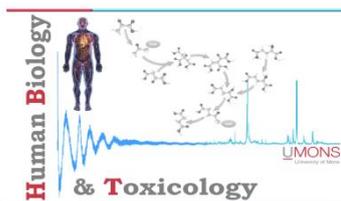


UNIVERSITE DE MONS
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



**Prise en charge du patient atteint d'un
carcinome rénal à cellules claires métastatiques:
le profil métabonomique prédit-il la réponse au
traitement?**

Service de Biologie Humaine et Toxicologie

Promoteur :

Professeur Colet Jean-Marie

Rapporteur interne :

Professeur Declèves Anne-Emilie

Rapporteurs externes :

Professeur Flamand Véronique (ULB)

Professeur Beuselinck Benoît (KUL)

Kahvecioglu Zehra-Cagla

Mémoire présenté en vue de l'obtention légale du grade de

Master en sciences biomédicales

Année académique 2019-2020

Résumé

Une des caractéristiques du cancer est la dérégulation métabolique, qui se manifeste par des adaptations des voies biochimiques permettant la survie et la croissance tumorale. Ces dernières années, un intérêt croissant pour l'approche métabonomique dans la recherche sur le cancer s'est manifesté, particulièrement dans l'identification des biomarqueurs prédictifs et précoces de l'efficacité et de la sécurité liées à de nouvelles thérapies. La métabonomique est la technologie de choix pour étudier les profils métaboliques *in vivo* qui promet de fournir des informations notamment sur la toxicité des médicaments et les processus biologiques.

Dans ce travail, nous avons déterminé dans un premier temps, le profil métabolique sérique et urinaire de patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires à l'aide d'un spectromètre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN-¹H) en comparant les patients m-ccRCC par rapport à des volontaires sains. Les principales modifications métaboliques observées dans le sérum sont une augmentation de la production de lactate, de l'acétate, du rapport glutamine/glutamate, de la choline, de la région du glucose ainsi qu'une variation des acides aminés nécessaires à la prolifération cellulaire. Parallèlement, les niveaux de citrate, d'hippurate et de créatinine sont plus faibles dans les échantillons urinaires des patients atteints de m-ccRCC alors que les taux en acétate et sarcosine sont plus élevés.

Nous avons ensuite calculé un indice métabonomique sérique et urinaire tenant compte des biomarqueurs discriminants la maladie pour suivre l'évolution des biomarqueurs du m-ccRCC durant la thérapie aux anti-VEGFR. Ensuite, en corrélant les données cliniques et métabonomiques et sachant que la réponse des patients aux traitements rime avec l'apparition d'effets secondaires caractéristiques, nous avons tenté d'identifier les métabolites relatifs à une hypertension qui fait partie de la triade toxique (hypertension – hypothyroïdisme – syndrome pieds-mains) des effets adverses principaux observés chez les patients répondeurs. Les voies métaboliques altérées ainsi qu'un ensemble de métabolites prometteurs sont décrits dans ce travail.

En conclusion, en plus des facteurs pronostiques utilisés en clinique, l'approche métabonomique montre que le profil métabolique pourrait servir d'outil complémentaire dans la prédiction de la réponse des patients aux traitements.

Abstract

One of the hallmarks of cancer is a metabolic dysregulation, which manifests itself in adaptative changes which allow tumoral survival and growth. In recent years, there has been a growing interest in the metabonomic approach applied to cancer research, particularly in the identification of early and predictive biomarkers of new therapies efficacy and safety in relation to these new therapies. Metabonomics is the technology of choice for studying metabolic profiles *in vivo* which promises to provide information on drug toxicity, biological processes, etc.

In this work, we first determined the serum and urinary metabolic profile of patients with renal cell carcinoma using a proton nuclear magnetic resonance spectrometer ($^1\text{H-NMR}$) by comparing m-ccRCC patients to healthy volunteers. The main metabolic changes observed in serum are an increase in the production of lactate, acetate, in the glutamine / glutamate ratio, choline, and in the glucose subregions, as well as some variations in the amino acids necessary for cell proliferation. At the same time, citrate, hippurate and creatinine levels are lower in the urine samples of m-ccRCC patients while acetate and sarcosine levels are higher.

We then calculated a serum and urinary metabonomic index taking into account the disease-discriminating biomarkers to follow the evolution of the RCC biomarkers during anti-VEGFR therapy. Subsequently, by correlating clinical and metabonomic data and knowing that the response of patients to treatment rhymes with the appearance of side effects, we tried to identify the metabolites related to hypertension which is part of the toxic triad (hypertension – hypothyroidism – foot and hand syndrome) of main adverse effects observed in responder patients.

The altered metabolic pathways as well as a set of promising metabolites are described in this work. In conclusion, in addition to the prognostic factors used in the clinic, the metabolic profile evaluated by metabonomic approach could serve as a complementary tool in predicting the response of patients to treatments.