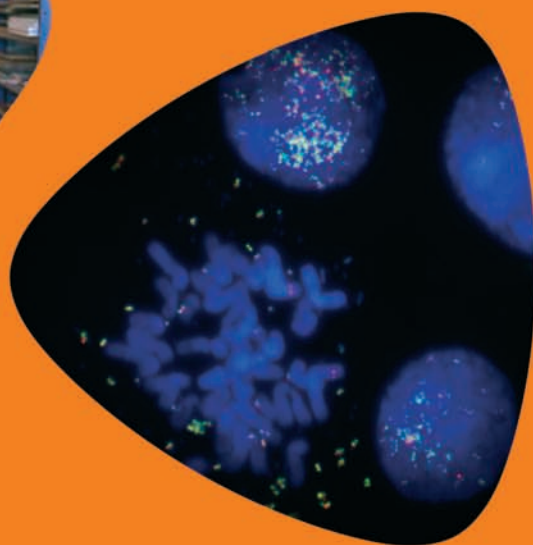


DOSSIER DE PRESSE DU 26 février 2009

## Neuroblastome :

Une synergie permanente entre médecins et chercheurs pour une meilleure prise en charge des jeunes enfants



100  
ans  
2009



institutCurie  
Ensemble, prenons le cancer de vitesse.

## Une prise en charge spécialisée à l'Institut Curie

Le neuroblastome, un cancer fréquent chez le jeune enfant	p 2
Des signes d'alerte variables	p 3
Un diagnostic difficile	
Choisir le bon traitement pour une tumeur donnée	p 4

## La recherche sur le rétinoblastome à l'Institut Curie

Mieux prévoir le risque de rechute grâce à la génétique	p 6
Comprendre l'origine génétique du neuroblastome	p 7
ALK, un gène à l'origine du neuroblastome	p 8
Des liens entre développement embryonnaire et neuroblastome	p 9

**Crédits images : Eric Bouvet - Cécile Charré - Equipe d'Olivier Delattre / Institut Curie  
Emmanuel Attard/Hôpital Necker-Enfants malades/AP-HP**

### Contacts presse :

Catherine Goupillon-Senghor  
01 56 24 55 23  
catherine.goupillon-senghor@curie.fr  
service.presse@curie.fr  
www.curie.fr

Céline Giustranti  
01 56 24 55 24  
celine.giustranti@curie.fr  
phototheque.curie.fr

Iconographie : Cécile Charré  
01 56 24 55 26  
cecile.charre@curie.fr  
fax 01 56 24 55 28

# Neuroblastome

## Une prise en charge spécialisée à l'Institut Curie

Chaque année, l'Institut Curie prend en charge un quart des nouveaux patients atteints de neuroblastome en France, dans le département d'Oncologie Pédiatrique dirigé par le Dr Jean Michon. Le département participe par ailleurs activement aux groupes de travail sur le neuroblastome de la Société Française des Cancers de l'Enfant et de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique. La prise en charge chirurgicale est effectuée soit à l'hôpital Necker-Enfants Malades, soit à l'hôpital Robert Debré.

**L'Institut Curie est un centre de référence internationale** tant pour la prise en charge effectuée par le département d'Oncologie Pédiatrique que pour la recherche menée par l'équipe « Génétique et biologie des tumeurs pédiatriques » du Dr Olivier Delattre (Unité Inserm 830 « Génétique et Biologie des cancers »).



## Le neuroblastome, un cancer fréquent chez le jeune enfant

Le neuroblastome est **la tumeur solide extra cérébrale la plus fréquente chez les jeunes enfants**. 50 % des enfants atteints - aussi bien des filles que des garçons - ont moins de 2 ans. En France, on compte environ 150 nouveaux cas par an.

Le neuroblastome se développe à partir du système nerveux sympathique. Cette partie du système nerveux est constituée d'un ensemble de fibres contrôlant notamment le fonctionnement du cœur, des vaisseaux et des muscles du tube digestif (voir encadré « le système nerveux : son organisation, son origine »).

Il se développe principalement dans l'abdomen, parfois le long de la colonne vertébrale ou au niveau des glandes surrénales<sup>1</sup>. Les autres localisations, quoique plus rares, peuvent être le thorax, le cou ou le pelvis<sup>2</sup>.

Les facteurs à l'origine du développement du neuroblastome demeurent mal connus. Toutefois, une perturbation lors du développement de l'embryon, au niveau des cellules de la crête neurale, semble pouvoir être incriminée. Dans quelques rares cas, le neuroblastome est même associé à un syndrome congénital malformatif, affectant les cellules dérivées de la crête neurale, tel que la maladie de Hirschsprung<sup>3</sup> ou le syndrome d'Ondine<sup>4</sup>.

1. Au nombre de deux, ces glandes endocrines triangulaires, associées anatomiquement, mais dont l'origine et la fonction sont différentes, sont situées au-dessus de chaque rein. Elles sont responsables de la gestion des situations de stress *via* la synthèse de corticostéroïdes et de catécholamines, telles que l'adrénaline.

2. Partie inférieure du bassin osseux, contenant les appareils génitaux et urinaires, la partie terminale du gros intestin et le rectum.

3. L'une des plus fréquentes malformations du tube digestif avec environ 1 cas pour 5 000 naissances qui se manifeste essentiellement chez les nouveau-nés entre 3 et 5 mois. cette pathologie atteint le côlon (gros intestin), ou le rectum (segment situé entre le côlon et l'anus) et se caractérise par une paralysie intestinale, diffuse ou localisée.

4. Maladie rare dont l'incidence est estimée à environ 1 pour 200 000 naissances, le syndrome d'Ondine est une maladie caractérisée par l'absence de contrôle central de la respiration et une atteinte diffuse du système nerveux autonome.

## Le système nerveux : son organisation, son origine

Le système nerveux coordonne les mouvements musculaires, contrôle le fonctionnement des organes, véhicule les informations sensorielles et motrices vers les effecteurs. Du point de vue anatomique, on distingue deux entités :

- > **le système nerveux central** qui comprend le cerveau et la moelle épinière
- > **le système nerveux périphérique**, prolongement du système nerveux central, qui comprend l'ensemble des nerfs et des ganglions nerveux. Selon leur organisation et leur fonctionnement, on sépare le système nerveux somatique qui commande les mouvements et la position du corps et permet de percevoir les sensations (toucher, vision, audition, olfaction...), et le système nerveux végétatif qui régule la respiration, la digestion, les excréments et la circulation. Le **système nerveux sympathique** est l'une des deux sous branches de ce dernier, chargé de préparer l'organisme à l'activité, alors que l'autre sous branche, le système nerveux parasympathique est responsable de la mise au repos de l'organisme. Le **système nerveux sympathique** augmente l'activité cardiaque et respiratoire, dilate les bronches et les pupilles, contracte les artères, fait sécréter la sueur.

Le système nerveux commence à se développer dès le 19<sup>e</sup> jour dans l'embryon avec la formation de la plaque neurale. L'embryon se creuse progressivement sur toute sa longueur jusqu'à ce qu'un tube se forme. Ce tube dit « neural » sera à l'origine de toutes les cellules du système nerveux central.

Le système nerveux périphérique provient d'une population particulière de cellules situées dans la région dorsale du tube neural, la **crête neurale**. Les cellules de cette crête quittent le tube neural, migrent dans l'embryon et colonisent les différents tissus afin d'y remplir leurs fonctions.

Récemment, Dans le cadre du projet ESCALE<sup>5</sup> (Etude épidémiologique Sur les Cancers et les Leucémies de l'Enfant) développé par l'Inserm en collaboration avec la Société Française des Cancers de l'Enfant, le rôle des facteurs pré- et périnataux dans l'apparition d'un neuroblastome a pu être approfondi.

Un lien étroit a ainsi pu être confirmé entre l'existence de malformations congénitales et la survenue d'un neuroblastome<sup>6</sup>. En revanche, un historique d'avortements (ou de fausses couches) spontanés ne semble pas accroître le risque.

### Les signes d'alerte variables

**Les signes qui révèlent la présence d'un neuroblastome varient en fonction de sa localisation. Les formes localisées** sont le plus souvent découvertes de manière fortuite en raison de la présence d'une masse abdominale ou thoracique, éventuellement associée à des douleurs ou suite à la palpation dans le dos, sous les côtes, d'une masse dure à l'aspect bosselé ou suite à des douleurs dans le pelvis. Parfois la compression de la moelle épinière par la masse tumorale va jusqu'à entraîner des troubles neurologiques comme la paralysie d'un ou des deux membres inférieurs, des troubles urinaires ou du contrôle de l'émission des selles.

**Les formes disséminées** sont, quant à elles, essentiellement révélées par les symptômes dus aux métastases, telle qu'une altération de l'état général, des douleurs osseuses diffuses ou l'apparition de masses ou d'hématomes au niveau de l'os ou de la moelle osseuse.

### Un diagnostic difficile

Cette tumeur se caractérise par une **extrême variabilité clinique et évolutive**, allant de la régression spontanée sans traitement à la progression rapidement fatale, malgré une fréquente diminution, voire disparition des signes sous chimiothérapie intensive. Cette grande variabilité clinique, combinée à l'existence de localisations multiples, à l'âge du moment de survenue et à la rareté de cette tumeur, rend le diagnostic du neuroblastome difficile. **60 % des neuroblastomes sont ainsi diagnostiqués à un stade présentant déjà des métastases.**

5. Le projet ESCALE est la première étude épidémiologique française d'envergure nationale sur les cancers de l'enfant les plus fréquents (leucémie, lymphome, cancer du cerveau et neuroblastome).

6. « Birth-Related Characteristics, Congenital Malformation, Maternal Reproductive History and Neuroblastoma: The ESCALE Study (SFCE) » C. Munzer et coll. *Int J Cancer*. 15 mai 2008, vol. 122(10), p. 2315-21.

Les examens cliniques (prélèvements sanguins et urinaires) et l'imagerie (échographie, scanner, IRM, scintigraphie spéciale) permettent de confirmer la présence de la tumeur et sa localisation exacte. Pour définir complètement le degré d'évolution tumorale et ainsi proposer les traitements adéquats, des analyses complémentaires et notamment des examens anatomo-pathologiques et génétiques sont nécessaires.

Parmi les altérations génétiques décrites dans le neuroblastome, un facteur pronostique majeur a été identifié au cours des années 80 : **la présence de multiples copies de l'oncogène<sup>7</sup> N-Myc dans une cellule tumorale est associée à un risque élevé de développer des métastases.** L'analyse de ce gène fait donc désormais partie de l'arsenal diagnostique.

Ces diverses analyses permettent de classer les neuroblastomes en différents stades classés de 1 à 4 et 4s. **Les stades 1, 2 et 3 correspondent aux formes localisées alors que le stade 4 correspond aux formes métastatiques.** Le stade 4s se caractérise par la présence de métastases hépatiques et cutanées généralement importantes, parfois des métastases dans la moelle osseuse, mais jamais de métastases osseuses. Cette forme tumorale, assez particulière, régresse dans la grande majorité des cas, soit spontanément, soit suite à une chimiothérapie peu agressive.

## Choisir le bon traitement pour une tumeur donnée

**Le traitement dépend de quatre critères principaux :**

- l'âge de l'enfant au diagnostic,
- le stade d'extension,
- la possibilité d'une chirurgie de la tumeur primitive et l'amplification du gène N-Myc.



Les enfants de moins d'un an sont généralement porteurs d'une tumeur de bon pronostic et plus sensible aux traitements, alors que chez les enfants de plus d'un an, la tumeur est souvent agressive.

Environ 40 % des patients diagnostiqués pour un neuroblastome présentent **une forme localisée** et guérissent grâce à des traitements assez peu agressifs. En 2005, l'analyse du suivi de 905 enfants atteints de neuroblastome localisé traités chirurgicalement dans 10 pays européens entre janvier 1995 et octobre 1999 a permis d'établir des recommandations<sup>8</sup>. Cette analyse, la première d'une telle envergure, sert désormais de base à l'émergence d'une chirurgie plus homogène pour

traiter les enfants atteints de neuroblastome localisé et diminuer ainsi les séquelles des traitements chirurgicaux trop précocement entrepris chez les jeunes patients concernés.

**Pour les formes les moins agressives**, la chirurgie seule est pratiquée. Elle est réalisée soit par le Pr Sabine Sarnacki dans le service de Chirurgie pédiatrique viscérale de l'hôpital Necker-Enfants Malades, soit par le Dr Pascale Philippe-Chomette du service de Chirurgie viscérale de l'hôpital Robert Debré. Afin de réduire la taille de la tumeur, une chimiothérapie est parfois effectuée avant l'acte chirurgical. Cela permet une ablation aussi complète que possible de la tumeur tout en limitant les séquelles.

7. Forme mutante d'un gène (proto-oncogène) qui contrôle la croissance et la division cellulaires. Il contribue à transformer une cellule normale en une cellule cancéreuse. Une mutation au niveau d'une seule des deux copies du proto-oncogène est nécessaire pour entraîner la production d'une protéine hyperactive qui stimule continuellement la prolifération cellulaire.

8. « Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: the LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. » G. Cecchetto G et coll. *J. Clin. Oncol.* 20 novembre 2005, vol. 23, p. 8483-8489.

Très récemment, une étude du groupe européen de la Société Internationale de Pédiatrie Oncologique, coordonnée par le Dr Jean Michon, chef du département d'Oncologie pédiatrique de l'Institut Curie, a fait la **preuve qu'une chirurgie seule était suffisante pour la prise en charge des jeunes patients porteurs d'une tumeur localisée sans amplification du gène N-Myc**<sup>9</sup>. Chez ces enfants, les chimiothérapies adjuvantes ne sont donc pas nécessaires.

Toutefois **parmi ces tumeurs localisées, celles de stade 2 récidivent parfois**. Pour la première fois, une étude à l'échelle européenne regroupant 120 enfants atteints d'un neuroblastome a permis de mettre en évidence la **pertinence d'un sous-classement pour prédire l'évolution de la tumeur**<sup>10</sup>. Cette étude devrait permettre de d'identifier les patients chez lesquels le risque de rechute est plus élevé, et ainsi leur proposer un traitement adapté et éviter des traitements inutiles aux autres.

**Les formes localisées avec une amplification du gène N-Myc** ont un pronostic plus réservé et leur prise en charge est proche des formes métastatiques.

**Les formes métastatiques** nécessitent une prise en charge plus complexe associant une chimiothérapie préopératoire, une chirurgie de la tumeur primitive et une chimiothérapie postopératoire. Pour ces formes agressives, la chimiothérapie est alors donnée à de très fortes doses, ce qui entraîne un arrêt de production des éléments du sang par la moelle osseuse. Des cellules souches hématopoïétiques, prélevées auparavant, sont alors réinjectées à l'enfant afin qu'il puisse fabriquer de nouveaux globules blancs, rouges et des plaquettes. En Europe, cette chimiothérapie intensive combine le busulfan et le melphalan, alors qu'aux Etats-Unis, elle repose sur le carboplatine, l'étoposide et le melphalan. Un essai clinique international, auquel participe l'Institut Curie, est actuellement en cours afin de comparer l'efficacité de ces deux traitements.

Dans tous ces cas, le traitement comporte aussi une **radiothérapie ciblée** au niveau du site de la tumeur primitive. Néanmoins, le risque de séquelle de cette voie thérapeutique chez le jeune enfant conduit à limiter son utilisation quand cela est possible.

**Dans les formes localisées ou chez les enfants de moins d'un an, le taux de guérison est de plus de 80 %**. En revanche, **les enfants plus âgés, surtout s'il existe chez eux un envahissement tumoral de la moelle osseuse, ont un risque de rechute élevé et ce, malgré une chimiothérapie intensive**<sup>11</sup>.

L'une des raisons de cette faible efficacité est liée à la **résistance importante du neuroblastome aux traitements actuellement disponibles**. D'où un besoin urgent de développer de nouvelles thérapeutiques pour cette tumeur.

Un essai clinique de phase II coordonné par la Société Française d'Oncologie Pédiatrique et son homologue britannique, l'United Kingdom Children Cancer Study Group a évalué l'efficacité d'une **molécule prometteuse**, l'irinotecan, pour traiter des enfants porteurs d'un neuroblastome ayant rechuté. Dans les conditions d'administration - irinotecan seul - et les situations pathologiques afférentes à l'essai, aucune amélioration pronostique n'a pu être mise en évidence<sup>12</sup>. Une autre molécule de la même famille est actuellement évaluée en association avec un médicament appelé le temozolomide.

Des médecins de l'Institut Curie s'attachent par ailleurs à comprendre les raisons de la résistance des neuroblastomes aux chimiothérapies. Ils montrent ainsi que les gènes déjà connus comme acteurs de la résistance aux chimiothérapies, ne sont pas responsables de cette absence d'efficacité<sup>13</sup>.

D'autres paramètres pour repérer précocement les neuroblastomes résistants devront donc être découverts, mais aussi pour trouver des **alternatives thérapeutiques reposant, entre autres, sur le développement de thérapies ciblées**.

9. « Treatment of Localised Resectable Neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group » B. De Bernardi et coll. *Br. J. Cancer*. Octobre 2008, vol. 99(7), p. 1027-1033.

10. « Prognostic Value of International Neuroblastoma Pathology Classification in Localized Resectable Peripheral Neuroblastic Tumors: a Histopathologic Study of Localized Neuroblastoma European Study Group 94.01 Trial and Protocol. » S. Navarro et coll. *J. Clin. Oncol.* 1er février 2006, vol. 24, p. 695-699.

11. « Results of Induction Chemotherapy in Children Older than 1 Year with a Stage 4 Neuroblastoma Treated with the NB 97 French Society of Paediatric Oncology (SFOP) Protocol ». D. Valteau-Couanet et coll. *J. Clin. Oncol.* janvier 2005, vol. 23, p. 532-540.540.

12. « A phase II Study of Irinotecan in Children with Relapsed or Refractory Neuroblastoma: a European Cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). » G. Vassal et coll. *Eur. J. Cancer*. Novembre 2008, vol. 44, p. 2453-2460.

13. « Role of Chemotherapy Resistance Genes in Outcome of Neuroblastoma. » P. de Cremoux et coll. *Pediatr. Blood. Cancer*. Mars 2007, vol. 48(3), p. 311-317.

## La recherche sur le neuroblastome à l'Institut Curie

Au-delà de l'amélioration continue de la prise en charge des enfants et de la participation de l'Institut Curie à de nombreux essais cliniques, **les équipes de recherche travaillent à la meilleure compréhension des aspects biologiques et génétiques du neuroblastome**. Les premières retombées de ces recherches sont attendues dans le domaine du diagnostic, grâce à l'essor des connaissances génétiques sur cette pathologie.

L'équipe « Génétique et biologie des tumeurs pédiatriques » dirigée par le Dr Olivier Delattre<sup>14</sup> a développé plusieurs approches pour mieux caractériser ces anomalies génétiques, identifier les gènes et les mécanismes mis en jeu.

### Mieux prévoir le risque de rechute grâce à la génétique

Si l'amplification de N-Myc - dès lors que le nombre de copies est supérieur à trois - est un facteur de mauvais pronostic du neuroblastome, il existe aussi des formes ne présentant pas d'amplification de ce gène et pourtant très agressive.

La présence de **métastases** au diagnostic est certainement l'un des facteurs cliniques les plus importants pour identifier les patients à risque. Cependant, des rechutes peuvent survenir chez les enfants n'ayant qu'une maladie localisée, alors que d'autres, ayant une tumeur disséminée, peuvent connaître une régression spontanée de la maladie sans traitement, et ce, notamment chez les nourrissons présentant des métastases au niveau du foie et de la moelle osseuse.

Des études complémentaires sont donc nécessaires pour mieux prévoir le risque de rechute.

L'état des lieux génétique fait apparaître un certain nombre d'altérations récurrentes. 25 % des neuroblastomes présentent une perte du bras court du chromosome 1 ; des délétions du bras long du chromosome 11 et du bras court du chromosome 3 sont aussi couramment rencontrées et laissent présumer que ces régions sont le siège de gènes supprimeurs de tumeur<sup>15</sup>. L'altération génétique la plus fréquente dans le neuroblastome est le gain du bras long du chromosome 17 laissant présager cette fois-ci de la présence d'oncogène.

Grâce à l'utilisation de puces à ADN, et notamment de puces CGH-array (voir encadré ci-contre), Le Dr Gudrun Schleiermacher, pédiatre et chercheur, et Isabelle Janoueix-Lerosey, chercheur Inserm, dans l'équipe du Dr Olivier Delattre à l'Institut Curie, ont identifié **plusieurs autres anomalies génétiques dans le neuroblastome pouvant servir à affiner le diagnostic**.

#### Un outil idéal pour analyser le génome

Le principe des puces CGH-array est de mettre en compétition de l'ADN tumoral et de l'ADN normal que l'on distingue grâce à un marquage avec des molécules fluorescentes de couleurs différentes (prenons par exemple, des marquages respectivement rouge et vert). Ces deux types d'ADN s'hybrident avec les sondes, ce qui se traduit par l'apparition de spots luminescents. Le rapport entre les deux fluorescences est analysé par un logiciel : il permet de déterminer quel ADN s'est le plus fixé. Lorsque le rouge domine, cela signale un excès d'ADN tumoral : il y a eu une amplification dans la région considérée. Quand le vert est majoritaire, seul l'ADN normal s'est fixé : il y a un défaut d'ADN tumoral à cet endroit et donc une délétion. Quand les deux couleurs sont en quantité équivalente, il n'y a ni perte ni gain à cet endroit dans l'ADN tumoral.

<sup>14</sup>. Equipe faisant partie de l'Unité "Génétique et Biologie des cancers" Institut Curie / 830 Inserm, dirigée par le Dr Olivier Delattre.

<sup>15</sup>. Gardiens de l'intégrité du génome et du contrôle de la prolifération cellulaire, ces gènes peuvent déclencher la mort d'une cellule trop endommagée et éviter ainsi qu'elle ne se développe de manière anarchique. C'est parce qu'ils sont inactifs dans les cellules cancéreuses qu'elles peuvent proliférer malgré la présence d'erreur génétique. Pour que le gène soit hors d'usage, il faut que ses deux copies soient inactivées. Parmi ces garants du bon fonctionnement cellulaire, on trouve les gènes p53, Rb, BRCA1, BRCA2, p 21.

Au vu de ces résultats, le gain partiel et la perte partielle de chromosomes - translocation déséquilibrée -, principalement des chromosomes 17 et 1, sont généralement associés aux tumeurs de mauvais pronostic, à risque de rechute métastatique<sup>16</sup>. Par ailleurs, en 2008, une étude a montré que l'amplification de certaines régions du génome en dehors du chromosome 2, associée à une amplification du gène N-Myc, est le signe d'un pronostic particulièrement sévère<sup>17</sup>.

Parallèlement, l'analyse de l'ensemble du génome d'une série de près de 500 neuroblastomes vient de s'achever et a permis de déterminer des signatures spécifiques en fonction du risque d'évolution (voir communiqué de presse du 1<sup>er</sup> mars 2009).

La mise en application de ces données et la poursuite de ces recherches devraient tout d'abord **permettre de repérer les enfants sans risque de rechute métastatique pour lesquels il sera alors possible de réduire la chimiothérapie** (désescalade thérapeutique). Dans un second temps, il s'agira de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques.

A l'Institut Curie, l'équipe du Dr Olivier Delattre recherche d'autres paramètres biologiques pouvant prédire l'évolution tumorale. Les gènes produisent des protéines, les molécules qui remplissent les fonctions nécessaires à la bonne marche de la cellule. Les protéines sont fabriquées à partir d'une matrice, l'ARN messager, construite avec les informations contenues dans les gènes. L'ensemble des ARN messagers d'une cellule s'appelle le transcriptome. **Le transcriptome donne une image des gènes actifs dans un tissu.** C'est une information complémentaire à celle donnée par les gènes.

En collaboration avec le département de Transfert dirigé par Sergio Roman-Roman, **les chercheurs de l'Institut Curie étudient le transcriptome, grâce à des puces spécifiques, afin de savoir s'il existe une corrélation entre celui-ci et les données cliniques.** A terme, ces études devraient encore améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

## Comprendre l'origine génétique du neuroblastome

Les chercheurs de l'Institut Curie étudient également les mécanismes impliqués dans le développement des neuroblastomes, notamment la formation et les conséquences des translocations déséquilibrées (gain ou perte partiel de chromosomes). D'après leurs résultats, les extrémités des chromosomes, les télomères, semblent participer à ce mécanisme récurrent<sup>18</sup>.

D'autre part, la région du chromosome 1 souvent concernée par les réarrangements à l'origine du neuroblastome abrite deux types de gènes. Les premiers joueraient un rôle dans la spécialisation des cellules neurales, à savoir l'acquisition des caractères spécifiques aux cellules du système nerveux. Les seconds interviendraient dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose, sorte de mort cellulaire programmée permettant d'éliminer les cellules tumorales porteuses de trop de lésions<sup>19</sup>. Que ce soit la division cellulaire, l'apoptose ou la spécialisation des cellules, la perturbation de ces mécanismes est largement impliquée dans la transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Selon la taille de l'altération touchant le chromosome 1, le nombre de gènes concernés est plus ou moins important et les conséquences varient alors en fonction du nombre de gènes touchés.



Au centre, Isabelle Janoueix-Lerosey et des membres de son équipe

16. « Chromosomal CGH Identifies Patients with a Higher Risk of Relapse in Neuroblastoma without MYCN Amplification » G. Schleiermacher et coll. *Br. J. Cancer*. 10 juillet 2007, vol. 97, p. 238-246.

17. « Characterization of Amplicons in Neuroblastoma: High-Resolution Mapping Using DNA Microarrays, Relationship with Outcome, and Identification of Overexpressed Genes. » A. Fix et coll. *Genes Chromosomes Cancer*. Octobre 2008, vol. 47(10), p. 819-834.

18. Schleiermacher et coll. « Stepwise occurrence of a complex unbalanced translocation in neuroblastoma leading to insertion of a telomere sequence and late chromosome 17q gain » *Oncogene*, mai 2005, vol. 24 p. 3377-3384.

19. Janoueix-Lerosey I. et coll. « Gene expression profiling of 1p35-36 genes in neuroblastoma. » *Oncogene*, 5 août 2004, Vol. 23, p. 5912-5922.

## ALK, un gène à l'origine du neuroblastome

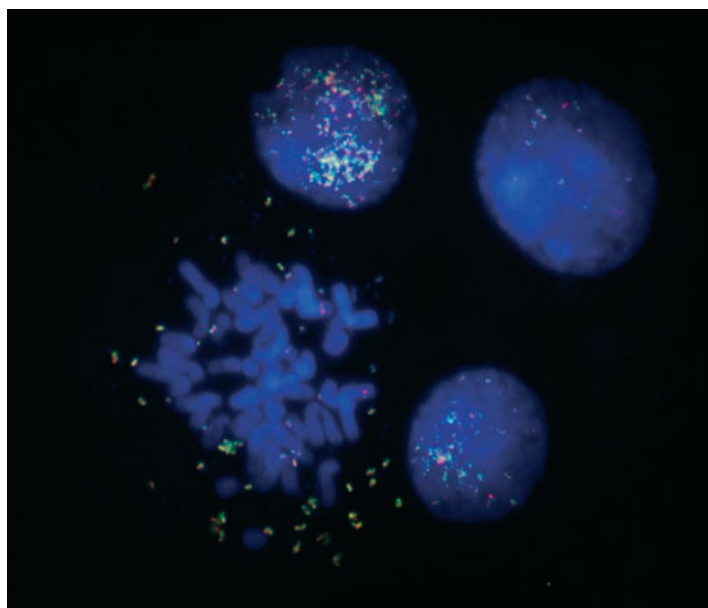
L'existence de rares formes familiales de neuroblastome ainsi que l'association de cette tumeur avec des syndromes congénitaux malformatifs affectant les cellules dérivées de la crête neurale, tels que la maladie de Hirschsprung ou le syndrome d'Ondine, ont permis de suspecter depuis quelques années l'**existence d'un ou plusieurs gènes de prédisposition au neuroblastome**.

En collaboration avec le Dr Jeanne Amiel et le Pr Stanislas Lyonnet<sup>20</sup>, l'équipe d'Olivier Delattre avait identifié des mutations constitutionnelles du gène PHOX2B dans une forme familiale de neuroblastome et chez un patient ayant aussi une maladie de Hirschsprung<sup>21</sup>.

Récemment, cette même équipe a montré que **l'altération du gène ALK est un événement fondateur du développement du neuroblastome**<sup>22</sup>. Et le fait que cette altération est également présente dans les formes familiales de neuroblastome, leur a permis - ainsi que d'autres équipes dans le même numéro de la revue *Nature* - de conclure qu'**ALK est un gène de prédisposition au neuroblastome**.

Cette découverte pourrait permettre d'une part, d'identifier dans les familles à risque, les enfants porteurs d'une altération du gène ALK et éventuellement leur proposer un suivi adapté et, d'autre part, de mettre au point de nouvelles armes thérapeutiques pour les neuroblastomes résistants aux traitements actuellement disponibles. Le gène ALK est aussi impliqué dans certains lymphomes et un type de cancers du poumon et des molécules pouvant contrecarrer son effet ont déjà été identifiées. ALK code pour un récepteur à activité tyrosine kinase présent à la surface des cellules et qui fonctionne comme un interrupteur. Constamment allumé dans les cellules tumorales, il leur ordonne de se multiplier sans cesse. **Les études précliniques sur des molécules pouvant bloquer l'effet de ce type de récepteurs devraient rapidement débiter pour tenter d'évaluer l'efficacité de ces molécules sur l'évolution tumorale du neuroblastome.**

C'est un espoir important pour les jeunes patients car, dans certaines formes, la progression rapide de la tumeur n'est nullement enrayée par les chimiothérapies actuellement disponibles.



Cellules de neuroblastome avec amplification ALK (point lumineux).

20. Le Dr Jeanne Amiel exerce dans le Département de Génétique Médicale, unité Inserm 393, Hôpital Necker enfants malades, dirigé par le Pr Stanislas Lyonnet.

21. Trochet D et coll. « PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. » *Am. J. Hum. Genet.* Mars 2005, vol.76, p. 421-426.

22. « Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma » I. Janoueix-Lerosey et coll. *Nature*, 16 octobre, vol. 455, p. 967.

## Des liens entre développement embryonnaire et neuroblastome

Le neuroblastome se forme au détriment des petites cellules rondes dérivées de la crête neurale, une région de l'embryon (voir encadré « le système nerveux » p. 3). A un moment précis de l'embryogenèse, les cellules de cette crête migrent dans l'embryon pour coloniser les différents tissus tout en acquérant les caractères spécifiques aux cellules du système nerveux : elles se spécialisent progressivement pour former le système nerveux.

Or, le cancer résulte d'une série d'accidents génétiques. Au cours de ce processus, les cellules perdent progressivement leurs propriétés. Certaines vont jusqu'à oublier le "travail" spécialisé pour lequel elles avaient été programmées. Le Dr Franck Bourdeaut, pédiatre à l'Hôpital Universitaire de Nantes et chercheur à l'Institut Curie, étudie le stade de spécialisation des cellules dans le neuroblastome. Il constate que **plus les cellules du neuroblastome perdent leurs caractéristiques, plus la tumeur est de mauvais pronostic**. Ces cellules qui perdent progressivement leur spécialisation, ressemblent de plus en plus aux cellules dont elles sont originaires, les cellules de la crête neurale : les cellules font ainsi le chemin inverse du développement. Il montre en outre que les gènes participant au développement de la crête neurale sont mutés dans les cellules du neuroblastome. Ce qui confirme l'existence du parallèle entre les mécanismes du développement d'un embryon et ceux de la formation d'un cancer.

Par ailleurs, les neuroblastomes sont principalement composés de deux types de cellules, des neuroblastes et des cellules de Schwann, en proportion variable. Des sous-régions tumorales peuvent ainsi être mises en évidence : le cœur tumoral est principalement composé de neuroblastes et le stroma contient des cellules de Schwann. Le stroma est le tissu conjonctif et inflammatoire, associé aux cellules tumorales ; il fait partie intégrante de la tumeur et participe à sa biologie et son aspect macroscopique et microscopique. L'importance de chacune de ces régions définit deux types tumoraux distincts. Les tumeurs riches en stroma se composent d'une majorité de cellules de Schwann très spécialisées ; elles sont appelées ganglioneuroblastomes et sont peu agressives, voire bénignes. En revanche, les tumeurs avec une prépondérance de neuroblastes peu différenciés sont très agressives. Savoir si les cellules de Schwann dérivent des neuroblastes est une question largement débattue et toujours en suspens.

Récemment, le Dr Franck Bourdeaut, à l'Institut Curie, a exploré les origines de ces cellules<sup>23</sup>. Or, il montre que les altérations génétiques sont distinctes dans ces deux types de cellules. Toutefois il semblerait que dans les tumeurs riches en stroma, les neuroblastes et les cellules de Schwann découlent d'un même événement initiateur.

**Comprendre tous les aspects du développement du neuroblastome est essentiel pour améliorer la prise en charge de cette tumeur pédiatrique.** Des études génétiques émergent une nouvelle classification de ces tumeurs et consécutivement un meilleur diagnostic. Dans un premier temps, le bénéfice de ces avancées se concrétisera par une désescalade thérapeutique pour les jeunes enfants ne présentant pas de risque d'évolution tumorale. Dans un deuxième temps, ces données génétiques détermineront peut-être le choix thérapeutique.

La connaissance des mécanismes à l'origine du neuroblastome constitue, quant à elle, une étape clé pour trouver de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de restaurer les anomalies des cellules cancéreuses. Cette étape plus longue à développer nécessite par ailleurs des compétences multiples - biologistes, médecins, pharmaciens... - et s'intègre parfaitement au champ d'activité du département de Transfert de l'Institut Curie.

**L'Institut Curie est l'un des centres de référence nationale pour la prise en charge du neuroblastome. La présence du Centre de recherche et notamment d'équipes de chercheurs spécialisés dans la génétique des cancers de l'enfant, à proximité de l'Hôpital et du département de Transfert, est la condition sine qua none de la découverte de nouveaux traitements plus efficaces et limitant les séquelles.**

23. « In neuroblastic tumours, Schwann cells do not harbour the genetic alterations of neuroblasts but may nevertheless share the same clonal origin. » F. Bourdeaut et coll. *Oncogene*. 8 mai 2008, vol. 27(21), p. 3066-3071.