



Olivier Ayrault

Chef d'équipe

olivier.ayrault@curie.fr

Tél : +33 1 69 86 71 36

Le médulloblastome (MB) est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez l'enfant. Il s'agit d'une tumeur neuro-ectodermique localisée au niveau du cervelet. Aujourd'hui, la prise en charge des patients est lourde et inclut la chirurgie, la chimiothérapie et un protocole de radiothérapie. Le pronostic de la maladie s'est beaucoup amélioré au cours des vingt dernières années, cependant à long terme, ces bons résultats sont ternis par de lourdes séquelles neurocognitives dues aux traitements. Dans ce contexte, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement du médulloblastome est une priorité. Les MBs sont des tumeurs très hétérogènes, aujourd'hui il est admis qu'il existe quatre groupes au sein du MB, néanmoins ceux-ci partagent, pour la plupart, des altérations dans les voies de signalisation impliquées dans le développement. Le groupe 1 présente une activation constitutive de la voie WNT (15% des cas). Le second groupe est caractérisé par une surexpression de gènes impliqués dans la voie de signalisation Sonic Hedgehog (SHH) et représente environ 25% des cas chez l'homme. Enfin, les autres médulloblastomes (groupes 3 et 4) proviennent d'origines moléculaires différentes et représentent, à eux deux, plus de la moitié des cas de MB.

**Notre objectif majeur au sein du laboratoire est de décrypter les mécanismes fondamentaux liés à la biologie du MB dans le but de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques. Pour cela nous avons développé des outils adaptés dans le domaine de la biochimie, la biologie cellulaire et des modèles murins (Fig . 1).**

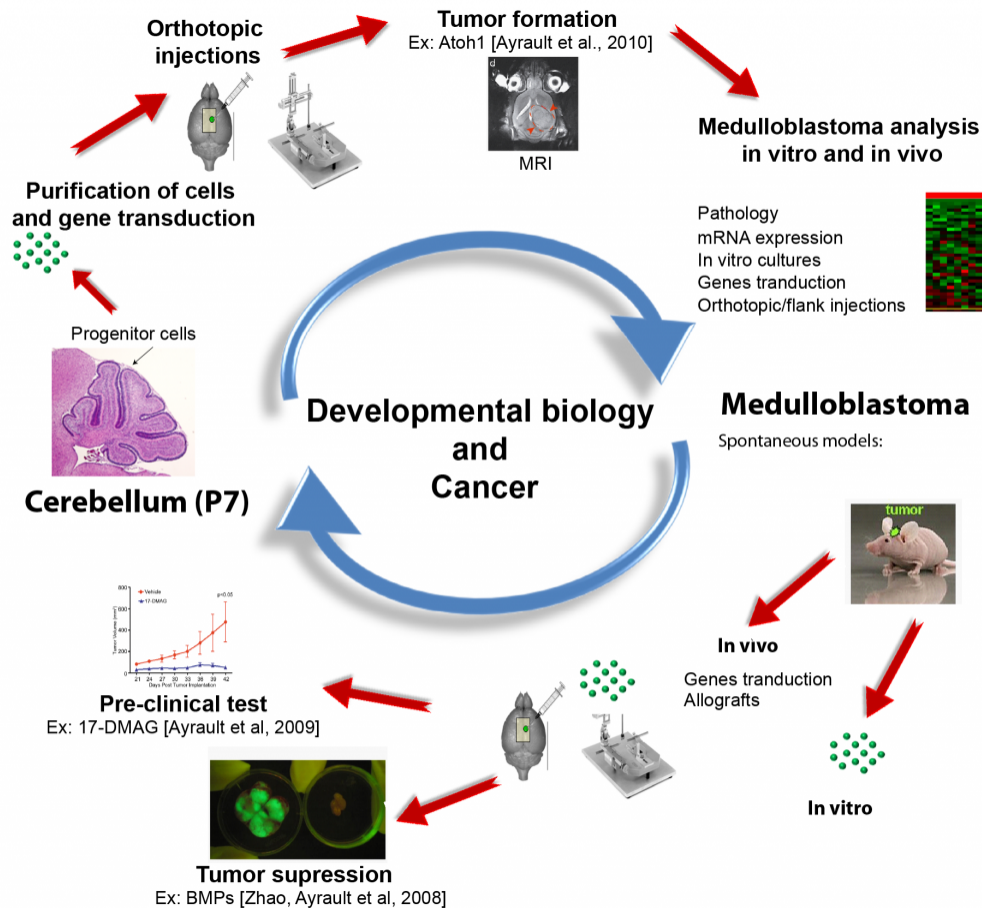


Figure 1: Schéma représentant les stratégies et les techniques utilisées pour l'étude du médulloblastome.

Atoh1 est un facteur de transcription de type hélice-boucle-hélice essentiel à la formation du cervelet mais aussi du SHH MB. Récemment, nous avons montré que la surexpression d'Atoh1 dans des progéniteurs des neurones en grains du cervelet induit la formation de MB SHH *in vivo*. De plus, son inactivation dans les tumeurs conduit à l'arrêt de la prolifération tumorale *in vivo*.

Dans le but de comprendre la régulation de ce facteur de transcription, nous avons utilisé une approche protéomique *in vivo*. Nous avons ainsi pu mettre en évidence le mécanisme moléculaire qui régule ce facteur de transcription au cours du développement du cervelet. Ce mécanisme est essentiel puisque sa dérégulation a pour conséquence un défaut du développement du cervelet. Dans les tumeurs, cette voie de signalisation est altérée induisant ainsi une surexpression de ce facteur de transcription (Fig. 2). En conclusion, la mise en évidence de ce nouveau mécanisme ouvre la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques dans le contexte du MB SHH.

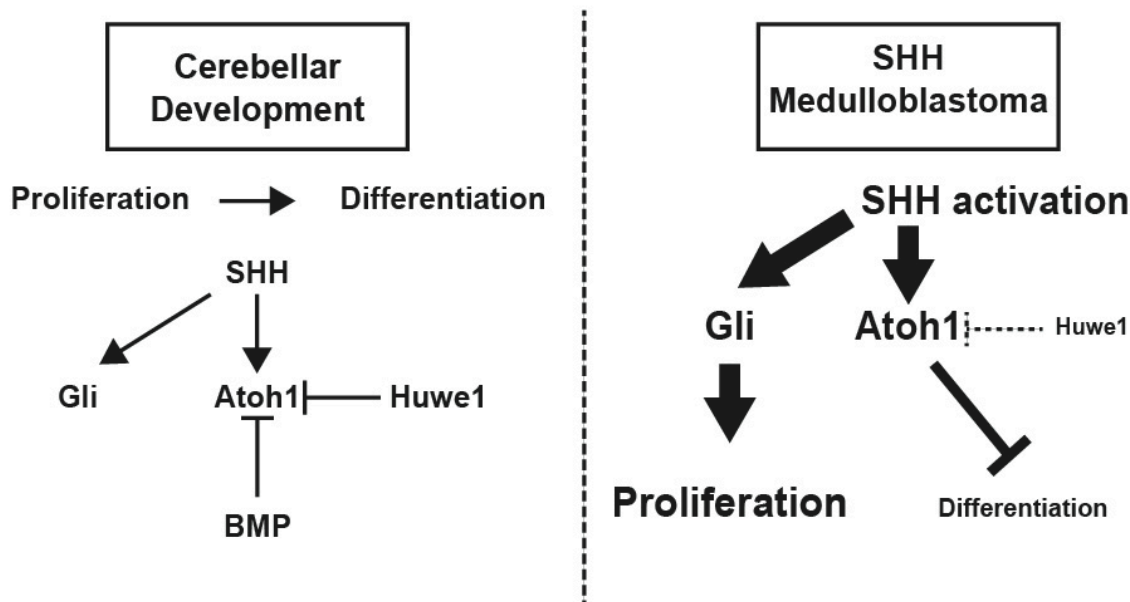


Figure 2: Interaction entre Atoh1 et Huwe1 au cours du développement normal et du MB SHH. (Forget\*, Bihannic\*, et al. Dev. Cell, 2014).

## Publications clés

Année de publication : 2020

Sebastian M Waszak, Giles W Robinson, Brian L Gudenas, Kyle S Smith, Antoine Forget, Marija Kojic, Jesus Garcia-Lopez, Jennifer Hadley, Kayla V Hamilton, Emilie Indersie, Ivo Buchhalter, Jules Kerssemakers, Natalie Jäger, Tanvi Sharma, Tobias Rausch, Marcel Kool, Dominik Sturm, David T W Jones, Aksana Vasilyeva, Ruth G Tatevossian, Geoffrey Neale, Bérangère Lombard, Damarys Loew, Joy Nakitandwe, Michael Rusch, Daniel C Bowers, Anne Bendel, Sonia Partap, Murali Chintagumpala, John Crawford, Nicholas G Gottardo, Amy Smith, Christelle Dufour, Stefan Rutkowski, Tone Eggen, Finn Wesenberg, Kristina Kjaerheim, Maria Feychting, Birgitta Lantering, Joachim Schüz, Christoffer Johansen, Tina V Andersen, Martin Röösl, Claudia E Kuehni, Michael Grotzer, Marc Remke, Stéphanie Puget, Kristian W Pajtler, Till Milde, Olaf Witt, Marina Ryzhova, Andrey Korshunov, Brent A Orr, David W Ellison, Laurence Brugieres, Peter Lichter, Kim E Nichols, Amar Gajjar, Brandon J Wainwright, Olivier Ayrault, Jan O Korbel, Paul A Northcott, Stefan M Pfister (2020 Apr 17)

**Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma.**

*Nature* : 396-401 : [DOI : 10.1038/s41586-020-2164-5](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2164-5)

Année de publication : 2019

---

Francesca Bufalieri, Paola Infante, Flavia Bernardi, Miriam Caimano, Paolo Romania, Marta Moretti, Ludovica Lospinoso Severini, Julie Talbot, Ombretta Melaiu, Mirella Tanori, Laura Di Magno, Diana Bellavia, Carlo Capalbo, Stéphanie Puget, Enrico De Smaele, Gianluca Canettieri, Daniele Guardavaccaro, Luca Busino, Angelo Peschiaroli, Simonetta Pazzaglia, Giuseppe Giannini, Gerry Melino, Franco Locatelli, Alberto Gulino, Olivier Ayrault, Doriana Fruci, Lucia Di Marcotullio (2019 Jul 26)

**ERAP1 promotes Hedgehog-dependent tumorigenesis by controlling USP47-mediated degradation of  $\beta$ TrCP.**

*Nature communications* : 3304 : [DOI : 10.1038/s41467-019-11093-0](https://doi.org/10.1038/s41467-019-11093-0)

Chia-Hsiang Chang, Marco Zanini, Hamasseh Shirvani, Jia-Shing Cheng, Hua Yu, Chih-Hsin Feng, Audrey L Mercier, Shiue-Yu Hung, Antoine Forget, Chun-Hung Wang, Sara Maria Cigna, I-Ling Lu, Wei-Yi Chen, Sophie Leboucher, Won-Jing Wang, Martial Ruat, Nathalie Spassky, Jin-Wu Tsai, Olivier Ayrault (2019 Jan 30)

**Atoh1 Controls Primary Cilia Formation to Allow for SHH-Triggered Granule Neuron Progenitor Proliferation.**

*Developmental cell* : 184-199.e5 : [DOI : S1534-5807\(18\)31085-2](https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.11.015)

Année de publication : 2018

---

Alexandra Garancher, Charles Y Lin, Morgane Morabito, Wilfrid Richer, Nathalie Rocques, Magalie Larcher, Laure Bihannic, Kyle Smith, Catherine Miquel, Sophie Leboucher, Nirmitha I Herath, Fanny Dupuy, Pascale Varlet, Christine Haberler, Christine Walczak, Nadine El Tayara, Andreas Volk, Stéphanie Puget, François Doz, Olivier Delattre, Sabine Druillennec, Olivier Ayrault, Robert J Wechsler-Reya, Alain Eychène, Franck Bourdeaut, Paul A Northcott, Celio Pouponnot (2018 Mar 14)

**NRL and CRX Define Photoreceptor Identity and Reveal Subgroup-Specific Dependencies in Medulloblastoma.**

*Cancer cell* : 435-449.e6 : [DOI : 10.1016/j.ccell.2018.02.006](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.006)

Année de publication : 2017

---

Neuerburg A, Friesen O, Zuckermann M, Rajendran V, Gronych J, Ayrault O, Korshunov A, Jones DT, Kool M, Northcott PA, Lichter P, Cortés-Ledesma F, Pfister SM, Liu HK (2017 Mar 20)

**Chd7 is indispensable for mammalian brain development through activation of a neuronal differentiation programme.**

*Nature Communications* : 8 : 14758 : [DOI : 10.1038/ncomms14758](https://doi.org/10.1038/ncomms14758)



Signalisation, développement et tumeurs cérébrales  
**UMR3347 / U1021 - Signalisation, Radiobiologie et Cancer**

Malika Foy, Océane Anézo, Simon Saule, Nathalie Planque (2017 Mar 13)

**PRL-3/PTP4A3 phosphatase regulates integrin  $\beta$ 1 in adhesion structures during migration of human ocular melanoma cells.**

*Experimental cell research* : [DOI : S0014-4827\(17\)30117-9](https://doi.org/10.1006/excr.1997.30117-9)