

Analyse protéomique des tumeurs de Wilms de haut risque

La tumeur de Wilms (ou néphroblastome) est la principale tumeur du rein chez l'enfant. Elle se développe à partir du rein en cours de formation et atteint 1 enfant sur 100.000, soit une centaine par an en France. Le taux de guérison est élevé mais dans un peu moins de 10% des cas, cette tumeur entraîne le décès du patient essentiellement à cause de la présence de métastases. 10% des patients, cela semble peu mais c'est encore trop pour de très jeunes enfants. Enfin, les traitements à base de chimiothérapie et de radiothérapie sont lourds pour les patients et peuvent être handicapants à l'âge adulte.

Le but du projet est de caractériser de nouvelles cibles thérapeutiques pour mieux traiter les tumeurs de Wilms de haut risque, c'est-à-dire les tumeurs à fort risque d'entraîner le décès de l'enfant. Pour cela nous avons commencé à identifier les protéines uniquement présentes ou absentes dans les tumeurs de haut risque par rapport aux tumeurs de risque moins élevé. Ces protéines seront par la suite étudiées et ciblées par des médicaments pour bloquer le développement des tumeurs.

Les premiers résultats de notre analyse protéomique montrent une baisse de l'expression des protéines appelées « collagènes » dans les tumeurs de haut risque. Cette diminution suggère que les collagènes freinent la croissance des cellules tumorales et empêchent la formation de ces tumeurs. D'un autre côté, une protéine membranaire appelée DDR1 soutient l'action antitumorale des collagènes. Nous avons émis l'hypothèse que l'expression de DDR1 était diminuée dans la tumeur de Wilms et que le rétablissement de son expression pourrait inhiber le développement tumoral. Afin de vérifier cette hypothèse, l'expression de DDR1 a été augmentée ou complètement inhibée dans les cellules de tumeur de Wilms. Nos résultats montrent que DDR1 inhibe très fortement le développement des tumeurs après 6 jours de croissance, ce qui suggère que DDR1 peut inhiber le développement des tumeurs de haut risque (Figure 1).

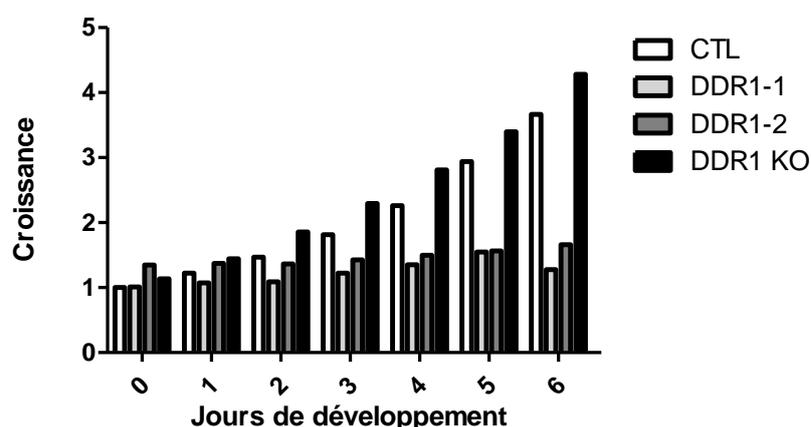


Figure 1 : Test de développement des tumeurs au laboratoire : les cellules de tumeur de Wilms ont été modifiées pour exprimer le récepteur DDR1 (2 populations différentes, DDR1-1 et DDR1-2) ou pour ne plus exprimer DDR1 (DDR1 KO). CTL : cellules contrôles.

La mobilité des cellules est également fortement diminuée voire totalement abolie, ce qui laisse supposer que DDR1 peut inhiber l'établissement de métastases à partir de ces tumeurs de haut risque (Figure 2).

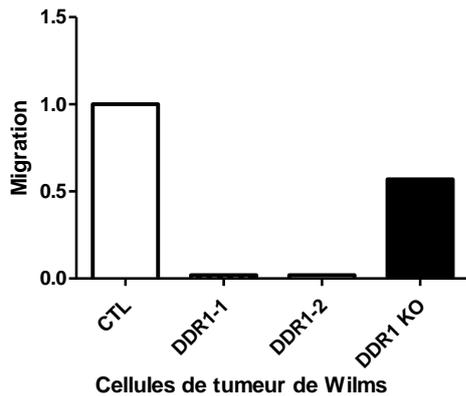


Figure 2 : Test de mobilité (migration) des cellules au laboratoire : les cellules de tumeur de Wilms ont été modifiées pour exprimer le récepteur DDR1 (2 populations différentes, DDR1-1 et DDR1-2) ou pour ne plus exprimer DDR1 (DDR1 KO). CTL : cellules contrôles.

Pour étudier ce phénomène dans un contexte plus proche de celui observé chez les patients souffrant d'une tumeur de Wilms, des analyses vont être menées chez la souris dans laquelle nous pourrions étudier l'effet de DDR1 sur le développement des tumeurs rénales. Afin de confirmer nos résultats, ces expériences seront refaites avec une à deux autres lignées cellulaires.

Grâce à cette étude nous espérons identifier des marqueurs spécifiques des tumeurs de Wilms à haut risque, ce qui aidera les médecins à mieux diagnostiquer la tumeur. Nous espérons également identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouveaux médicaments qui pourront être utilisés à l'hôpital pour traiter plus efficacement les enfants, tout en limitant les effets secondaires de la chimiothérapie ou de la radiothérapie et le nombre de rechute.

L'aide de Eva pour la Vie a permis les publications et les présentations suivantes :

-Majo, S and **P. Auguste** (2021). The Yin and Yang of Discoidin Domain Receptors (DDR1): Implications in Tumor Growth and Metastasis Development. **Cancers** 13, Issue 7, Article Number: 1725. DOI: 10.3390/cancers13071725.

-S. Majo (2021). Implication des collagènes et de leur récepteur à domaine discoïdine DDR1 dans le développement des cancers du rein adultes et pédiatriques. Thèse de l'Université de Bordeaux, supervisée par le Dr **P. Auguste**, 13 décembre 2021.

-S. Majo, A. Lacour, L. Challeat, E. Epinette, A. Rullier, V. Prouzt-Mauleon, A. Notz-Carrere, S. Ducassou, AA. Raymond, S. Di-Tommaso, A. L'Hermine-Coulomb and **P. Auguste** (2021). Role of collagens and their receptors in the development of Wilms tumors. 17ème journées du Cancéropôle Grand Sud-Ouest (17 au 19 Novembre 2021 - Carcassonne).