



Inserm



Communiqué de presse

Le 12 Mai 2022,

Cancers de l'enfant : de nouvelles perspectives prometteuses en immunothérapie

L'immunothérapie est en plein essor depuis ces dernières années, tant les bénéfices sont importants pour les patients et les recherches en cours, prometteuses. Toutefois, cette approche demeure le plus souvent inefficace pour lutter contre les cancers de l'enfant. Des scientifiques de l'Institut Curie, de l'Inserm et du CNRS viennent de mettre en évidence une nouvelle activité d'un facteur de transcription caractéristique du sarcome d'Ewing¹ : celui-ci induit l'expression de gènes hautement spécifiques à la tumeur. Une découverte qui pourrait ouvrir la voie à l'immunothérapie dans les sarcomes, et plus largement dans les tumeurs pédiatriques. Ces résultats ont été publiés le 11 mai 2022 dans la revue *Molecular Cell*, avec le soutien de la Ligue nationale contre le cancer.

L'immunothérapie est de plus en plus utilisée pour traiter les cancers, tant les bénéfices sont importants pour les patients. Ce traitement se caractérise par une grande efficacité et une espérance de vie prolongée, à travers le maintien de la réponse du système immunitaire au fil du temps. De nombreuses recherches prometteuses sont actuellement menées. Toutefois, l'immunothérapie connaît une limite principale. Elle demeure majoritairement inefficace pour le traitement des cancers pédiatriques. En effet, cette approche thérapeutique est fondée sur un concept clé : les mutations génétiques spécifiques aux tumeurs peuvent être identifiées comme non-soi par le système immunitaire. Or, dans les cancers de l'enfant, ces mutations sont peu nombreuses. Une étude menée par l'équipe du Dr Olivier Delattre, directeur de recherche Inserm à la tête de l'unité Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP - Institut Curie/Inserm/Université de Paris), vient de mettre en évidence **l'expression de gènes hautement spécifiques dans le sarcome d'Ewing¹, et plus largement dans certains sarcomes et tumeurs pédiatriques.**

L'altération génétique caractéristique des sarcomes présente une nouvelle activité

De nombreux cancers se caractérisent par des mutations génétiques particulières appelées « fusion de gènes » qui aboutissent à l'expression de protéines (facteurs de transcription) oncogènes. Près de 95 % des tumeurs d'Ewing sont dues à une fusion génétique caractéristique : le plus souvent, il s'agit d'une translocation² qui se produit entre les chromosomes 11 et 22 et aboutit à la synthèse d'une protéine anormale, le facteur de transcription EWS-FLI-1. Les fusions entre deux gènes se retrouvent dans un grand nombre de sarcomes, entraînant la présence de ces facteurs de transcription particuliers dits « chimériques³ oncogènes ».

A l'origine de ces premières découvertes, l'équipe Diversité et plasticité des tumeurs de l'enfant dirigée par le Dr Delattre à l'Institut Curie fait un pas de plus dans la compréhension du rôle crucial de

¹ Deuxième tumeur osseuse maligne la plus fréquente après l'ostéosarcome chez les adolescents et les jeunes adultes, le sarcome d'Ewing se développe principalement dans les os du bassin, les côtes, les fémurs, les péronés et les tibias. A travers son fort pouvoir invasif, le sarcome d'Ewing peut entraîner l'apparition d'autres foyers cancéreux dans l'organisme, notamment au niveau des poumons, du squelette et de la moelle osseuse

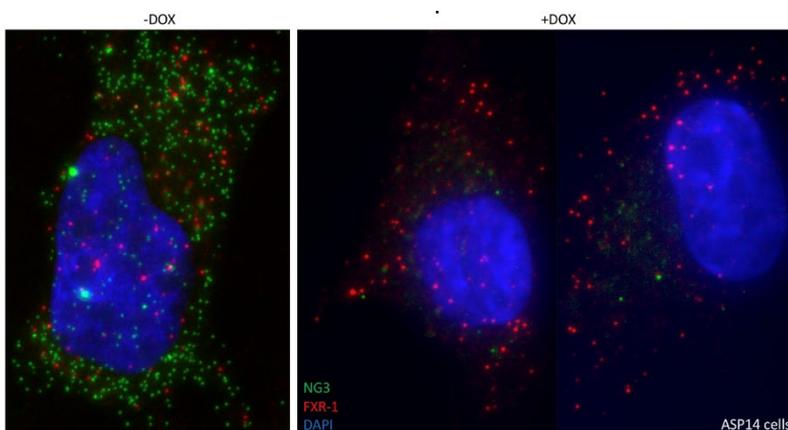
² Réarrangement chromosomique qui implique l'échange réciproque de matériel chromosomique entre des chromosomes non homologues.

³ Lorsqu'une seule séquence d'ADN provient de plusieurs transcriptions ou séquences parentes.

EWS-FLI-1. Les chercheurs révèlent que ce facteur de transcription spécifique au sarcome d'Ewing induit l'expression d'un ensemble de gènes dans des régions du génome qui sont normalement « silencieuses », autrement dit non transcrites. Leurs résultats indiquent que ces « néogènes » peuvent être traduits en peptides hautement spécifiques car fortement exprimés dans les cellules du sarcome d'Ewing, alors qu'ils sont absents des cellules normales de l'organisme. Le rôle de ces facteurs de transcription dans les processus métastatiques est déjà connu mais il s'agit de la première fois qu'une telle activité est observée.

« L'existence de ces mutations génétiques particulières est retrouvée dans de nombreux cancers pédiatriques, laissant ainsi entrevoir la possibilité d'immunothérapies ciblant ces protéines spécifiques de la tumeur. Cette découverte pourrait s'avérer révolutionnaire pour la prise en charge des tumeurs de l'enfant qui constituent aujourd'hui la 2ème cause de mortalité chez les moins de 15 ans, » explique le **Dr Olivier Delattre, directeur de recherche Inserm à la tête de l'unité Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité - CHIP (Institut Curie/INSERM/Université de Paris).** *« Il nous reste désormais à démontrer que ces nouvelles protéines identifiées peuvent constituer des cibles thérapeutiques réelles pour la mise au point d'immunothérapies. C'est l'objet des recherches que nous menons actuellement en collaboration avec l'unité Immunité et cancer (Institut Curie/Inserm/Université de Paris) dirigée par Ana-Maria Lennon et le Laboratoire d'Immunologie Clinique dirigé par le Dr Olivier Lantz à l'Institut Curie, »* conclut le **Dr Delattre.**

Plus généralement, les auteurs de l'étude ont montré que des centaines de ces néogènes peuvent être détectés dans divers cancers caractérisés par des facteurs de transcription chimériques oncogènes. La grande spécificité et l'expression récurrente de ces peptides dans une grande diversité de sarcomes de l'enfant en font des cibles thérapeutiques prometteuses pour le développement d'immunothérapies dans le traitement des cancers pédiatriques.



En présence du facteur de transcription EWSR1-FLI-1 (gauche), les transcrits du gène NG3 (vert) - spécifiques du sarcome d'Ewing - sont abondants. Lorsque EWSR1-FLI-1 est diminué (droite), les transcrits NG3 disparaissent complètement. Les transcrits du gène FXR1 (rouge) - non dépendants de EWSR1-FLI-1 - restent, eux, présents.

@ Kyra Bergman, Antoine Coulon

Références : [Oncogenic chimeric transcription factors drive tumor-specific transcription, processing, and translation of silent genomic regions.](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.04.019) Julien Vibert, Olivier Saulnier, Céline Collin, Floriane Petit, Kyra J. E. Borgman, Jérôme Vigneau, Maud Gautier, Sakina Zaidi, Gaëlle Pierron, Sarah Watson, Nadège Gruel, Clémence Hénon, Sophie Postel-Vinay, Marc Deloger, Virginie Raynal, Sylvain Baulande, Karine Laud-Duval, Véronique Hill, Sandrine Grossetête, Florent Dingli, Damarys Loew, Jacob Torrejon, Olivier Ayrault, Martin F. Orth, Thomas G. P. Grünwald, Didier Surdez, Antoine Coulon, Joshua J. Waterfall, Olivier Delattre. *Molecular Cell* (2022), <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.04.019>



Inserm



La prise en charge des cancers pédiatriques à l'Institut Curie

Chaque année en France, environ 2 200 nouveaux cas de cancers pédiatriques sont diagnostiqués. Si plus de 80% des enfants sont en vie cinq ans après le diagnostic, il reste crucial de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ceux que l'on ne guérit pas encore et de diminuer les séquelles des traitements classiques. A l'Institut Curie, entre 300 et 400 jeunes patients sont pris en charge tous les ans par les équipes pluridisciplinaires du centre SIREDO (Soins, Innovation, Recherche, en oncologie de l'Enfant, l'adolescent et de l'adulte jeune) dirigé par le Dr Delattre. Avec le soutien des associations, elles mènent des travaux de recherche fondamentale, translationnelle, clinique, avec une forte spécialité sur les tumeurs solides : neuroblastome, médulloblastome, sarcome d'Ewing, rétinoblastome ou encore certaines tumeurs cérébrales.

CONTACTS PRESSE

Institut Curie : Elsa Champion - +33 07 64 43 09 28 - elsa.champion@curie.fr

À propos de l'Institut Curie

L'Institut Curie, 1er centre français de lutte contre le cancer, associe un centre de recherche de renommée internationale et un ensemble hospitalier de pointe qui prend en charge tous les cancers y compris les plus rares. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble sur 3 sites (Paris, Saint-Cloud et Orsay) plus de 3 700 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades.

Pour en savoir plus : www.curie.fr