

De la métaphore créative à l'innovation thérapeutique

Prof. Dr Vincent GEENEN, *Directeur de recherches F.R.S.-FNRS*
Mr Benoît FELLIN, *Responsable de partenariat MEUSINVEST*





Première(s) métaphore(s) : Communauté scientifique / Connaissance partagée — Saut créatif — Vision innovatrice du monde — Invitation à partager cette vision aux collègues et... aux investisseurs publics ou privés 🤔👼

Processus en jeu dans la créativité

L'acte de créativité est d'abord une œuvre de pensée !

Intuition

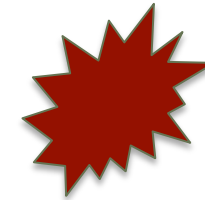


“Serendipity”

Saturation

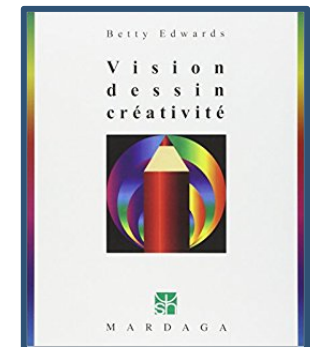


Incubation



! Illumination !
Eurêka

**Vérification
expérimentale**



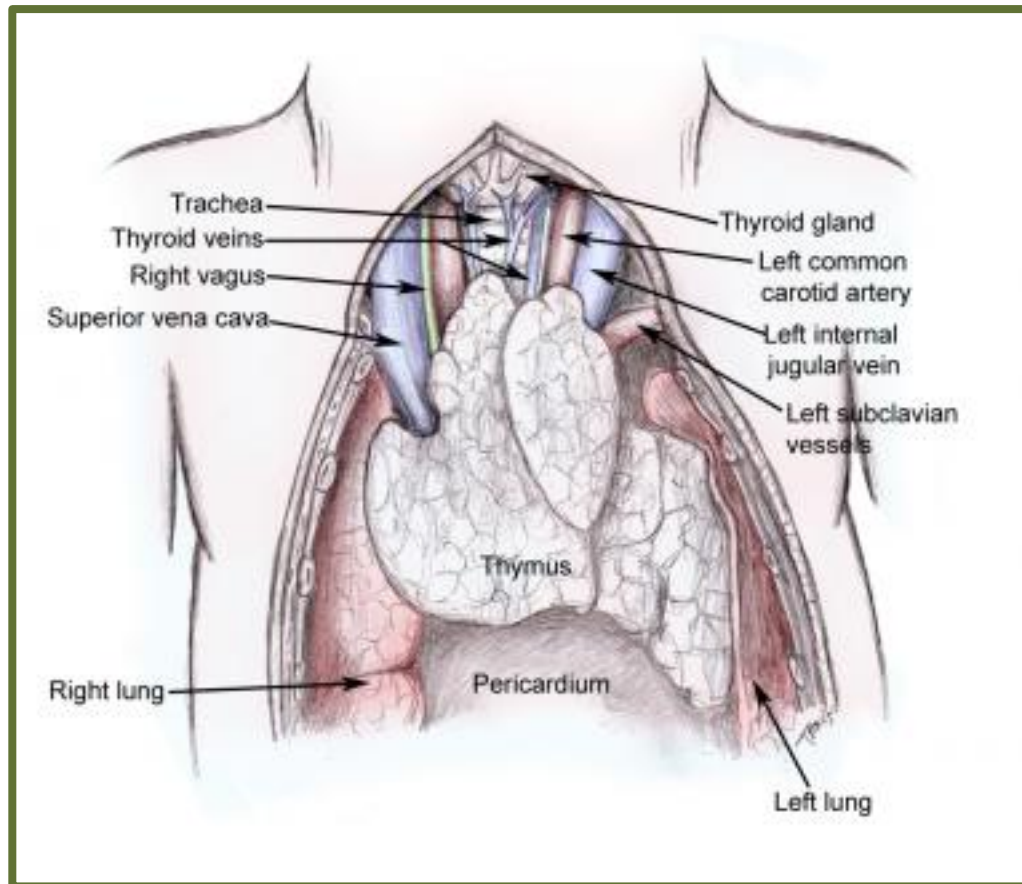
Paul EHRlich (1854-1915)

Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 1908 avec Ilya METCHNIKOFF

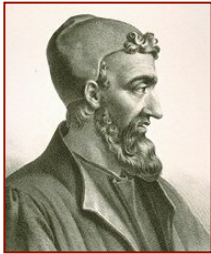
« *Horror autotoxicus* »



Le thymus



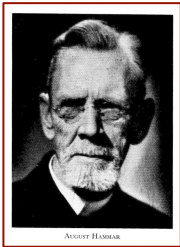
Quand le thymus cherche sa place entre le système endocrine et le système immunitaire



Claude Galien – 2^{ème} père de la médecine occidentale (129 – 230 AD)
Né à Pergame (Grèce ionienne, aujourd’hui la Turquie)

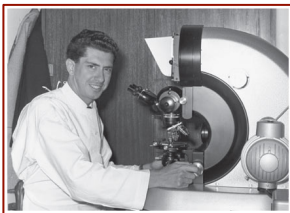
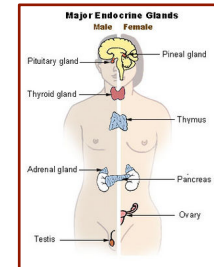
Thymos (Θymos) ← *Thymus cunula* (sarriette)

“Un tissu protecteur entre le sternum et les vaisseaux sanguins de la base”.



The new views as to the morphology of the thymus gland and their bearing on the problem of the function of the thymus

J August Hammar *Endocrinology* (1921) 5:43-73



Jacques FAP Miller

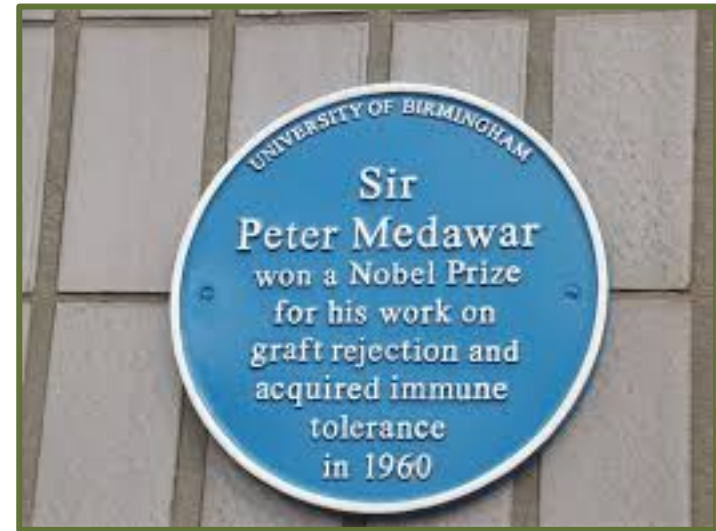
Role of the thymus in murine leukemia. *Nature* (1959) 183:1069

Immunological function of the thymus. *Lancet* (1961) 2:748-9

Le thymus, un organe « vestigial »



Peter Medawar et Frank MF Burnet



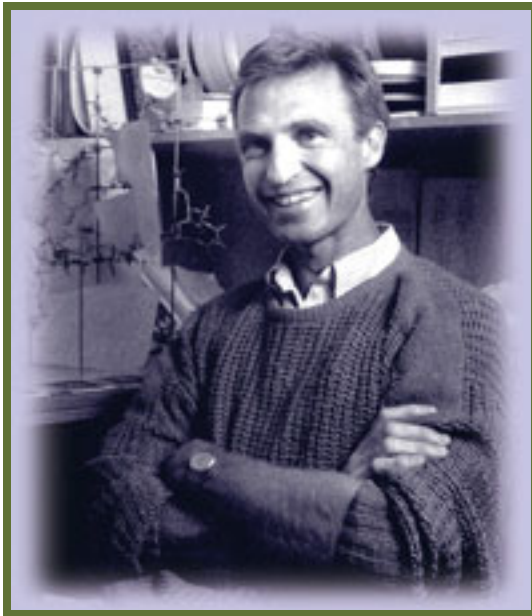
« Nous devons considérer la présence de lymphocytes dans le thymus comme un accident de l'évolution sans grande importance. »

Sir Peter MEDAWAR (1964)

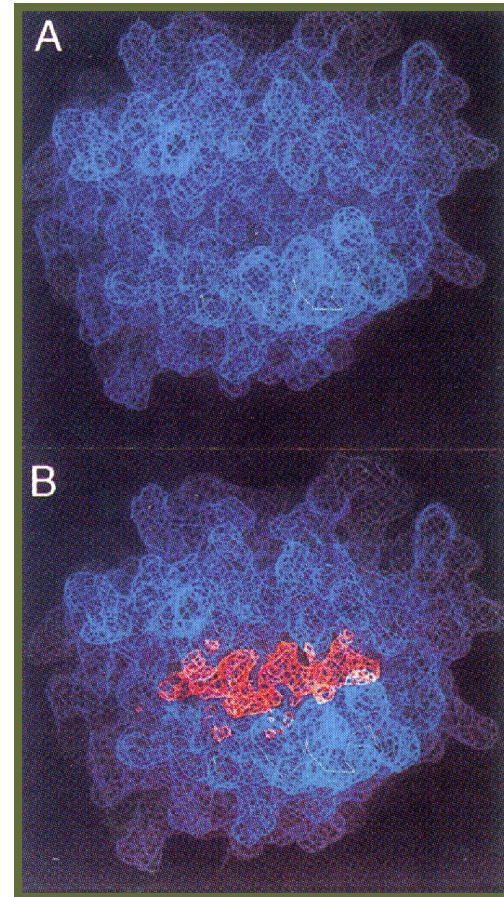
« Si, comme je le pense, le thymus est le site où se déroule la prolifération et la différenciation de lymphocytes dotés de fonctions immunologiques précises, nous devons aussi lui attribuer une autre fonction – l'élimination ou l'inhibition de lymphocytes réactifs vis-à-vis du Soi (lymphocytes 'interdits'). »

Frank MacFarlane BURNET, Université de Londres (1962)

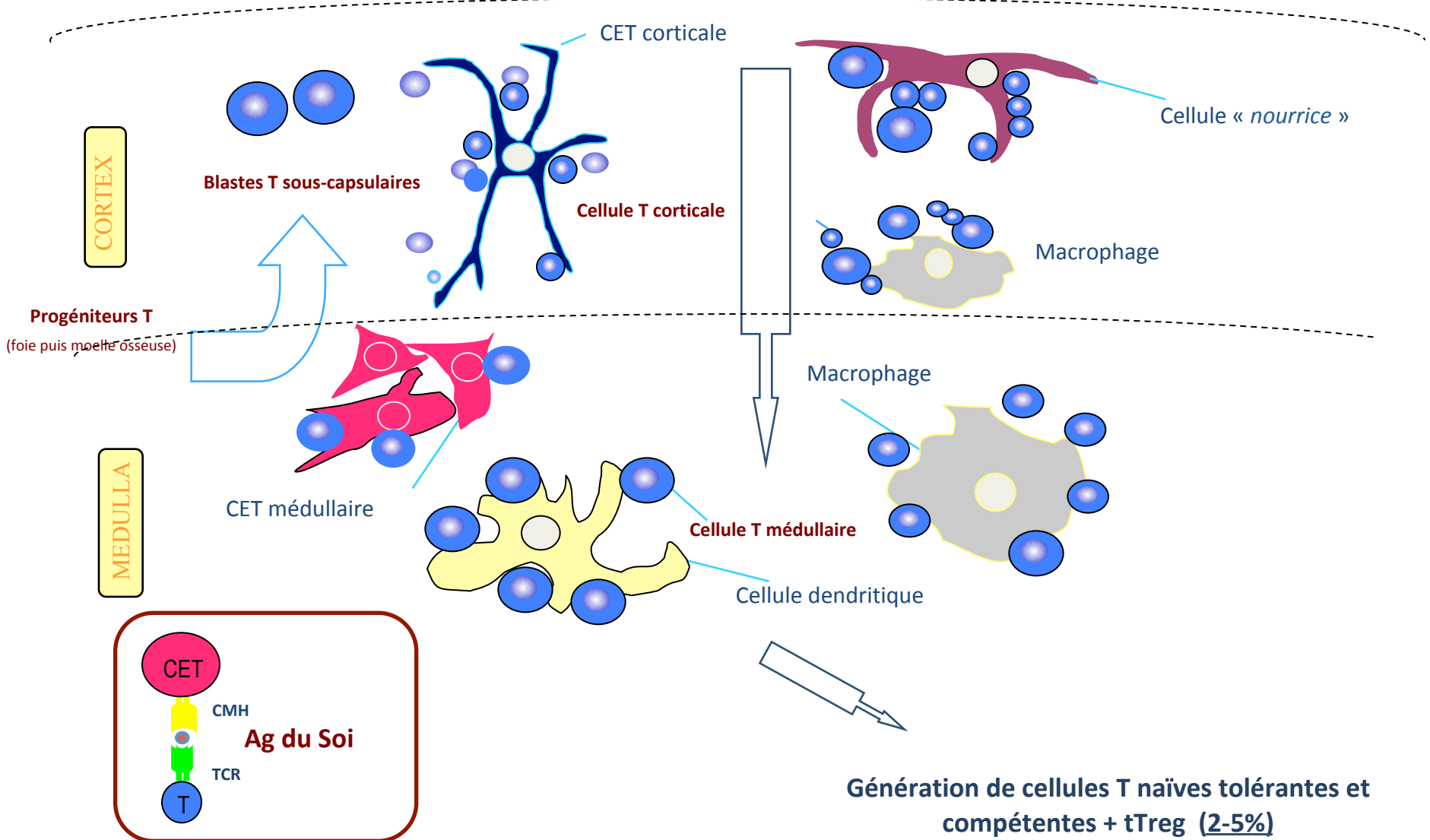
La « présentation » de l'antigène par le **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** :
Étape essentielle de l'activation des cellules T



Don Craig WILEY (1944-2001)



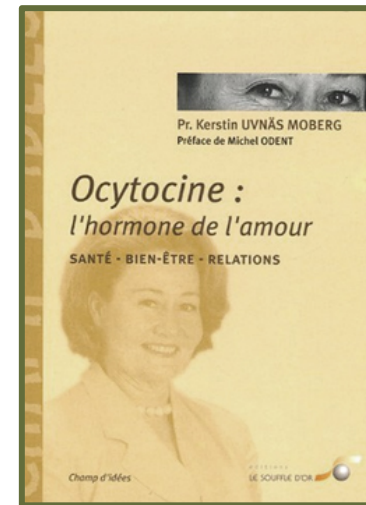
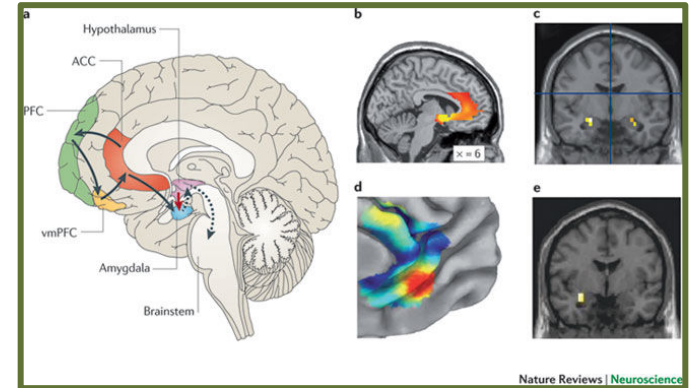
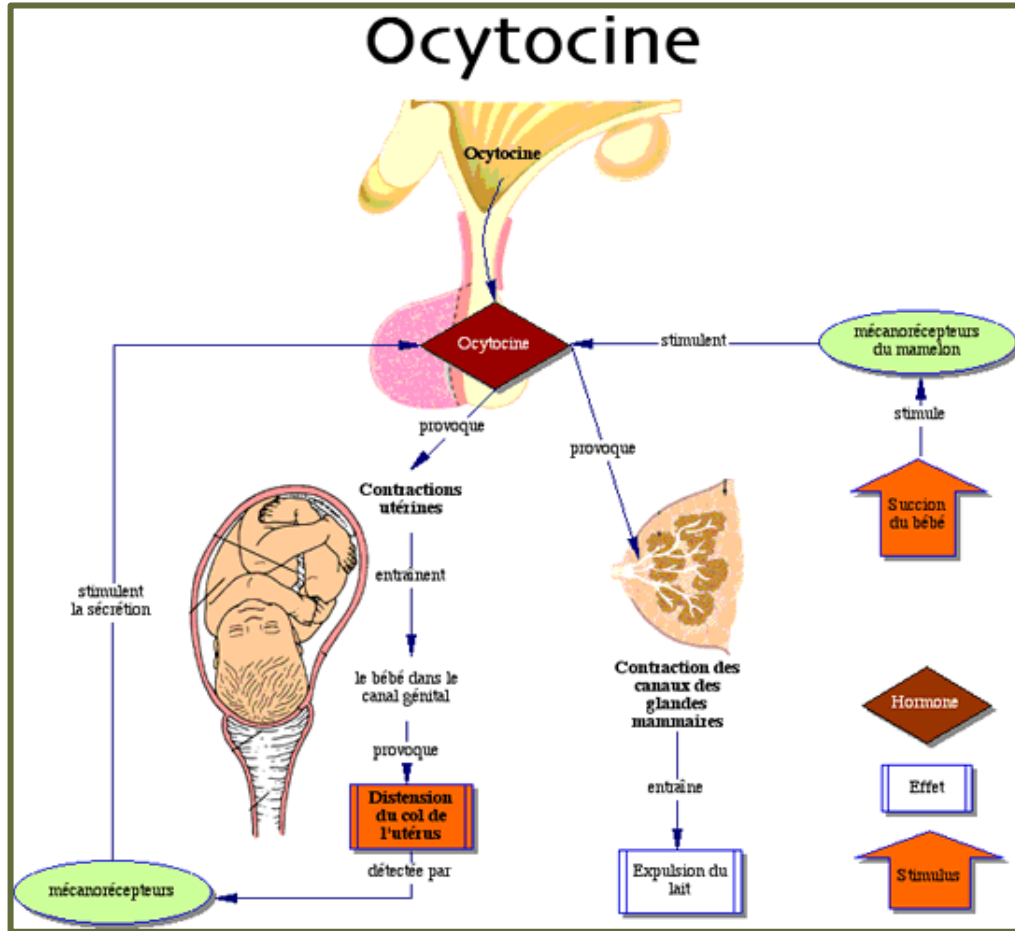
Différenciation des cellules T dans le thymus



1. Sélection négative des cellules T réactives au Soi pendant la vie foetale

2. Génération de tReg spécifiques du Soi après la naissance

A propos de l'ocytocine (OT) neuropeptide/ neurohormone

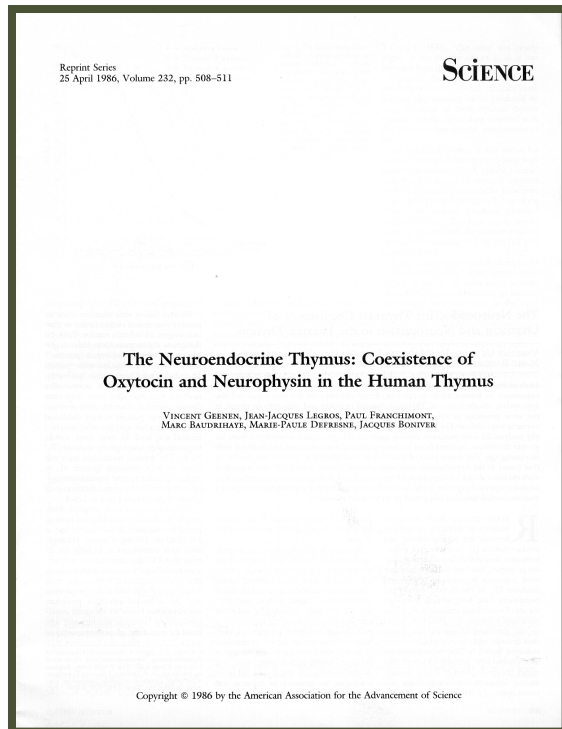


Organisation du répertoire des neuropeptides thymiques

The galactogogue action of the thymus and corpus luteum.

Ott I & Scott JC

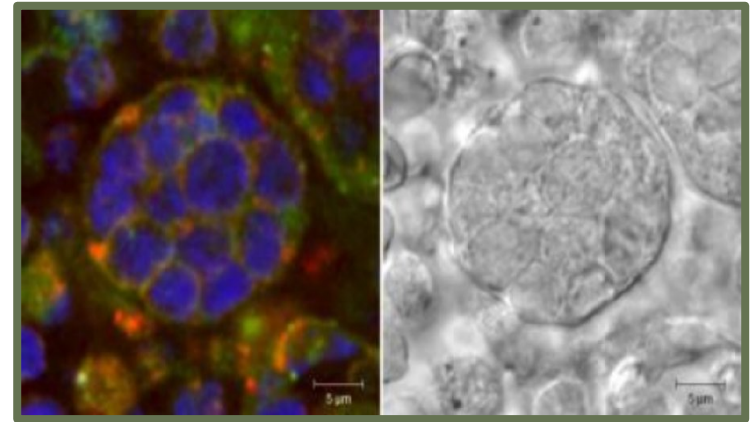
Proc Soc Exp Biol Med (1910) 8:49-54



Famille	Neuropeptides thymiques
<i>Famille neurohypophysaire</i>	Ocytocine (OT) (>> Vasopressine)
<i>Neuromédines</i>	Neurotensine (NT)
<i>Tachykinines</i>	Neurokinine A (NKA)
<i>Famille des peptides natriurétiques</i>	ANP
<i>Famille de la somatostatine</i>	Cortistatine
<i>Famille de l'insuline</i>	IGF-2 (> IGF-1 > Insuline)

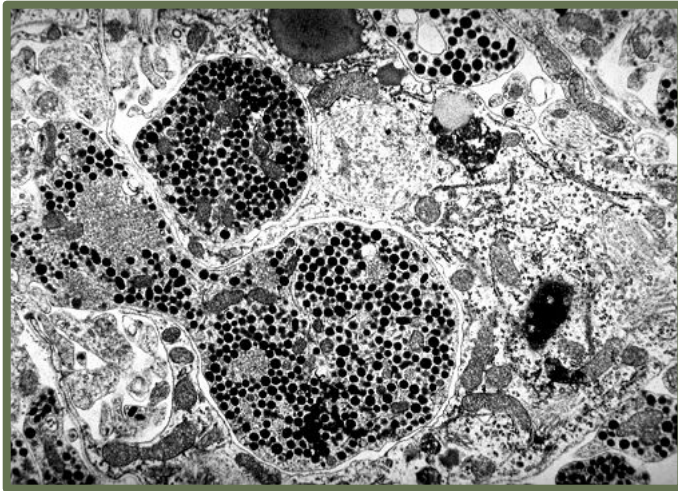
La puissance de la métaphore : application à l'ocytocine (OT) thymique

Langage éminemment poétique, la métaphore est un outil important du **saut créatif**.
L'innovation, c'est établir l'analogie entre deux faits qui n'avaient pas été reliés avant.



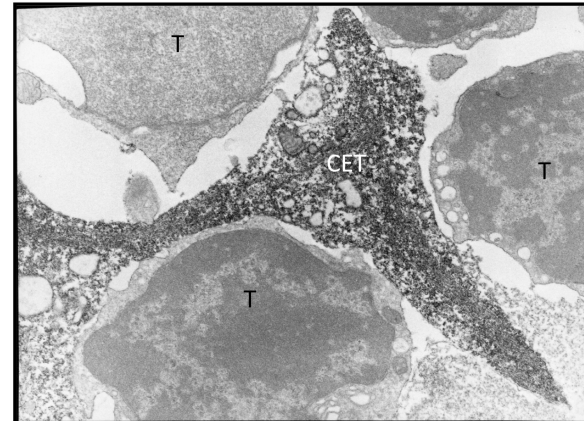
Cellule « *nourrice* » thymique

Un changement de paradigme pour l'ocytocine : de Neuropeptide à **Antigène du Soi**



Neurohypophyse

Neurosécrétion et communication
neuroendocrine



Epithelium thymique

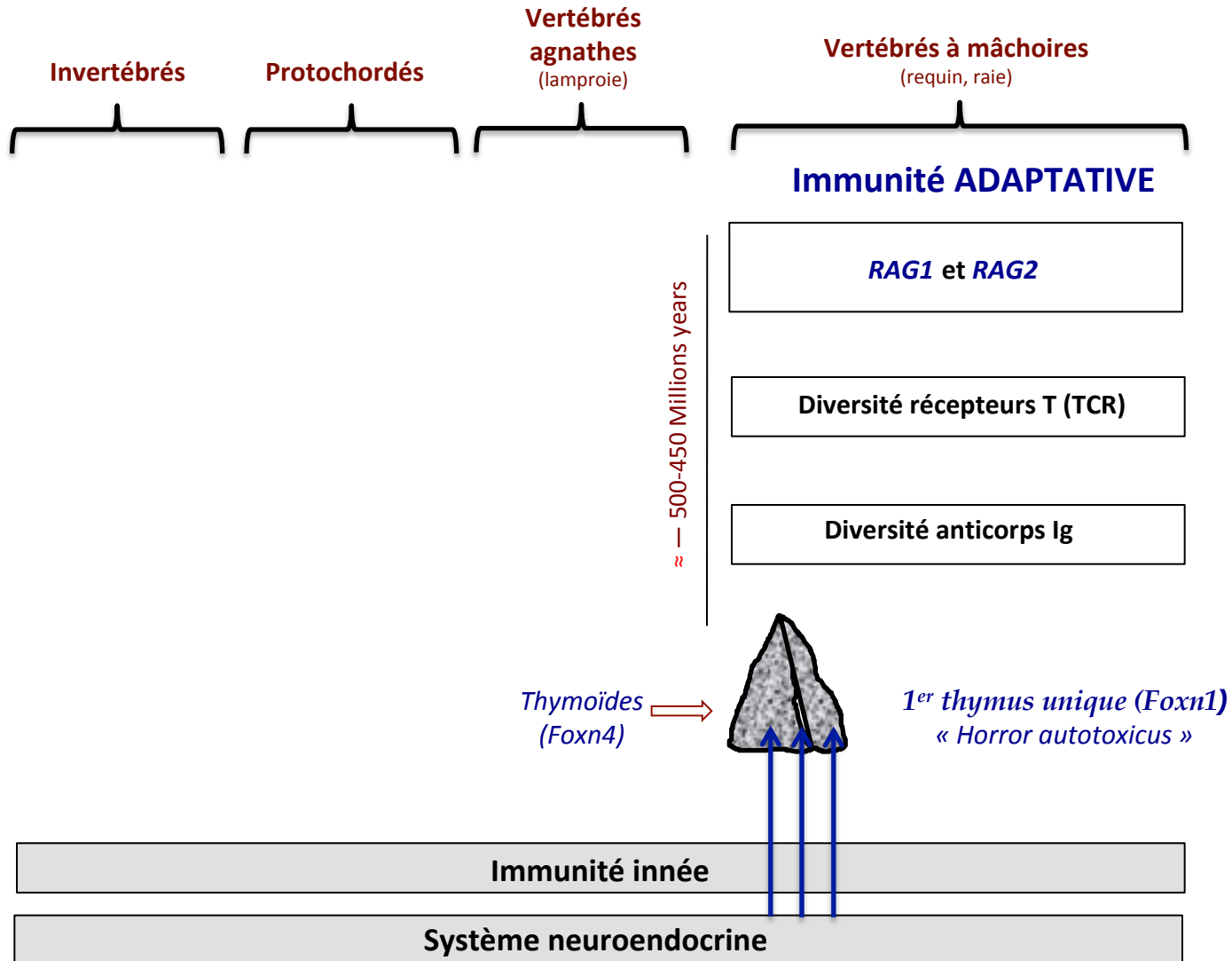
Importance de l'invisible

Communication *cryptocrine*

Présentation du Soi !

Beauté de l'Evolution

Le thymus a permis une coévolution harmonieuse entre les systèmes immunitaire adaptatif et neuroendocrine



Un dysfonctionnement du thymus à l'origine des maladies auto-immunes

Fonction normale du thymus

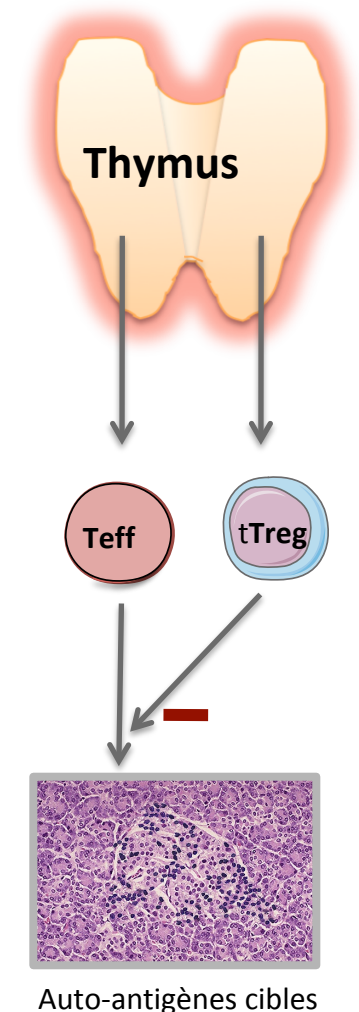
- Transcription dans le thymus de gènes d'antigènes du Soi sous contrôle de *AIRE* et *FEZF2*.
- Elimination des cellules T réactives vis-à-vis d'antigènes du Soi.
- Sélection de tTreg spécifiques d'antigènes du Soi.

Dysfonctionnement du thymus

- Absence ou diminution de l'expression intra-thymique of d'antigènes du Soi
- Enrichissement du répertoire T en clones T "interdits" réactifs au Soi (Teff).
- Diminution de la génération de tTreg spécifiques du Soi.

« Pont » entre les cellules Teff et les auto-antigènes cibles

Rôle de différents facteurs environnementaux (virus, nutrition, carence en vit D, stress...)



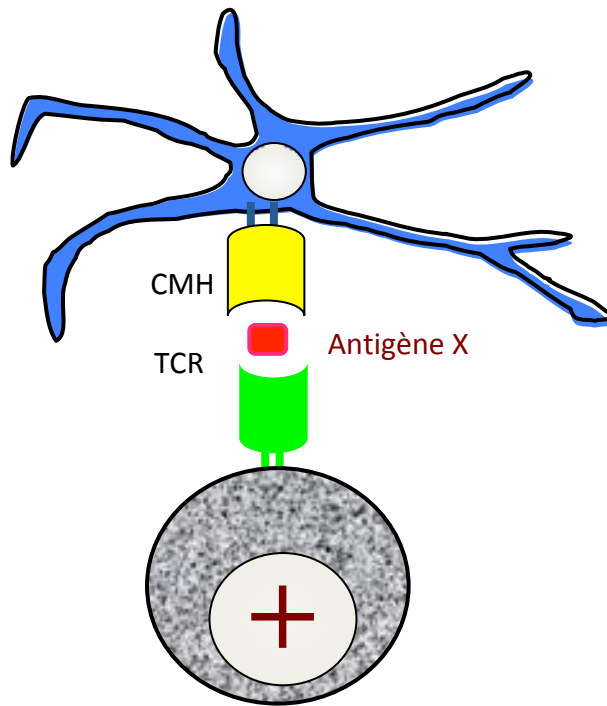
Dernières métaphores

- Le thymus est le premier « rempart » contre les maladies auto-immunes (l'auto-toxicité).
- Des « fissures » dans ce rempart jouent un rôle essentiel dans l'apparition et le développement des maladies auto-immunes.
- La « réparation » de ces fissures permettra la prévention, voire la guérison des maladies auto-immunes.
- La self-vaccination « négative » apparaît comme un moyen approprié et rationnel de réparer ces fissures.

De la révélation (*découverte*) à l'innovation thérapeutique (*création*)

Vaccination classique (positive)

Cellule présentatrice d'antigène



Réponse immunogène

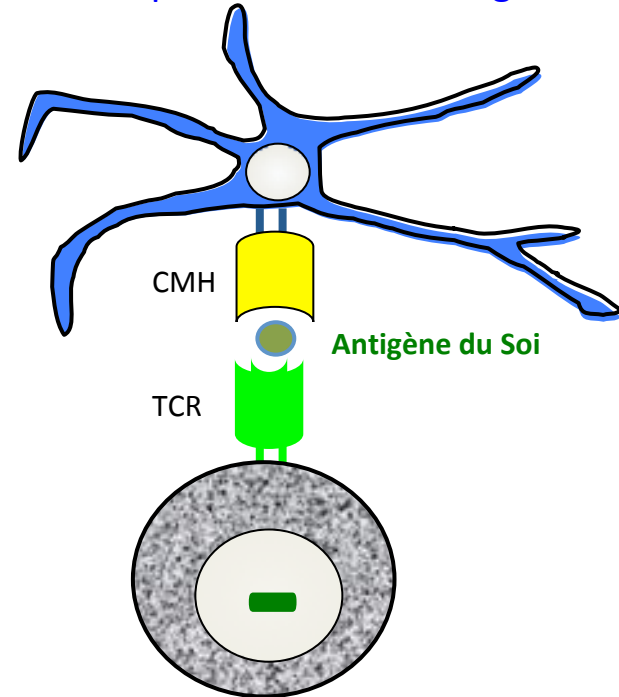
Activation de cellules T naïves
Induction de cellules T mémoires

Diabète de type 1 (DT1)

Antigènes X = Insuline, GAD65,...

« Self-vaccin négatif contre le DT1 »

Cellule présentatrice d'antigène



Réponse tolérogène

Délétion des cellules T réactives au Soi
Génération de Treg spécifiques du Soi

Antigènes du Soi liés au DT1

IGF-2, GAD67

Le point-clé le plus délicat : Apporter la preuve du concept



Arguments expérimentaux (travaux publiés)

- IGF-2 et GAD67 sont fortement exprimés dans le thymus.
- L'expression du gène de l'IGF-2 est déficiente dans le thymus du rat BB, un modèle animal du DT1.
- Les souris dépourvues de IGF-2 ont une tolérance diminuée vis-à-vis de l'insuline.
- IGF-2 et Insuline entrent en compétition pour une présentation par DQ8, marqueur essentiel de la susceptibilité génétique au DT1.
- La présentation de IGF-2 dans des cultures de lymphocytes sanguins isolés d'adolescents diabétiques DQ8+ stimule la production de IL-10, une cytokine très immunosuppressive.
- IGF-2 stimule les fonctions des lymphocytes T (Treg) et B régulateurs (Breg).
- Echec de TOUTES les stratégies de prévention du DT1 basées sur l'Insuline (immunogénique).
- Une vaccination par 3 injections séparées de la **protéine** IGF-2 ne prévient pas le diabète auto-immun de la souris NOD (Projet Waleo 2 Tolediab – Collaboration ULiège et IMI/ULB – Parrainage par GSK)
→ Décision de passer à la vaccination **ADN**.

Objectif unique : étude pré-clinique

Montrer qu'un **vaccin ADN** contenant IGF-2 (et GAD67?) inhibe ou retarde significativement l'apparition du diabète de la souris NOD !

Budget pour projet « proof-of-concept » (POC)

Durée : 48 mois

• 1 chercheur postdoc	89.000€/an
• Production des plasmides IGF2/GAD67	50.000€/an
• Elevage souris NOD	15.000€/an
TOTAL	164.000€/an

Socio-économie du DT1 – Quelques chiffres...

- Le diabète (type 1 et type 2) est une des 4 maladies chroniques non transmissibles ciblées par l'OMS.
- Prévalence : 8.5% de la population adulte (\pm 1% pour DT1) - 50 à 75 millions de DT1 (10-15% de tous les diabètes).
- 1.5 millions de diabétiques morts/an en (OMS), 43% avant 70 ans !
- Incidence du DT1 : de 0,1 (Japon) à 60 (Pays scandinaves) nouveaux cas/an pour 100.000 habitants. ↗ observée depuis qq années.
- Coût annuel du DT1 dans le monde : 90 à 100 milliards € !
- Coût par patient sur une vie : 150.000 € !
- Ce montant s'explique par différents facteurs :
 1. Coût de l'insulinothérapie.
 2. Coût de l'autogestion du DT1.
 3. Prise en charge médico-chirurgicale des complications : maladies cardio-vasculaires, AVC, neuropathie, insuffisance rénale, rétinopathie et cataracte, malformations congénitales, comas (acido-cétosique ou hypoglycémique).



Remerciements



Institut de Recherche GIGA
GIGA-I³ Centre d'Immunoendocrinologie

Henri MARTENS, PhD
Virginie GRIDELET, PhD
Barbara POLESE, PhD
Gwennaëlle BODART, PhD
Hélène MICHAUX, BSc
Khalil FARHAT, BSc
Aymen HALOUANI, BSc
Chantal RENARD, Technician
Sophie PERRIER d'Hauterive, MD, PhD
Vincent GEENEN, MD, PhD

Institut de Recherche GIGA
GIGA-I³ Hématologie

Frédéric BARON, MD, PhD
Yves BEGUIN, MD, PhD

Université de Lille 2 – CHRU Lille
Laboratoire de Virologie

Hela JAÏDANE, PhD
Didier HOBBER, MD, PhD



Waleo 3 - Tolediab



ARC « Somasthym » 2013-2017 FWB

Merci pour votre attention !



*« La sagesse c'est avoir des rêves assez grands
pour ne pas les perdre de vue en les
poursuivant. »*

Oscar WILDE
Repris par William FAULKNER