



Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



LES SARCOMES DE L'ENFANT: DE L'ETABLISSEMENT D'UNE CARTE D'IDENTITE DES TUMEURS A LA MISE AU POINT DE NOUVELLES THERAPIES.

Contexte de la recherche

Les **sarcomes** regroupent un ensemble de tumeurs rares qui se développent dans les tissus de soutien de l'organisme, comme les tissus «mous» (les muscles par exemple) ou dans les os et le cartilage. On dénombre plus de 100 sous-types, qui représentent collectivement 1% des cancers chez l'adulte mais **15% des cancers chez l'enfant**. Les anomalies moléculaires qui sont à l'origine de la formation des sarcomes sont mal connues. De plus, il n'y a pas un seul type de sarcomes mais tout un large panel de tumeurs, qui ne sont pas toutes aussi agressives les unes que les autres. L'établissement d'un diagnostic précis et fiable reste donc compliqué. Enfin, les thérapies actuelles sont lourdes et associent une élimination chirurgicale de la tumeur, un traitement de chimiothérapie et des séances de radiothérapie. Ces traitements intensifs ne sont pas sans conséquence en termes de séquelles à long terme pour les enfants et ne se sont pas améliorés en terme d'efficacité au cours des 20 dernières années. Globalement, le **taux de survie** est de l'ordre de **60%** mais ne dépasse pas **20% pour les enfants et adolescents atteints de métastases**.

La prise en charge des sarcomes chez l'enfant est donc face à deux challenges d'envergure :

- **Améliorer la robustesse du diagnostic** en identifiant un nombre d'anomalies moléculaires suffisant pour chaque type de sarcomes.
- **Identifier les anomalies moléculaires à l'origine de la transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale.**
- **Développer de nouvelles thérapies plus ciblées** afin de diminuer le risque de séquelles et surtout de soigner les enfants présentant des cancers agressifs, avec présence de métastases par exemple.

Résumé de la recherche

Afin d'améliorer la prise en charge médicale des sarcomes chez l'enfant, notre projet a pour objectif d'identifier les anomalies à l'origine de la formation de ces tumeurs, et plus particulièrement celles permettant aux cellules tumorales de résister à la mort. Pour cela, nous allons réaliser **une carte d'identité de 150 sarcomes** environ et surtout de sarcomes des muscles (rhabdomyosarcomes) et des os (ostéosarcomes) : cette carte d'identité consistera à identifier les gènes qui ne sont pas normalement exprimés par les cellules tumorales et/ou qui ne fonctionnent pas correctement pour induire les voies de mort cellulaire, à l'aide de 2 techniques : le **séquençage ARN et le crible siRNA**. En recoupant les résultats obtenus pour les différents cas, nous définirons des groupes de tumeurs présentant des anomalies similaires sur leur carte d'identité et des caractéristiques identiques sur le plan clinique.

Cette première analyse pourrait avoir des retombées cliniques immédiates puisqu'elle devrait permettre :

- **D'affiner la classification et donc le diagnostic** des sarcomes pédiatriques en se basant sur des anomalies moléculaires clairement identifiables ;
- De définir des caractéristiques communes aux cancers présentant des **critères d'agressivité**, communs aux enfants en rechute, et de réserver les traitements les plus lourds aux enfants concernés.

Ces analyses nous permettront également de définir des gènes candidats, potentiellement impliqués dans la résistance des cellules tumorales à la mort cellulaire. Nous disposons de **modèles cellulaires et de souris**, qui nous permettront de déterminer, parmi toutes les anomalies identifiées, celles jouant un rôle clé dans la transformation de cellules normales en cellules tumorales. Ces anomalies, à l'origine des tumeurs, constitueront des cibles, et nous essaierons de les corriger dans le cadre d'un crible de **milliers de petits composés chimiques, dans le but de développer de nouveaux médicaments.**

Enjeux en matière de cancérologie et de santé publique

Les enjeux de ce projet sont d'ordre **diagnostique, pronostique et thérapeutique**. En effet, ces travaux permettront d'établir **une signature moléculaire des tumeurs**, susceptible d'améliorer le diagnostic, la classification des enfants dans des groupes de risque reflétant de manière robuste l'agressivité des tumeurs et leur orientation vers des combinaisons de thérapies adaptées. En améliorant la **compréhension des mécanismes moléculaires** à l'origine de la survenue de ces cancers, il vise également à développer de nouveaux **composés candidats-médicaments**, plus ciblés, adaptés aux caractéristiques de chaque groupe de sarcomes et moins agressifs en termes de séquelles à long terme. Cette étape est nécessaire pour pouvoir proposer de nouvelles thérapies dans le traitement des sarcomes pédiatriques, qui malgré les essais cliniques en cours et les différents protocoles de chimiothérapie testés, ne se sont pas beaucoup améliorés depuis 20 ans.