

RECHERCHES

De la chirurgie cardiaque au développement des tumeurs

Le 13 octobre prochain, le prix Cancérologie de la Fondation Simone et Cino del Duca sera remis à Kay-Dietrich Wagner pour ses découvertes sur l'implication du gène WT1 dans la croissance tumorale. Des travaux également couronnés de succès par la mise au point d'une nouvelle thérapie anti-cancéreuse bientôt à l'essai.



Hypoxie

État d'oxygénation insuffisante de certains tissus ou de l'organisme entier



Facteur de transcription

Protéine nécessaire à l'initiation ou à la régulation de la transcription des gènes en ARN



Infarctus du myocarde

La « crise cardiaque » est caractérisée par la mort de cellules sur une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque.



Angiogenèse

Croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants

La chute du mur de Berlin, en 1989, a changé le destin de Kay-Dietrich Wagner (☛), jeune habitant de Berlin Est. « Après la réunification, à l'âge de 19 ans, j'ai pu enfin m'inscrire à la faculté de médecine, qui m'était jusqu'alors inaccessible, se souvient le chercheur. Avec deux parents professeurs, je n'étais tout simplement pas prioritaire, la République Démocratique Allemande préférant privilégier la classe ouvrière. » Alors qu'il travaillait comme assistant infirmier dans une maternité de Berlin Est, une nouvelle voie s'offre donc à lui : la recherche biomédicale. Elle le conduira en 2003 en France, où il exerce aujourd'hui à l'Institut de biologie Valrose (IBV) de Nice, en tant que directeur de recherche Inserm. Le jeune allemand se découvre très tôt un intérêt pour la chirurgie. Dès la deuxième année de faculté, il passe à la pratique et s'exerce sur le système cardiovasculaire. « La maîtrise des techniques chirurgicales me fascinait, surtout lorsqu'il fallait faire preuve de minutie pour intervenir sur de petites structures anatomiques. J'avais déjà un attrait évident, à la fois pour la microchirurgie et la cardiologie. » Après ses études de médecine, il décide de se consacrer à un doctorat, pour étudier les effets de l'hypoxie (☛) sur la fonction cardiaque. « Plutôt

que de répéter des actes chirurgicaux, j'avais finalement envie de découvrir les mécanismes physiologiques liés au fonctionnement du cœur, en menant des recherches dont pourraient bénéficier davantage de patients. » Il s'intéresse alors à un facteur de transcription (☛) codé par le gène WT1 (Wilm's Tumor Suppressor 1). Initialement identifié comme suppresseur de tumeur, il est soupçonné d'être impliqué dans diverses fonctions physiologiques, nécessaires au développement du cœur, mais aussi des reins ou de la rate. Ce sera le fil conducteur de sa carrière.

« En créant un lien entre nos deux laboratoires, notre relation a contribué à apaiser les tensions, »

Au sein de l'Institut de physiologie de l'Université de la Charité à Berlin, il règne, à la fin des années 1990, une compétition sévère entre son laboratoire, le service de cardiologie et celui de neurophysiologie, qui s'intéresse également au gène WT1. Dans

l'équipe adverse, on cherche à identifier les facteurs de prolifération cellulaire entrant en jeu dans le cas du rétinoblastome, un cancer rare de la rétine qui touche les enfants de moins de 5 ans. Une jeune chercheuse, Nicole Offermann, y consacre alors son doctorat. Elle sera pour Kay-Dietrich Wagner une rencontre déterminante, puisqu'elle partagera ses recherches, ses découvertes majeures et sa vie, en devenant par la suite sa femme. « En créant un lien entre nos deux laboratoires, notre relation a contribué à apaiser les tensions, relate avec amusement le chercheur. Les chefs d'équipes en sont venus à envisager une collaboration pour étudier l'implication de WT1 dans le rétinoblastome. » Une initiative récompensée, puisque, pour la première fois, il est démontré que ce gène a un rôle, non seulement dans l'évolution du cancer, mais aussi dans les connexions neuronales et le développement des yeux. Après leur doctorat respectif et un mariage, le couple commence à travailler ensemble, toujours au sein de l'Institut de physiologie de l'Université de la Charité. Cette fois, ils veulent évaluer les répercussions de WT1 sur l'infarctus du myocarde (☛). « Nous avons révélé une surexpression de WT1 dans les vaisseaux sanguins du muscle cardiaque, qui se maintient pendant plusieurs mois après l'accident

Programme Atip-Avenir : encourager l'indépendance

Désormais inscrit dans un partenariat entre le CNRS et l'Inserm, le programme Atip-Avenir est proposé aux jeunes chercheurs en soutien à un projet de recherche de très haut niveau. Objectif : favoriser l'autonomie et la mobilité des chercheurs, qui peuvent développer leur propre thématique, au sein de leur structure d'accueil. Le programme prend en charge une dotation annuelle de fonctionnement, pour un contrat de trois à cinq ans, ainsi qu'un poste de chercheur en post-doctorat et un salaire pour les non statutaires. Le contrat conduit à la mise en place d'une équipe labellisée.



© FRANÇOIS GUÉNÉT/INSERM

Kay-Dietrich Wagner, et sa femme Nicole, un couple au labo comme à la ville

cardiaque. » Les chercheurs soupçonnent alors un lien entre le gène et l'angiogénèse [♀].

Pour explorer au mieux les mécanismes en jeu, il leur faut cependant mettre au point des modèles de souris transgéniques, une pratique encore balbutiante au début des années 2000. Pour cela, Kay-Dietrich Wagner se rapproche d'Andreas Schedl, un jeune chef d'équipe exerçant au Centre de médecine moléculaire (MDC) de Berlin, dont les compétences en transgénèse [♀] lui valent déjà une certaine notoriété. La collaboration est fructueuse. Aussi, lorsque Andreas Schedl décide de partir pour la France pour intégrer l'IBV à Nice, Kay-Dietrich et Nicole Wagner envisagent de se joindre à lui, attirés par l'expertise du laboratoire français dans la conception de modèles animaux transgéniques. Ils peuvent concrétiser leur projet d'expatriation, en 2003, grâce à deux bourses de recherche. Nicole Wagner (♂) reçoit le soutien de la Fédération allemande pour la recherche (DFG) pour des travaux sur l'interaction entre WT1 et la néphrine [♀] dans le développement des reins, tandis que Kay-Dietrich Wagner obtient un financement de l'Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO) pour ses recherches en transgénèse.

Peu de temps après son arrivée à l'institut niçois, il obtient des résultats notables sur la fonction cardiaque. Ses nouveaux modèles de souris permettent de progresser dans la compréhension des mécanismes activés lors d'une hypoxie. Il peut alors confirmer que l'expression

du gène WT1 est bien nécessaire au redéploiement de la vascularisation coronaire, composée de deux artères du même nom et qui « nourrissent » le muscle cardiaque. Fort de ces résultats, le chercheur bénéficie, en 2007, du programme Atip-Avenir (voir encadré), destiné à soutenir un projet innovant de très haut niveau, ce qui se traduit par une aide financière de 60 000 euros par an, sur trois ans. Il monte alors, avec sa femme, un groupe de recherche exclusivement dédié au gène WT1 et à la tumorigénèse [♀].

Comme ce nouvel environnement offre « plus de liberté et d'indépendance », les chercheurs vont faire une découverte majeure. Avec leurs équipes, ils révèlent que l'hypoxie, survenant au sein d'une tumeur en croissance, induit, elle aussi, une surexpression de WT1 dans les vaisseaux sanguins et donc une néovascularisation favorable au développement de la tumeur. Et ce n'est pas tout : cette surexpression ne se cantonne pas à la tumeur, mais elle est aussi observée dans les cellules myéloïdes immunosuppressives, des globules blancs qui participent à la régulation du système immunitaire. Conséquence : la réponse immunitaire anti-tumorale est inhibée. « Au final, nous avons montré que le blocage de la protéine WT1 chez la souris induit une régression tumorale, non seulement en limitant la néovascularisation, mais aussi en activant la réponse immunitaire », indique Kay-Dietrich Wagner.

L'identification de WT1 comme acteur majeur de la néovascularisation et de la progression tumorale lui vaut aujourd'hui d'être lauréat du prix Cancérologie de la Fondation Simone et Cino del Duca, qui récompense les chercheurs contribuant à une avancée dans la connaissance des mécanismes cellulaires participant à la transformation tumorale. Et l'aventure ne s'arrête pas là : d'ici un an, un premier essai de phase I [♀] devrait être lancé à Nice, au centre de lutte contre le cancer Antoine-Lacassagne, afin d'évaluer l'effet d'une vaccination anti-WT1 sur des patients atteints de cancer. « Il sera mené en collaboration avec une équipe japonaise, qui a déjà confirmé son efficacité et l'absence d'effets secondaires chez l'homme, dans le cas de tumeurs résistantes aux traitements conventionnels. » L'essai s'annonce donc prometteur.

En attendant, Kay-Dietrich Wagner envisage déjà de se lancer dans l'identification de molécules capables d'inhiber WT1, tout en poursuivant ses travaux sur les mécanismes de réparation du cœur, avec l'aide de ses souris transgéniques. Un intérêt pour la fonction cardiaque donc loin de s'estomper, d'autant plus que sa fille encore adolescente a, elle aussi, choisi de s'orienter vers la médecine et de se spécialiser en chirurgie cardiovasculaire. Pour eux, le cœur est donc bel et bien une histoire de famille. ■

Vincent Richeux

♀ Transgénèse

Technique qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant, afin d'étudier leur fonctionnement ou de créer des nouvelles variétés (OGM).

♀ Néphrine

Protéine structurale nécessaire au fonctionnement de la barrière filtrante du rein

♀ Tumorigénèse

Développement d'une tumeur cancéreuse

♀ Essai clinique de phase I

Réalisé sur un nombre restreint de volontaires sains ou malades (entre 20 et 80), avec pour objectif d'observer l'évolution du médicament dans l'organisme et d'évaluer sa toxicité

♣ Kay-Dietrich Wagner, Nicole Wagner : unité 1091 Inserm/CNRS - Université Nice Sophia Antipolis, Institut de biologie Valrose

▣ K.-D. Wagner et al. *Nature Communications*, 16 décembre 2014 ; 5 (5852)