



**Institut
Curie**
Face au cancer
L'union d'un Hôpital
et d'un Centre
de Recherche

Information presse

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Le 17 septembre 2004

Tumeur d'Ewing **Découverte d'un « chaînon » du développement tumoral**

Pour développer de nouvelles voies thérapeutiques, il est indispensable de mieux comprendre le processus long et extrêmement complexe menant au cancer c'est-à-dire les diverses étapes de la progression tumorale, depuis la mutation initiale jusqu'à la tumeur.

Ayant déjà identifié l'altération à l'origine de la tumeur d'Ewing, un cancer de l'os qui touche de jeunes patients, une équipe de l'Inserm à l'Institut Curie vient de mettre en évidence, grâce à la combinaison de techniques novatrices, 86 gènes dérégulés dans ces tumeurs. Un de ces gènes, nouveau « chaînon » du développement de la tumeur d'Ewing, pourrait devenir une cible thérapeutique.

Ces découvertes sont publiées dans *Molecular and Cellular Biology* d'août 2004.

Le cancer résulte de la prolifération de cellules anormales dans notre organisme. Son point de départ est l'altération du matériel génétique d'une seule cellule, dans certains gènes qui régulent les processus vitaux (division, différenciation, apoptose, réparation). Une seule mutation n'est cependant pas suffisante pour transformer une cellule saine en cellule cancéreuse. C'est une succession d'accidents génétiques qui rend les cellules incontrôlées et leur permet de s'accumuler pour finalement former une tumeur.

Rares sont les cancers pour lesquels il existe une signature moléculaire simple – une mutation spécifique à l'origine du développement tumoral. Dans les tumeurs d'Ewing, une tumeur maligne de l'os qui atteint l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte, cette signature moléculaire a été découverte grâce à l'étroite collaboration entre médecins et chercheurs de l'Institut Curie, le centre de référence de renommée internationale pour la prise en charge et la recherche sur cette pathologie.

Ainsi, l'équipe d'Olivier Delattre¹ a identifié et caractérisé cette mutation : il s'agit d'un échange accidentel de matériel génétique entre deux chromosomes qui entraîne la formation d'un gène muté produisant une protéine anormale baptisée EWS/FLI-1 (voir encadré page suivante).

Pour comprendre le développement de la tumeur d'Ewing, l'équipe d'Olivier Delattre étudie maintenant les effets de cette protéine altérée sur la machinerie cellulaire. Pour cela, les chercheurs utilisent une approche originale qui consiste à « éteindre » le gène muté par la technique "d'interférence à l'ARN"² : la protéine anormale n'est alors plus fabriquée. Grâce aux puces à ADN, ils observent les conséquences de l'absence de la protéine anormale sur les autres gènes.

Quand un "frein" à la prolifération est bloqué...

Avec cette combinaison de techniques innovantes, les chercheurs ont ainsi pu identifier 86 gènes dont l'expression est modifiée en l'absence de la protéine anormale.

L'équipe d'Olivier Delattre s'est particulièrement intéressée à l'un d'entre-eux : le gène IGFBP-3 dont l'expression est très fortement réduite dans les cellules tumorales et qui est de nouveau exprimé normalement lorsque la protéine altérée est absente.

¹ Olivier Delattre est directeur de l'unité Inserm 509 "Pathologie moléculaire des cancers".

² L'interférence à l'ARN consiste à introduire dans les cellules des fragments d'ARN complémentaires de l'ARN cible correspondant au gène dont on veut "éteindre" l'expression. Pris en charge par un complexe protéique, ces fragments d'ARN vont s'apparier avec l'ARN cible et entraîner sa destruction, ce qui empêche la fabrication de la protéine qu'il codait.

La protéine fabriquée par le gène IGFBP-3 est connue pour sa capacité à bloquer l'un des plus importants messagers cellulaires, le facteur de croissance IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*). IGF-1 contrôle plusieurs mécanismes fondamentaux tels que la prolifération cellulaire et l'apoptose (mort cellulaire). La surexpression d'IGF-1 a d'ailleurs été mise en évidence dans certains cancers.

Les chercheurs de l'Institut Curie montrent ainsi que dans la tumeur d'Ewing, la protéine altérée (EWS/FLI1) empêche le gène IGFBP-3 de s'exprimer. Par conséquent, le facteur de croissance IGF-1 n'est plus "bloqué". "Libre de ses mouvements", IGF-1 transmet alors en continu un signal ordonnant aux cellules de proliférer.

IGFBP-3, impliqué en amont dans cette voie de signalisation, pourrait servir de cible thérapeutique pour bloquer la prolifération cellulaire anormale induite par IGF-1.

Les chercheurs de l'Institut Curie viennent donc de découvrir un nouveau « chaînon » du développement des tumeurs d'Ewing. C'est en connaissant mieux les cascades de dérèglements propres à chaque tumeur que de nouvelles stratégies thérapeutiques plus spécifiques et d'autant plus efficaces pourront être développées.

Pour en savoir plus sur les tumeurs d'Ewing

Appelé aussi sarcome d'Ewing (le sarcome est une variété de cancer se développant aux dépens du tissu conjonctif), cette tumeur maligne de l'os atteint l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte (jusqu'à 30 ans) avec un pic de fréquence à la puberté, entre 10 et 20 ans. On observe en France, de 50 à 100 nouveaux cas par an, ce qui en fait la deuxième tumeur de l'os en termes de fréquence chez les moins de 30 ans.

Le point de départ de la tumeur est la moelle osseuse, ce qui explique sa répartition : essentiellement les os plats et la partie diaphysaire des os longs. Le potentiel métastatique est important et concerne surtout les poumons et le squelette.

En 30 ans, le traitement de la tumeur d'Ewing, à l'origine essentiellement basé sur la radiothérapie, a profondément évolué. Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique utilisée pour venir à bout d'une tumeur localisée combine, dans la majorité des cas, chimiothérapie et chirurgie. Une chimiothérapie post-opératoire, et parfois une radiothérapie, complète le traitement.

C'est à l'Institut Curie qu'a été découverte, en 1984, et caractérisée, en 1992, l'anomalie chromosomique responsable de cette affection. Il s'agit d'une translocation, c'est-à-dire d'un échange anormal de matériel génétique, entre deux chromosomes :

- Dans 85 % des cas, cette translocation se produit entre les chromosomes 11 et 22 et aboutit à la synthèse d'une protéine anormale EWS-FLI-1.
- Dans 10 % des cas, elle se produit entre les chromosomes 22 et 21 et donne lieu à la synthèse d'une protéine anormale EWS-ERG.

La découverte de ces altérations génétiques a permis la mise au point, à l'Institut Curie en 1994, d'un test diagnostique de la tumeur d'Ewing.

S'appuyant sur une étroite collaboration entre médecins et chercheurs, l'Institut Curie est devenu un centre de référence, de renommée internationale, pour la prise en charge clinique des jeunes patients atteints de tumeur d'Ewing et pour l'analyse moléculaire de ces tumeurs.

Référence

"EWS/FLI-1 silencing and gene profiling of Ewing cells reveals downstream oncogenic pathways and a crucial role for repression of IGFBP-3"

Alexandre Prieur¹, Franck Tirode¹, Pinchas Cohen², Olivier Delattre¹

¹ INSERM U509, Institut Curie

² Department of pediatrics, University of California, Los Angeles, Californie

Mol. Cell. Biol. vol. 24, p. 7275-7283

Contacts presse

Institut Curie	Relations Presse	Catherine Goupillon	Tél. 01 44 32 40 63	service.presse@curie.fr	www.curie.fr
		Céline Giustranti	Tél. 01 44 32 40 64		
	Iconographie	Cécile Charré	Tél. 01 44 32 40 51		
Inserm	Pôle Presse	Séverine Ciancia	Tél. 01 44 23 60 86	presse@tolbiac.inserm.fr	www.inserm.fr