



Fondation Francqui-Stichting

Fondation d'Utilité Publique - Stichting van Openbaar Nut

Plechtige uitreiking van de Francqui-Prijs door Zijn Majesteit de Koning Albert II aan de Universitaire Stichting op 20 juni 1996

Curriculum Vitae - Wetenschappelijke Activiteiten -

Verslag van de Jury - Toespraken



Etienne Pays

Curriculum Vitae

Date of birth: November 2, 1948.

Address: 19, place Saint Vincent, 1457 Nil St. Vincent, Belgium.

Married, one daughter

Laboratory of Molecular Parasitology, Institute of Molecular Biology and Medicine, Free University of Brussels, 12, rue des Professeurs Jeener et Brachet, B-6041 Gosselies, Belgium. Tel: 32 2 650 9759; fax: 32 2 650 9750; e-mail: epays@ulb.ac.be

Diplomas

- 1ère candidature Biologie (Univ. Louvain) 1966-67, Grande Distinction
- 2de candidature Biologie (Univ. Louvain) 1967-68, Grande Distinction
- 1ère licence Zoologie (Univ. Brussels) 1968-69, Grande Distinction
- 2de licence Zoologie (Univ. Brussels) 1969-70, La Plus Grande Distinction
- Doctorat Sc. Zoologiques (Univ. Brussels) 1974, La Plus Grande Distinction
- Agrégé de l'Enseignement Supérieur (Univ. Brussels) 1984

Occupations

- Stagiaire FNRS: 1970-71
- Aspirant FNRS: 1971-75
- Contract ULB: October 1975-December 1975
- Unemployment: January 1976-April 1976
- Contract asbl SMIB-ULB: May 1976-March 1977
- Concerted Action State-ULB: April 1977-December 1984

- "Long-term" EMBO fellowship: October 1977-September 1978
- Chef de Travaux ULB: January 1985
- Agrégé de Faculté ULB: January 1988
- Professeur Ordinaire ULB: January 1998
- Co-Director (October 1991), then Director (October 1992) of the Laboratory of Molecular Cytology and Embryology. In 1993, name converted into Laboratory of Molecular Parasitology.

Honorary distinctions

- Membre titulaire de l'Académie Royale de Médecine de Belgique
- Membre du Comité national de Biochimie et Biologie Moléculaire
- Chevalier de l'Ordre de Léopold

Scientific distinctions

- Léon et Henri Frédéricq Prize (Academy of Sciences, Brussels) 1983
- Albert Dubois Prize (Academy of Medicine, Brussels) 1986
- Adolphe Wetrems Prize (Academy of Sciences, Brussels) 1990
- Mohamed El Fasi Prize (Haut Conseil de l'AUPELF/UREF, Paris) 1990
- Merck, Sharp & Dohme Prize (FNRS, Brussels) 1992
- Francqui Prize (Francqui Foundation, Brussels) 1996
- Carlos J. Finlay Prize (UNESCO, Paris) 1997
- Francqui Chair (Vrije Universiteit Brussel) 1999
- Nomination for the International Research Scholars Program of the Howard Hughes Medical Institute (USA) 1999
- Quinquennial Prize for fundamental biomedical sciences (FNRS, Brussels) 2000
- Member of the Scientific Council of the Pasteur Institute (Paris) (2001-2004)
- Member of the « Collège d'examineurs du Programme des chaires de recherche du Canada » (2004)
- Member of the Advisory Board of the Cochin Institute (Paris) (2005)
- Member of the Scientific Council of the Institute of Microbiology and Physiology, Université Joseph Fourier, Grenoble (2001)
- Member of the Belgian Society of Tropical Medicine (1990)
- Member of the British Society for Parasitology (1990)
- Board member of the Belgian Society of Biochemistry and Molecular Biology (2000)
- Member of the « Commission Biochimie-Biologie Moléculaire" of the FNRS/FWO and jury member at the FRIA (1993-2002)
- Member of the Scientific Council of the DEA "Expression Génique chez les Microorganismes et les Parasites" (Orsay and Lille, France)
- Member of the Steering Committee "GPH 1" (Pasteur Institute, Paris) (2004-)
- President of the Scientific Council of the Erasme Foundation (Brussels)
- Board member of BioVallée asbl
- Board member of the Brachet Foundation (Brussels)
- Board member of the Lambertine Lacroix Foundation (Brussels)
- President of the Belgian Society of Protozoology (1993-1996)
- Expert (Department of Immunology, Pasteur Institute, 1988, 1992 ; STD3 Program of the EU, 1991, 1992, 1993; AUPELF-UREF (Paris), 1995, 1996, 1997, 1998, 1999; WHO; Wellcome Trust (London); NATO; Ministry of Cooperation (France), 1995, 1996, 1997, 1998, 1999; ARC Paludisme (Agence des Universités Francophones, Paris); UPRES A 6023 (Biologie des Protistes, Université Blaise Pascal, Clermont II, France); IFR M. Prensier (Univ. Clermont-Ferrand); CNRS (Comité ATIP Microbiologie).
- Referee (Cell, Nature, the EMBO Journal, Molecular and Cellular Biology,

Nucleic Acids Research, European Journal of Biochemistry, Molecular and Biochemical Parasitology, International Journal of Parasitology, Gene, Infection and Immunity, Parasitology, Experimental Parasitology, Trends in Parasitology, Molecular Microbiology, Journal of Cell Science, Eukaryotic Cell, Molecular Biology of the Cell)

- 'Guest Editor' of Molecular and Biochemical Parasitology, Special Issue 91, 1 (1998)
- Member of the Editorial Board of « Microbes and Infection » (Pasteur Institute, Paris)

Work periods abroad

- INSERM Virology Unit, Lille, France, april 1973
- Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, UK, 1977-1978
- Laboratory of Prof. P. Chambon, Strasbourg, France, April and October 1979

Academic activities

- President of the Institute of Molecular Biology and Medicine (IBMM) (2006-2008)
- Direction of Master theses : 56 in 2006
- Direction of PhD theses : in 2005, 18 completed, 5 under way
- Teaching : Biologie Moléculaire des Parasites (15h) (2de Licence Zoologie and Licence Spéciale en Biologie Moléculaire)
- Jury member for many PhD theses (ULB, VUB, UCL, Univ. Namur, Pasteur Institute Lille, Pasteur Institute Paris, Univ. Bordeaux, Univ. Cambridge, Univ. Clermont-Ferrand ...)
- President of the « Comité des Bourses » of the Brachet Foundation

* * *

Wetenschappelijke Activiteiten

De Antigenische variatie van Afrikaanse trypanosomen en de problemen betrokken bij de ontwikkeling van een vaccin.

Inleiding

De Afrikaanse trypanosomen zijn eencellige parasieten die zowel de "slaapziekte" veroorzaken bij de mens, als een ziekte genaamd "Nagana" bij herkauwers. Beide ziekten worden omschreven met de term "trypanosomiase". De trypanosoomvariant die de Nagana ziekte veroorzaakt bij herkauwers is wijd verspreid en verantwoordelijk voor de uitroeiing van de Afrikaanse veestapel. Deze parasiet kan dan ook beschouwd worden als de voornaamste oorzaak van de ernstige ondervoeding van de Centraalafrikaanse bevolking. Trypanosomiasen worden bijgevolgd gerekend tot de grootste plagen die het Afrikaanse vasteland treffen.

Trypanosomen worden overgedragen op zoogdieren door de tsetsevlies, de natuurlijke gastheer van de parasieten. Het geïnfecteerde zoogdier verdedigt zich tegen de parasiet door antilichamen aan te maken tegen een eiwit dat in hoge mate aanwezig is op de membraan van de parasiet, het zogenaamde "Variant Surface Glycoprotein"(VSG). De trypanosoom is echter in staat om dit membraanantigen voortdurend te wijzigen, zodat hij op efficiënte wijze kan ontsnappen aan de uitroeiing door het immuunsysteem van het geïnfecteerde zoogdier. Dit mechanisme "antigenische variatie" genoemd, zorgt ervoor dat het aantal parasieten in het bloed van het zoogdier altijd beperkt blijft, zodat

het leven van het zoogdier verlengt wordt, en de trypanosoom terug overgedragen kan worden op zijn natuurlijke gastheer, de tseetseevlieg, die dan weer op zijn beurt een volgend zoogdier kan infecteren met de parasiet. De voortdurende wijziging van het VSG door de trypanosoom resulteert dus in chronische infecties van lange duur en vormt het grootste obstakel in de ontwikkeling van een vaccin tegen trypanosomiasen.

Genetische mechanismen betrokken bij de antigenische variatie

In de optiek van de ontwikkeling van een geschikt vaccin tegen de trypanosomen, is het van het grootste belang de mechanismen betrokken bij de antigenische variatie van de parasiet te ontsluiten. Ons onderzoek heeft bijgedragen tot de ontdekking van de genetische processen die verantwoordelijk zijn voor deze antigenische variatie. Van de ongeveer 1000 genen in het trypanosoomgenoom die coderen voor het VSG, wordt op elk ogenblik slechts één enkel gen overgeschreven. Deze transcriptie heeft altijd plaats in de "expressie-sites" die zich bevinden op de uiteinden van de chromosomen (de telomeren). Alhoewel meerdere telomeren tegelijk zouden kunnen dienen als expressie-site, worden ze slechts één voor één geactiveerd. De antigenische variatie wordt bekomen door het herschikken van een overgeschreven VSG-gen of door transcriptie in een nieuwe expressie-site. Meer in het bijzonder zijn trypanosomen in staat voortdurend nieuwe VSG-genen te assembleren door het herschikken van stukken van andere reeds bestaande genen. De analyse van deze verschillende processen leidt tot de conclusie dat de variatiemogelijkheden van het VSG onbeperkt zijn. De onderzoek heeft verder ook een schat aan informatie opgeleverd betreffende de processen die betrokken zijn bij de recombinatie, het kopiëren en de transcriptie van het DNA aan het uiteinde van het chromosoom (telomerisch DNA).

Mechanismen betrokken bij celdifferentiatie

Gedurende zijn ontwikkelingscyclus in de vlieg en vervolgens in het bloed van zoogdieren, ondergaat de trypanosoom belangrijke veranderingen (celdifferentiatie) die hem toelaten zich aan te passen aan de zeer verschillende voorwaarden van elke omgeving. Dit werk heeft aan het licht gebracht dat het genoom van de trypanosoom een zeer originele organisatie vertoont, die in geen enkel opzicht gelijkt op die van het genoom van eukaryoten (organismen waarvan de cellen een celkern bezitten). Het genoom van de trypanosoom is namelijk opgebouwd uit polygenische transcriptie-eenheden die elk bestaan uit een batterij van verschillende genen die tesamen worden overgeschreven. Tijdens de verschillende differentiatiestadia van de parasiet, wordt het relatief uitdrukingsniveau van elk gen gecontroleerd bij het overschrijven van het initiële polygenische RNA naar mRNA. Deze observaties hebben ook een meer algemeen belang daar zij toelaten om de wijze waarop de genetische informatie wordt uitgedrukt in verschillende celtypes beter te begrijpen.

Niet-variabele oppervlakteproteïnen en perspectieven voor vaccinatie

De analyse van de functie van de verschillende genen die zich bevinden in de polygenische transcriptie-eenheid van het VSG-gen heeft geleid tot de identificatie van meerdere niet-variabele oppervlakteproteïnen die een essentiële rol spelen in de groei van de trypanosoom. Voorbeelden hiervan zijn de adenylaatcyclasen die de structuur vertonen van een receptoreiwit, en een nieuwe receptor voor transferrine. Dit is een eiwit dat zorgt voor de toevoer

van ijzer, wat onontbeerlijk is voor het leven van de parasiet. Deze oppervlaktereceptoren bevinden zich samen met andere membraanproteïnen in een speciale "plooi" van de parasietmembraan (de zogenaamde "flagellar pocket"). Onze laatste resultaten wijzen erop dat bepaalde eiwitten die zich in de "flagellar pocket" bevinden, een interessant immunologisch doelwit zouden kunnen vormen bij de ontwikkeling van een vaccin tegen trypanosomiasen.

* * *

Verslag van de Jury (13 april 1996)

Gelet op het impact dat de ontrafeling van de mechanismen van de antigenische variatie van de trypanosomen gehad heeft op het begrijpen van de strategieën door dewelke de micro-organismen ontsnappen aan de immunitaire afweer van de gastheer evenals het belang van deze ontdekkingen op de gezondheid in de ontwikkelingslanden;

gelet op de vooruitgang die geboekt werd in de karakterisering van polycistronische transcriptie-eenheden en de regulatie van de gene uitdrukking op post-transcriptioneel vlak bij eukaryotische cellen evenals het belang van deze ontdekkingen voor het begrijpen van de mechanismen van celdifferentiatie;

stelt de Jury voor dat de Raad van Bestuur van de Francqui Stichting de Francqui Prijs 1996 aan Professor Etienne Pays van de Université Libre de Bruxelles zou toekennen.

De internationaal jury waartoe behoren :

Professor Howard RASMUSSEN

Professor and Director Institute for Molecular Medicine and Genetics
Medical College of Georgia
Augusta, Georgia - USA

Voorzitter

en verder

Professor Lorne BABIUK

Director of the Veterinary Infectious Disease Organization
University of Saskatchewan
Saskatoon, Saskatchewan - Canada

Professor Allan BALMAIN

Professor of Molecular Oncology
University of Glasgow
UK

Professor Brian F.C. CLARK

Professor at the Aarhus University
Department of Biostructural Chemistry
Aarhus - Denemarken

Professor Norbert E. FUSENIG

Professor at the Deutsches Krebsforschungszentrum
Heidelberg - Duitsland

Professor Félix M. GONI

Professor at the University of Basque Country
Department of Biochemistry
Bilbao - Spanje

Professor P. Helena MAKELA

Research Professor Departement of Vaccines
National Public Health Institute
Helsinki - Finland

Professor Peter PROPPING

Professor and Director of the Institut für Human genetik
Rheinische Friedrich-Wilhems-Universität
Bonn - Duitsland

Professor R. VAN DE WATER

Professor of Otolaryngology & Neuroscience
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York - USA

Professor H. VOORHEIS

Professor at the University of Dublin
Senior Lecturer in Biochemistry
Trinity College
Dublin - Ierland

Professor C. WEIR

Professor at the Joslin Diabetes Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts - USA

* * *

*Toespraak van Baron Jacques Groothaert,
Voorzitter van de Francqui-Stichting*

Sire,

Eens te meer valt mij de eer te beurt Uwe Majesteit de gevoelens van eerbiedige dankbaarheid aan te bieden die de leden van de Raad van Bestuur van het Francqui-Fonds de Koning toedragen.

Dankbaarheid voor de levendige belangstelling die Hij aan de dag legt voor het wetenschappelijk onderzoeken en voor alwie zich voor de vooruitgang van de wetenschappen inspant : ook en niet minst voor Zijne aanmoedigende aanwezigheid op deze jaarlijkse plechtigheid.

Wij gaan beslissende jaren tegemoet. Dit zijn voor ons allen tijden van grote verwachtingen, maar ook van bekomernis en onzekerheid.

In een wereld die door globalisering en interdependentie wordt gekenmerkt, ziet Europa zich geplaatst voor de uitdagingen van de technologie en de concurrentie - en telkens zijn dit uitdagingen op het gebied van de dimensie en de middelen : deze die de technologische moderniteit vereist.

Europa bezit in overvloed de grondstof van de toekomst : creatieve

intelligentie. Zij blijft echter in gebreke wanneer het er op aan komt deze te valoriseren - en dit wegens de versnippering van de inspanningen en de vermogens. Voor de Europese Unie is hier een prioritaire taak aanwezig, en wij verwachten dat hiervan werk wordt gemaakt.

Herhaaldelijk hebben mijn voorgangers en ik, bij deze jaarlijkse plechtigheid, aan onze bezorgheid uiting gegeven in verband met de angstwekkende toestand van het wetenschappelijk onderzoek in ons land. Het is wel overbodig te wijzen op het niet ondenkbaar gevaar dat voor het ontbreken van de nodige financiële middelen en van een hierbij gepaard gaande voluntaristische politiek, België zich meer en meer zal zien geplaasts in de categorie van wetenschappelijk onderontwikkelde landen.

Nous avons pour devoir de répéter ce cri d'alarme, de mettre en garde les responsables, de plaider pour moins de dispersion des compétences, pour plus de concertation et de cohérence dans un domaine aussi vital que celui de la recherche scientifique, de l'enseignement et de la formation.

Nous devons tout mettre en oeuvre pour éviter et contrecarrer la "fuite des cerveaux" en un moment crucial de l'évolution de nos sociétés où plus que jamais, la matière première la plus importante est la matière grise.

Récemment encore, les voix les plus qualifiées se sont fait entendre pour plaider cette cause essentielle. Qu'il me soit permis de citer à cet égard ce qu'en disait un de nos Lauréats du Prix Noble, le Professeur Christian de Duve : "Il importe de dénoncer l'attitude parfois prise par de petits pays comme la Belgique qui trouvent que nous devrions laisser la recherche fondamentale aux autres et attendre simplement que les découvertes se fassent ailleurs. Ce n'est pas seulement un calcul sordide; c'est une politique à courte vue, suicidaire à long terme. La recherche fondamentale est effectuées dans les universités en association directe avec l'enseignement et la formation. Un pays qui ne soutient pas une recherche fondamentale de qualité dans ses universités bientôt ne produira plus de chercheurs, les ingénieurs et autres experts de haut niveau qu'exige la société moderne. Il est condamné à la stagnation si pas au sous-développement. De plus, l'expérience à montré tant et plus que les nouvelles industries sont généralement créées près des institutions de recherche où les découvertes qui ont mené aux nouvelles technologies ont été faites. L'histoire de la biotechnologie moderne l'illustre de manière éclatante".

Il n'est est que plus remarquable et encourageant de constater combien, dans des conditions précaires, savants, chercheurs, professeurs de nos institutions universitaires poursuivent une activité dont la très haute qualité est soulignée par leurs collègues étrangers qui en prennent connaissance. J'en veux pour témoignage la déclaration du Jury du Prix Francqui 1996, qui c'est dit "extrêmement impressionné par le haut niveau international des travaux scientifiques de chacun des candidats et y voit le reflet du niveau remarquable de la recherche dans les sciences biologiques et médicales de Belgique.

Le Jury, reconnaissant ses mérites tout particuliers, a proposé à notre Conseil d'Administration l'octroi du Prix Francqui 1996 au Professeur Etienne Pays, Directeur depuis 1992 des laboratoires de Parasitologie Moléculaire de l'Université Libre de Bruxelles, titulaire de nombreuses et prestigieuses

distinctions scientifiques, membre d'importantes sociétés scientifiques à l'étranger, invité par sa haute compétence à de nombreuses réunions scientifiques de premier ordre.

Qu'il plaise au Roi de consacrer la désignation du Professeur Etienne Pays comme Lauréat du Prix Francqui 1996 en lui remettant le diplôme de notre institution.

* * *

Toespraak van Professor Etienne Pays

Sire,

Het is met een grote ontroering gemengd met een gevoel van eer en van diepe dankbaarheid dat ik dit diploma van de Francqui-Prijs ontvant van uit de handen van Zijne Majesteit. Ik heb nooit gehoopt dat mijn passie voor navorsing zou uitmonden in dergelijke plechtige erkenning. Op deze dag wil ik de woordvoerder zijn van al degenen - en ze zijn talrijk - die bezield zijn door de steeds overzagdigde drang om de grenzen van het gekende terug te dringen en voor wie de materiële moeilijkheden het enthousiasme niet aantast. Ik wens te zeggen hoezeer de belangstelling van Zijne Majesteit een geweldige aanmoediging inhoudt. In een wereld die voortdurend onderworpen wordt aan de dwang van economische noden ligt in deze duidelijk uitgesproken wil om zuivere en onbaatzuchtige navorsing te steunen en bron van aanmoediging en optimisme.

Sire, Mijnheer de Voorzitter, Dames en Heren,

Het kan paradoxaal lijken dat bij het benaderen van de leeftijd van vijftig jaar en op een ogenblik dat mijn professionele loopbaan dergelijke vorm krijgt, mijn gedachten spontaan gaan naar de gidsen van mijn kinderjaren. Ik zie mijn ouders, vandaag zo gelukkig, die zich opgeofferd hebben om ons : mijn broer, mijn zusters en ikzelf, het beste van zichzelf te geven. Ik zie de onderwijzer van de lagere school, Mijnheer Versonne, die mij de zin voor het werk ingebracht heeft, de wil om te overwinnen en het hartstochtelijk streven naar kennis. Het is aan hen dat ik mijn vragen te danken heb over het waarom en het hoe van het leven. Het is omwille van hen dat ik mij dagelijks onderdompel in het geluk dat de drang naar kennis meebrengt. Veel later heeft de toeval mijn levensweg doen kruisen met die van Professor Maurice Steinert in het laboratorium van wijlen Professor Jean Brachet op de Université Libre de Bruxelles. Pas terug uit Afrika bestudeerde Professor Steinert een parasiet die verantwoordelijk was voor een verselijk plaag van dit continent, te weten : de Afrikaanse Trypanosoom. De ontmoeting met Maurice Steinert was het geluismoment van mijn leven. Hoe zal ik ooit kunnen weergeven hoeveel ik verschuldigd ben aan diegene die mij inwijdde in de mysteries van de Trypanosoom en mij zo doeltreffend begeleidde gedurende meer dan 10 jaar in dit ongelooflijk wetenschappelijk avontuur, steeds onafgewerkt maar hoe rijk aan verrassingen. Het is met ontroering dat ik terugdenk aan deze eerste werkjaren, tijdens dewelke ons laboratorium in totale symbiose leefde met de internationaal vermaarde groepen van het Instituut voor Tropische

Geneeskunde in Antwerpen, meer in het bijzonder de laboratoria van de Professoren Nestor Van Meirvenne en Dominique Le Ray. Het is duidelijk dat het slechts met de medeplichtigheid was van deze tegenspelers, dat ontdekkingen mogelijk werden. Ook ben ik dank verschuldigd aan al mijn medewerkers jong en minder jong, die ondanks werkomstandigheden die soms moeilijk waren, hun enthousiaste medewerking hebben verleend aan de voortdurende vooruitgang van onze opzoeking, tot heden. Het tijdsbestek verhindert mij om individuele namen te vermelden : ze zijn zo talrijk. Nochtans houd ik eraan om in het openbaar een dankbare hulde te brengen aan het begrip en de kostbare hulp van mijn echtgenote Annette, die in de loop van de jaren de werkelijke pijler geworden is van onze onderzoeksgroep. Het is mij ook aangenaam om te mogen onderlijnen hoezeer de tussenkomst van Gilbert Vassart voor mij nuttig was, op het belangrijkste keerpunt van mijn loopbaan, wanneer ik mij ben gaan richten naar genetische manipulatie ("genetic engineering"). Evenmin vergeet ik de gezagsdragers van de Université Libre de Bruxelles, meer in het bijzonder de hh. Dejean en Berliner, die mij zeer daadwerkelijk geholpen hebben tijdens enkele moeilijke perioden die ik heb doorleefd. Het is duidelijk aan al deze medewerkers en vrienden dat de verdiensten toekomst van de onderscheiding die mij vandaag vereert.

Het wetenschappelijk avontuur dat ik juist kom op te roepen begon met een onderzoek, waarbij werd gepoogd te begrijpen hoe de Afrikaanse Trypanosomen ontsnappen aan de waakzaamheid van het immunitair systeem van hun gastheer; Sinds David Bruce, juist honderd jaar geleden, weten we dat deze parasieten aanleiding geven tot chronische, soms dodelijke infecties bij talrijke zoogdieren, waarvan de mens. Naast de Slaapziekte die nu nog elk jaar tientallen duizenden personen doodt, veroorzaakt de Trypanosoom bij runderen een dodelijke ziekte die men Nagana noemt. Deze ziekte maakt runderteelt onmogelijk over meer dan één derde van de Afrikaans continent. Het is niet moeilijk om zich het beland voor te stellen van de schade welke deze parasiet toebrengt wegens de belemmering van vlees- en melkproductie alsook van ander afgeleiden van runderteelt. Dit leidt tot overweldigde problemen van volksgezondheid als gevolg van wanvoeding, in zeer uitgebreide streken. Een belangrijke kenmerk van deze Trypanosoom, die ontdekt werd in de jaren zeventig, liet toe om zich voor te stellen hoe dit primitief ééncellig organisme ertoe kwam om op dergelijke daadwerkelijke wijze de bijzonder gesophistikeerde verdedigingsmechanisme van de gastheer te verschalken. De Trypanosoom is inderdaad bedekt met een dichte omhulsel dat bestaat uit één, 10 miljoen moleculen van éénzelfde proteïne, die VSG genoemd wordt, voor "Variant Surface Glycoprotein" of nog "veranderlijke oppervlakte glucoproteïne". Deze proteïne, werkelijke valstrik voor het immunologisch systeem, roept een snel en daadwerkelijk antwoord op van de gastheer, dat leidt tot de vernietiging van de meerderheid der parasieten die aanwezig zijn in de bloedstroom. Nochtans is de Trypanosoom in staat om regelmatig de antigenische samenstelling van dit VSG te wijzigen, wat het voor enkele individuen permanent mogelijk maakt om, omhuld in een nieuwe antigenische mantel, te ontsnappen aan de herkenning voor de antistoffen welke gericht zijn naar het voorgaande VSG. Deze kunnen dan de infectie terug aan gang zetten. Het op die wijze, met een voortdurende wijziging van de antigenische specificiteit van het VSG dat deze parasiet voorsprong neemt op de beantwoording van de gastheer, terwijl het gebruik maakt van dit antwoord om

zijn eigen groei te beperken en aldus de noodzakelijke voorwaarden schept voor het ontstaan van infecties van lange duur. Wij hebben het aangevat om de genetische mechanismen uit te pluizen die betrokken zijn bij dit fenomeen. Zo vielen wij van de ene onvoorziene ontdekking tot de volgende onvoorziene ontdekking. Zonder in details te willen treden wens ik toch te vermelden dat op elk moment slechts één gen voor het VSG uitgedrukt wordt binnen een repertorium van duizend verschillende genen. Dit gen is geplaatst op één van de talrijke uitdrukkingsplaatsen waarover de parasiet beschikt en de die eigenaardig genoeg allen gelokaliseerd zijn op de uiteinde van de chromosomen. Op die plaats is het gen het preferentieel doelwit van recombinaties van het DNA, wat leidt tot talrijke wijzigingen in de sequenties van de aminozuren van het antigeen, wat de bron is van deze antigenische variatie. Daarbij is de Trypanosoom in staat, door de alternatieve activatie van verschillende uitdrukkingsplaatsen, om zijn VSG te wijzigen zonder beroep te moeten doen op recombinatie van het DNA. De natuur en het opeenvolgend gebruiken van deze verschillende mechanismen leggen grotendeels uit hoe de Trypanosoom ontsnapt aan de antistoffen. Deze ontdekkingen hebben het voor ons mogelijk gemaakt om te veronderstellen dat het wijzigingspotentieel van de parasiet op zijn minst gelijk is met het potentieel van de gastheer om antistoffen te maken. Deze vaststelling brengt natuurlijk een domper van wanhoop op de mogelijkheid om deze parasiet te bestrijden.

Het is dan in het midden van de jaren 80 dat wij ons zijn gaan richten naar andere opzoekingen die *a priori* nog méér academisch waren. Wij zullen snel zien hoe deze navorsingen, die niet gericht waren op praktische toepassingen, ook op die gebied uiteindelijk zeer belangrijk zijn gebleken. Wat we ondernomen hebben te begrijpen is, omwille van welke genetische mechanismen de Trypanosoom zich differentieert tijdens zijn cyclische ontwikkeling, wanneer hij onvergaat van het zoogdier naar de tseetseevlieg en omgekeerd. Men moet weten dat op dit ogenblik nagenoeg niets geweten is over de mechanismen waardoor parasieten zich omvormen om zich aan te passen aan opeenvolgende gastheren, zoals in het bijzonder gebeurt bij deze ééncellige parasieten. Hierom betekent de levenscyclus van de Trypanosoom een vrij ideaal studiemodel voor de moleculaire bioloog. Wij hebben snel mogen vaststellen dat bij dit eukaryotisch organisme - dit wil zeggen een organisme waarvan de celkern van hetzelfde type als het onze - de organisatie en de expressie van genen een zeer belangrijke originaliteit vertoont. Inderdaad, in plaats van individueel gecontroleerd te zijn, zijn de genen van de Trypanosomen ondergebracht in lange multigenische batterijen, die elk afhangen van één promotor van hun overschrijving. Als gevolg daarvan doet, bij de Trypanosoom, de regulatie van de genetische expressie waarvan de cellulaire differentiatie afhangt die de adaptatie van de parasiet mogelijk maakt, beroep op mechanismen die zeer verschillend zijn van die der andere eukaryoten. Ik wens hier te benadrukken dat de analyse van sommige van deze mechanismen zeer nuttig is gebleken om de werkingsmechanismen van onze eigen cellen te begrijpen. Dit illustreert nogmaals langs welke kronkelige wegen de wetenschap aangroeit. Nadat wij aldus vastgesteld hadden dat het gen van het VSG geassocieerd was met verschillende andere genen in eenzelfde transcriptie-eenheid, zijn wij ons zeer logisch gaan interesseren aan de functie van die laatste genen. Het is op die wijze dat, op totaal onverwachte wijze, de paden van het noodlot ons terug op het spoor gezet hebben van nieuwe

bestrijdingsstrategieën, gericht tegen deze parasiet. Inderdaad hebben wij ontdekt dat sommige van de genen die geassocieerd zijn aan het gen van VSG verantwoordelijk zijn voor de synthese van oppervlakte-receptoren. Dit zijn moleculen die weinig talrijk zijn maar niet veranderbaar en die van cruciaal belang zijn voor de groei van de Trypanosoom. Naast het intrinsiek belang van hun karakterisatie heeft de studie van deze receptoren en van hun lokalisatie op de cel, het voor ons mogelijk gemaakt om nieuwe mogelijkheden voor vaccinatie in het vooruitzicht te stellen. Op dit gebied werden zelfs recent zeer aanmoedigende resultaten bekomen.

Sire,

Zoals dit kort overzicht van onze navorsingen het zal duidelijk gemaakt hebben, is niets belangrijker om vooruit te gaan dan enthousiasme, de wil om te ondernemen, en de openheid van geest. Ik heb het buitengewoon geluk gehad om meesters en medewerkers te mogen ontmoeten die bezielde waren door deze kostbare gaven. Moge België, ondanks economische moeilijkheden een ruimte blijven vertegenwoordigen waar vrijheid leidt tot openbloei van deze eigenschappen die essentiële voorwaarden zijn voor een betere toekomst.

* * *