

5 mars 2012

COMMUNIQUE DE PRESSE

Cancers de l'enfant

Découverte d'un nouveau type de sarcome osseux

Une équipe de l'Institut Curie et de l'Inserm dirigée par le Dr Olivier Delattre vient de découvrir l'existence d'une nouvelle forme de sarcome osseux s'exprimant principalement chez des adolescents et de jeunes adultes.

Bien que présentant des similarités avec la tumeur d'Ewing sur le plan clinique, ce sarcome s'en distingue par la présence d'une anomalie chromosomique différente à l'origine du cancer.

Ces nouvelles données pourraient permettre une meilleure prise en charge des malades.

Les résultats de cette découverte ont été publiés online par la revue *Nature Genetics* le 4 mars.

L'Institut Curie est le centre de référence en France pour la prise en charge clinique et pour la recherche sur les tumeurs d'Ewing, et à ce titre effectue la majorité des tests de diagnostic moléculaire sur cette pathologie. L'équipe d'Olivier Delattre, directeur de recherche de l'Unité Inserm 830/Institut Curie « Unité de génétique et biologie des cancers », a ainsi pu étudier le matériel génétique de 594 enfants pour lesquels l'existence d'une tumeur d'Ewing était suspectée. Grâce à une nouvelle technologie de séquençage appelée *Next generation sequencing* (NGS), il leur a été possible d'analyser en même temps un volume important de matériel génétique. Au cours de cette étude, les chercheurs ont découvert que certains échantillons ne présentaient pas la même mutation que celle de la tumeur d'Ewing¹.

Les chercheurs ont réussi à isoler 24 échantillons présentant cette nouvelle mutation : une inversion d'une partie du chromosome X conduisant à la fusion de deux gènes proches, BCOR et CCNB3. La très faible distance séparant ces gènes, situés sur le même chromosome, a jusqu'ici rendu impossible leur mise en évidence par les méthodes classiques de diagnostic.

Les chercheurs ont ensuite comparé le matériel génétique de ces échantillons à celui des personnes atteintes d'une tumeur d'Ewing. La « carte d'identité » de cette nouvelle forme de sarcome indique que l'expression d'environ 3 000 gènes est différente. « Cette « nouvelle » fusion est bien responsable d'un type de sarcome différent et non pas d'un variant de la tumeur d'Ewing » affirme le Dr Olivier Delattre.

« C'est la première fois que l'on démontre la possibilité d'identifier une nouvelle entité tumorale à l'aide d'une technologie de séquençage haut débit » précise Franck Tirode, chargé de recherche Inserm, co-auteur de l'étude publiée. « En une seule étude, nous avons repéré 24 cas positifs pour cette translocation, ce qui est considérable » poursuit-il. « En valeur absolue, ces 24 cas représentent autant de cas que tous ceux dus à des translocations rares de la tumeur d'Ewing » ajoute Gaëlle Pierron, co-auteure, coordinatrice de l'Unité de génétique somatique à l'Institut Curie.

La présence de la protéine de fusion a, quant à elle, été vérifiée sur des prélèvements de tumeurs par des techniques d'immuno-histochimie qui permettent de repérer les protéines d'intérêt. « La détection de la surexpression de la protéine CCNB3, de par sa fusion à BCOR, est extrêmement spécifique de ces tumeurs, ce qui permet de proposer un test diagnostique simple » précise Gaëlle Pierron.

Vers une meilleure prise en charge des malades

« Actuellement ces patients sont traités de la même manière que ceux atteints de tumeur d'Ewing. Des études cliniques vont désormais pouvoir être mises en place pour voir s'il est possible de les prendre en charge autrement » indique Olivier Delattre.

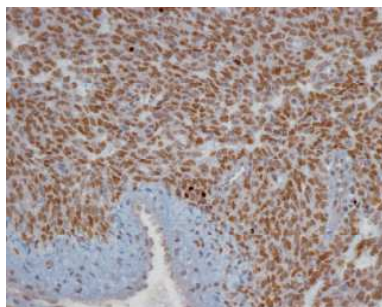
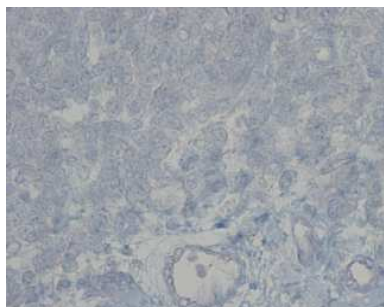
D'autres patients atteints par cette nouvelle forme de sarcome vont pouvoir être repérés. L'identification de la fusion des deux gènes pourrait permettre le diagnostic de cette nouvelle forme de tumeur chez de nouveaux patients qui se verront alors proposer un traitement adapté.

« C'est du dialogue entre médecins et chercheurs que naissent les véritables progrès de la cancérologie et il faut donner les moyens à chacun de renforcer encore ces échanges » conclut le Dr Olivier Delattre.

¹ La tumeur d'Ewing est caractérisée par un échange accidentel de matériel génétique entre deux chromosomes qui entraîne la formation d'un gène muté produisant une protéine anormale baptisée EWS/FLI-1.

Les chercheurs vont désormais s'atteler à déchiffrer le mécanisme d'action de la protéine de fusion qui conduit à la formation de la tumeur. En particulier, ils vont tenter de comprendre pourquoi cliniquement ce nouveau type de sarcome est semblable à une tumeur d'Ewing, alors que biologiquement ces tumeurs ne le sont pas. Une activation commune de certaines voies de signalisation intracellulaires pourrait en être la cause.

Coupes de sarcomes osseux avec marquage de la protéine de fusion CCNB3



A gauche : Coupe de tumeur d'Ewing, le marquage brun révélant la protéine de fusion spécifique du nouveau sarcome n'apparaît pas car la protéine CCNB3 n'est pas exprimée.

A droite : Coupe de tumeur nouvellement identifiée. Le marquage brun révèle l'expression de la protéine de fusion BCOR-CCNB3 dans les cellules.

© JM Coindre/Institut Bergonié

Référence

"A novel subtype of bone sarcoma defined by *BCOR-CCNB3* gene fusion"

Nature Genetics, 4 mars 2012, online

Gaëlle Pierron^{1*}, Franck Tirode^{2*}, Carlo Lucchesi^{2*}, Stéphanie Reynaud¹, Stelly Ballet¹, Sarah Cohen-Gogo², Virginie Perrin², Jean-Michel Coindre³, Olivier Delattre^{1,2}. * Ces auteurs ont une contribution similaire à l'article

¹ Institut Curie, Unité de Génétique Somatique, ² Unité 830 INSERM/Institut Curie, ³ Institut Bergonié,

Les sarcomes

- Tumeurs issues des tissus mésenchymateux, les sarcomes constituent un groupe de tumeurs très hétérogène, pouvant être **divisé en plus de 100 différents sous-types en fonction de critères cliniques, pathologiques, immuno-histologiques et génétiques**.
- On distingue les **tumeurs malignes osseuses** des **sarcomes des tissus mous et extra-osseux**.
- **Chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte** (jusqu'à 30 ans), **les ostéosarcomes** et **les tumeurs d'Ewing** sont les deux **sarcomes osseux prédominants**. Les premiers présentent un taux d'incidence à 15 ans de 3,6% et les seconds de 3 %.
- En ce qui concerne les **ostéosarcomes**, aucune translocation de gène n'a pour l'instant été rapportée.
- C'est à l'Institut Curie qu'a été **découverte** en 1984, et **caractérisée**, en 1992, dans l'unité d'Olivier Delattre, **l'anomalie chromosomique responsable de cette tumeur**. Il s'agit d'une translocation qui se produit, dans 85 % des cas, entre les chromosomes 11 et 22 et aboutit à la synthèse d'une protéine anormale EWS-FLI-1, et dans 10 % des cas, entre les chromosomes 22 et 21 et donne lieu à la synthèse d'une protéine anormale EWS-ERG. Il existe d'autres altérations, mais elles sont rares. La découverte de ces altérations génétiques a permis la mise au point, à l'Institut Curie en 1994, **d'un test moléculaire diagnostique de la tumeur d'Ewing**.
En 30 ans, le traitement, à l'origine essentiellement basé sur la radiothérapie, a profondément évolué. Aujourd'hui, les formes localisées sont traitées majoritairement par une combinaison initiale de chimiothérapie et de chirurgie. Une chimiothérapie postopératoire, et parfois une radiothérapie, complètent le traitement. Le pronostic de la tumeur d'Ewing a bénéficié de l'apport de nouvelles chimiothérapies.

Outre l'Inserm et l'Institut Curie, ces recherches ont été financées par la Ligue contre le cancer et l'Institut National du Cancer.

Par ailleurs, l'équipe du Dr Olivier Delattre reçoit également l'aide financière de l'Association des Parents et des Amis des Enfants Soignés à l'Institut Curie (APAESIC), des associations *Les Bagouz à Manon*, *Pas du Géant*, *Olivier Chape*, *Les Amis de Claire* et *Courir pour Mathieu*, ainsi que de la *Fédération Enfants et Santé*.

Contacts presse :

Institut Curie Catherine Goupillon-Senghor/ Céline Giustranti

01 56 24 55 23/24

service.presse@curie.fr