

Programme Incitatif et Coopératif Rétinoblastome : transcriptome et cibles thérapeutiques

Ce programme entend étudier les phénomènes cellulaires que sont les voies de signalisation impliquées dans le rétinoblastome, tumeur oculaire, pour permettre le développement de thérapeutiques plus spécifiques et donc plus efficaces.

Contexte et connaissances actuelles

Le rétinoblastome est une tumeur cancéreuse de l'œil qui touche les cellules de la rétine. Cancer assez rare (1 cas sur 15 000 à 20 000 naissances), il affecte le jeune enfant en général avant l'âge de 5 ans. Cette maladie grave, souvent héréditaire, atteint un seul œil dans 60 % des cas et les deux yeux dans 40 % des cas.

L'institut Curie est le centre de référence en France pour l'organisation de la prise en charge du rétinoblastome, avec plus de 60 enfants traités chaque année, soit environ 80% des nouveaux cas. 100 % des tests génétiques de recherche de prédisposition y sont effectués.

Le plus souvent relativement simple, le diagnostic du rétinoblastome reste parfois encore trop tardif. Les signes, tels qu'un reflet blanc dans la pupille ou la présence d'un strabisme, doivent impliquer un examen ophtalmologique dans les meilleurs délais. La précocité du diagnostic conditionne en effet la mise en œuvre de traitements offrant le plus de chances pour la sauvegarde des yeux et de la vision.

Les traitements sont de plus en plus efficaces : à long terme près de 95% des enfants sont guéris dans les pays développés. Plus nombreuses et mieux ciblées qu'auparavant, les thérapies permettent de traiter plus spécifiquement chaque type de tumeur. En revanche, le pronostic visuel peut être compromis selon le siège de la tumeur et l'impact des traitements sur la rétine. Les formes très étendues dans l'œil nécessitent encore le recours à l'énucléation (ablation chirurgicale de l'œil).

Mettre au point de nouveaux traitements et mieux préserver la vision.

La recherche de nouveaux traitements et l'amélioration de ceux existants, préservant au mieux la vision de l'enfant, restent une priorité pour les médecins et chercheurs de l'Institut Curie.

En recherche clinique, les médecins évaluent de nouveaux protocoles thérapeutiques, notamment de chimiothérapie et de radiothérapie, qui pourraient réduire le risque de perte de la vue et de cancer secondaire.

Dans le cadre de la recherche de prédispositions génétiques au rétinoblastome, les médecins et chercheurs de l'Institut Curie cherchent à améliorer la capacité de détection des anomalies du gène *RB1* à l'origine de rétinoblastome.

En recherche fondamentale, les efforts se concentrent sur la recherche de nouvelles voies thérapeutiques entraînant un minimum d'effets secondaires pour le jeune patient. En effet, la chimiothérapie comme la radiothérapie peuvent avoir des conséquences à plus ou moins long terme sur le risque de tumeur secondaire et, pour la radiothérapie, le développement du massif facial de l'enfant.

Le programme incitatif et coopératif (PIC) sur le rétinoblastome est un parfait exemple des recherches transversales menées à l'Institut Curie, associant médecins, biologistes, chimistes et physiciens.

Un premier PIC sur le rétinoblastome mené de 2006 à 2009 a déjà permis d'améliorer la connaissance de cette pathologie. Ce deuxième PIC permet de renforcer des collaborations et d'en initier de nouvelles afin de préciser les mécanismes en jeu dans ce type de cancer.

9 projets s'organisent autour de 3 axes principaux :

1. La biologie fondamentale

Les biologistes étudient les mécanismes à l'origine du développement du rétinoblastome, car la connaissance des étapes de la cancérogenèse est essentielle pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

Résultats du PIC 1: un travail conséquent a été réalisé dans le cadre de ce PIC sur la compréhension du développement embryonnaire de la rétine : identification des gènes impliqués, développement de la rétine...

Objectifs du second PIC : poursuivre ces recherches pour comprendre toujours mieux comment la rétine se développe.

2. La génétique

Des analyses concernant l'identification des gènes en lien avec le développement du rétinoblastome ont été réalisées.

Résultats du PIC 1: il est possible aujourd'hui d'une part d'améliorer la détection des formes héréditaires et, d'autre part, de proposer un suivi adapté aux porteurs de cette anomalie génétique et à leurs descendants.

Objectifs du second PIC : continuer à trouver de nouveaux gènes impliqués dans le développement du rétinoblastome pour proposer aux personnes à risque et aux patients un suivi toujours plus adapté.

3. La photothérapie dynamique PDT (recherche pré-clinique)

Elle repose sur l'activation de molécules photosensibles dites photosensibilisateurs, c'est-à-dire efficaces après exposition à un faisceau lumineux spécifique. Elle apparaît dans ce contexte comme une alternative particulièrement intéressante. Les chimistes ont ainsi développé des molécules photo-sensibilisatrices originales, à partir de composés déjà utilisés en clinique humaine pour d'autres pathologies cancéreuses.

Résultats du PIC 1 : une étude in vivo de l'action sur des cellules de rétinoblastome d'une centaine de produits a d'ores et déjà permis de sélectionner des composés alliant efficacité et synthèse rentable. Ils sont actuellement en cours d'évaluation pour être testés sur des modèles en laboratoire.

Objectifs du second PIC : poursuivre la mise au point de nouvelles molécules photosensibles et développer ces découvertes au niveau clinique pour les mettre en application auprès des patients.

Les problématiques abordées dans ce projet de PIC répondent aux préoccupations des patients et des familles ainsi que des soignants mais elles élargissent également le champ de la recherche au-delà du domaine de l'application directe au rétinoblastome car les informations produites par ces études seront utiles pour comprendre plus généralement la biologie des cancers.

Le Programme Incitatif et Coopératif « Rétinoblastome : transcriptome et cibles thérapeutiques »

Ce Pic est le 17^e programme de recherche de ce type initié par l'Institut Curie grâce à la générosité du public notamment. Il privilégie les échanges interdisciplinaires entre le Centre de recherche et l'ensemble hospitalier.

- Coordonnateurs : Isabelle Aerts, pédiatre oncologue du département de Pédiatrie de l'Institut Curie (Paris), et Simon Saule, directeur de recherche 2^e classe au CNRS, directeur de l'unité Signalisation normale et pathologique : de l'embryon aux thérapies innovantes des cancers - Institut Curie / CNRS UMR 3347 / Inserm U1021 (Orsay).

- 9 projets de recherche selon 3 thématiques : biologie fondamentale, génétique et thérapeutique expérimentale, menés par 58 scientifiques (médecins et chercheurs) de l'Institut Curie avec les nécessaires collaborations extérieures.

- Début du programme : janvier 2010 pour une durée de 3 ans.

- Budget annuel : 153 000 euros annuel