



COMMUNIQUÉ DE PRESSE NATIONAL | PARIS | 12 MARS 2018

Dans l'œil du médulloblastome

Des gènes, normalement exprimés uniquement dans l'œil, qui s'activent dans des tumeurs du cerveau ? Bien que surprenante, c'est pourtant l'observation faite dans certains médulloblastomes, des tumeurs pédiatriques du cervelet. Des chercheurs du CNRS, de l'Institut Curie, de l'Inserm et de l'Université Paris-Sud¹ en collaboration avec des chercheurs du St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, États-Unis) ont identifié leur rôle dans le processus tumoral, offrant de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces travaux sont publiés dans le journal *Cancer Cell* le 12 mars 2018.

Le médulloblastome se traite en associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, ce qui permet un taux de survie de 80 %, avec cependant des effets secondaires importants. Les médulloblastomes de groupe 3, pour lesquels les rechutes sont fréquentes et qui ont un taux de survie bien inférieur, se caractérisent par l'expression d'un ensemble de gènes appelé « programme photorécepteur ». Ces gènes sont normalement exprimés uniquement dans la rétine où ils permettent de définir l'identité des photorécepteurs et assurent notamment la conversion du signal lumineux en influx nerveux.

L'activation de ces gènes dans le médulloblastome est donc très surprenante puisqu'ils ne sont pas exprimés au cours du développement normal du cervelet. Des programmes de différenciation aberrante – sans rapport avec le tissu d'origine de la tumeur – ont déjà été retrouvés dans d'autres cancers mais sans que cela soit reconnu comme étant directement impliqué dans le processus tumoral.

Celio Pouponnot, chercheur du CNRS travaillant à l'Institut Curie, en collaboration avec Franck Bourdeaut, médecin-chercheur à l'Institut Curie, et avec Paul Northcott au St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, États-Unis) se sont demandé quel rôle pouvait jouer ce « programme photorécepteur » dans le médulloblastome.

La présence au sein du « programme photorécepteur » d'une protéine appelée NRL a d'abord attiré leur attention, car l'équipe de Celio Pouponnot étudie depuis de nombreuses années une famille de protéines ressemblant à NRL, et impliquées dans la formation de cancers. Les chercheurs ont également identifié la responsabilité d'une autre protéine spécifique de la rétine : CRX. De manière frappante, cette étude montre que ces deux facteurs sont requis pour le développement du médulloblastome en actionnant des gènes clés : CCND2 qui favorise la prolifération cellulaire et BCL2L1 qui inhibe la mort cellulaire (apoptose).

L'équipe de chercheurs a ensuite utilisé des agents pharmacologiques ciblant ces protéines anti-apoptotiques dans des modèles précliniques (greffes de cellules de médulloblastome humain chez la souris). Ce traitement a permis de faire régresser la masse tumorale et d'augmenter la survie des souris,

¹ Aux laboratoires *Signalisation normale et pathologique : de l'embryon aux thérapies innovantes des cancers* (CNRS/Institut Curie/Inserm/Université Paris-Sud), *Génétique et biologie des cancers* (Inserm/Université Paris Descartes) et *Chimie, modélisation et imagerie pour la biologie* (CNRS/Institut Curie/Inserm/Université Paris-Sud)

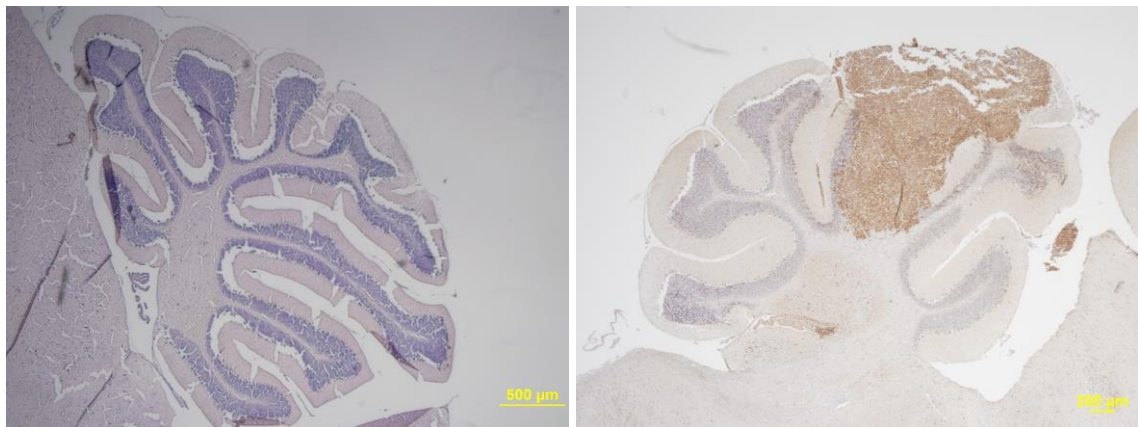


www.cnrs.fr



prouvant l'intérêt de cette cible thérapeutique. Ces résultats ne pourront néanmoins pas être directement transposés aux enfants, chez qui ces agents pharmacologiques peuvent être toxiques.

Plus généralement, cette étude montre l'intérêt d'étudier les marques de différenciation aberrantes dans les processus cancéreux, mettant ainsi en évidence un nouvel axe de recherche en cancérologie.



Coupe de cervelet normal (à gauche) et envahi par un médulloblastome (à droite). Le médulloblastome exprime des gènes normalement uniquement actifs dans la rétine, dont NRL et CRX, qui jouent un rôle dans la formation de la tumeur.

© Morgane Morabito / UMR3347 CNRS-Institut Curie-Inserm-Université Paris-Sud

Bibliographie

NRL and CRX define photoreceptor identity and reveal subgroup-specific dependencies in Medulloblastoma, Alexandra Garancher, Charles Y. Lin, Morgane Morabito, Wilfrid Richer, Nathalie Rocques, Magalie Larcher, Laure Bihannic, Kyle Smith, Catherine Miquel, Sophie Leboucher, Nirmitha I. Herath, Fanny Dupuy, Pascale Varlet, Christine Haberler, Christine Walczak, Nadine El Tayara, Andreas Volk, Stéphanie Puget, François Doz, Olivier Delattre, Sabine Druillenec, Olivier Ayrault, Robert J. Wechsler-Reya, Alain Eychène, Franck Bourdeaut, Paul A. Northcott & Celio Pouponnot. *Cancer Cell*, 12 mars 2018. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.006>

Contacts

Chercheur CNRS | Celio Pouponnot | T +33 (0)1 69 86 30 79 / +33 (0)6 22 50 16 19 | celio.pouponnot@curie.fr

Presse CNRS | Véronique Etienne | T +33 (0)1 44 96 51 37 | veronique.etienne@cnrs.fr