



## PROJET WIVRE

### Ciblage pharmacologique de la protéine WT1 (Wilm's tumor suppressor 1) pour induire **in vivo** une **régression tumorale**

#### Le contexte :

L'objectif scientifique principal de notre équipe est de **trouver des nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de nombreux types de cancer**. Notre découverte démontrant que le Wilm's tumor suppressor 1 est un facteur majeur pour la progression tumorale a été honorée par le **Grand Prix de Cancérologie de l'Académie des Sciences** en 2015. Décrit initialement comme gène suppresseur de tumeur en raison de son inactivation par mutation dans la tumeur de Wilms, le rôle pro-tumoral de WT1 a été récemment redéfini en raison de sa sur-expression dans les cellules tumorales de nombreux types de cancers chez l'homme. L'angiogenèse, la dissémination métastatique, l'échappement des cellules tumorales au contrôle immunitaire sont les mécanismes généraux principaux de la progression tumorale, médiés par les cellules cancéreuses mais aussi par les éléments du stroma : cellules endothéliales, cellules progénitrices hématopoïétiques et cellules myéloïdes immunosuppressives. Nous avons démontré que WT1 est fréquemment surexprimé dans ces différents types cellulaires. En étudiant différents types tumoraux, nous avons confirmé ensuite que l'inactivation conditionnelle du gène de WT1 spécifique dans ces différents types cellulaires induit une régression de l'angiogénèse tumorale et une activation de la réponse immunitaire. Ces effets se traduisent par **une régression tumorale, une diminution des métastases et une augmentation du taux de survie**. Cette protéine peut donc être considérée comme une cible potentielle intéressante pour de futurs essais thérapeutiques compte tenu de son impact sur les trois mécanismes indépendants d'action pro-tumorale : activation de la prolifération cellulaire tumorale, stimulation de l'angiogénèse et inhibition de la réponse immunitaire anti tumorale. Le rôle complémentaire de la surexpression de WT1 au niveau du stroma, indépendamment de celui observé au niveau de la cellule tumorale, ouvre de nouvelles perspectives en termes de mode d'action et d'indications thérapeutiques. Les premiers essais cliniques thérapeutiques par vaccination anti WT1 (vaccin anti peptides ou cellules dendritiques pulsées) confirment ces données avec des résultats encourageants, mais des limites : le délai post vaccinal nécessaire à l'efficacité du traitement et l'existence de patients non répondeurs.

#### Résumé :

**Définir une nouvelle stratégie thérapeutique contre le cancer grâce aux molécules identifiées par le ciblage pharmacologique de WT1. Ainsi, on peut envisager des modes d'actions thérapeutiques rapides avec peu d'effets secondaires.**



Kay et Nicole WAGNER

#### Contact Porteur Projet

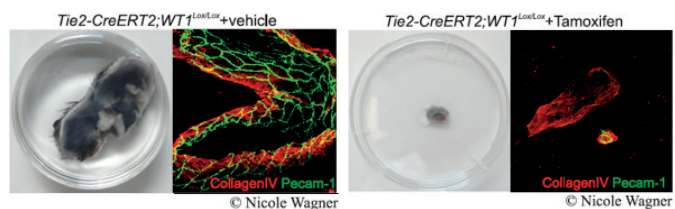
Dr Nicole WAGNER  
Dr Kay WAGNER  
INSERM  
[nwagner@unice.fr](mailto:nwagner@unice.fr)

#### Le projet :

Le but de notre projet consiste en l'identification d'inhibiteurs pharmacologiques potentiels de WT1. Afin d'identifier des inhibiteurs pharmacologiques potentiels de WT1, nous allons générer une lignée cellulaire humaine contenant une insertion de la fusion WT1-GFP comme système rapporteur en utilisant la technologie CRISPR/Cas9. En collaboration avec le IME Screeningport, nous allons tester une bibliothèque de 25 000 molécules pour leur capacité à inhiber WT1. Après identification de molécules candidates potentielles et leur validation par des analyses *in vitro*, nous caractériserons l'impact de ces composés sur la croissance tumorale chez la souris *in vivo*. Ces études vont permettre de **définir une nouvelle stratégie thérapeutique** grâce aux molécules identifiées par le ciblage pharmacologique de WT1. L'absence d'expression de WT1 dans les tissus sains chez l'adulte laisse envisager des modes d'actions thérapeutiques avec peu d'effets secondaires. À la différence des traitements par immunothérapie, une inhibition pharmacologique de WT1 doit se traduire par une action plus rapide, avec une baisse des taux de patients non répondeurs.

#### Résultats prometteurs :

Nous avons démontré que l'inactivation conditionnelle du gène de WT1 spécifique dans les éléments du stroma tumorale WT1 inhibe la croissance tumorale et l'angiogénèse et induit une régression tumorale, une diminution des métastases et une augmentation du taux de survie.



Figures : Images de tumeurs dans les animaux dont le gène WT a été non-validé (gauche) ou invalidé (droite). Les double-marquages confirment la régression des vaisseaux tumoraux.

#### Contact Fondation UNICE

[contact@fondation-unice.org](mailto:contact@fondation-unice.org)

#### SOUTENIR le Projet WIVRE

<http://fondation-unice.org/projet-wivre/don>

#### Une campagne de dons pour financer :

Le coût du test sur une bibliothèque de 25000 molécules afin d'évaluer leur capacité à inhiber WT1 et de caractériser l'impact de molécules candidates potentielles sur la croissance tumorale *in vivo*.