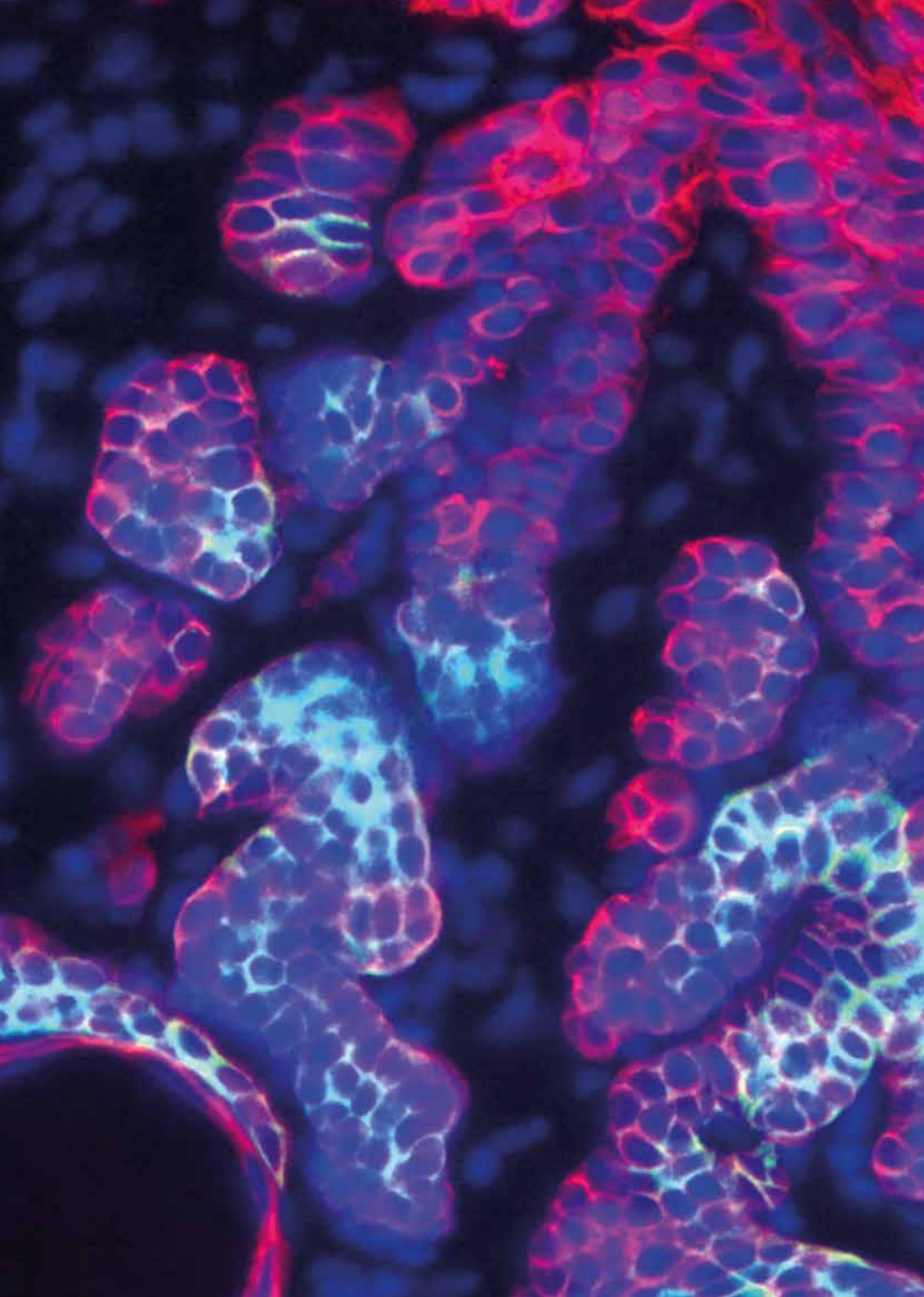






# SOMMAIRE

- 05** PRÉAMBULE
- 
- 06** PROJETS DE RECHERCHE FONDAMENTALE STRATEGIQUE FRFS-WELBIO  
14 nouveaux projets sélectionnés au terme d'un 5<sup>e</sup> appel à projets
- 
- 12** 14 projets renouvelés après évaluation à mi-parcours
- 
- 18** Les chercheurs WELBIO  
Les équipes de recherche
- 
- 19** LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
Publications scientifiques
- 
- 21** Une nouvelle espèce de bactérie baptisée en l'honneur WELBIO !
- 
- 23** VALORISATION DE LA RECHERCHE  
Comités de valorisation  
Propriété intellectuelle
- 
- 24** Les projets qui se poursuivent au-delà de WELBIO
- 
- 26** VISIBILITÉ  
WELBIO dans la presse  
Festival Pint of Science 2019  
Participation à la visite d'état au Grand Duché de Luxembourg
- 
- 27** MOYENS ADMINISTRATIFS ET FINANCIERS  
La gouvernance de welbio asbl
- 
- 28** Fonds de la Recherche Fondamentale Stratégique  
Moyens financiers
- 
- 29** Rapport de gestion de WELBIO asbl
- 
- 31** LISTE DES PUBLICATIONS





# PRÉAMBULE

WELBIO est un institut interuniversitaire de recherche financé par la Wallonie. Sa mission est de soutenir la recherche fondamentale stratégique dans les domaines des sciences de la vie en vue d'en valoriser les découvertes vers des applications industrielles.

Les premiers projets WELBIO ont démarré il y a moins de 10 ans. Ce rapport d'activité est l'occasion de souligner nos résultats concrets. En voici quelques points saillants :

## CRÉATION D'ENTREPRISES

ChromaCure, la première entreprise spin-off wallonne directement dérivée d'un projet WELBIO, lancée en 2018 par le Pr. Blanpain poursuit son développement de molécules thérapeutiques contre les cancers aux stades avancés. En 2019, une réflexion a été initiée par rapport à plusieurs projets de spin-off qui prendraient la relève de différents projets WELBIO. Ces projets de spin-off seront poursuivis en 2020.

## SANTÉ

Des premiers patients ont été traités en 2019 « grâce à WELBIO ». Une étude clinique de Phase 1 a été initiée par la firme AbbVie pour un nouveau traitement par immunothérapie de tumeurs malignes avancées, basé sur les résultats du projet WELBIO 2011-2015 des Pr. Coulie et Lucas. Par ailleurs, des premiers patients atteints d'une maladie congénitale rare (la neutropénie congénitale) ont été traités sur base des résultats du projet WELBIO 2015-2019 du Pr. Van Schaftingen.

## INNOVATION INDUSTRIELLE

Des demandes de brevets sont en cours d'examen pour 10 inventions dans des domaines variés : diagnostic et traitement du cancer, traitement de maladies du développement nerveux, de l'obésité, du diabète et de maladies rares.

Différents projets se poursuivent en collaboration avec des entreprises biotech wallonnes, belges et internationales (OncoDNA, MatherCell, NCardia, UCB, argenx et AbbVie) pour exploiter les résultats des chercheurs WELBIO, au travers de projets soutenus par le SPW Recherche, par le Pôle de Compétitivité BioWin ou dans le cadre d'accords de recherche et de licence. WELBIO perçoit des revenus issus de la propriété intellectuelle dérivée de ses projets.

## SOURCE DE TALENTS POUR NOS ENTREPRISES

Les chercheurs WELBIO ont pu non seulement engager du personnel local, mais également attirer des scientifiques étrangers. Formés dans d'excellents laboratoires, certains d'entre eux poursuivent aujourd'hui leur carrière dans des entreprises basées en Wallonie. WELBIO contribue ainsi à fournir à nos entreprises un vivier de talents.

## RÉPUTATION SCIENTIFIQUE DE NOS UNIVERSITÉS

65 projets de recherche menés par 47 investigateurs principaux dans 4 universités ont été rigoureusement sélectionnés au terme de 5 appels à projets. L'excellence scientifique des projets soutenus est démontrée par 432 publications dans des revues à comité de lecture dont 161 articles publiés dans les revues les plus prestigieuses. Le financement WELBIO a également un pouvoir d'entraînement. En 2019, 2 chercheurs WELBIO ont obtenu une prestigieuse bourse ERC Consolidator Grant du Conseil Européen de la Recherche.



# PROJETS DE RECHERCHE FONDAMENTALE STRATÉGIQUE FRFS-WELBIO

## 14 NOUVEAUX PROJETS SÉLECTIONNÉS AU TERME D'UN 5<sup>e</sup> APPEL À PROJETS

Le début de l'année 2019 a constitué pour WELBIO et ses chercheurs un gros soulagement après une période d'incertitude. Malgré les décrets, malgré les résultats engrangés, le financement de WELBIO reste en effet chaotique. En mars 2019, le Gouvernement wallon a octroyé un financement de 12 M€ pour couvrir la période 2019-2021. Ce nouveau financement est venu s'ajouter aux réserves encore disponibles au sein du Fonds de la Recherche Fondamentale Stratégique (FRFS). WELBIO a ainsi pu lancer son 5<sup>e</sup> appel à projets, sélectionner 14 nouveaux projets et assurer le renouvellement des 14 projets démarrés en 2017. WELBIO garde ainsi, depuis fin 2015, la même ampleur en consacrant annuellement de l'ordre de 7,5 M€ à 28 projets parallèles.

La création du FRFS en 2012 visait à garantir la pérennité de WELBIO. En pratique, cet objectif n'est toujours pas atteint. Sans refinancement d'ici 2021, WELBIO aura épuisé ses réserves et ne sera plus en mesure de poursuivre sa mission. Il est crucial que le nouveau Gouvernement prenne en 2020 les décisions nécessaires à la poursuite de WELBIO. Un institut de recherche fondamentale stratégique en sciences de la vie répond en effet à des besoins clairement formulés par différentes parties prenantes lors des dernières élections régionales :

- L'Union Wallonne des Entreprises a souligné que « les entreprises membres des pôles de compétitivité n'ont pas seulement besoin de projets de recherche industrielle ou appliquée. La recherche plus en amont est aussi importante pour nourrir leur pipeline d'innovation » (Memorandum Heptathlon 2024) ;
- Le Pôle de Compétitivité BioWin a explicitement recommandé de soutenir WELBIO pour renforcer la recherche fondamentale en amont des entreprises (Memorandum BioWin 2019) ;

- le Conseil des Recteurs a rappelé l'importance d'instruments de type WELBIO pour attirer et retenir nos chercheurs les plus brillants dans un domaine d'intérêt stratégique (Memorandum 2019 du CREF).

Les projets 2019-2021 ont été officiellement présentés lors de la première « rentrée de chercheurs WELBIO » organisée au Théâtre de Namur en octobre 2020. Cet événement, organisé par le FNRS en collaboration avec WELBIO asbl, s'est tenu en présence de Monsieur Willy Borsus, Vice-Président et Ministre de l'Économie, du Commerce extérieur, de la Recherche et de l'Innovation, du Numérique, de l'Aménagement du territoire, de l'Agriculture, de l'IFAPME et des Centres de compétences : « notre ambition avec ce programme est de soutenir efficacement la recherche fondamentale dans un domaine stratégique pour notre région ».



L'appel à projets a été géré par le FRS-FNRS. A la clôture de l'appel, 65 propositions répondant aux critères d'éligibilité ont été reçues en provenance des 5 universités. L'évaluation des propositions a été confiée à une Commission Scientifique internationale indépendante présidée par le Prof. Heldin (Uppsala University). L'évaluation finale et le classement des l'ensemble des projets se sont déroulés en juin 2019, après interview de 10 candidats *Starting Grant*. 21 dossiers ont été jugés exceptionnels (A+). Cela témoigne de la très haute qualité générale des propositions. Après avoir pris connaissance des résultats et après avoir entendu le Pr. Heldin, le Conseil d'Administration de WELBIO a proposé au CA du FRFS de financer les 6 projets *Continuation Grant A+*, les 5 projets *Starting Grant A+* et les 3 projets *Advanced Grant A+* les mieux classés. Les contraintes budgétaires n'ont malheureusement pas permis d'octroyer un financement à l'ensemble des projets classés exceptionnels.



## Les 14 nouveaux projets sont décrits ci-dessous

### ADVANCED GRANTS



**LUC BERTRAND**  
■ UCLouvain

**L'O-GlcNAcylation, une nouvelle cible thérapeutique dans les maladies cardiovasculaires : l'exemple de l'hypertrophie cardiaque**

Maladies cardiovasculaires • biochimie • signalisation cellulaire

Luc Bertrand est Directeur de recherches FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Il travaille au sein du Pôle de recherche cardiovasculaire de l'Institut de Recherche Expérimentale et Clinique. Ses travaux portent sur les modifications post-traductionnelles impliquées dans la régulation du métabolisme et de la fonction cardiaque, dans le contexte de différentes pathologies cardiaques. Il étudie plus particulièrement le rôle de la protéine AMPK («AMP-activated protein kinase»).

Ce projet WELBIO est basé sur sa découverte récente qui montre que l'activation de l'AMPK inhibe le développement de l'hypertrophie cardiaque en agissant sur une branche spécifique du métabolisme du glucose, la voie de l'hexosamine, connue pour induire une modification post-traductionnelle spécifique des protéines, appelée l'O-GlcNAcylation. Ce tandem AMPK/O-GlcNAcylation pourrait constituer une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement de l'hypertrophie cardiaque. Ce projet visera à valider cette hypothèse. Les mécanismes moléculaires liant AMPK, l'O-GlcNAcylation et l'hypertrophie cardiaque seront étudiés en profondeur, notamment en identifiant les protéines O-GlcNAcylées. Celles-ci pourront constituer de nouvelles cibles pour le traitement de l'hypertrophie cardiaque.



**SOPHIE LUCAS**  
■ UCLouvain

**Cibler l'activation du TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ou  $\beta$ 3 pour le traitement de l'auto-immunité ou de la maladie du greffon contre l'hôte**

maladies auto-immunes • immunologie • cytokines

Sophie Lucas est professeure à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve portent sur les mécanismes par

lesquels les lymphocytes T régulateurs (Treg) inhibent le système immunitaire pour l'empêcher de détruire des tissus sains. Une activité insuffisante des lymphocytes Treg peut conduire à des maladies auto-immunes ainsi qu'à des rejets de greffe ou à des maladies du greffon contre l'hôte. Inversement, une activité excessive des lymphocytes Treg peut bloquer les réactions immunitaires anti-tumorales et favoriser l'apparition d'un cancer. Sophie Lucas et son équipe ont découvert que les lymphocytes Treg produisent du TGF- $\beta$ 1 actif, une cytokine connue pour ses propriétés immuno-suppressives. Parmi les 3 isoformes du TGF-, le TGF- $\beta$ 1 est la forme principalement exprimée par les cellules immunitaires.

Ce projet WELBIO vise à développer des anticorps capables d'activer le TGF- $\beta$ 1 et à déterminer (en modèles précliniques) si ces anticorps peuvent traiter des maladies auto-immunes ou de greffon contre l'hôte. Les sources cellulaires de TGF- $\beta$ 1 actif seront recherchées dans un modèle de lupus érythémateux disséminé, une maladie auto-immune chronique qui peut toucher plusieurs organes. D'autres cellules que les Treg pourraient en effet produire et activer le TGF- $\beta$ 1 pour bloquer certaines réactions auto-immunes. Par ailleurs, un second volet du projet sera consacré à la sclérodermie, une maladie auto-immune caractérisée par une importante fibrose qui pourrait être liée à une activation excessive de l'une des isoformes du TGF- $\beta$ .



**AGNÈS NOËL**  
■ LIÈGE université

**Rôles innovants de l'uPARAP dans la lymphangiogenèse et les fonctions du système lymphatique**

cancer • lymphangiogenèse • signalisation cellulaire

Agnès Noël est professeure à l'Université de Liège. Au sein du centre de recherche GIGA, ses travaux sont essentiellement orientés sur la vascularisation des tumeurs, notamment le processus de formation des nouveaux vaisseaux lymphatiques (la lymphangiogenèse). À côté de son rôle dans l'homéostasie et dans l'immunité, ce processus biologique complexe contribue à la progression du cancer et à la dissémination des métastases vers les ganglions lymphatiques. Inversement, des traitements anti-cancéreux (irradiation ou chirurgie) peuvent causer un dysfonctionnement des vaisseaux lymphatiques et entraîner un gonflement des tissus (lymphœdème). Agnès Noël et son

groupe ont découvert que la protéine uPARAP, un récepteur endocytaire intervenant dans le remodelage du collagène, est spécifiquement impliqué dans la lymphangiogenèse.

Ce projet WELBIO vise à comprendre précisément, au niveau moléculaire, comment le récepteur uPARAP agit dans la morphogenèse lymphatique, à étudier son rôle dans les différentes étapes du processus métastatique et à identifier ses partenaires moléculaires. L'intérêt potentiel de l'uPARAP (ou de ses partenaires) en tant que cible thérapeutique sera évalué tant pour le traitement du cancer que pour le traitement de lymphœdèmes.

## STARTING GRANTS



**DAVID ALSTEENS**  
■ UCLouvain

Déchiffrer les mécanismes moléculaires de l'entrée des réovirus et rotavirus à l'échelle nanométrique

📍 infections • biophysique • microscopie de force atomique

David Alsteens est Chercheur qualifié FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Au sein du laboratoire de Nanobiophysique du *Louvain Institute of Biomolecular Science and Technology*, il étudie à l'échelle moléculaire les forces en jeu dans les structures protéiques, dans l'adhésion cellulaire ou dans les premières étapes de signalisation cellulaire (liaison du ligand au récepteur ou liaison du virus à la cellule qu'il infecte).

Ce projet est axé sur les infections par les réovirus, un modèle de virus sans enveloppe. La manière dont ce type de virus pénètre la membrane cellulaire est encore mal connue. Le rôle de protéines individuelles de la capsid externe du virus dans l'adhérence et l'infection sera étudié par microscopie de force atomique (AFM). Des stratégies visant à interférer avec ces interactions préliminaires à l'infection seront développées.



**GUIDO BOMMER**  
■ UCLouvain

Nouveaux aspects biochimiques de la neurodégénération dans la maladie de Parkinson

📍 maladies neurologiques • biochimie • métabolisme

Guido Bommer est Maître de recherche FNRS et professeur à l'Université catholique de Louvain. Avec son groupe de l'Institut

de Duve, il étudie des enzymes de fonction encore inconnue et cherche à comprendre quel rôle elles pourraient jouer dans le métabolisme du cancer. Les résultats parfois inattendus amènent régulièrement Guido Bommer à se pencher également sur d'autres maladies.

Ce projet WELBIO est axé sur la maladie de Parkinson et plus particulièrement sur une enzyme potentiellement impliquée dans le cancer et dans la maladie de Parkinson. Ce projet vise à étudier comment cette enzyme protège la cellule contre le stress et à comprendre le lien entre des dégâts métaboliques, l'agrégation de protéines et la sensibilité au stress oxydatif observées dans la maladie de Parkinson. Cette recherche pourra avoir un impact majeur sur la compréhension de la pathogenèse de la maladie de Parkinson et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.



**AMANDINE EVERARD**  
■ UCLouvain

Identification de bactéries intestinales et de métabolites impliqués dans l'axe intestin-cerveau contrôlant le plaisir et le système de la récompense lors de la consommation alimentaire

📍 maladies métaboliques • pharmacologie • microbiote intestinal

Amandine Everard est Chercheuse qualifiée FNRS et professeure à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux au *Louvain Drug Research Institute* sont basés sur l'hypothèse selon laquelle les bactéries du microbiote intestinal sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire. Ses recherches sur les liens entre le microbiote intestinal, la nutrition et l'hôte dans le contexte de l'obésité et de maladies métaboliques l'ont amenée à s'intéresser plus spécifiquement à l'axe intestin-cerveau.

Au cours de ce projet, Amandine Everard cherchera à identifier les bactéries spécifiquement impliquées dans les systèmes de récompense et de plaisir. La régulation de la consommation alimentaire dépendant d'un « dialogue » entre les bactéries et l'hôte, les mécanismes de ce dialogue seront étudiés. Le rôle et l'impact de métabolites spécifiques seront également analysés.



**ESTEBAN GURZOV**

UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

L'activité des protéines tyrosine phosphatases, nouvel outil de diagnostic précoce du carcinome hépatocellulaire induit par l'obésité ?

cancer • analyse biologique • métabolisme

Esteban Gurzov est Chercheur qualifié FNRS. À l'Université libre de Bruxelles, il dirige le laboratoire « *Signal Transduction and Metabolism* » de l'ULB Center for Diabetes Research. Ses travaux visent à comprendre les mécanismes moléculaires de maladies métaboliques. Il étudie en particulier le rôle des phosphatases dans les maladies métaboliques et dans leurs complications (telles que le cancer).

Ce projet est consacré au carcinome hépatocellulaire induit par l'obésité. Des résultats récents suggèrent que, soumises à un stress oxydatif, les protéines tyrosine phosphatases jouent un rôle clef dans la transition de l'obésité à la stéato-hépatite non alcoolique et au carcinome hépatocellulaire. L'expression et l'oxydation des protéines tyrosine phosphatases dans des biopsies de foie humain seront caractérisées, ce qui permettra de définir un profil de risque pour le diagnostic précoce, la classification et le traitement personnalisé du carcinome hépatocellulaire associé à l'obésité.



**RÉGIS HALLEZ**

UNIVERSITÉ  
DE NAMUR

Caractérisation moléculaire des processus cellulaires ciblés par le messenger secondaire (p)ppGpp chez les bactéries

résistance aux antibiotiques • bactériologie • biologie moléculaire

Régis Hallez est Chercheur qualifié FNRS et professeur à l'Université de Namur. Ses travaux au sein du *Namur Research Institute for Life Sciences* portent sur la régulation du stress bactérien par la guanosine penta- ou tetra-phosphate (p)ppGpp. Cette « *alarmone* » produite par la quasi-totalité des bactéries en réponse aux fluctuations de disponibilité en nutriments, remodèle profondément la physiologie bactérienne.

Le but de ce projet est d'identifier et caractériser les machineries cellulaires ciblées par le (p)ppGpp chez les bactéries. Les cibles du (p)ppGpp impliquées dans la survie des bactéries en cours de famine ou en réaction aux antibiotiques seront identifiées. Ce projet pourra ainsi ouvrir la voie vers le développement de nouvelles approches thérapeutiques contre les bactéries multi-résistantes.

## CONTINUATION GRANTS



**CÉDRIC BLANPAIN**

UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

Mécanismes contrôlant la transition épithélio-mésenchymateuse dans le cancer

cancer • biologie des cellules souches • transition épithélio-mésenchymateuse

Cédric Blanpain est professeur à l'Université libre de Bruxelles. Il y dirige le laboratoire Cellules souches et Cancer qui étudie le rôle des cellules souches dans le développement, l'homéostasie et le cancer. Il recherche les cellules souches impliquées dans des processus de développement et de réparation tissulaire, et retrace le « destin » de ces cellules, c'est-à-dire le processus par lequel elles se différencient pour former les cellules du tissu. Il exploite par ailleurs les mêmes techniques pour découvrir les cellules d'origine de cancers humains fréquents et pour comprendre les mécanismes à l'origine de l'hétérogénéité tumorale, des métastases et de la résistance aux thérapies.

Ce projet porte sur la transition épithélio-mésenchymateuse (« EMT »), un processus par lequel les cellules d'un tissu perdent leurs caractéristiques épithéliales pour acquérir des propriétés mésenchymateuses. Ce processus est associé à l'initiation et à l'invasion tumorale, aux métastases et à la résistance à la thérapie. Lors de son projet WELBIO précédent, Cédric Blanpain et ses collègues ont notamment démontré que l'EMT n'est pas un processus binaire mais se produit à travers des états cellulaires épithéliaux et mésenchymateux hybrides. Les nouveaux modèles qui ont été mis au point permettront, au cours de ce nouveau projet, d'étudier plus en profondeur les mécanismes moléculaires de l'EMT, de la progression métastatique et de la résistance aux thérapies, en se concentrant sur quelques acteurs moléculaires clefs. Ce projet doit permettre de découvrir de nouvelles opportunités thérapeutiques pour traiter le cancer.



**ALAIN CHARIOT**

LIÈGE  
université

Rôles des enzymes de modification des ARNs de transfert dans la réponse immunitaire et dans le développement tumoral

cancer • reprogrammation protéique • signalisation cellulaire

Alain Chariot est Directeur de recherches FNRS et professeur à l'Université de Liège. Au sein du centre de recherche GIGA, il étudie dans des modèles de cancer le rôle de gènes

mal caractérisés dont la perte de fonction est associée à des troubles génétiques.

Ce projet est axé sur la reprogrammation protéique (la modification du « programme » de traduction des ARN messagers en protéines) qui intervient dans les réponses immunitaires et dans le cancer. Des modifications des ARN de transfert (ARNt) jouent un rôle essentiel dans cette reprogrammation. Avec son groupe, Alain Chariot a décrit le rôle d'une enzyme de modification des ARNt, le complexe protéique Elongator, dans plusieurs modèles de cancer. Il étudie aujourd'hui les protéines dont la traduction dépend d'Elongator. Ce projet vise à comprendre le rôle de celles-ci dans des voies oncogéniques. Un autre volet du projet concerne le rôle des modifications des ARNt dans la réponse immunitaire. Les mécanismes par lesquels Elongator intervient dans la différenciation des cellules de Tuft seront étudiés. Ces cellules sont impliquées dans la réponse immunitaire à une infection parasitaire dans l'intestin.



**JEAN-FRANÇOIS COLLET**  
■ UCLouvain

Exploration de l'enveloppe cellulaire d'*Escherichia coli*, un compartiment idéal pour le développement d'approches biotechnologiques et biopharmaceutiques innovantes

📌 résistance aux antibiotiques • bactériologie • enveloppe cellulaire

Jean-François Collet est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve visent à comprendre comment les bactéries se défendent contre les agressions extérieures, afin de mieux pouvoir les attaquer. Il étudie plus spécifiquement 2 types de stress : le stress oxydant (par exemple par l'eau de javel) et le stress de l'enveloppe. Sa recherche est basée essentiellement sur *Escherichia Coli*, une bactérie à Gram-négatif. Les bactéries à Gram-négatif sont caractérisées par une double membrane. La membrane externe est séparée de la membrane interne par le périplasme dans lequel se trouve un polymère appelé le peptidoglycane.

Ce projet vise à comprendre comment les bactéries à Gram-négatif assemblent leur enveloppe, détectent que leur enveloppe est endommagée et réagissent à ce stress. Jean-François Collet a déjà mis à jour, notamment dans le cadre de projets WELBIO précédents, plusieurs mécanismes impliqués. L'expertise développée, les données préliminaires et les outils moléculaires mis au point, permettront, au cours de ce

nouveau projet, de résoudre 2 énigmes : l'importance physiologique de la connexion entre la membrane externe et le peptidoglycane et le mécanisme par lequel les lipoprotéines traversent la membrane externe. Ces travaux serviront de base à la recherche de nouveaux antibiotiques ainsi qu'à l'ingénierie de souches bactériennes optimisées pour la production de protéines ou d'ADN.



**DECIO L. EIZIRIK**  
UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

Signature de l'épissage alternatif des cellules dans le diabète

📌 diabète • endocrinologie • épissage alternatif

Decio L. Eizirik est professeur à l'ULB Center for Diabetes Research (Université libre de Bruxelles). Ses travaux visent à comprendre la pathogenèse du diabète de type 1, plus spécifiquement le rôle de gènes du diabète, du stress du reticulum endoplasmique et de l'épissage alternatif dans la déficience des cellules du pancréas.

Ce projet est consacré à l'épissage alternatif, un processus qui touche plus de 90% des gènes humains. Il donne aux cellules une capacité extraordinaire de modifier leur transcriptome et leur protéome en réponse à des signaux intra- et extracellulaires. En produisant de nouvelles protéines, la cellule peut générer de nouveaux épitopes qui peuvent contribuer à déclencher une réponse immunitaire. Au cours de son projet WELBIO précédent, Decio L. Eizirik a montré que les cytokines pro-inflammatoires interleukine beta et interféron gamma libérées dans les îlots pancréatiques par les cellules immunitaires à des stades avancés d'insulite, modifient l'expression de protéines régulatrices de l'épissage alternatif. Un grand nombre de variants d'épissage sont ainsi produits dans les cellules. Cela conduit à la génération de néo-antigènes reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques qui envahissent les îlots des patients atteints de diabète de type 1, ce qui amplifie l'attaque auto-immune. L'objectif de ce nouveau projet est de caractériser les réseaux de régulation de l'épissage alternatif et d'identifier les variants d'épissage des ARNm à l'origine des néo-épitopes responsables de l'activation des lymphocytes T. Ces variants seront validés comme biomarqueurs de la maladie et comme cibles potentielles de nouveaux traitements basés sur la modulation de l'épissage.



**BENOÎT VAN DEN EYNDE**

■ **UCLouvain**

Découverte et caractérisation de nouvelles cibles pour l'immunothérapie du cancer

📍 immunothérapie du cancer • microenvironnement tumoral

Benoît Van den Eynde est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses recherches à l'Institut de Duve sont centrées sur l'immunologie tumorale, en particulier sur les mécanismes de production des antigènes tumoraux et sur les mécanismes par lesquels les tumeurs résistent à l'attaque immunitaire.

Ce projet WELBIO est consacré aux mécanismes immunosuppresseurs par lesquels le microenvironnement tumoral limite l'efficacité de l'immunothérapie du cancer. Benoît Van den Eynde et son équipe ont mis au point un modèle (appelé TiRP) de mélanome induit génétiquement, particulièrement immunosuppresseur. Ce modèle est mis à profit pour chercher des gènes responsables de cette immunosuppression et, à partir de là, d'élucider les mécanismes immunosuppresseurs. Des premiers gènes candidats ont été identifiés lors du précédent projet WELBIO de Benoît Van den Eynde. Ce nouveau projet permettra de caractériser les mécanismes responsables de l'effet immunomodulateur de ces gènes ainsi que de rechercher d'autres candidats qui puissent servir de cible pour l'immunothérapie. Au cours du précédent projet, il est par ailleurs apparu qu'un médicament existant renforce l'immunothérapie dans différents modèles de tumeurs. Un autre volet du projet visera à comprendre le mécanisme d'action de ce médicament. Ce projet devrait ainsi ouvrir de nouvelles voies pour le développement de médicaments anti-cancéreux.



**MIIKKA VIKKULA**

■ **UCLouvain**

Vers de nouveaux traitements du lymphœdème primaire : de l'identification des causes génétiques à la modélisation in vivo et aux essais précliniques

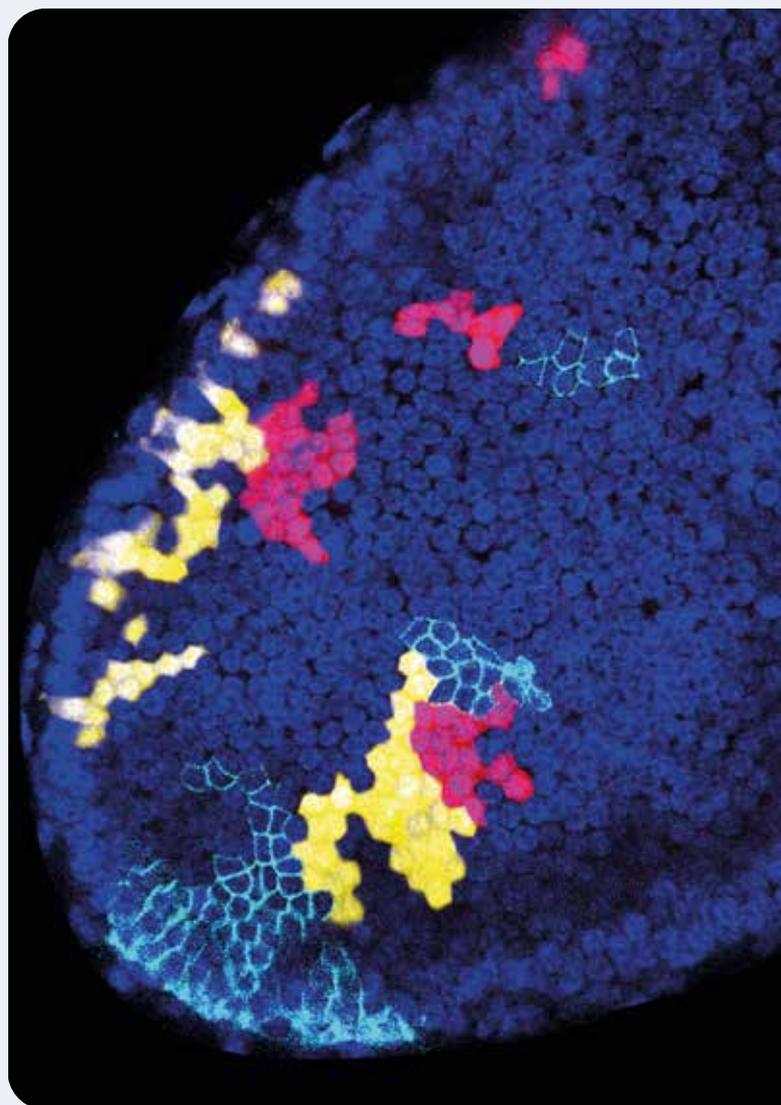
📍 lymphœdème • génétique • bioinformatique

Miikka Vikkula est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses recherches à l'Institut de Duve visent à identifier et caractériser des variations génétiques qui entraînent certaines maladies humaines.

Ce projet s'inscrit dans la continuité des précédents projets WELBIO de Miikka Vikkula et est axé sur les troubles du système vasculaire, plus particulièrement le lymphœdème

primaire, une maladie chronique très invalidante résultant d'un développement et/ou d'un fonctionnement anormal du système lymphatique. La lymphe n'est pas évacuée des tissus interstitiels et s'accumule, le plus souvent dans les extrémités inférieures, ce qui provoque dilatation et fibrose, et prédispose aux infections secondaires. En Europe, plus d'un million de personnes sont touchées. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour.

Ce projet vise à identifier et caractériser les causes génétiques du lymphœdème, en ne se limitant pas aux causes monogéniques mais en développant également des méthodes statistiques, informatiques et de *machine-learning* pour identifier des mutations digéniques. Les mécanismes par lesquels ces mutations induisent des lymphœdèmes seront étudiés dans des modèles murins, ce qui permettra de développer des modèles précliniques qui pourront être utilisés pour tester des stratégies thérapeutiques.



## LES 14 PROJETS RENOUVELÉS APRÈS ÉVALUATION À MI-PAROURS

Les projets de recherche FRFS-WELBIO ont vocation à être des projets de 4 ans divisés en 2 périodes de 2 ans. Le renouvellement du projet de recherche est conditionné par l'évaluation d'un rapport scientifique intermédiaire par la Commission scientifique ayant évalué la demande initiale. En 2019, les 14 projets FRFS-WELBIO initiés à l'issue de l'appel à projets de 2017 ont été renouvelés pour leur seconde période de 2 ans.



### ADVANCED GRANTS



**JEAN-LUC BALLIGAND**

■ **UCLouvain**

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

maladies cardiovasculaires • physiologie • transport moléculaire

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

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

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



**STEFAN CONSTANTINESCU**

■ **UCLouvain**

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

cancer • signalisation cellulaire • chaperones

Stefan Constantinescu est professeur à l'Université catholique de Louvain. Ses travaux à l'Institut de Duve sont consacrés aux néoplasmes myéloprolifératifs (NMP), un groupe de pathologies des cellules souches hématopoïétiques qui conduisent à une production excessive de cellules sanguines. Certains NMP sont causés par des mutations dans le gène de la calréticuline, une protéine chaperone.

Les 2 premières années de ce projet ont permis de décrire un nouveau mécanisme oncogénique par lequel la calréticuline mutante (mCALR) active le récepteur à la thrombopoïétine (TpoR). Le complexe mCALR-TpoR est anormalement amené et maintenu à la surface de la cellule où il active continuellement

la voie de signalisation intracellulaire JAK-STAT, ce qui entraîne la prolifération des cellules souches sanguines. Cette découverte constitue le premier exemple d'une protéine chaperone transformée en oncogène par un changement de spécificité qui lui confère une activité chaperone délétère. Les 2 prochaines années permettront d'étudier les bases structurales de l'interaction entre TpoR et mCALR et de chercher à inhiber ce complexe à la surface cellulaire à l'aide de petites molécules ou par immunothérapie. L'action de la mCALR sécrétée sur des patients sera également étudiée, en particulier sur les cellules souches sanguines.



**PIERRE COULIE**

**UCLouvain**

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

maladies auto-immunes • immunologie • lymphocytes T

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

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



**FRANÇOIS FUKS**

**UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES**

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

cancer • épigénétique de l'ARN • séquençage à haut débit

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

Ce projet WELBIO vise à comprendre les principes fondamentaux sous-jacents à l'épigénétique de l'ARN et son implication dans l'oncogenèse. Les 2 premières années du projet ont permis d'identifier la cible de l'une de ces modifications, l'hydroxyméthylation de l'ARN (ou hm<sup>2</sup>C), dans les cellules souches embryonnaires et dans le cancer du sein. La suite du projet permettra de poursuivre ce travail et de comprendre le rôle d'une autre modification de l'ARN, la méthylation de l'adénosine (m<sup>6</sup>a), dans le cancer du sein et, plus particulièrement, dans la progression métastatique.



**ANNA MARIA MARINI**

**UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES**

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

cancer • biologie cellulaire • transport moléculaire

Anna Maria Marini est Maître de recherches FNRS. Ses travaux à l'Institut de biologie et de médecine moléculaires (Université libre de Bruxelles) sont consacrés au transport de l'ion ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) et au rôle de ce transport dans différents contextes physiologiques et pathologiques.

L'ion ammonium constitue une source majeure d'azote pour les micro-organismes et les plantes. Chez les animaux, il est principalement décrit en tant que régulateur du pH et déchet toxique. Ces dernières années ont permis à Anna Maria Marini et son équipe de montrer que l'ammonium est bien plus qu'un déchet métabolique et peut favoriser la prolifération cellulaire en stimulant notamment la voie de signalisation TOR,

importante dans le contrôle de la croissance et du métabolisme. Les premières années du projet ont permis de progresser dans la compréhension du mécanisme moléculaire permettant à l'ammonium de traverser les membranes biologiques en empruntant les protéines de transport de la famille « Mep-Amt-Rh » dont font partie les facteurs Rh (Rhesus) humains. En réalisant une déprotonation de l'ion ammonium au cours de sa translocation, ces protéines acquièrent une spécificité leur permettant de discriminer l'ion ammonium de l'ion potassium (de même charge et de taille similaire). Les 2 prochaines années permettront de développer des outils permettant de cibler l'activité des facteurs Rh afin d'étudier l'impact de leur activation ou inactivation.



**PIERRE VAN DER BRUGGEN**  
■ UCLouvain

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

📍 cancer • immunologie • lymphocytes T

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

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

## STARTING GRANTS



**BENJAMIN BECK**  
■ UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

**Caractérisation du cœur moléculaire des cancers œsophagiens**

📍 cancer • transcriptomique • hétérogénéité tumorale

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

Il est bien établi que les tumeurs sont hétérogènes. Cette hétérogénéité reflète en partie les différentes mutations trouvées dans les cellules tumorales. Les données récentes de séquençage ont conduit à l'identification de 3 groupes différents de cancers œsophagiens du type carcinome spino-cellulaire (SCC). Il est important de déterminer si ces différentes mutations conduisent à des différences phénotypiques et s'il existe des cibles qui pourraient être utilisées pour traiter les SCC, quelle que soit leur mutation. Dans ce but, il est nécessaire de développer des modèles murins qui reproduisent aussi fidèlement que possible l'hétérogénéité des SCC humains.

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



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

📍 cancer • reprogrammation protéique • ARN de transfert

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

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

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



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

📍 bactériologie • persistance • biologie structurale

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

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



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

📍 asthme • immunologie • séquençage de cellule individuelle

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

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

poumon et dans l'asthme allergique. Des techniques de séquençage d'ARN en cellules individuelles seront utilisées, ainsi que des outils in vivo.



## BENOÎT VANHOLLEBEKE

UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

Décrypter les mécanismes de régulation de la barrière hémato-encéphalique

maladies neurologiques • barrière hémato-encéphalique • signalisation neurovasculaire

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

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

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

## CONTINUATION GRANTS



## FABRICE BUREAU

LIÈGE  
université

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

asthme • immunologie • thérapie cellulaire

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

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



## PATRICE CANI

UCLouvain

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

maladies métaboliques • physiologie • microbiote intestinal

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

L'obésité et le surpoids sont associés à différents risques cardiométaboliques (stéatose, diabète, inflammation). Lors

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

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



**MARC PARMENTIER**

**ULB** UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES

La chémérine et ses récepteurs dans l'angiogenèse tumorale

 cancer • signalisation cellulaire • angiogenèse

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

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



## LES CHERCHEURS WELBIO

Les chercheurs WELBIO sont des mandataires du F.R.S.-FNRS ou des chercheurs nommés au sein d'une université de la Communauté française de Belgique. Fin 2019, 12 des 28 chercheurs WELBIO étaient titulaires d'un mandat F.R.S.-FNRS (chercheur qualifié, maître de recherches ou directeur de recherches), les autres étant directement financés par leur Université.

L'excellence des résultats obtenus par les chercheurs WELBIO est démontrée par leurs publications et soulignée, année après année, par l'attribution de distinctions scientifiques et autres financements prestigieux. En 2019,

**David Alsteens (UCLouvain)** s'est vu décerner le prix Heinrich Emanuel Merck Award for Analytical Science.

**Cédric Blanpain (ULB)** a reçu le Prix biennal pour la recherche biomédicale de l'AstraZeneca Foundation pour ses recherches sur les cellules souches et l'hétérogénéité tumorale. Il s'est également vu attribuer la Chaire Collen - Francqui 2018-2019 à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de la Vrije Universiteit Brussel (VUB).

**Fabrice Bureau (ULiège)** a été nommé Vice-Recteur à la Recherche de l'Université de Liège.

**Stefan Constantinescu (UCLouvain)** a été élu membre titulaire de l'Académie royale de Médecine de Belgique.

**Pierre Coulie (UCLouvain)** a été élu Président de l'Académie royale de Médecine de Belgique pour l'année 2019.

**Decio L. Eizirik (ULB)** s'est vu octroyer une prestigieuse Chaire de Professeur invité à la Danish Diabetes Academy (DDA). Le Danemark est un pays de pointe en recherche sur le diabète et la Danish Diabetes Academy est une référence internationale dans le domaine. Decio L. Eizirik a également été nommé senior research fellow au Lilly Diabetes Center of Excellence in the IBRI (Indiana Biosciences Research Institute) Diabetes Center.

**Abel Garcia-Pino (ULB)** a décroché une bourse européenne ERC Consolidator Grant, décernée par le Conseil Européen de la recherche. Son projet concerne les bactéries multi-résistantes.

**Sophie Lucas et son équipe de l'Institut de Duve (UCLouvain)** a reçu le prestigieux prix GSK de l'Académie de Médecine.

**Benoit Vanhollebeke (ULB)** a également décroché une bourse européenne ERC Consolidator Grant, décernée par le Conseil Européen de la recherche. Son projet concerne la barrière hématoencéphalique.

**Kristel Van Steen (ULiège / WELBIO 2015-2019)** est coordinatrice d'un projet ITN (Innovative Training Network) financé (2019-2023) dans le cadre des Marie Skłodowska-Curie actions (MSCA) de l'Union européenne. Ce projet (TranSYS) vise à former de jeunes chercheurs aux outils interdisciplinaires nécessaires à l'analyse du Big Data dans une optique de développement de la médecine personnalisée.

## LES ÉQUIPES DE RECHERCHE

Depuis le 1<sup>er</sup> février 2011 et jusqu'au 31 décembre 2019, **599 personnes** ont travaillé aux projets WELBIO aux côtés des investigateurs principaux. La majorité (3/4) est constituée de scientifiques soutenus dans leur travail par des techniciens de laboratoire.

Environ 40% du personnel est subventionné par WELBIO, les autres étant soutenus par le FNRS, le FRIA, le Télévie, l'ERC, la Fondation contre le cancer ou les universités.

Fin 2019, **182 personnes** travaillent aux côtés des chercheurs WELBIO dont les projets sont en cours. **38 scientifiques et 9 techniciens de laboratoire** bénéficient d'un contrat directement lié à un projet WELBIO, ce qui représente un total de **45 ETP**.

# LES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

## PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Nos chercheurs ont publié 74 articles en 2019, dont 26 dans les revues les plus prestigieuses (facteur d'impact supérieur à 10), telles que Cell Stem Cell, Nature Genetics, Nature Chemical Biology, Nature Immunology, Trends in Cell Biology, Cancer Cell, Neuron, Gut ou Blood.

Voici une sélection d'articles qui illustrent la diversité et le caractère innovant des découvertes.

### MALADIE RARE



Emile Van Schaftingen (investigateur WELBIO à l'UCLouvain), et son équipe montrent que deux maladies génétiques rares dans lesquelles les neutrophiles sont trop peu abondants sont dues à un défaut de réparation métabolique qui entraîne l'accumulation d'un produit toxique. Ce défaut dans le « nettoyage » du métabolisme des sucres rend plus sensible aux infections. Cette découverte leur permet de proposer un traitement aux personnes souffrant de ces neutropénies congénitales.

*Veiga-da-Cunha, M. et al. (2019). Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 116(4), 1241–1250.*

<https://doi.org/10.1073/pnas.1816143116>

### OBÉSITÉ



Patrice Cani (investigateur WELBIO à l'UCLouvain) et son équipe, en collaboration avec des chercheurs canadiens, italiens, français et hollandais, réussissent à cibler l'enzyme qui dysfonctionne chez les sujets en surpoids ou obèses, et qui interrompt la transmission du message « je n'ai plus faim » au cerveau.

*Everard, A. et al. (2019). Intestinal epithelial N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D links dietary fat to metabolic adaptations in obesity and steatosis. Nature Communications, 10(1), 457.*

<https://doi.org/10.1038/s41467-018-08051-7>

### BACTÉRIOLOGIE



Abel Garcia-Pino (investigateur WELBIO à l'Université libre de Bruxelles) et ses collègues du département de microbiologie cellulaire et moléculaire de l'ULB fournissent pour la première fois, la preuve expérimentale d'une hypothèse de longue date concernant de petits opérons bactériens qui codent pour des toxines et leur antitoxine correspondante, ce que l'on appelle des modules Toxine-Antitoxine (TA) : les antitoxines agissent comme des protéines chaperons capables de piéger les toxines lorsqu'elles sont produites par le ribosome. L'antitoxine lie et neutralise la toxine via sa région C-terminale dite « intrinsèquement désordonnée » (IDR). Ce travail apporte une nouvelle vision de la régulation de la transcription bactérienne.

*Jurénas, D. et al. (2019). Mechanism of regulation and neutralization of the AtaR–AtaT toxin–antitoxin system. Nature Chemical Biology, 15(3), 285–294.*

<https://doi.org/10.1038/s41589-018-0216-z>

### EMBRYOLOGIE



L'équipe d'Isabelle Migeotte, investigatrice WELBIO (2015–2019) à l'ULB, décrit des différences majeures entre les cellules du mésoderme selon qu'elles migrent dans des régions embryonnaires ou extra-embryonnaires. Ces résultats établissent un cadre moléculaire qui permet de comprendre comment des cellules, en se différenciant, s'adaptent à leur environnement tridimensionnel et, probablement, le modifient.

*Saykali, B. et al. (2019). Distinct mesoderm migration phenotypes in extra-embryonic and embryonic regions of the early mouse embryo. ELife, 8.*

<https://doi.org/10.7554/eLife.42434>

## CANCER DU SANG



Stefan Constantinescu, Chercheur WELBIO à l'UCLouvain, et son équipe décrivent un nouveau mécanisme par lequel des mutants d'une protéine chaperone, la calreticuline, induisent des cancers du sang appelés néoplasmes myéloprolifératifs. Il s'agit d'un premier exemple de chaperones « voyous » oncogéniques.

Pecquet, C. et al. (2019). *Calreticulin mutants as oncogenic rogue chaperones for TpoR and traffic-defective pathogenic TpoR mutants*. *Blood*, 133(25), 2669–2681.

<https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-874578>

## NEUROBIOLOGIE



Une équipe de chercheurs menée par Pierre Vanderhaeghen, chercheur WELBIO (2011-2019) à l'ULB et VIB-KULeuven, et son collègue Jérôme Bonnefont élucident un nouveau mécanisme moléculaire favorisant la différenciation des cellules souches neurales pendant le développement du cerveau. Ils découvrent ainsi un « interrupteur moléculaire » pour la différenciation des cellules souches neurales : être ou ne pas être... un neurone.

Bonnefont, J. et al. (2019). *Cortical Neurogenesis Requires Bcl6-Mediated Transcriptional Repression of Multiple Self-Renewal-Promoting Extrinsic Pathways*. *Neuron*, 103(6), 1096–1108.e4.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.027>

## ASTHME



Thomas Marichal (chercheur qualifié FRS-FNRS, investigateur Welbio et ERC) et Fabrice Bureau (investigateur Welbio) et leurs équipes du GIGA de l'ULiège mettent le doigt sur un acteur totalement inattendu qui représente un dénominateur commun aux différents environnements pro-allergiques (comme la pollution ou un excès d'hygiène) : des neutrophiles particuliers sont recrutés dans le poumon et sont responsables de la sensibilisation allergique et du développement de l'asthme. Cette découverte permet d'envisager de nouvelles options thérapeutiques dans la prévention et le traitement de l'asthme allergique.

Radermecker, C. et al. (2019). *Locally instructed CXCR4hi neutrophils trigger environment-driven allergic asthma through the release of neutrophil extracellular traps*. *Nature Immunology*, 20(11), 1444–1455.

<https://doi.org/10.1038/s41590-019-0496-9>

## MUCOVISCIDOSE



La mucoviscidose, l'affection génétique mortelle la plus fréquente dans nos pays, est due à des mutations dans le gène codant pour la protéine CFTR qui est normalement responsable de l'équilibre de fluides dans des organes importants comme les poumons ou le système digestif. L'équipe de Cédric Govaerts (investigateur WELBIO 2013-2017) a réussi à isoler différents nanobodies qui sont capables de stabiliser la protéine CFTR défectueuse. Cette première mondiale ouvre une toute nouvelle voie dans le développement de médicaments contre la mucoviscidose. En étudiant en détail les propriétés de ces molécules, et en particulier les structures atomiques des complexes CFTR-nanobodies, l'équipe a non seulement réussi à comprendre le mécanisme de stabilisation à l'échelle moléculaire, mais également à proposer une stratégie pour concevoir de manière rationnelle des molécules thérapeutiques.

Sigoillot, M. et al. (2019). *Domain-interface dynamics of CFTR revealed by stabilizing nanobodies*. *Nature Communications*, 10(1).

<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10714-y>

## DIABÈTE



Decio L. Eizirik, chercheur Welbio au centre du diabète de l'Université Libre de Bruxelles, et son équipe clarifient le rôle des cellules beta du pancréas dans le diabète de type 1. Ce travail permet de comprendre les bases génétiques du diabète de type 1 en expliquant pourquoi le système immunitaire attaque les cellules beta dans des conditions particulières.

Ramos-Rodríguez et al. (2019). *The impact of proinflammatory cytokines on the  $\beta$ -cell regulatory landscape provides insights into the genetics of type 1 diabetes*. *Nature Genetics*, 51(11), 1588–1595.

<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0524-6>

## MÉTASTASES



Une équipe de chercheurs dirigée par Cédric Blanpain, investigateur WELBIO et professeur à l'Université libre de Bruxelles, dévoile l'importance de la plasticité tumorale pour la formation de métastases. Ils apportent la preuve que les cellules tumorales subissent bien une transition épithéliale à mésenchymale lors de l'initiation du processus métastatique, mais aussi la transition inverse au niveau du site métastatique.

Revenco, T. et al. (2019). *Context Dependency of Epithelial-to-Mesenchymal Transition for Metastasis*. *Cell Reports*, 29(6), 1458–1468.e3.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.081>



Une équipe de chercheurs menée par Pierre Vanderhaeghen (WELBIO 2011-2019) et Vincent Bonin (VIB-KU Leuven, Université libre de Bruxelles et NERF) a mis au point une stratégie innovante pour greffer des neurones individuels humains dans des cerveaux de souris et suivre leur développement au fil du temps. Les chercheurs sont parvenus à démontrer comment les neurones humains peuvent se développer à leur propre rythme, formant des connexions très précises avec les neurones de souris qui les entourent. Cette découverte jette une lumière nouvelle sur les caractéristiques uniques du cerveau humain et ouvre de nouvelles perspectives pour le traitement des lésions et l'étude des maladies du cerveau.

Linaro, D. et al. (2019). *Xenotransplanted Human Cortical Neurons Reveal Species-Specific Development and Functional Integration into Mouse Visual Circuits*. *Neuron*, 104(5), 972-986.e6.

↪ <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2019.10.002>



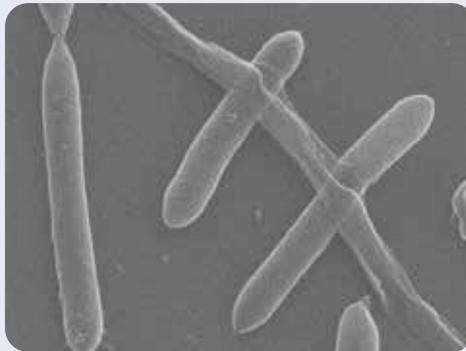
Dessin de Pierre Kroll, Le Soir du 22/11/2019

## UNE NOUVELLE ESPÈCE DE BACTÉRIE BAPTISÉE EN L'HONNEUR WELBIO !

Une bactérie récemment découverte porte le nom de notre institut de recherche. Cette bactérie isolée de l'intestin humain a été découverte lors d'un projet dirigé par Patrice Cani, chercheur WELBIO / FNRS à l'UCLouvain, qui a proposé le nom scientifique *Dysosmobacter welbionis*.

*D. welbionis* représente à la fois un nouveau genre et une nouvelle espèce bactérienne. Le nom de l'espèce, *welbionis*, est dérivé de WELBIO tandis que le nom du genre, *Dysosmobacter*, signifie « bâtonnet malodorant », en raison de la nature malodorante du microbe en forme de bâtonnet.

*D. welbionis* a été isolée au cours d'un projet visant à étudier le lien entre les bactéries intestinales et le métabolisme. *D. welbionis* produit du butyrate, un type d'acide gras à chaîne courte considéré comme essentiel au maintien d'un intestin sain. Ces types de bactéries productrices de butyrate sont de plus en plus étudiées et imaginées en tant que probiotiques de nouvelle génération, en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires.



Patrice Cani : « Ma post-doctorante, la Dr. Tiphaine Le Roy et moi-même étions très enthousiastes à la suite de la découverte d'une nouvelle bactérie isolée de l'intestin humain. Nous avons eu l'incroyable chance, l'honneur et le privilège de proposer un nom pour ce nouvel organisme. WELBIO soutient mes recherches depuis 7 ans et cette découverte ne fut possible que grâce au soutien financier de l'institut. J'ai tout de suite pensé que le moment était idéal pour rendre hommage à WELBIO en nommant l'espèce *welbionis*. Cela signifie que partout dans le monde, des individus sont porteurs d'une bactérie portant le nom de *D. welbionis*; un clin d'œil à la Belgique et à notre Région wallonne ».

Le Roy, T. et al. (2019). *Dysosmobacter welbionis* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces and emended description of the genus *Oscillibacter*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*.

↪ <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.003547>

# CHIFFRES CLÉS POUR 2019



**66 M€**

INVESTIS DANS LA RECHERCHE  
DEPUIS 2011



**5**

APPELS À PROJETS



**65**

PROJETS DE RECHERCHE



**47**

INVESTIGATEURS  
PRINCIPAUX



**4**

UNIVERSITÉS



**432**

PUBLICATIONS  
DONT



**161**

ARTICLES PUBLIÉS  
DANS LES REVUES  
À FACTEUR  
D'IMPACT ÉLEVÉ



DEMANDES  
DE BREVETS POUR

**10**

INVENTIONS



**8**

BOURSES ERC

**800 K€**  
DE REVENUS DE  
LA VALORISATION  
INDUSTRIELLE



TRAITEMENT DU CANCER

1 SPIN-OFF

MÉDECINE PERSONNALISÉE

1 PROJET DE RECHERCHE  
ORIENTÉE SPW RECHERCHE

IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER

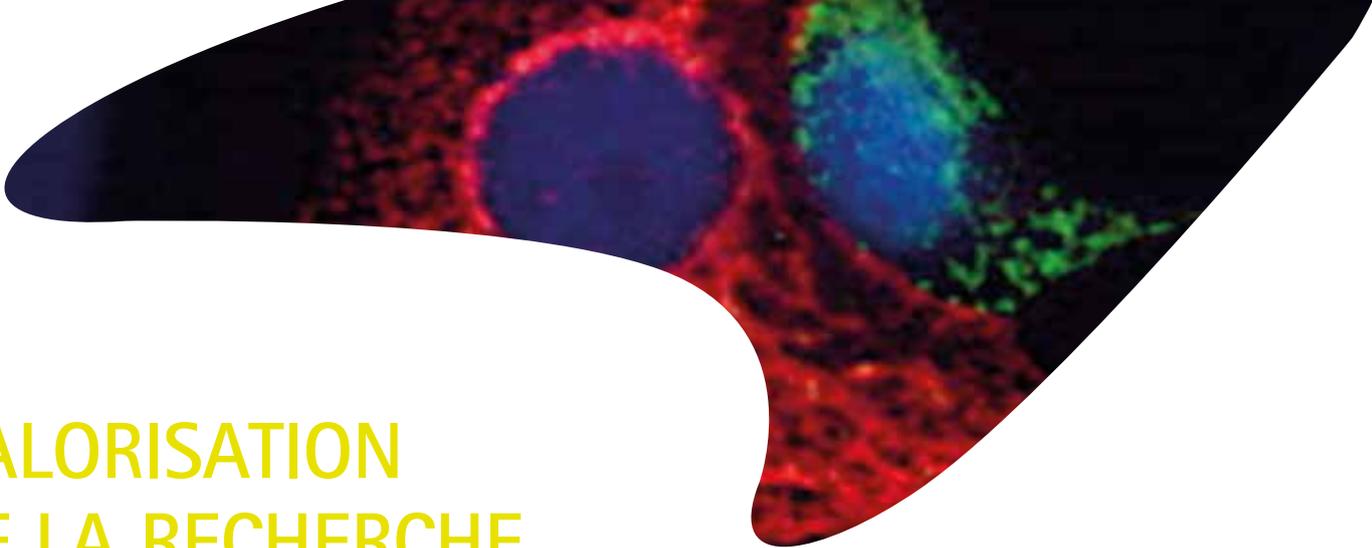
1 LICENCE OCTROYÉE ET  
1 NOUVEAU MÉDICAMENT EXPÉRIMENTAL

THÉRAPIE CELLULAIRE

1 PROJET DE RECHERCHE  
APPLIQUÉE BIOWIN

MALADIES RARES

PATIENTS TRAITÉS AVEC SUCCÈS  
PAR REPOSITIONNEMENT D'UN MÉDICAMENT



# VALORISATION DE LA RECHERCHE

La valorisation industrielle des résultats de la recherche constitue le deuxième volet essentiel de la mission de WELBIO. Les projets WELBIO sont des projets de recherche fondamentale. Ces projets ne mèneront pas directement à des produits ou services mis sur le marché.

Notre volonté est que, grâce au financement WELBIO et à l'accompagnement individualisé, les chercheurs WELBIO puissent non seulement faire des découvertes scientifiques importantes mais aussi développer de nouvelles idées notamment de traitement ou de diagnostic. Ces idées devront ensuite être approfondies dans le cadre de projets de recherche translationnelle, orientée ou appliquée. Des partenariats devront être mis en place ou des spin-off créées pour amener autant que possible les produits ou services sur le marché. Plusieurs projets ont ainsi poursuivi leur route en 2019.

## COMITÉS DE VALORISATION

La mission de valorisation de WELBIO est mise en œuvre au travers d'un accompagnement individualisé de chercheurs. Un « comité de valorisation » est constitué pour chacun des projets. Les réunions régulières de ce comité sont l'occasion de suivre les avancées des projets, de réfléchir aux pistes de valorisation qui se dégagent et de s'accorder sur une stratégie de valorisation des résultats, notamment pour ce qui concerne la protection de la propriété intellectuelle. Le développement et la valorisation des inventions sont ainsi soutenus en étroite collaboration avec les membres des interfaces entreprises-université des universités d'accueil.

## PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Lorsque cela est possible, la propriété intellectuelle développée dans le cadre de WELBIO est protégée par une demande de brevet. Rappelons que la propriété intellectuelle des résultats de recherche obtenus dans le cadre des financements FRFS-WELBIO est la propriété exclusive des institutions universitaires.

Au 31 décembre 2019, des demandes de brevets étaient en cours d'examen pour 10 inventions. En 2019, 4 demandes sont entrées en phase internationale (PCT) et 3 demandes ont été publiées. Un total de 8 demandes de brevets liés à des projets WELBIO étaient ainsi publiés fin 2019 :

*WO/2014/037460: Immobilised Cyclindependent Kinase 4 Fusion proteins and uses thereof*

*WO/2015/015003: Anti-GARP protein and uses thereof*

*WO/2017/198685: Method for determining sensitivity to a CDK4/6 inhibitor*

*WO/2018/138358: PERK and IRE-1A inhibitors against neurodevelopmental disorders*

*WO/2018/167312: Detection, quantification and/or isolation of circulating tumor cells based on the expression of CD321 marker*

*WO/2019/175380: Antigenic peptides deriving from Secretogranin V and uses thereof for the diagnosis and treatment of type 1 diabetes*

*WO/2019/202149: sglT2 inhibitors for the treatment of neutropenia*

*WO/2019/207057: Combination of metformin and cyclophosphamide as an adjuvant in cancer immunotherapy*

## LES PROJETS QUI SE POURSUIVENT AU-DELÀ DE WELBIO

### UNE NOUVELLE IMMUNOTHÉRAPIE DU CANCER

L'un des premiers projets financés par WELBIO (2011-2015) visait à comprendre par quel mécanisme les lymphocytes T régulateurs (Treg) empêchent les lymphocytes T cytotoxiques de tuer les cellules tumorales. Ce projet a permis de proposer une nouvelle stratégie thérapeutique pour bloquer l'action des Treg et permettre ainsi au système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales. Ce développement s'est poursuivi dans le cadre d'un accord de recherche et d'option de licence avec l'entreprise Argenx. Le projet a passé avec succès les étapes clefs précliniques et l'enregistrement d'une IND (Investigational New Drug). L'anticorps thérapeutique fait désormais l'objet d'une licence exclusive au géant pharmaceutique AbbVie : ABBV-151 est entré début 2019 en phase clinique pour des patients atteints de tumeurs solides avancées.

En outre, grâce à cette collaboration industrielle fructueuse, WELBIO perçoit ses premiers revenus issus de la valorisation industrielle (800 k€ dans le cadre de ce projet).

### NOUVELLE THÉRAPIE DU CANCER : UNE PREMIÈRE SPIN-OFF

Le premier projet WELBIO (2011-2015) de Cédric Blanpain (ULB) visait à étudier le rôle des cellules souches tumorales dans l'initiation, la croissance et la récurrence tumorale après traitement. Les résultats ont démontré l'intérêt d'une protéine particulière en tant que cible pour le traitement du cancer de la peau. Ce travail est à la base de la création de la spin-off ChromaCure. En 2019, ChromaCure a poursuivi son développement de molécules thérapeutiques contre les cancers aux stades avancés.

### VERS UNE THÉRAPIE CELLULAIRE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL : UN PREMIER PROJET BIOWIN

Les projets WELBIO (2011-2019) de Pierre Vanderhaeghen (ULB) sur le développement du système nerveux central a permis le développement d'une méthode de production de neurones corticaux à partir de cellules pluripotentes induites. Cette technologie permet, à long terme, d'envisager des stratégies de réparation des lésions du cerveau par thérapie cellulaire. A moins long terme, des neurones humains produits in vitro peuvent avoir des applications par exemple pour tester de nouveaux médicaments.

Cette technologie a suscité l'intérêt de partenaires industriels. Un consortium s'est mis en place et a obtenu un financement du Pôle de compétitivité BioWin pour son projet iCone. Le consortium iCone (iPSC-derived Cortical neurons) est composé des entreprises MaSTherCell et Ncardia et des laboratoires de Pierre Vanderhaeghen (ULB) et Philippe Hubert (U Liège). En 2019, ce consortium a atteint une étape clef et le projet est maintenant entré dans une phase de production à plus grande échelle en bioréacteurs.



BioWin, le pôle de compétitivité santé de Wallonie est l'acteur régional de référence pour toutes les parties prenantes (entreprises, centres de recherche et universités) investies dans des projets innovants de R&D et/ou le développement des compétences dans le domaine de la biotechnologie santé et des technologies médicales.

### VERS UN DIAGNOSTIC COMPAGNON POUR UNE NOUVELLE CLASSE DE THÉRAPIE CIBLÉE

Le contrôle du cycle de division cellulaire dans tous les cancers est orchestré notamment par la protéine kinase CDK4 dont l'inhibition par une thérapie ciblée induit spécifiquement l'arrêt de la prolifération des cellules dans lesquelles cette enzyme est active. Des inhibiteurs de CDK4 ont été approuvés pour traiter les cancers du sein avancés hormono-dépendants. Vu leur efficacité thérapeutique et les multiples combinaisons envisagées actuellement avec d'autres traitements, les inhibiteurs de CDK4 seront étendus à d'autres cancers. Cependant des tests diagnostiques manquent pour sélectionner les patients à traiter.

Dans le cadre de l'un des premiers projets WELBIO (2011-2015), Pierre Roger (ULB), Eric Raspé et leurs collègues ont étudié le contrôle du cycle cellulaire dans le cancer. Ils ont proposé une méthode permettant d'identifier les patientes susceptibles de répondre à un traitement par inhibiteur de CDK4. Ce potentiel de valorisation a été consolidé dans le cadre d'un projet WELBIO Bridge Fund. Le développement de ce « diagnostic compagnon » se poursuit en collaboration avec l'entreprise OncoDNA grâce à un financement de la Région wallonne (programme WALInnov du SPW Recherche). Par ailleurs, un projet de recherche translationnelle est financé par la Fondation Contre le Cancer pour évaluer la phosphorylation

de la CDK4 dans d'autres types de cancers (dont le mésothéliome). Les résultats obtenus en 2019 permettent d'espérer une issue favorable au projet.



Le Service Public de Wallonie a pour mission de mettre en œuvre la politique décidée par le Gouvernement wallon, dans les compétences et matières qui lui sont dévolues. Les services compétents en matière de recherche et technologie sont intégrés au SPW Économie Emploi Recherche.

### UN NOUVELLE MÉTHODE DE DÉTECTION DE CELLULES TUMORALES CIRCULANTES

Diagnostiquer rapidement et facilement un cancer est un enjeu majeur. Cédric Blanpain (ULB) et son équipe ont identifié au cours du projet WELBIO 2015-2019 un marqueur commun à de multiples cancers. Ils ont mis au point une méthode pour détecter efficacement ce marqueur et ont validé son utilisation pour de nombreux types de cancers à différents stades. La validation de cette méthode a été poursuivie dans le cadre d'un WELBIO Bridge Fund qui s'est achevé en 2019. La valorisation industrielle de cette invention sera poursuivie en 2020.

Le Bridge Fund permet à WELBIO asbl de concrétiser de manière autonome les pistes de valorisation qui se dégagent des projets de recherche fondamentale stratégique, en lui permettant d'assurer une continuité vers des sources de financement de recherche orientée translationnelle ou industrielle. En ce sens, il est un instrument clé du concept WELBIO.

### UN MÉDICAMENT ANTIDIABÉTIQUE RÉORIENTÉ POUR TRAITER UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE RARE

Emile Van Schaftingen (UCLouvain) a été soutenu par WELBIO de 2011 à 2019. Ses travaux ont porté sur la « réparation métabolique », c'est-à-dire les mécanismes qui permettent aux cellules de corriger les erreurs commises par des enzymes qui se trompent de substrat.

Dans certaines maladies, le nombre de neutrophiles (les globules blancs qui servent à tuer les bactéries) présents dans le sang est diminué. On parle de 'neutropénie'. Les patients atteints de

ces maladies font plus facilement des infections graves. C'est le cas d'une maladie métabolique appelée glycogénose de type Ib. La cause de la neutropénie dans cette maladie, mais également dans une deuxième maladie rare apparentée, a été comprise par l'équipe dirigée par les professeurs Maria Veiga-da-Cunha et Emile Van Schaftingen. Les chercheurs ont montré que les neutrophiles de ces malades sont intoxiqués par un dérivé phosphorylé d'une molécule ressemblant au glucose (le 1-désoxyglucose) que nous avons tous dans le sang. Le défaut génétique présent chez les patients atteints de cette maladie fait que le dérivé phosphorylé du 1-désoxyglucose s'accumule et perturbe profondément le métabolisme des neutrophiles. Sur base de cette découverte, ces chercheurs ont proposé de traiter cette maladie avec un médicament antidiabétique. Celui-ci permet d'abaisser la concentration de glucose dans le sang en augmentant son élimination dans les urines. Le 1-désoxyglucose est éliminé par le même mécanisme, ce qui diminue l'accumulation de son dérivé toxique dans les neutrophiles. Ce travail a été publié dans PNAS début 2019.

Une étude clinique a été approuvée et initiée en Belgique en collaboration avec le Dr Xavier Stephenne (UCLouvain – Saint-Luc). D'autres patients sont traités sur cette base, à titre d'usage compassionnel, par des médecins hors Belgique. Les résultats sont prometteurs (publication prévue en 2020).



# VISIBILITÉ

## WELBIO DANS LA PRESSE

Suite à leurs publications marquantes, les chercheurs WELBIO font régulièrement l'objet d'articles ou de reportages dans la presse. En voici quelques exemples (déjà cités et détaillés dans le chapitre « Les résultats de la recherches scientifique » p. 19) :

**Decio L. Eizirik** pour son article publié dans Nature Genetics en octobre 2019 : « *Maladies auto-immunes: pourquoi un diabète plutôt qu'une arthrite?* », article publié par Daily Science Brussels.

**Thomas Marichal** et **Fabrice Bureau** pour leur article publié dans Nature Immunology en octobre 2019 : « *Asthme: nouvelle découverte des chercheurs de l'ULiège* », reportage RTC Télé Liège et « *A l'ULiège, l'asthme livre peu à peu ses secrets* », article publié par Daily Science.

**Pierre Vanderhaeghen** pour son article publié dans Neuron en novembre 2019 : « *Des neurones humains greffés dans un cerveau de souris s'intègrent... en prenant leur temps* » reportage du JT RTBF ; « *Des neurones humains greffés dans un cerveau de souris par des chercheurs belges* », article publié par Le Soir et « *Des neurones humains greffés avec succès chez des souris* », article publié par Daily Science.

**Cédric Blanpain** pour son article publié dans Cell Reports en novembre 2019 : « *Cancer: des chercheurs belges découvrent comment les métastases parviennent à migrer* », article publié par Le Soir et « *La plasticité de la tumeur joue un rôle important dans la formation des métastases* », article publié par Daily Science Brussels.

**La Rentrée des chercheurs** organisée le 21 octobre 2019 a par ailleurs suscité des articles dans : L'Echo : « *Welbio, un témoin utile pour la recherche fondamentale en Wallonie* », Daily Science : « *Après WELBIO, place à WELTECH et WELCHANGE ?* » et L'Avenir : « *Welbio finance 14 nouveaux projets* »

## FESTIVAL PINT OF SCIENCE 2019

Le Festival Pint of Science invite des scientifiques dans des bars pour discuter avec le public de leurs dernières recherches et découvertes, de manière accessible, intéressante et informelle.

Dans le cadre de sa mission d'information du grand public, WELBIO a sponsorisé la 2e édition de l'édition belge de ce festival, qui a été marquée par des interventions de Pierre Vanderhaeghen, Valérie Wittamer, Alban de Kerchove d'Exaerde, Patrice Cani et Abir Asmar (laboratoires d'Yves Dufrene et Jean-François Collet).



## PARTICIPATION À LA VISITE D'ÉTAT AU GRAND DUCHÉ DE LUXEMBOURG

A l'initiative de Wallonie-Bruxelles International, Emile Van Schaftingen et Pierre Van Renterghem ont contribué au séminaire académique organisé dans le cadre de la visite d'État au Grand Duché de Luxembourg. Ce séminaire était organisé afin de faire le point sur les collaborations belgo-luxembourgeoises au service de l'innovation dans le domaine de la santé. Emile Van Schaftingen a présenté la recherche qu'il mène en collaboration avec Carole Linster, directrice du groupe Enzymology and Metabolism au Luxembourg Centre for Systems Biomedicine. Pierre Van Renterghem a présenté les synergies entre WELBIO et BioWin comme illustration de la chaîne d'innovation en sciences de la vie en Wallonie.



Wallonie-Bruxelles International est l'agence chargée de valoriser à l'étranger le talent des Wallons et des francophones de Belgique.



# MOYENS ADMINISTRATIFS ET FINANCIERS

## LA GOUVERNANCE DE WELBIO ASBL

### CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'Administration de WELBIO asbl se compose de représentants du milieu académique, de l'industrie et du gouvernement. Conformément à l'article 33 des statuts de WELBIO asbl, les administrateurs ne reçoivent aucun paiement pour leurs prestations, sauf le remboursement de tous les frais encourus. La composition du Conseil d'Administration a été modifiée en 2018. Fin 2019, le Conseil se composait comme suit :

#### Représentants du Gouvernement wallon :

- **Cédric Volcke**, Conseiller Recherche, représentant du Ministre-Président
- **Nathalie Leboeuf**, Conseillère, représentante du Ministre de l'Economie
- **Vincent Yzerbyt**, Professeur, UCLouvain, représentant du Ministre ayant la recherche et les technologies nouvelles dans ses attributions

#### Représentants du monde économique et industriel ayant un intérêt dans les sciences de la vie :

- **Philippe Denoël**, Head of External R&D, GSK Vaccines
- **Frédéric de Sauvage**, Vice-Président, Genentech
- **Jean Stéphane**, administrateur de plusieurs sociétés dans le secteur des biotechnologies, Président du CA de WELBIO
- **Jean-Christophe Tellier**, CEO, UCB

#### Experts académiques reconnus internationalement dans le domaine des sciences du vivant :

- **Louis Hue**, Professeur, Université catholique de Louvain
- **Pierre Lekeux**, Professeur, Université de Liège, Vice-Président du CA de WELBIO
- **Gilbert Vassart**, Professeur, Université libre de Bruxelles

#### Représentants des universités de la Communauté française :

- **Rudi Cloots**, Vice-recteur à la Recherche, ULiège
- **Jean-Christophe Renaud**, Prorecteur Recherche, UCLouvain
- **Oberdan Leo**, Vice-recteur à la Recherche et au Développement régional, ULB

#### Représentant du Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.-FNRS) :

- **Véronique Halloin**, Secrétaire Générale

#### Représentant du Service public de Wallonie – Direction générale opérationnelle de l'Economie, de l'Emploi & de la Recherche (DGO6) :

- **Isabelle Quoilin**, Directrice générale

La composition du CA sera modifiée en 2020 à la suite du changement de Gouvernement. Le Pr. Louis Hue a par ailleurs décidé de passer le flambeau. WELBIO le remercie chaleureusement pour le rôle déterminant qu'il a joué dans la création et le fonctionnement de l'Institut.

### DIRECTEUR GENERAL

**Pierre Van Renterghem** est Directeur Général de WELBIO depuis octobre 2015.

## FONDS DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE STRATÉGIQUE

Conformément aux décrets portant assentiment à l'accord de coopération du 4 décembre 2012 entre la Communauté française et la Région wallonne portant sur le financement de la recherche fondamentale stratégique dans le cadre de politiques croisées, WELBIO est aujourd'hui intégré, comme mission déléguée de la Wallonie, au Fonds de la Recherche Fondamentale Stratégique (FRFS) en tant qu'axe stratégique des Sciences de la Vie. Le FRFS est un fonds associé du FNRS, chargé par le Gouvernement wallon d'organiser la gestion administrative et financière des appels à projets pour les axes stratégiques de recherche de la Wallonie. WELBIO asbl est constitué en Plateforme d'animation et de valorisation du FRFS-WELBIO pour l'axe stratégique des Sciences de la Vie.

## MOYENS FINANCIERS

À sa création le 12 décembre 2008 par le Gouvernement Wallon, WELBIO fut doté d'un budget initial de 15 millions d'euros. En décembre 2012, les Gouvernements wallon et

de la Fédération Wallonie-Bruxelles ont décidé d'octroyer à WELBIO un budget annuel de minimum 6 millions d'euros. La subvention WELBIO est, depuis 2014, versée au FRFS. Un montant correspondant à 10% de cette subvention (diminuée de 4% couvrant le fonctionnement administratif du FRFS et de la Commission scientifique) doit ensuite être versé à WELBIO asbl.

En pratique, cette subvention n'est pas systématiquement ou entièrement versée chaque année. La mise en place d'une gestion transversale du Fonds de la Recherche Fondamentale Stratégique, décidée par le Gouvernement wallon en sa séance du 12 mai 2016, a permis de dégager des moyens pour néanmoins poursuivre les activités de WELBIO et notamment lancer l'appel à projets de 2017. En 2019, pour la première fois, le Gouvernement wallon a octroyé à WELBIO un financement pluriannuel. Ces nouveaux moyens sont venus s'ajouter aux réserves encore disponibles au sein du FRFS et ont permis de lancer un 5e appel à projets. Le fonctionnement de WELBIO est ainsi garanti jusqu'au 30/9/2021.

### Résumé des subventions WELBIO / FRFS WELBIO :

Projet « Re-WILL » (Recherche d'Excellence – Walloon Institute for Life sciences Lead)	Welbio asbl	5 Mio EUR	2009
	Welbio asbl	2,5 Mio EUR	2009
	Welbio asbl	2,5 Mio EUR	2012
	Welbio asbl	5 Mio EUR	2013
Subvention 2013	Welbio asbl	1 Mio EUR	2014
	Welbio asbl	2 Mio EUR	2014
	Welbio asbl	3 Mio EUR	2014
Subvention 2014	FRFS	3,08 Mio EUR	2014
	FRFS	3 Mio EUR	2016
Subvention 2015*	-	-	-
Subvention 2016*	-	-	-
Subvention 2017	FRFS	1 Mio EUR	2017
	FRFS	5 Mio EUR	2018
Subvention 2018	FRFS	4,997 Mio EUR	17/5/2019
Subvention 2019	FRFS	4 Moi EUR	Attendue
<b>Total subventions WELBIO</b>		<b>42,077 Mio EUR</b>	
Gestion transversale du FRFS		22,06 Mio EUR	
<b>Grand Total WELBIO</b>		<b>64,137 Mio EUR</b>	

## REVENUS ISSUS DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Conformément aux dispositions de la convention cadre, WELBIO perçoit une partie des revenus issus de la propriété intellectuelle. Ces revenus sont versés sur le compte du FRFS. Ces revenus sont affectés à l'axe stratégique WELBIO et utilisés, sur proposition du CA de WELBIO asbl, pour des investissements liés au suivi des valorisations ou dans le cadre d'un appel à projets.

Revenus au 31/12/2017	351 562 EUR
Revenus 2018	110 075 EUR
Revenus 2019	338 645 EUR
<b>Total</b>	<b>800 282 EUR</b>

## LE RAPPORT DE GESTION DE WELBIO ASBL

Il s'agit du neuvième exercice comptable qui couvre la période du 1<sup>er</sup> janvier 2019 au 31 décembre 2019.

Depuis 2015, le financement des programmes de recherche est externalisé au FRS-FNRS dans le cadre du Fonds de la Recherche Fondamentale Stratégique (FRFS). L'asbl WELBIO, en tant que Plateforme d'animation et de valorisation (PAVA), reçoit théoriquement une subvention annuelle égale à 10% du financement total de l'axe stratégique WELBIO, après soustraction des sommes destinées au financement du FRS-FNRS. Pour l'exercice 2019, l'asbl reçoit ainsi une subvention annuelle de 384 000 EUR (9.6% de 4 000 000 EUR) pour couvrir les frais de fonctionnement, le solde étant affecté aux investissements liés au suivi des valorisations (Bridge Fund).

La subvention annuelle étant désormais destinée à couvrir les activités courantes de l'asbl WELBIO, il a été décidé depuis 2017 de comptabiliser la subvention annuelle comme un subside d'exploitation imputé en compte des résultats. En conséquence, selon les critères de taille, la qualification de l'asbl a été modifiée. L'asbl est passée de « petite » asbl à « grande » asbl et les comptes annuels doivent être déposés à la Banque Nationale selon de schéma normalisé abrégé.

## ACTIFS

Les immobilisations corporelles s'élèvent à 550,28 EUR et se rapportent à du matériel informatique.

Les créances commerciales s'élèvent à 88,09 EUR et se rapportent à des notes de crédits fournisseurs à récupérer.

Les immobilisations financières s'élèvent à 3.450,00 EUR et se rapportent à la garantie des bureaux loués à Wavre.

Les créances à un an au plus s'élèvent à 384 000,00 EUR et se composent de la subvention 2019 à recevoir.

Les placements de trésorerie s'élèvent à 1 925 009,44 EUR et sont présentés sous la forme de deux réserves afin d'affecter les liquidités restantes de WELBIO.

Au 31 décembre 2019, la somme des liquidités disponibles sur les différents comptes bancaires de WELBIO s'élève à :

Livret vert	972 645,31 EUR
Flexibonus	798 686,93 EUR
Compte à vue	153 677,20 EUR
<b>Total</b>	<b>1 925 009,44 EUR</b>

Ces liquidités sont affectées de la manière suivante :

Frais de fonctionnement (2019)	239 300,0 EUR
Bridge fund	1 685 709,44 EUR
<b>Total</b>	<b>1 925 009,44 EUR</b>

Les comptes de régularisation s'élèvent à 2 074,36 EUR et se rapportent à des charges à reporter.

**Le total de l'actif s'élève à 2 315 172,16 EUR.**

## PASSIF

Le solde au 31/12/2018 sous la rubrique « autres fonds affectés » s'élevait à 2.209 923,16 EUR.

Le résultat de l'exercice est un bénéfice de 76 700,30 EUR.

Le solde au 31/12/2019 des autres fonds affectés s'élèvent à 2.286 623,46 EUR.

Les dettes fournisseurs s'élèvent à 71,41 EUR.

La charge fiscale estimée de 2019 s'élève à 158,55 EUR.

L'impôt pour 2018 s'élève à 168,16 EUR

Le précompte professionnel non échu s'élève à 3 777,86 EUR.

L'ONSS non échu s'élève à 3 262,35 EUR

Les rémunérations à payer s'élèvent à 31,16 EUR

Les provisions pour pécule de vacances s'élèvent à 21 079,21 EUR

**Le total du passif s'élève à 2 315 172,16 EUR.**

## RÉSULTAT

La subvention pour les frais de fonctionnement 2019 s'élève à 384 000,00 EUR.

Des déclarations de créance pour conventions pour le Bridge Fund ont été payées pour un total de 85 077,49 EUR.

Les services et biens divers s'élèvent à 53 816,05 EUR et se composent majoritairement des frais de fonctionnements, des loyers et des honoraires.

Les rémunérations et charges sociales s'élèvent à 167 697,20EUR.

Les amortissements s'élèvent à 1.055,81 EUR.

La charge fiscale estimée s'élève à 158,55 EUR.

Les intérêts bancaires nets, après retenue du précompte mobilier s'élèvent à 950,08 EUR.

Les charges financières s'élèvent à 444,63 EUR.

**Le résultat de l'exercice est un bénéfice de 76 700,30 EUR.**

Nous proposons l'affectation suivante :

Transfert aux autres fonds affectés : 76 700,30 EUR





## LISTE DES PUBLICATIONS

- Abegaz, F., Van Lishout, F., Mahachie John, J. M., Chiachoompu, K., Bhardwaj, A., Gusareva, E. S.,... Van Steen, K. (2019). Epistasis Detection in Genome-Wide Screening for Complex Human Diseases in Structured Populations. *Systems Medicine*, 2(1), 19–27. <https://doi.org/10.1089/sysm.2019.0003>
- Balligand, T., Achouri, Y., Pecquet, C., Gaudray, G., Colau, D., Hug, E.,... Constantinescu, S. N. (2020). Knock-in of murine Calr del52 induces essential thrombocythemia with slow-rising dominance in mice and reveals key role of Calr exon 9 in cardiac development. *Leukemia*, 34(2), 510–521. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0538-1>
- Benz, F., Wichitnaowarat, V., Lehmann, M., Germano, R. F., Mihova, D., Macas, J.,... Liebner, S. (2019). Low wnt/ -catenin signaling determines leaky vessels in the subfornical organ and affects water homeostasis in mice. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.43818>
- Bommer, G. T., Van Schaftingen, E., & Veiga-da-Cunha, M. (2020). Metabolite Repair Enzymes Control Metabolic Damage in Glycolysis. *Trends in Biochemical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2019.07.004>
- Bonnefont, J., Tiberi, L., van den Aamele, J., Potier, D., Gaber, Z. B., Lin, X.,... Vanderhaeghen, P. (2019). Cortical Neurogenesis Requires Bcl6-Mediated Transcriptional Repression of Multiple Self-Renewal-Promoting Extrinsic Pathways. *Neuron*, 103(6), 1096–1108.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.06.027>
- Bonvin, E., Radaelli, E., Bizet, M., Luciani, F., Calonne, E., Putmans, P.,... Fuks, F. (2019). TET2-dependent hydroxymethylome plasticity reduces melanoma initiation and progression. *Cancer Research*, 79(3), 482–494. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1214>
- Brito, A. S., Soto Diaz, S., Van Vooren, P., Godard, P., Marini, A. M., & Boeckstaens, M. (2019). Pib2-Dependent Feedback Control of the TORC1 Signaling Network by the Npr1 Kinase. *iScience*, 20, 415–433. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.09.025>
- Cani, P. D. (2019). Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(2), 69–70. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0143-9>
- Cani, P. D. (2019). Severe obesity and gut microbiota: does bariatric surgery really reset the system? *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316815>
- Cani, P. D. (2019). Is colonic propionate delivery a novel solution to improve metabolism and inflammation in overweight or obese subjects? *Gut*. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318776>
- Cani, P. D., & Depommier, C. (2019). Reply to 'Simpson's paradox in proof-of-concept studies'. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0625-x>
- Chaichoompu, K., Abegaz, F., Cavadas, B., Fernandes, V., Müller-Myhsok, B., Pereira, L., & Van Steen, K. (2020). A different view on fine-scale population structure in Western African populations. *Human Genetics*, 139(1), 45–59. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02069-7>
- Chaichoompu, K., Abegaz, F., Tongsima, S., Shaw, P. J., Sakuntabhai, A., Pereira, L., & Van Steen, K. (2019). IPCAPS: An R package for iterative pruning to capture population structure. *Source Code for Biology and Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13029-019-0072-6>
- De Groof, A., Ducreux, J., Aleva, F., Long, A. J., Ferster, A., Van Der Ven, A.,... Lauwerys, B. R. (2020). STAT3 phosphorylation mediates the stimulatory effects of interferon alpha on B cell differentiation and activation in SLE. *Rheumatology (United Kingdom)*, 59(3), 668–677. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez354>
- Defour, J. P., Levy, G., Leroy, E., Smith, S. O., & Constantinescu, S. N. (2019). The S505A thrombopoietin receptor mutation in childhood hereditary thrombocytosis and essential thrombocythemia is S505N: single letter amino acid code matters. *Leukemia*, pp. 563–564. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0356-x>
- Dehullu, J., Valotteau, C., Herman-Bausier, P., Garcia-Sherman, M., Mittelviefhaus, M., Vorholt, J. A.,... Dufrière, Y. F. (2019). Fluidic Force Microscopy Demonstrates That Homophilic Adhesion by *Candida albicans* Als Proteins Is Mediated by Amyloid Bonds between Cells. *Nano Letters*, 19(6), 3846–3853. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b01010>
- Dekoninck, S., & Blanpain, C. (2019). Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nature Cell Biology*. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0237-6>
- Delhaye, A., Collet, J. F., & Laloux, G. (2019). A Fly on the Wall: How Stress Response Systems Can Sense and Respond to Damage to Peptidoglycan. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00380>
- Delhaye, A., Laloux, G., & Collet, J. F. (2019). The lipoprotein NlpE is a cpx sensor that serves as a sentinel for protein sorting and folding defects in the *Escherichia coli* envelope. *Journal of Bacteriology*, 209(10). <https://doi.org/10.1128/JB.00611-18>

- Deroyer, C., Charlier, E., Neuville, S., Malaise, O., Gillet, P., Kurth, W.,... de Seny, D. (2019). CEMIP (KIAA1199) induces a fibrosis-like process in osteoarthritic chondrocytes. *Cell Death and Disease*, 10(2). <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1377-8>
- Dewulf, J. P., Gerin, I., Rider, M. H., Veiga-Da-Cunha, M., Van Schaftingen, E., & Bommer, G. T. (2019). The synthesis of branched-chain fatty acids is limited by enzymatic decarboxylation of ethyl- And methylmalonyl-CoA. *Biochemical Journal*, 476(16), 2427–2447. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190500>
- Dewulf, J. P., Wiame, E., Dorboz, I., Elmaleh-Bergès, M., Imbard, A., Dumitriu, D.,... Schiff, M. (2019). SLC13A3 variants cause acute reversible leukoencephalopathy and  $\alpha$ -ketoglutarate accumulation. *Annals of Neurology*, 85(3), 385–395. <https://doi.org/10.1002/ana.25412>
- Dubois-Vedrenne, I., De Henau, O., Robert, V., Langa, F., Al Delbany, D., Vosters, O.,... Parmentier, M. (2019). Expression of Bioactive Chemerin by Keratinocytes Inhibits Late Stages of Tumor Development in a Chemical Model of Skin Carcinogenesis. *Frontiers in Oncology*, 9, 1253. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01253>
- El Abbas, S., Radermecker, C., Bai, Q., Beguin, C., Schyns, J., Meunier, M.,... Marichal, T. (2020). Epithelial RABGEF1 deficiency promotes intestinal inflammation by dysregulating intrinsic MYD88-dependent innate signaling. *Mucosal Immunology*, 13(1), 96–109. <https://doi.org/10.1038/s41385-019-0211-z>
- Everard, A., Plovier, H., Rastelli, M., Van Hul, M., de Wouters d'Oplinter, A., Geurts, L.,... Cani, P. D. (2019). Intestinal epithelial N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D links dietary fat to metabolic adaptations in obesity and steatosis. *Nature Communications*, 10(1), 457. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08051-7>
- Freeman, S., Mateo Sánchez, S., Pouyo, R., Van Lerberghe, P., Hanon, K., Thelen, N.,... Malgrange, B. (2019). Proteostasis is essential during cochlear development for neuron survival and hair cell polarity. *EMBO Reports*, 20(9). <https://doi.org/10.15252/embr.201847097>
- Gerin, I., Bury, M., Baldin, F., Graff, J., Schaftingen, E. Van, & Bommer, G. T. (2019). Phosphoglycolate has profound metabolic effects but most likely no role in a metabolic DNA response in cancer cell lines. *Biochemical Journal*, 476(4), 629–643. <https://doi.org/10.1042/BCJ20180435>
- Goemans, C. V., & Collet, J. F. (2019). Stress-induced chaperones: A first line of defense against the powerful oxidant hypochlorous acid [version 1; peer review: 4 approved]. *F1000Research*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19517.1>
- Gupta, P. B., Pastushenko, I., Skibinski, A., Blanpain, C., & Kuperwasser, C. (2019). Phenotypic Plasticity: Driver of Cancer Initiation, Progression, and Therapy Resistance. *Cell Stem Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.11.011>
- Hoffmann, D., Dvorakova, T., Stroobant, V., Bouzin, C., Daumerie, A., Solvay, M.,... Van den Eynde, B. J. (2020). Tryptophan 2,3-Dioxygenase Expression Identified in Human Hepatocellular Carcinoma Cells and in Intratumoral Pericytes of Most Cancers. *Cancer Immunology Research*, 8(1), 19–31. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0040>
- Hoffmann, D., Pilotte, L., Stroobant, V., & Van den Eynde, B. J. (2019). Induction of tryptophan 2,3-dioxygenase expression in human monocytic leukemia/lymphoma cell lines THP-1 and U937. *International Journal of Tryptophan Research*, 12, 117864691989173. <https://doi.org/10.1177/1178646919891736>
- Istaces, N., Splittgerber, M., Lima Silva, V., Nguyen, M., Thomas, S., Le, A.,... Azouz, A. (2019). EOMES interacts with RUNX3 and BRG1 to promote innate memory cell formation through epigenetic reprogramming. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11233-6>
- Jensen, L. D., Hot, B., Ramskold, D., Germano, R. F. V., Yokota, C., Giatrellis, S.,... Kele, J. (2019). Disruption of the Extracellular Matrix Progressively Impairs Central Nervous System Vascular Maturation Downstream of beta-Catenin Signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(7), 1432–1447. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312388>
- Joiret, M., Mahachie John, J. M., Gusareva, E. S., & Van Steen, K. (2019). Confounding of linkage disequilibrium patterns in large scale DNA based gene-gene interaction studies. *BioData Mining*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13040-019-0199-7>
- Jur nas, D., Van Melderren, L., & Garcia-Pino, A. (2019). Mechanism of regulation and neutralization of the AtaR-AtaT toxin-antitoxin system. *Nature Chemical Biology*, 15(3), 285–294. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0216-z>
- Knauf, C., Abot, A., Wemelle, E., & Cani, P. D. (2020). Targeting the Enteric Nervous System to Treat Metabolic Disorders? "enterosynes" as Therapeutic Gut Factors. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000500602>
- Labuhn, M., Perkins, K., Matzk, S., Varghese, L., Garnett, C., Papaemmanuil, E.,... Klusmann, J. H. (2019). Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. *Cancer Cell*, 36(2), 123–138.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.06.007>
- Ladjemi, M. Z., Martin, C., Lecocq, M., Detry, B., Nana, F. A., Moulin, C.,... Pilette, C. (2019). Increased IgA expression in lung lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(5), 592–602. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-03520C>
- Le Roy, T., Van der Smissen, P., Paquot, A., Delzenne, N., Muccioli, G. G., Collet, J.-F., & Cani, P. D. (2019). *Dysosmobacter welbionis* gen. nov., sp. nov., isolated from human faeces and emended description of the genus *Oscillibacter*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.003547>
- Le Roy, T., Van der Smissen, P., Paquot, A., Delzenne, N., Muccioli, G. G., Collet, J.-F., & Cani, P. D. (2019). *Butyricimonas faecalis* sp. nov., isolated from human faeces and emended description of the genus *Butyricimonas*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 69(3), 833–838. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.003249>
- Lefort, C., Hul, M. Van, Delzenne, N. M., Everard, A., & Cani, P. D. (2019). Hepatic MyD88 regulates liver inflammation by altering synthesis of oxysterols. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 317(1), E99–E108. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00082.2019>

- Leroy, E., Balligand, T., Pecquet, C., Mouton, C., Colau, D., Shiao, A. K.,... Constantinescu, S. N. (2019). Differential effect of inhibitory strategies of the V617 mutant of JAK2 on cytokine receptor signaling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(1), 224–235. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1023>
- Linaro, D., Vermaercke, B., Iwata, R., Ramaswamy, A., Libé-Philippot, B., Boubakar, L.,... Vanderhaeghen, P. (2019). Xenotransplanted Human Cortical Neurons Reveal Species-Specific Development and Functional Integration into Mouse Visual Circuits. *Neuron*, 104(5), 972–986.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.10.002>
- Lorent, J., Kusnadi, E. P., Hoef, V., Rebello, R. J., Leibovitch, M., Ristau, J.,... Furic, L. (2019). Translational offsetting as a mode of estrogen receptor dependent regulation of gene expression. *The EMBO Journal*, 38(23). <https://doi.org/10.15252/embj.2018101323>
- Ma, W., Stroobant, V., Heirman, C., Sun, Z., Thielemans, K., Mulder, A.,... Van den Eynde, B. J. (2019). The Vacuolar Pathway of Long Peptide Cross-Presentation Can Be TAP Dependent. *The Journal of Immunology*, 202(2), 451–459. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800353>
- Marbaix, A. Y., Chehade, G., Noël, G., Morsomme, P., Vertommen, D., Bommer, G. T., & Van Schaftingen, E. (2019). Pyridoxamine-phosphate oxidases and pyridoxamine-phosphate oxidase-related proteins catalyze the oxidation of 6-NAD(P)H to NAD(P)<sup>+</sup>. *Biochemical Journal*, 476(20), 3030–3052. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190602>
- Milosevic, T. V., Vertenoel, G., Payen, V. L., Sonveaux, P., Tulkens, P. M., Constantinescu, S. N., & Van Bambeke, F. (2019). Prolonged inhibition and incomplete recovery of mitochondrial function in oxazolindione-treated megakaryoblastic cell lines. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54(5), 661–667. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.07.021>
- Morgan, R. K., Anderson, G. R., Arac, D., Aust, G., Balenga, N., Boucard, A.,... Mogha, A. (2019). The expanding functional roles and signaling mechanisms of adhesion G protein-coupled receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1456(1), 5–25. <https://doi.org/10.1111/nyas.14094>
- Nakayasu, E. S., Qian, W.-J., Evans-Molina, C., Mirmira, R. G., Eizirik, D. L., & Metz, T. O. (2019). The role of proteomics in assessing beta-cell dysfunction and death in type 1 diabetes. *Expert Review of Proteomics*, 16(7), 569–582. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1634548>
- Pastushenko, I., & Blanpain, C. (2019). EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends in Cell Biology*, 29(3), 212–226. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>
- Patel, A. B., Franzini, A., Leroy, E., Kim, S. J., Pomicter, A. D., Genet, L.,... Deininger, M. W. (2019). JAK2<sup>ex13lnDel</sup> drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera. *Blood*, 134(26), 2388–2398. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001385>
- Pecquet, C., Chachoua, I., Roy, A., Balligand, T., Vertenoel, G., Leroy, E.,... Constantinescu, S. N. (2019). Calreticulin mutants as oncogenic rogue chaperones for TpoR and traffic-defective pathogenic TpoR mutants. *Blood*, 133(25), 2669–2681. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-874578>
- Radermecker, C., Sabatel, C., Vanwinge, C., Ruscitti, C., Maréchal, P., Perin, F.,... Bureau, F. & Marichal, T. (2019). Locally instructed CXCR4hi neutrophils trigger environment-driven allergic asthma through the release of neutrophil extracellular traps. *Nature Immunology*, 20(11), 1444–1455. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0496-9>
- Ramos-Rodríguez, M., Raurell-Vila, H., Colli, M. L., Alvelos, M. I., Subirana-Granés, M., Juan-Mateu, J.,... Pasquali, L. (2019). The impact of proinflammatory cytokines on the  $\beta$ -cell regulatory landscape provides insights into the genetics of type 1 diabetes. *Nature Genetics*, 51(11), 1588–1595. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0524-6>
- Rastelli, M., Cani, P. D., & Knaut, C. (2019). The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions. *Endocrine Reviews*, 40(5), 1271–1284. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00280>
- Revenco, T., Nicodème, A., Pastushenko, I., Sznurkowska, M. K., Latil, M., Sotiropoulou, P. A.,... Blanpain, C. (2019). Context Dependency of Epithelial-to-Mesenchymal Transition for Metastasis. *Cell Reports*, 29(6), 1458–1468.e3. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.09.081>
- Romagnoni, A., Jégou, S., Van Steen, K., Wainrib, G., Hugot, J. P., Peyrin-Biroulet, L.,... Whittaker, P. (2019). Comparative performances of machine learning methods for classifying Crohn Disease patients using genome-wide genotyping data. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46649-z>
- Ronneau, S., Caballero-Montes, J., Coppine, J., Mayard, A., Garcia-Pino, A., & Hallez, R. (2019). Regulation of (p)ppGpp hydrolysis by a conserved archetypal regulatory domain. *Nucleic Acids Research*, 47(2), 843–854. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1201>
- Saykali, B., Mathiah, N., Nahaboo, W., Racu, M. L., Hammou, L., Defrance, M., & Migeotte, I. (2019). Distinct mesoderm migration phenotypes in extra-embryonic and embryonic regions of the early mouse embryo. *eLife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.42434>
- Schramme, F., Crosignani, S., Frederix, K., Hoffmann, D., Pilotte, L., Stroobant, V.,... van den Eynde, B. J. (2020). Inhibition of tryptophan-dioxygenase activity increases the antitumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunology Research*, 8(1), 32–45. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-19-0041>
- Sigoillot, M., Overtus, M., Grodecka, M., Scholl, D., Garcia-Pino, A., Laeremans, T.,... Govaerts, C. (2019). Domain-interface dynamics of CFTR revealed by stabilizing nanobodies. *Nature Communications*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10714-y>
- Tika, E., Ousset, M., Dannau, A., & Blanpain, C. (2019). Spatiotemporal regulation of multipotency during prostate development. *Development (Cambridge)*, 146(20). <https://doi.org/10.1242/dev.180224>
- Vainchenker, W., Plo, I., Marty, C., Varghese, L. N., & Constantinescu, S. N. (2019). The role of the thrombopoietin receptor MPL in myeloproliferative neoplasms: recent findings and potential therapeutic applications. *Expert Review of Hematology*. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1617129>
- Valotteau, C., Baccile, N., Humblot, V., Roelants, S., Soetaert, W., Stevens, C. V., & Dufrêne, Y. F. (2019). Nanoscale antiadhesion properties of sophorolipid-coated surfaces against pathogenic bacteria. *Nanoscale Horizons*, 4(4), 975–982. <https://doi.org/10.1039/c9nh00006b>

Van Campenhout, C., Cabochette, P., Veillard, A. C., Laczik, M., Zelisko-Schmidt, A., Sabatel, C.,... Krusys, V. (2019). Guidelines for optimized gene knockout using CRISPR/Cas9. *BioTechniques*, 66(6), 295–302. <https://doi.org/10.2144/btn-2018-0187>

Van Hul, M., & Cani, P. D. (2019). Targeting Carbohydrates and Polyphenols for a Healthy Microbiome and Healthy Weight. *Current Nutrition Reports*. <https://doi.org/10.1007/s13668-019-00281-5>

Van Nerom, K., Tamman, H., Takada, H., Haurlyuk, V., & Garcia-Pino, A. (2019). The Rel stringent factor from *Thermus thermophilus*: Crystallization and X-ray analysis. *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology Communications*, 75, 561–569. <https://doi.org/10.1107/S2053230X19010628>

Van Steen, K., & Moore, J. H. (2019). How to increase our belief in discovered statistical interactions via large-scale association studies? *Human Genetics*. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-01987-w>

Vassen, V., Valotteau, C., Feuillie, C., Formosa-Dague, C., Dufrière, Y. F., & De Bolle, X. (2019). Localized incorporation of outer membrane components in the pathogen *Brucella abortus*. *The EMBO Journal*, 38(5). <https://doi.org/10.15252/embj.2018100323>

Veiga-da-Cunha, M., Chevalier, N., Stephenne, X., Defour, J. P., Paczia, N., Ferster, A.,... Van Schaftingen, E. (2019). Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(4), 1241–1250. <https://doi.org/10.1073/pnas.1816143116>

Veiga-da-Cunha, M., Van Schaftingen, E., & Bommer, G. T. (2020). Inborn errors of metabolite repair. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 43(1), 14–24. <https://doi.org/10.1002/jimd.12187>

Viela, F., Prystopiuk, V., Leprince, A., Mahillon, J., Speziale, P., Pietrocola, G., & Dufrière, Y. F. (2019). Binding of staphylococcus aureus protein a to von willebrand factor is regulated by mechanical force. *MBio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00555-19>

Viela, F., Speziale, P., Pietrocola, G., & Dufrière, Y. F. (2019). Mechanostability of the Fibrinogen Bridge between Staphylococcal Surface Protein ClfA and Endothelial Cell Integrin  $\alpha\beta3$ . *Nano Letters*, 19(10), 7400–7410. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.9b03080>

Zhu, J., Petit, P. F., & Van den Eynde, B. J. (2019). Apoptosis of tumor-infiltrating T lymphocytes: a new immune checkpoint mechanism. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 68(5), 835–847. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2269-y>

## CONTACT

### ADRESSE

WELBIO a.s.b.l.  
Avenue Pasteur, 6  
1300 Wavre (Belgique)  
Tél : +32 (0)10 68 63 55  
Email: [info@welbio.org](mailto:info@welbio.org)

### DIRECTEUR GENERAL

Pierre Van Renterghem, Ph.D.  
Tél : +32 (0)485 21 51 80

### SIÈGE SOCIAL

Avenue de l'Hôpital, 1  
4000 Liège (Belgique)  
RPM : Liège 0812.367.476

### SITE INTERNET

<http://welbio.org>  
 [@Welbio\\_asbl](https://twitter.com/Welbio_asbl)





RAPPORT ANNUEL  
2019

WELBIO a.s.b.l.

Avenue Pasteur, 6 • 1300 Wavre (Belgique)

+32 (0)10 68 63 55 • [info@welbio.org](mailto:info@welbio.org)

[www.welbio.org](http://www.welbio.org)

