

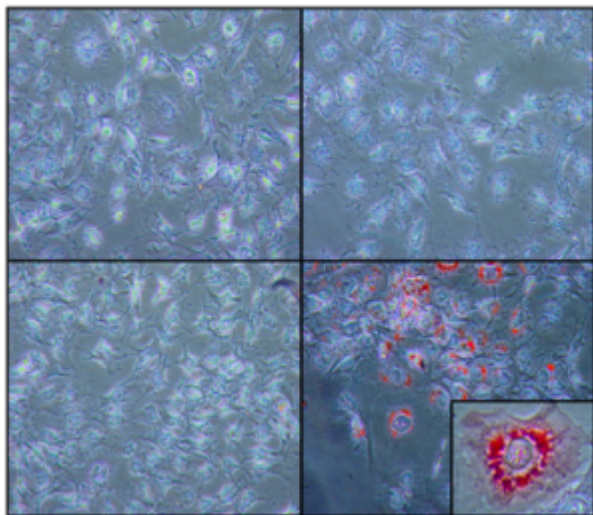
Olivier Delattre
Génétique et biologie des tumeurs pédiatriques
olivier.delattre@curie.fr

Les cancers pédiatriques représentent la seconde cause de mortalité des enfants dans les pays développés. La plupart de ces tumeurs se développent à partir des tissus embryonnaires et représentent, à la différence des tumeurs de l'adulte, des accidents du développement de l'organisme et de la mise en place des différents tissus et organes plus que des accidents liés au vieillissement ou au renouvellement tissulaire. De même, l'impact de l'exposition des enfants aux facteurs mutagènes environnementaux est limité et, dans la plupart des cas, le rôle de l'instabilité génétique est probablement lui aussi restreint. Le lien entre oncogenèse et embryogenèse est souligné par la fréquente association de cancers pédiatriques et d'anomalies du développement.

Nous avons pour objectif de définir les altérations moléculaires qui caractérisent les tumeurs pédiatriques.

Elles doivent permettre de mieux comprendre les processus spécifiques qui sont inhérents au développement de tumeurs pédiatriques, et elles apparaissent également nécessaires pour élaborer de nouveaux outils relatifs au diagnostic et au pronostic, et pour développer de nouvelles options thérapeutiques. A cette fin, la construction de modèles biochimiques, cellulaires et animaux représente une étape importante.

Nous travaillons actuellement sur trois types de tumeurs spécifiques : le sarcome d'Ewing, les tumeurs rhabdoïdes malignes et le neuroblastome.



Au cours des années passées, nous avons pu montrer que le sarcome d'Ewing était caractérisé dans presque tous les cas par une fusion entre le gène EWS, qui code une protéine de liaison à l'ARN de fonction inconnue, et les membres de la famille des facteurs de transcription ETS. Aujourd'hui, nous cherchons principalement à déterminer les voies de signalisation situées en aval de la protéine de fusion EWS-FLI-1, notamment en identifiant les gènes qui sont des cibles directes de EWS-FLI-1 et qui pourraient expliquer les propriétés oncogéniques de cette protéine chimère.

Nous avons également identifié l'inactivation allélique de hSNF5/IN1 comme étant un élément critique du développement des tumeurs rhabdoïdes malignes, l'un des types de cancers pédiatriques les plus agressifs. hSNF5/IN1 code un membre du complexe SWI/SNF impliqué dans le remodelage de la chromatine, et on pense que la perte de fonction de hSNF5/IN1 compromet l'initiation de programmes de différenciation.

Le neuroblastome, quant à lui, est une tumeur dérivée des cellules de la crête neurale qui donnent naissance au système nerveux sympathique. Il peut se développer lorsque les gènes PHOX2B ou ALK sont mutés. Son agressivité peut aller de formes régressant spontanément à des formes extrêmement invasives et résistantes aux traitements, en fonction du type d'altération génétique qui caractérise les cellules tumorales : très faible en cas d'anomalies chromosomiques numériques uniquement, elle est importante lorsque des anomalies chromosomiques structurales sont présentes. Il a récemment été découvert que le gène ALK pouvait être muté à la fois dans des cas sporadiques et familiaux, ouvrant de nouvelles voies dans la compréhension du développement du neuroblastome.

En plus de ces trois tumeurs, le groupe est également impliqué dans l'étude génétique du cancer du sein et du médulloblastome, un cancer pédiatrique du système nerveux central.

Nous cherchons notamment à :

- **élucider la nature des cellules progénitrices qui donnent naissance à ces cancers,**
- **déterminer les relations qu'il existe entre cellules souches normales et cancéreuses en ce qui concerne les mécanismes d'autorenouvellement et de différenciation.**

La récente identification de la cellule souche mésenchymateuse en tant que cellule progénitrice impliquée dans le sarcome d'Ewing devrait maintenant permettre de concevoir de nouveaux modèles cellulaires et animaux nécessaires à une meilleure compréhension des voies oncogéniques.

La fédération Enfance Cancer Santé a soutenu le projet intitulé « Fonction du récepteur ALK muté et hétérogénéité tumorale dans le neuroblastome » en réponse à l'Appel d'Offre numéro 1 de 2014 de la SFCE.

Nous avons analysé un modèle cellulaire de neuroblastome original qui nous a permis d'étudier la dynamique de plusieurs populations cellulaires présentant un récepteur ALK normal, muté F1174L ou muté L1196M, dans des conditions normales de croissance ou en présence de différents inhibiteurs du récepteur ALK (crizotinib et alectinib). Nous avons démontré que la mutation ALK F1174L présente un potentiel oncogénique supérieur à celui de la mutation ALK L1196M. Néanmoins, la mutation L1196M présente une sensibilité moindre aux inhibiteurs ciblant le récepteur ALK activé, crizotinib et alectinib. Ces résultats soulignent l'importance du développement d'inhibiteurs efficaces contre les différentes versions mutées du récepteur, dans une perspective thérapeutique et la mise en place d'une médecine personnalisée chez les enfants atteints de neuroblastome avec mutations du gène ALK

Publications clés

Année de publication : 2017

Boeva, V., Louis-Brennetot, C., Peltier, A., Durand, S., Pierre-Eugène, C., Raynal, V., Etchevers, H.C., Thomas, S., Lermine, A., Daudigeos-Dubus, E., Georger, B., Orth, M.F., Grünwald, T.G.P., Diaz, E., Ducos, B., Surdez, D., Carcaboso, A.M., Medvedeva, I., Deller, T., Combaret, V., Lapouble, E., Pierron, G., Grossetête-Lalami, S., Baulande, S., Schleiermacher, G., Barillot, E.,

Rohrer, H., Delattre, O., and Janoueix-Lerosey, I. (2017 Sep 1)

Heterogeneity of neuroblastoma cell identity defined by transcriptional circuitries.

Nature Genetics : [DOI : 10.1038/ng.3921](https://doi.org/10.1038/ng.3921)

Franzetti GA, Laud-Duval K, van der Ent W, Brisac A, Irondele M, Aubert S, Dirksen U, Bouvier C, de Pinieux G, Snaar-Jagalska E, Chavrier P, Delattre O, (2017 Jun 22)

Cell-to-cell heterogeneity of EWSR1-FLI1 activity determines proliferation/migration choices in Ewing sarcoma cells.

Oncogene- : [DOI : 10.1038/onc.2016.498](https://doi.org/10.1038/onc.2016.498)

Sheffield NC, Pierron G, Klughammer J, Datlinger P, Schönegger A, Schuster M, Hadler J, Surdez D, Guillemot D, Lapouble E, Freneaux P, Champigneulle J, Bouvier R, Walder D, Ambros IM, Hutter C, Sorz E, Amaral AT, de Álava E, Schallmoser K, Strunk D, Rinner B, Liegl-Atzwanger B, Huppertz B, Leithner A, de Pinieux G, Terrier P, Laurence V, Michon J, Ladenstein R, Holter W, Windhager R, Dirksen U, Ambros PF, Delattre O, Kovar H, Bock C, Tomazou EM. (2017 Mar 23)

DNA methylation heterogeneity defines a disease spectrum in Ewing sarcoma.

Nature Médecine- : [DOI : 10.1038/nm.4273](https://doi.org/10.1038/nm.4273)

Année de publication : 2016

Zhi-Yan Han, Wilfrid Richer, Paul Fréneaux, Céline Chauvin, Carlo Lucchesi, Delphine Guillemot, Camille Grison, Delphine Lequin, Gaele Pierron, Julien Masliah-Planchon, André Nicolas, Dominique Ranchère-Vince, Pascale Varlet, Stéphanie Puget, Isabelle Janoueix-Lerosey, Olivier Ayrault, Didier Surdez, Olivier Delattre, Franck Bourdeaut (2016 Jan 29)

The occurrence of intracranial rhabdoid tumours in mice depends on temporal control of Smarcb1 inactivation.

Nature communications : 10421 : [DOI : 10.1038/ncomms10421](https://doi.org/10.1038/ncomms10421)

Année de publication : 2015

Angela Bellini, Virginie Bernard, Quentin Leroy, Thomas Rio Frio, Gaele Pierron, Valérie Combaret, Eve Lapouble, Nathalie Clement, Herve Rubie, Estelle Thebaud, Pascal Chastagner, Anne Sophie Defachelles, Christophe Bergeron, Nimrod Buchbinder, Sophie Taque, Anne Auvrignon, Dominique Valteau-Couanet, Jean Michon, Isabelle Janoueix-Lerosey, Olivier Delattre, Gudrun Schleiermacher (2015 Feb 20)

Deep Sequencing Reveals Occurrence of Subclonal ALK Mutations in Neuroblastoma at Diagnosis.

Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research : 4913-21 : [DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-15-0423](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0423)



Génétique et biologie des tumeurs pédiatriques

U830 - Génétique et biologie des cancers

Thomas F Eleveld, Derek A Oldridge, Virginie Bernard, Jan Koster, Leo Colmet Daage, Sharon J Diskin, Linda Schild, Nadia Bessoltane Bentahar, Angela Bellini, Mathieu Chicard, Eve Lapouble, Valérie Combaret, Patricia Legoix-Né, Jean Michon, Trevor J Pugh, Lori S Hart, JulieAnn Rader, Edward F Attiyeh, Jun S Wei, Shile Zhang, Arlene Naranjo, Julie M Gastier-Foster, Michael D Hogarty, Shahab Asgharzadeh, Malcolm A Smith, Jaime M Guidry Auvil, Thomas B K Watkins, Danny A Zwijnenburg, Marli E Ebus, Peter van Sluis, Anne Hakkert, Esther van Wezel, C Ellen van der Schoot, Ellen M Westerhout, Johannes H Schulte, Godelieve A Tytgat, M Emmy M Dolman, Isabelle Janoueix-Lerosey, Daniela S Gerhard, Huib N Caron, Olivier Delattre, Javed Khan, Rogier Versteeg, Gudrun Schleiermacher, Jan J Molenaar, John M Maris (2015 Jan 15)

Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations.

Nature genetics : 864-71 : [DOI : 10.1038/ng.3333](https://doi.org/10.1038/ng.3333)