

Des nouvelles de Gustave Roussy



En 2015, l'équipe du Dr Jacques Grill a travaillé sur plusieurs axes de recherche autour des tumeurs cérébrales gliales.

Les travaux de l'équipe ont donné lieu à plusieurs publications en 2015, notamment l'étude coordonnée avec le Dr M. Monje de l'Université de Stanford, montrant une efficacité potentielle du panobistat sur le gliome malin du tronc cérébral et publiée dans le journal *Nature Medicine*.

Gliomes infiltrants du tronc cérébral (DIPG)

L'équipe a réussi à cultiver des lignées cellulaires de **DIPG**, pour 5 formes distinctes de la tumeur. Elles sont utilisées pour rechercher des cibles thérapeutiques (en éteignant l'expression des gènes un à un par des virus pour voir ceux qui sont nécessaires à la survie des cellules, même en l'absence d'anomalie génomique) et pour tester in vitro des milliers de composés chimiques (en collaboration avec le laboratoire du **DKFZ** à Heidelberg). **Deux médicaments entravant la croissance du DIPG ont été identifiés**. L'équipe est actuellement en train de vérifier leur non-toxicité avant de les tester sur l'animal.

Grâce à un travail mené en collaboration avec des neurochirurgiens de l'hôpital **Nec-ker**, deux sous-types de **DIPG** ont pu être établis, de biologie et de comportement bien distincts, ainsi que des critères histologiques et moléculaires de diagnostic. Cette découverte est importante pour la compréhension et l'analyse des résultats des essais thérapeutiques. **Alexandre Plessier**, soutenu par l'EdM, a travaillé sur les modèles animaux nécessaires à cette étude, publiée dans *Acta Neuropathologica*.

Dans le prolongement de cette étude, **David Castel**, en collaboration avec le Dr Pfister à Heidelberg, étudie les modifications épigénétiques associées aux mutations d'**histone H3**, afin d'élucider les mécanismes de cancérogénèse propres à ces tumeurs.

Tumeurs rares

L'équipe s'est penchée sur un type particulier de tumeur survenant dans le cadre d'un syndrome de prédisposition au gliome malin. Cette affection nommée **CMMRD** est liée à un défaut de réparation de l'ADN causant un nombre important de mutations dans les tumeurs. Une vingtaine de tumeurs ont été séquencées. L'analyse des résultats des cinq premiers patients a permis de découvrir des anomalies récurrentes qui pourraient avoir un rôle important dans le développement de ces tumeurs. C'est la première tumeur à être séquencée dans le cadre du programme de séquençage des tumeurs rares.

Portrait de chercheur

Après des études au magistère européen de génétique de l'**Université Paris VII – Diderot**, **Alexandre Plessier**, 25 ans, a commencé sa thèse dans l'équipe du **Dr Grill** en octobre 2014. Des stages aux USA puis à l'**Institut Pasteur** lui ont permis d'entrevoir différentes thématiques de recherche qu'il retrouve dans son travail de thèse. Depuis 1 an, il travaille sur les tumeurs infiltrantes du tronc cérébral et plus précisément sur le développement de modèles permettant de comprendre la maladie et utilisables en test pré-clinique.

Comprendre les mécanismes de croissance de ces tumeurs dévastatrices le motive énormément, tout comme l'idée que les modèles développés permettront des traitements plus efficaces pour les enfants.

Cycliste amateur, **Alexandre** apprécie la lecture, la voile et pratique depuis peu le **Krav'Maga**. Il est par ailleurs trésorier de l'**association des jeunes chercheurs de Gustave Roussy**.

À Nantes, un soutien fidèle

Françoise Rédini, vous êtes directrice de recherche **INSERM** au **LPRO (Laboratoire de Physiopathologie et Résorption Osseuse)** à Nantes. Quelle est votre mission ?

L'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing sont les tumeurs osseuses pédiatriques les plus fréquentes. Ce sont des cancers agressifs qui entraînent de lourds handicaps chez les enfants et adolescents, souvent résistants aux chimiothérapies conventionnelles. Les travaux du **LPRO** s'intéressent depuis plus de 10 ans au micro-environnement de ces tumeurs, pour comprendre pourquoi ces cancers se développent dans l'os. Nos résultats ont montré une étroite interaction entre les cellules cancéreuses et les cellules osseuses, et nous proposons de modifier le traitement des jeunes patients atteints d'**ostéosarcome** en associant des médicaments ciblant les cellules osseuses à la chimiothérapie conventionnelle.

En quoi l'**Étoile de Martin** contribue-t-elle à la réalisation de vos projets ?

Les financements reçus de l'**Étoile de Martin** depuis 2012 nous aident dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques : l'**Étoile de Martin** a financé durant 3 ans les travaux de thèse de **R.Guiho**, portant sur la compréhension des mécanismes de résistance à la cytokine **TRAIL** dans l'**ostéosarcome**. Il a mis en évidence



l'implication du microenvironnement osseux tumoral dans ces phénomènes de résistance. D'autre part, l'**Étoile de Martin** finance un projet qui débutera en 2016. Il s'agira d'estimer l'impact des traitements de chimiothérapie et du **zometa®**, médicament ciblant les cellules osseuses, sur la croissance des jeunes patients. Ces analyses seront réalisées à partir de prélèvements sanguins, obtenus tout au long des traitements. Il faudra analyser non seulement l'impact potentiel des traitements sur la croissance, mais aussi la capacité des patients à récupérer et à restaurer des fonctions normales. Notre recherche signe notre engagement quotidien auprès des patients. Le soutien apporté par l'**Étoile de Martin** depuis plusieurs années nous aide à mener à bien cette recherche, grâce au financement de projets ainsi que celui de jeunes chercheurs, ressource humaine essentielle dans notre métier.



Projet tumeurs rhabdoïdes

L'Étoile de Martin a choisi de soutenir en 2015 le projet mené par le Dr Franck Bourdeaut à l'institut Curie sur les tumeurs rhabdoïdes, tumeurs rares et agressives du nourrisson et du jeune enfant, se développant au niveau du foie, du rein, du cerveau ou des tissus mous.

Dr Bourdeaut, quels sont les objectifs de ce projet ?

Seule altération génétique identifiée pour les tumeurs rhabdoïdes, la perte d'expression du gène **SMARCB1** est présente dans 90% de ces tumeurs mais aussi dans certaines tumeurs non rhabdoïdes.

Ce projet s'articule sur 3 axes :

★ **L'analyse épigénétique des ARN à la recherche d'anomalies non encore détectées sur l'ADN et la comparaison des caractéristiques des tumeurs rhabdoïdes et non rhabdoïdes ayant perdu le gène SMARCB1.**

★ **La recherche de traitement par criblage à haut débit de molécules sur des modèles in vitro, dans le but de trouver des combinaisons efficaces, plutôt que des molécules isolées.**

★ **L'établissement de modèles de traitement préclinique par greffe de tumeurs humaines sur des souris afin de compléter les modèles existants et l'analyse de tumeurs réfractaires chez l'animal pour comprendre les mécanismes de résistance chez l'enfant.**

Quel message souhaitez-vous adresser aux donateurs de l'Étoile de Martin ?

Les **cancers pédiatriques** sont des **maladies rares** et certains d'entre eux restent de pronostic redoutable : **la rareté n'exclut pas la gravité !** Pourtant, ces maladies rares ne bénéficient pas d'un soutien public équivalent à celui des cancers fréquents. **Mais la rareté ne doit pas empêcher les progrès !** Aucune avancée dans le traitement des cancers pédiatriques ne se fera sans le soutien des associations comme l'Étoile de Martin, la guérison des enfants est une affaire de solidarité.