

Paris, le 5 avril 2007.

Information presse

Découverte du gène responsable de l'agressivité des liposarcomes

Tumeurs des tissus gras, les liposarcomes sont d'autant plus agressifs et d'évolution rapide que leurs cellules ont perdu leur capacité à fabriquer des graisses. A l'Institut Curie, des chercheurs de l'Inserm viennent d'identifier le gène à l'origine de cette défaillance cellulaire : le gène *JUN*. Lorsqu'il est muté, le pronostic des liposarcomes est défavorable. Ce nouveau paramètre devrait permettre d'affiner le diagnostic et de mieux adapter les traitements des liposarcomes. A terme, cette mutation génétique pourrait aussi servir de cible à de nouvelles thérapies. Ces résultats sont publiés en ligne dans *Cancer Cell*, le 9 avril 2007.

Les liposarcomes sont des tumeurs des tissus gras de la famille des sarcomes (voir encadré) très hétérogènes. Si certains liposarcomes sont faciles à soigner, d'autres présentent un moins bon pronostic : ils sont beaucoup plus agressifs et envahissent les tissus voisins.

A l'Institut Curie, l'équipe d'Alain Aurias au sein de l'Unité Inserm 830 « Génétique et Biologie des cancers », dirigée par Olivier Delattre, étudie notamment le développement des liposarcomes. Les travaux entrepris par cette équipe ont permis de comprendre l'origine du caractère agressif de ces tumeurs du tissu gras : tant qu'elles gardent leur capacité à fabriquer des graisses, les cellules tumorales prolifèrent peu et sont généralement de bon pronostic ; en revanche, une fois cette faculté perdue, les liposarcomes deviennent très agressifs.

Pourquoi les cellules grasses sont défaillantes ?

Les chercheurs viennent d'identifier le gène responsable de cette défaillance des cellules grasses : il s'agit du gène *JUN*, dont ils viennent de montrer pour la première fois l'implication directe en cancérogenèse humaine.

Jusqu'alors, seuls deux gènes étaient connus dans le développement de ces sarcomes : le gène *MDM2* qui empêche les cellules de mourir (anti-apoptose) et le gène *CDK4* qui active la division cellulaire. Les chercheurs de l'Institut Curie viennent donc de mettre en évidence un troisième gène impliqué : le gène *JUN*.

Ainsi, la recherche de mutations du gène *JUN* pourrait à l'avenir s'intégrer dans le diagnostic, afin d'identifier précocement les patients ayant une forme agressive de tumeur, et ainsi d'adapter le traitement en conséquence. Les patients dont la tumeur est de bon pronostic pourraient bénéficier d'une désescalade thérapeutique et éviter certains traitements lourds (chimiothérapie) et inutiles.

Les chercheurs s'attachent désormais à identifier une molécule susceptible d'agir sur les mutations du gène *JUN* et éventuellement de rétablir son fonctionnement normal. Il existe déjà des molécules ciblées sur les mutations des gènes *MDM2* et *CDK4* impliquées dans ces tumeurs.

Plus largement, la connaissance du profil génétique des tumeurs, quelle que soit leur nature (liposarcomes ou autres), devrait ainsi servir à affiner le diagnostic et à améliorer le traitement des cancers.

Qu'est qu'un sarcome ?

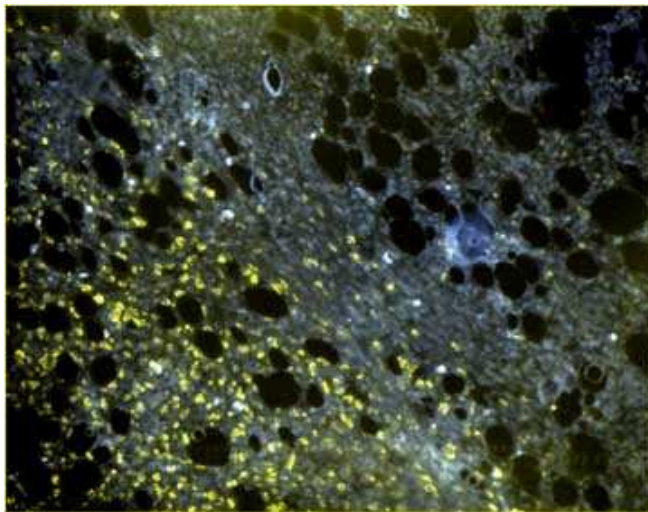
Les sarcomes sont des tumeurs qui se développent dans les tissus conjonctifs ou les tissus mous, (cartilage, tissus fibreux, muscles, os). Ils représentent moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes de l'adulte, avec 1 000 nouveaux cas environ par an en France. Leur principale caractéristique est leur facilité à envahir les tissus environnants, mais également à disséminer loin de la tumeur primitive sous forme de métastases.

On distingue les sarcomes du tissu conjonctif commun et les sarcomes du tissu conjonctif spécialisé (angiosarcomes, chondrosarcomes, lymphosarcome, etc.).

Le liposarcome, un sarcome particulier

Il fait partie des sarcomes les plus fréquents chez l'adulte, et survient généralement entre 40 et 60 ans, chez l'homme dans 60 % des cas. Il se développe au niveau des cellules graisseuses de la cuisse, derrière le genou, au niveau des parois abdominales et du bassin. Son évolution est susceptible de donner des métastases pulmonaires.

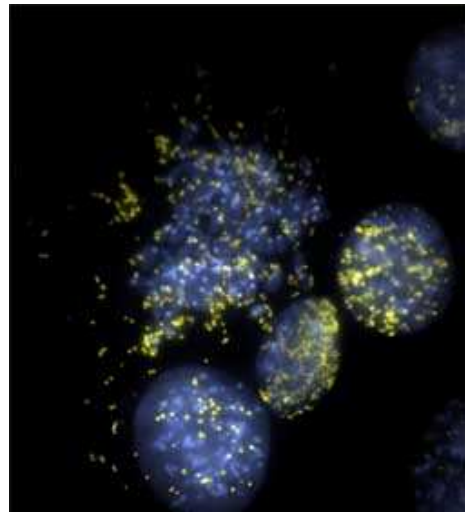
Quand *Jun* est surexprimé...



Cette tumeur se divise en deux régions distinctes : à droite, les cellules tumorales sont encore différenciées et le gène *JUN* (marqué en jaune) n'est pas amplifié ; en revanche, à gauche, le gène *JUN* est amplifié et les cellules tumorales ont perdu leur capacité à fabriquer de la graisse.

© O. Mariani-A. Aurias/Institut Curie.

...la tumeur est agressive.



Dans les cellules provenant d'une tumeur agressive, le gène *JUN* (en jaune) est présent en grande quantité aussi bien lors de la division cellulaire (au centre) que dans les noyaux en interphase (à droite et en bas au centre).

➤ Pour en savoir plus

Source

"JUN oncogene amplification and overexpression blocks adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas"

Odette Mariani^{1, 2}, Caroline Brennetot^{1, 2}, Jean-Michel Coindre³, Nadège Gruel⁴, Carine Ganem^{1, 2}, Olivier Delattre^{1, 2}, Marc-Henri Stern^{1, 2}, Alain Aurias^{1, 2}

¹ Institut Curie, Genetics and Biology of Cancers, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France

² Unité Inserm 830, F-75005 Paris, France.

³ Institut Bergonié, Department of Pathology, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France.

⁴ Institut Curie, Department of Transfert, 26 rue d'Ulm, 75248 Paris cedex 05, France.

Cancer Cell, 10 April 2007 ; 11 : 361-374.

Contact chercheur

Alain Aurias

Unité Inserm 830 « Génétique et Biologie des cancers »

Tél. : 01 42 34 66 76

E-mail : alain.aurias@curie.fr