

Paris, le 4 mai 2007.

## Information presse

### Découverte de l'origine cellulaire des tumeurs d'Ewing

**Des chercheurs de Inserm à l'Institut Curie viennent d'identifier les cellules à l'origine des tumeurs d'Ewing : il s'agit des cellules du mésenchyme, le tissu conjonctif servant de soutien aux autres tissus. Cette tumeur de l'os de l'enfant, de l'adolescent et du jeune adulte, pour laquelle l'Institut Curie est le centre de référence en France, survient suite à l'apparition d'une erreur génétique dans les cellules du mésenchyme. Les chercheurs ont, par ailleurs, réussi à « forcer » les cellules tumorales à redevenir des cellules mésenchymateuses quasiment normales.**

**Ces résultats, publiés dans *Cancer Cell* le 7 mai 2007, ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques pour bloquer le développement des tumeurs d'Ewing chez les jeunes patients.**

Avec 50 à 100 nouveaux cas par an, la tumeur d'Ewing est la deuxième tumeur maligne de l'os, en termes de fréquence en France. Elle survient chez 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. Appelée aussi sarcome<sup>1</sup> d'Ewing, cette tumeur se développe essentiellement dans les os du bassin, des côtes, le fémur, le péroné et le tibia. Elle possède un fort pouvoir invasif et il n'est donc pas rare de voir apparaître d'autres foyers cancéreux dans l'organisme, surtout au niveau des poumons et du 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 traiter cette tumeur combine, dans la majorité des cas, chimiothérapie et chirurgie.

L'Institut Curie est le centre de référence en France, avec une renommée internationale, aussi bien pour la prise en charge clinique des jeunes patients que pour la recherche sur cette pathologie.

#### De nouvelles pistes thérapeutiques

Rares sont les cancers pour lesquels il existe une signature moléculaire simple - une mutation spécifique à l'origine du développement tumoral. Pour les tumeurs d'Ewing, cette signature moléculaire a été identifiée et caractérisée. Il s'agit d'un échange accidentel de matériel génétique entre deux chromosomes. Mise en évidence en 1992 par l'équipe Inserm dirigée par Olivier Delattre à l'Institut Curie, cette altération entraîne la formation d'un gène muté produisant une protéine anormale baptisée EWS/FLI-1. Cette découverte a permis la mise au point en 1994 d'un test diagnostique de la tumeur d'Ewing.

Néanmoins, jusqu'à présent, la nature de la cellule dont la mutation conduit au développement de cette tumeur était inconnue.

L'équipe d'Olivier Delattre, Directeur de l'Unité Inserm 830 « Génétique et Biologie des cancers » à l'Institut Curie, et celle de Pierre Charbord, Directeur du laboratoire Inserm ER15 « Microenvironnement de l'hématopoïèse et cellules souches » à Tours, viennent de

---

<sup>1</sup> Le sarcome est une variété de cancer se développant aux dépens du tissu conjonctif.

découvrir les cellules à l'origine de cette tumeur : il s'agit des cellules du mésenchyme, un tissu conjonctif servant de soutien aux autres tissus. Les chercheurs montrent que le profil du transcriptome<sup>2</sup> des cellules tumorales d'Ewing est proche de celui des cellules du mésenchyme, et en particulier des cellules souches mésenchymateuses.

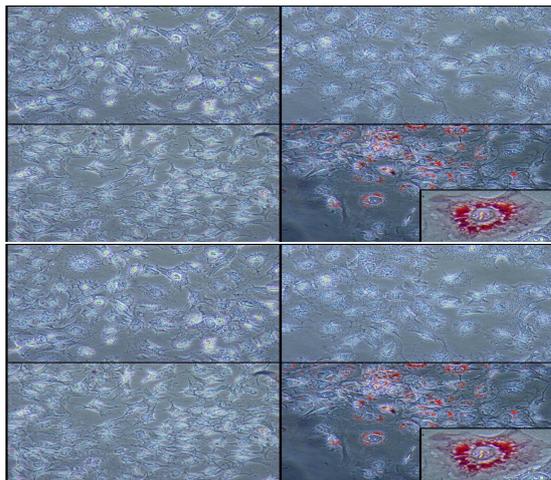
En outre, en inhibant la protéine anormale EWS/FLI-1 à l'origine des tumeurs d'Ewing, les chercheurs ont réussi à « forcer » les cellules tumorales à retrouver leur statut d'origine de cellules souches mésenchymateuses. Ces cellules sont alors capables de se différencier normalement en cellules osseuses ou grasses.

Cette approche ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques car, en forçant les cellules à reconquérir leur fonction première, il pourrait être possible de les rendre moins agressives et d'empêcher leur prolifération. En effet, tant que les cellules tumorales gardent leur capacité à remplir leur fonction, elles prolifèrent généralement peu et sont de bon pronostic ; en revanche, une fois cette faculté perdue, les cellules tumorales deviennent très agressives.

Par ailleurs, cette découverte peut permettre aux chercheurs de construire un modèle animal de la tumeur d'Ewing, étape essentielle à la mise au point de nouveaux traitements.

Ces résultats, publiés dans *Cancer Cell* le 7 mai prochain, montrent une nouvelle fois que l'étroite collaboration à l'Institut Curie entre les médecins et les chercheurs est indispensable pour faire progresser le traitement de cette pathologie.

#### Quand les cellules (ré)apprennent à fabriquer des graisses...



Les cellules ci-contre sont toutes issues d'une tumeur d'Ewing. Toutefois et contrairement aux cellules de la colonne de gauche, dans les cellules de la colonne de droite, la protéine anormale EWS/FLI-1 à l'origine des tumeurs d'Ewing a été inhibée.

Dans les conditions induisant la différenciation (ligne du bas), seules les cellules tumorales dans lesquelles la protéine *EWS-FLI1* a été inhibée (image en bas, à droite) produisent des vésicules lipidiques (marquées en rouge), ce qui montre qu'elles sont (re)devenues des cellules grasses.

Les chercheurs ont réussi à « forcer » les cellules tumorales à retrouver leur statut d'origine.

© Franck Tirode/Inserm/Institut Curie.

#### ➤ Pour en savoir plus

##### Source

##### **“Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors”**

Franck Tirode<sup>1</sup>, Karine Laud-Duval<sup>1</sup>, Alexandre Prieur<sup>1</sup>, Bruno Delorme<sup>2</sup>, Pierre Charbord<sup>2</sup>, Olivier Delattre<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unité Inserm 830 « Génétique et biologie des cancers », Institut Curie, Paris.

<sup>2</sup> Laboratoire Inserm ERI5 « Microenvironnement de l'hématopoïèse et cellules souches », Faculté de Médecine de Tours.

**Cancer Cell**, 8 mai 2007.

##### Contact chercheur

##### Olivier Delattre

Unité Inserm 830 « Génétique et biologie des cancers »

Tél. : 01 42 34 66 79

E-mail : [olivier.delattre@curie.fr](mailto:olivier.delattre@curie.fr)

<sup>2</sup> Le transcriptome est constitué par l'ensemble de l'ARN messager d'une cellule, issu d'une partie du génome et servant à la synthèse des protéines.