

Résumé des projets

Tumeurs Desmoplastiques à Petites Cellules Rondes

Contexte

Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes sont des tumeurs rares mais agressives touchant principalement les jeunes adultes. Le traitement actuel de ces tumeurs repose sur la chimiothérapie (associant plusieurs médicaments), la radiothérapie, et la chirurgie. Les rechutes sont malheureusement quasi-systématiques lorsque la chirurgie n'a pu enlever la totalité de la tumeur, et peu de progrès thérapeutiques ont pu être accomplis ces dernières années pour ces deux maladies.

L'événement à l'origine de ces sarcomes est par contre bien connu et a été largement étudié : il s'agit de la mise bout-à-bout anormale de deux chromosomes, qui aboutit à la formation d'une protéine anormale : EWS-WT1. Le développement de la maladie est entièrement dépendant de cette protéine anormale : lorsque l'on empêche les cellules cancéreuses de produire la protéine, par des manipulations génétiques, celles-ci meurent ou arrêtent de proliférer.

Objectif

Notre projet a ainsi pour objectif d'identifier de nouvelles approches thérapeutiques pour les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes.

Résultats et travaux en cours

Au cours de la dernière année de travail au laboratoire, nous avons

1. **Résultat 1** : Identifié **deux médicaments** (A et B) qui pourraient potentiellement être efficaces dans les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes : ces médicaments tuent les cellules cultivées au laboratoire, et leur effet semble dépendant de la présence de la protéine EWS-WT1 (donc spécifique des cellules tumorales).
2. **Résultat 2** : Créé un **nouveau « modèle » de tumeur desmoplastique** à petites cellules rondes qui pourra être utilisé pour de futures recherches chez la souris ; en bref, nous avons utilisé des biopsies fraîches (petits morceaux de tumeur) prélevées chez des patients que nous avons implantées chez la souris ; au bout de 6 mois, certains d'entre eux ont donné lieu à une tumeur desmoplastique similaire à celle du patient, mais poussant chez la souris. Celle-ci pourra être utilisée pour tester des médicaments ([Figure 1](#)).
3. **Résultat 3** : Effectué une **caractérisation moléculaire « sur cellule unique »** de tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes de deux patients différents ; en effet, les technologies permettent maintenant de regarder chaque cellule tumorale individuellement, et de voir ainsi, par analogie avec une mosaïque, le détail de chaque petite pièce plutôt qu'uniquement l'œuvre globale. Nous espérons que ceci permettra de mieux comprendre la variabilité qui existe dans ces tumeurs et ainsi de mieux adapter le traitement à toutes les cellules qui la composent pour limiter la résistance aux traitements qui apparaît lorsqu'on la regarde uniquement de façon globale ([Figure 2](#)).

Prochaines étapes

Prochaine étape 1 ([Figure 1](#)) :

Nous souhaitons tester dans notre nouveau modèle développé chez la souris (Résultat 2) les médicaments que nous avons identifiés comme étant potentiellement efficaces chez les cellules. Pour cela, nous ferons 4 groupes de 10 souris que nous traiterons soit avec le médicament A, médicament B, combinaison de A+B, ou placebo (groupe témoin). La combinaison A+B étant en cours de développement chez l'homme, nous avons privilégié son choix afin de pouvoir rapidement l'évaluer en clinique si elle est efficace.

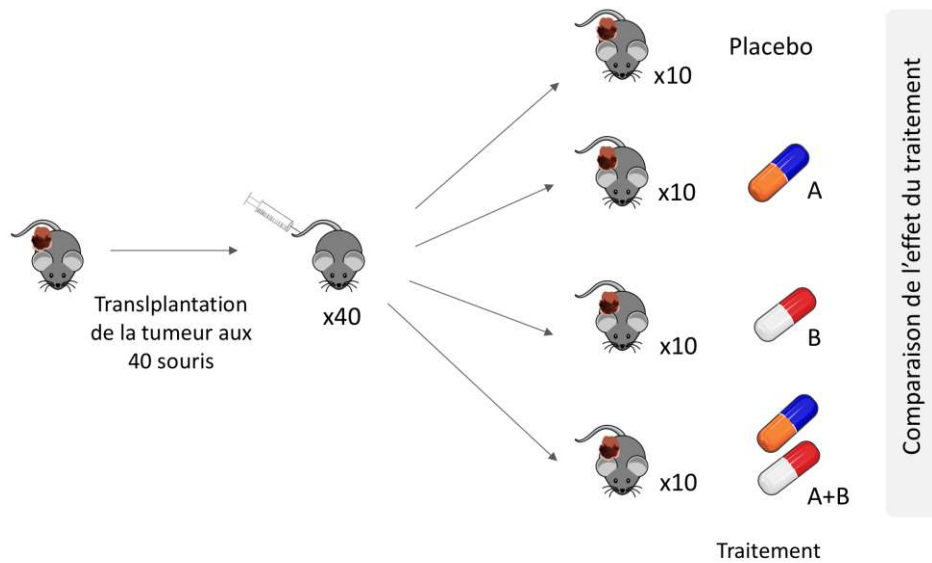


Figure 1 : Expériences prévues chez la souris

Après transplantation de la tumeur chez 40 souris, celles-ci seront tirées au sort pour recevoir le placebo, le traitement A, le traitement B ou la combinaison de A+B. L'effet du traitement sera comparé en mesurant la taille des tumeurs deux fois par semaine.

Prochaine étape 2 (Figure 2) :

Nous souhaitons continuer à caractériser plus d'échantillons de patients à partir de l'étude de cellules uniques, afin d'identifier : (i) si la variabilité au sein de la tumeur varie selon les patients et (ii) quels sont les anomalies retrouvées chez tous les patients et quelles sont les anomalies qui sont spécifiques d'un patient particulier ; ceci nous permettra d'émettre des hypothèses sur quels sont les traitements potentiellement les plus efficaces.

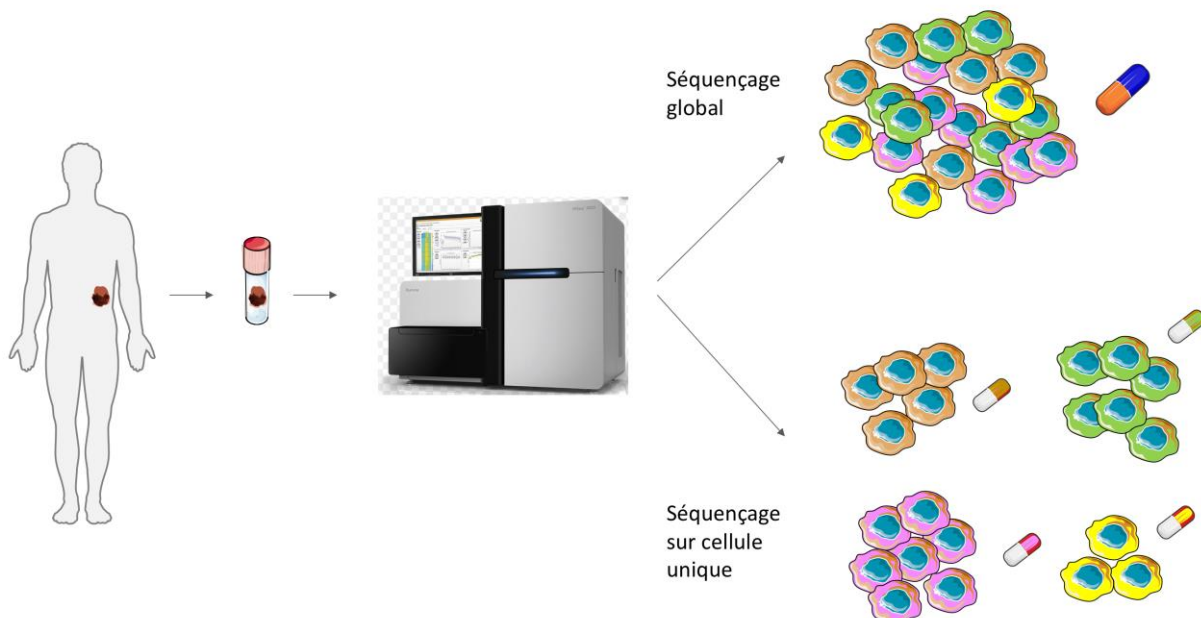


Figure 2 : Caractérisation sur cellules uniques

Après transfert immédiat d'un échantillon de tumeur fraîche au laboratoire, celui-ci est dissocié en une suspension de cellules uniques ; chacune de ces cellules est ensuite caractérisée (bas de la figure), grâce à une toute nouvelle technologie, qui auparavant ne pouvait analyser la tumeur qu'au niveau global (haut de la figure). Si ces technologies sont encore du domaine de la recherche, nous espérons qu'elles nous permettront de mieux comprendre les différentes cellules qui composent la tumeur et de mieux adapter le traitement en fonction (gélules de couleurs).