

Communiqué de presse 30 octobre 2002

Piste intéressante pour le traitement de la tumeur d'Ewing

Des chercheurs de l'INSERM, du CNRS et de l'Institut Curie, en collaboration avec des médecins, ont mis en évidence, chez la souris, modèle animal de la tumeur d'Ewing, l'efficacité d'une approche thérapeutique innovante : l'association d'un interféron humain (α ou β) et d'un agent anti-tumoral courant, l'ifosfamide.

Ces résultats, publiés dans la revue **Oncogene** de novembre 2002, ouvrent une piste intéressante pour la mise au point d'une stratégie thérapeutique moins lourde et plus efficace contre la tumeur d'Ewing, un cancer osseux grave qui survient chez l'enfant et l'adolescent. Ils devront être confirmés par des essais cliniques avant de constituer un espoir, en particulier pour les patients porteurs de métastases dont la survie est faible.

L'équipe de Jeanne Wietzerbin à l'Institut Curie¹ poursuit depuis plusieurs années des études sur l'action des interférons et d'autres cytokines sur le sarcome d'Ewing.

Dans ces nouveaux travaux, les chercheurs ont évalué, chez la souris, l'efficacité anti-tumorale de l'interféron- α et de l'interféron- β deux interférons de type I, puis de l'association de l'un ou de l'autre de ces interférons avec l'ifosfamide (IFO), un anti-cancéreux largement utilisé.

En effet des expériences antérieures menées *in vitro* avaient montré l'activité anti-proliférative de ces interférons sur des lignées cellulaires dérivées de tumeur d'Ewing.

Par conséquent, l'étape suivante, évidente, consistait à observer l'activité de ces molécules *in vivo*, chez la souris, modèle animal de la maladie. Il s'agit d'une souris dite *nude* (immunodéprimée) à laquelle on injecte en sous-cutané des cellules d'Ewing dérivées de tumeurs humaines. Comme l'animal est immunodéprimé, la greffe se maintient et engendre une tumeur solide d'origine humaine qui peut servir à évaluer le potentiel thérapeutique de traitements innovants.

L'administration d' α ou d' β après l'injection des cellules tumorales, empêchent la prise de la greffe et la croissance de la tumeur chez la souris. De plus, l'IFN- β et, d'une façon plus modeste, l'IFN- α retardent le développement de tumeurs déjà établies.

Une synergie prometteuse

Les chercheurs ont aussi voulu évaluer, sur ce modèle expérimental, l'activité de l'ifosfamide, un agent bloquant la réplication de l'ADN et par conséquent la prolifération cellulaire. Il a été récemment relaté que cette molécule, ajoutée à la chimiothérapie conventionnelle utilisée dans les tumeurs d'Ewing, améliore la réponse des patients jusque-là résistants à ces traitements.

L'équipe de Jeanne Wietzerbin a donc poursuivi sa démarche par une série d'expérimentations destinées à apprécier les conséquences de l'utilisation de l' α ou de l' β associé à l'ifosfamide.

Les résultats chez la souris sont probants. On observe un important effet de synergie entre l'interféron utilisé et l'agent chimiothérapeutique, induisant un prolongement de la survie des animaux porteurs de tumeur : la nécrose des tissus tumoraux est nettement plus forte que lorsque l'interféron ou l'ifosfamide sont utilisés seul ; il n'y a pratiquement plus de division des cellules tumorales ; le tissu tumoral devient fibreux et se calcifie.

Tout se passe comme si les interférons rendaient les cellules tumorales plus sensibles à la chimiothérapie et que, de son côté, l'ifosfamide augmentait la sensibilité des cellules tumorales aux effets anti-prolifératifs des interférons.

Ces observations sont très encourageantes d'autant que, dans les stades avancés de la maladie ou lorsque la maladie est métastatique au moment du diagnostic, la survie est assez compromise malgré des traitements lourds combinant chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.

¹ Jeanne Wietzerbin, directrice de recherche au CNRS, dirige l'Unité INSERM 365 « Interférons et cytokines » à l'Institut Curie.

Elles demandent cependant à être confirmées par des essais cliniques. L'idée est de développer une nouvelle stratégie thérapeutique, associant uniquement interféron et ifosfamide, destinée en premier lieu aux patients résistants aux traitements conventionnels.

Référence

« Strong inhibition of Ewing tumor xenograft growth by combination of human interferon-alpha or interferon-beta with ifosfamide »

Josiane Sancéau¹, Marie-France Poupon², Olivier Delattre³, Xavier Sastre-Garau⁴ et Juana Wietzerbin¹
Oncogene, vol. 21, pp.7700-09, 31 octobre 2002

¹INSERM U365, Institut Curie, ²CNRS-UMR 147, Institut Curie, ³INSERM U509, Institut Curie, ⁴Département de pathologie, Institut Curie, Section Médicale

Pour en savoir plus :

□ Interférons

Les interférons (IFN) constituent une famille de protéines sécrétées par pratiquement tous les types cellulaires.

Les données sérologiques et moléculaires ont permis leur classification en deux types :

- les IFN de type I : IFN α , IFN β et IFN- τ
- ' ' ' : IFN- γ

Comme pour beaucoup de cytokines et de facteurs de croissance, les effets des IFN sont initiés par leurs interactions avec des récepteurs de surface spécifiques. Les IFN de type I se lient à un récepteur commun, différent de celui reconnu par l'IFN de type II.

Ils ont tous une activité antivirale et ce sont aussi des médiateurs intercellulaires capables de moduler plusieurs fonctions biologiques majeures comme le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, ou l'activation de certains lymphocytes.

Ces dernières années, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les interférons humains étaient capables d'inhiber la prolifération des cellules tumorales et, dans certains cas, de provoquer la mort par apoptose des cellules cancéreuses.

□ Tumeur 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 entre 10 et 15 ans. On observe en France, de 50 à 100 nouveaux cas par an.

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 essentiellement les poumons et le squelette.

En trente 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 1983, et caractérisée, en 1994, 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 90 % des cas, elle se produit entre les chromosomes 11 et 22, et au passage le gène FLI-1 subit quelques dommages : il est en partie composé de matériel génétique du chromosome 22 et en partie de matériel génétique du chromosome 11, ce qui conduit à la synthèse d'une forme anormale de la protéine FLI-1, qui prend le nom de EWS-FLI-1.

Dans 10 % des cas, la translocation 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.

Contacts presse

Institut Curie Relations Presse
Iconographie
Inserm Pôle presse

Catherine Goupillon Tél 01 44 32 40 63
Cécile Charré Tél 01 44 32 40 51
Nathalie Christophe Tél 01 44 23 60 85

service.presse@curie.fr
Fax 01 44 32 41 67
presse@tolbiac.inserm.fr

CNRS

Bureau de Presse

Séverine Ciancia
Martine Hasler

Tél 01 44 23 60 86
Tél. 01 44 96 46 35

martine.hasler@cnrs-dir.fr
Fax 01 44 96 49 93