

Villejuif, le 16 septembre 2019

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

LA RÉSISTANCE À LA RADIOTHÉRAPIE D'UNE FORME GRAVE DE CANCER DU CERVEAU DE L'ENFANT MIEUX COMPRISE

Des chercheurs de Gustave Roussy, de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Paris-Sud associés aux équipes des services de neurochirurgie et de radiologie pédiatriques de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ont découvert pourquoi certains gliomes de l'enfant sont extrêmement résistants à la radiothérapie qui est à ce jour le traitement le plus efficace connu. En combinant les approches *in vitro* avec les études cliniques basées sur le profilage moléculaire, ils ont découvert que les mutations de la protéine p53 dans les cellules tumorales étaient responsables de la résistance à l'irradiation. Ces travaux ont été publiés dans la revue *Clinical Cancer Research*.

« Les gliomes infiltrants du tronc cérébral sont des cancers du cerveau au pronostic très sombre qui touchent les enfants entre 5 et 10 ans. Ce sont des tumeurs rares mais gravissimes à évolution rapide et rarement opérables pour lesquelles la médecine est encore impuissante. La radiothérapie reste à ce jour la principale prise en charge mais malheureusement les jeunes patients finissent par développer une résistance aux rayons » rappelle le Dr Jacques Grill, pédiatre dans le département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent à Gustave Roussy et directeur de l'équipe « Génomique et oncogénèse des tumeurs cérébrales » dans l'unité Inserm 981.

Dans les travaux publiés par la revue *Clinical Cancer Research*, les équipes dirigées par le Dr Grill ont mis au point des cultures de cellules souches tumorales originales. Celles-ci sont capables de re-créeer une tumeur entière et sont particulièrement résistantes aux traitements. Leur sensibilité à l'irradiation au laboratoire est parfaitement corrélée à l'efficacité de la radiothérapie chez le patient dont ces cellules tumorales sont issues. Elles ont donc servi de modèle pour comprendre la résistance à la radiothérapie.

Coralie Werbrouck, étudiante en thèse à Gustave Roussy dans le cadre du parcours d'excellence en cancérologie soutenu par la fondation Philanthropia, a mis en évidence que les cellules tumorales ayant une mutation de la protéine p53 étaient jusqu'à dix fois plus résistantes à l'irradiation que les autres cellules tumorales. De même, la présence de cette mutation dans les tumeurs des patients était liée à une survie sans récurrence plus courte après irradiation. Les chercheurs ont ensuite cherché des moyens de rendre les cellules tumorales portant une mutation de p53 plus sensibles à l'irradiation. Ils ont identifié certains gènes impliqués dans la survie de ces cellules après irradiation et validé *in vitro* les résultats avec des médicaments inhibant l'expression de ces gènes.

« Nous avons identifié le déterminant principal de la résistance à l'irradiation de ces tumeurs qui fait de ce gliome infiltrant du tronc cérébral une maladie incurable. Cela permettra de mieux définir

les modalités de la radiothérapie chez les patients et peut-être rendre ces tumeurs plus sensibles à l'irradiation en la combinant avec ces médicaments en développement qui inhibe l'expression des gènes impliqués » conclut le Dr David Castel qui a dirigé ce travail.

Ces travaux ont été soutenus par la fondation Philanthropia, l'association de parents de patients l'Etoile de Martin, la Société Française des Cancers et des Leucémies de l'Enfant et de l'adolescent, l'association philanthropique américaine « *Cure Starts Now* » et l'association de parents Imagine for Margo.

A propos de l'équipe de recherche

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, les tumeurs cérébrales sont la principale cause de mortalité par cancer. Elles sont très différentes de celles de l'adulte et du sujet âgé. L'équipe du Dr Jacques Grill a participé à de nombreuses découvertes primordiales dans la compréhension et le développement de nouveaux traitements des gliomes infiltrants du tronc cérébral de l'enfant. Le Dr Grill dirige actuellement le protocole international BIOMEDE qui permet de rechercher de nouveaux traitements dans ces tumeurs. Son équipe de recherche vient d'être labellisée par l'Inserm une reconnaissance des travaux réalisés depuis une dizaine d'années sur les tumeurs cérébrales des enfants. C'est la première équipe de recherche dédiée exclusivement aux gliomes de l'enfant et en particulier aux gliomes infiltrants du tronc cérébral et tumeurs apparentées.

Source

TP53 pathway alterations drive radioresistance in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPG)

Clinical Cancer Research, 2019

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0126>

Coralie Werbrouck¹; Cláudia C.S. Evangelista¹; María J. Lobón-Iglesias¹; Emilie Barret¹; Gwénaél Le Teuff^{2,3}; Jane Merlevede¹; Romain Brusini¹; Thomas Kergrohen^{1,4}; Michele Mondini⁵; Stéphanie Bolle⁶; Pascale Varlet⁷; Kevin Beccaria⁸; Nathalie Boddart⁹; Stéphanie Puget⁸; Jacques Grill^{1,4}; Marie-Anne Debily^{1,10}; David Castel^{1,4}

1 UMR8203, "Vectorologie & Thérapeutiques Anticancéreuses", CNRS, Gustave Roussy, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, 94805, France

2 Biostatistical and Epidemiological Division, Institut Gustave Roussy, Villejuif, 94805, France

3 Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM U1018, Villejuif, 94805, France

4 Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Gustave Roussy, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, 94805, France

5 INSERM U1030, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, SIRIC SOCRATE, Villejuif, 94805, France

6 Département de Radiothérapie, Gustave Roussy, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, 94805, France

7 Département de Neuropathologie, Hôpital Sainte-Anne, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, 75015, France

8 Département de Neurochirurgie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, 75015, France

9 Department of Pediatric Radiology, and IMAGINE Institute, INSERM UMR 1163 and INSERM U1000, Paris-Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France

10 Université d'Evry-Val d'Essonne, Boulevard François Mitterrand, Evry, 91057, France

CONTACT PRESSE

GUSTAVE ROUSSY :

Claire Parisel – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26 – claire.parisel@gustaveroussy.fr