

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Villejuif, 25 septembre 2023

UN TEST À BASE DE SPHÉROÏDES PRÉDIT LE RISQUE POUR PERSONNALISER LES TRAITEMENTS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE TUMEURS CÉRÉBRALES

Des chercheurs de Gustave Roussy ont mis au point un test à base de sphères constituées de cellules souches tumorales (sphéroïdes) qui permet de prédire au laboratoire l'agressivité et l'évolution de certaines tumeurs cérébrales pédiatriques. À terme, ce test permettra de personnaliser le traitement de radiothérapie pour chaque patient. Ces travaux ont aussi permis de mieux comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans ces cancers. Ils ont ainsi mis en évidence une nouvelle cible thérapeutique (la voie BMP7) dont les effets pourraient être bloqués par des thérapies ciblées. Les résultats sont publiés dans le premier journal international de neuro-oncologie, *Neuro-oncology* : <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad161>

Les gliomes infiltrants du tronc cérébral ou diffus de la ligne médiane sont des cancers du cerveau souvent inopérables et difficilement curables malgré le traitement radiothérapeutique et les progrès réalisés dans la prise en charge des cancers pédiatriques des dernières années. Ils touchent principalement les enfants et les adultes jeunes. La capacité à former des métastases dans le cerveau est l'une des caractéristiques importantes des gliomes infiltrants du tronc cérébral et des autres gliomes diffus de la ligne médiane mais son impact dans l'évolution de la maladie a été sous-estimé par rapport à la croissance locale de la tumeur.

« *Nous ne nous attendions pas à ce que la capacité à former des métastases soit un facteur pronostic si important de la maladie et impacte autant la survie* » souligne le Dr Jacques Grill, oncopédiatre à Gustave Roussy et responsable de l'axe tumeurs cérébrales pédiatriques du programme de recherche CRESCENDO que soutient la campagne « Guérir le cancer de l'enfant au 21^e siècle ». La capacité de ces tumeurs à former des métastases n'est pas liée au hasard. Dans les travaux publiés dans *Neuro-oncology*, l'équipe de chercheurs de Gustave Roussy dirigée par le Dr Jacques Grill et David Castel a démontré que plus les cellules tumorales se déplacent vite, plus le gliome risque de faire des métastases dans le cerveau, un haut risque étant associé à un pronostic encore plus grave. « *Cette capacité d'invasion et de migration explique en partie l'échec des traitements dans cette maladie* » ajoute le Dr Grill.

Pour démontrer cela, les chercheurs ont mis au point au laboratoire un test rapide à partir de cellules tumorales des patients obtenues lors de la biopsie au diagnostic. Le test a été établi de manière rétrospective à partir des cellules souches tumorales de 22 jeunes patients atteints d'un gliome diffus de la ligne médiane dont 9 avaient développé des métastases cérébrales. Les cellules

tumorales sont agrégées pour constituer des sphéroïdes. Ces sphéroïdes sont ensuite injectés dans une matrice qui reproduit l'environnement extracellulaire du cerveau et dans laquelle les cellules tumorales ont tendance à se déplacer plus ou moins vite en fonction des patients. Les résultats, obtenus en deux à trois semaines, permettent de prédire de manière spécifique et sensible comment la maladie va évoluer dans les quelques semaines ou mois plus tard pour adapter le schéma de traitement par radiothérapie. Actuellement les recommandations sont de faire de la radiothérapie de manière très focalisée sur la tumeur primaire pour arrêter ou limiter la croissance locale. Il serait alors envisageable d'élargir la radiothérapie pour empêcher la formation des métastases chez les patients à haut risque d'en développer, « *l'élément le plus difficile à contrôler dans la maladie étant les effets des métastases* » précise le Dr Grill. « *A terme, nous envisageons d'utiliser le test en clinique* », une fois la démonstration prospective faite.

Les chercheurs se sont également intéressés aux mécanismes cellulaires et moléculaires qui régulent le processus de formation des métastases à travers le profilage moléculaire de tumoroïdes formés de cellules tumorales qui poussent dans la matrice en 3D et reproduisent la physiologie de la tumeur. Ils ont pu corrélérer l'expression des gènes avec la rapidité d'envahissement et identifier un gène (*BMP7*) jouant un rôle clef dans la modulation de la vitesse d'invasion. Ainsi, ils ont découvert une nouvelle cible thérapeutique et la possibilité de bloquer ses effets avec des médicaments ciblés (voie MEK/ERK/Rho) qui pourraient être évalués rapidement dans un essai clinique (BIOMEDE 2) pour éviter la survenue de métastases.

Le travail de Marco Bruschi, premier auteur de cette publication, a été soutenu par le Fonds Inkermann, sous l'égide de la Fondation de France et par le Cancéropôle d'Ile de France.

Source :

Neuro-oncology

Diffuse Midline Glioma Invasion and Metastasis Rely on Cell-autonomous Signaling

Publiée en ligne le 13 septembre 2023

[DOI : 10.1093/neuonc/noad161](https://doi.org/10.1093/neuonc/noad161)

Auteurs : Marco Bruschi¹, Lilia Midjek², Yassine Ajilil¹, Stephanie Vairy^{1,3}, Manon Lancien¹, Samia Ghermaoui¹, Thomas Kergrohen¹, Maïté Verreault⁴, Ahmed Idbaih⁴, Carlos Alberto Oliveira de Biagi Jr^{5,6}, Ilon Liu^{5,6}, Mariella G Filbin^{5,6}, Kévin Beccaria^{1,7}, Thomas Blauwblomme⁷, Stephanie Puget⁷, Arnault Tauziede-Espariat^{8,9}, Pascale Varlet^{8,9}, Volodia Dangouloff-Ros¹⁰, Nathalie Boddaert¹⁰, Gwenael Le Teuff¹¹, Jacques Grill^{1,3}, Guillaume Montagnac², Nadia Elkhatib², Marie-Anne Debily^{1,12} & David Castel¹

Affiliations :

1 Inserm U981, Molecular Predictors and New Targets in Oncology, Team Genomics and Oncogenesis of Pediatric Brain Tumors, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif, France.

2 Inserm U1279, Gustave Roussy Institute, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

3 Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, 94805, Villejuif, France.

4 Sorbonne Université, AP-HP, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, DMU Neurosciences, Service de Neurologie 2-Mazarin, F-75013, Paris, France.

5 Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, USA.

6 Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, USA

7 Department of Pediatric Neurosurgery, Necker Enfants Malades Hospital, APHP, Université Paris Cité, Paris, France.

8 Department of Neuropathology, GHU Paris-Psychiatrie et Neurosciences, Sainte-Anne Hospital, 1, rue Cabanis, 75014, Paris France.

9 Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (IPNP), UMR 1266, INSERM, IMA-BRAIN, Université de Paris, Paris, France.

10 Paediatric Radiology Department, AP-HP, Hôpital Necker Enfants Malades, Université Paris Cité, Institut Imagine INSERM U1163, F-75015, Paris France

A propos de Gustave Roussy

Classé premier centre européen et troisième au niveau mondial, Gustave Roussy constitue un pôle d'expertise globale entièrement dédié aux patients atteints de cancer. L'Institut est un pilier fondateur du biocluster en oncologie Paris-Saclay Cancer Cluster. Source d'innovations thérapeutiques et d'avancées diagnostiques, l'Institut accueille près de 50 000 patients chaque année et développe une approche intégrée entre prévention, recherche, soins et enseignement. Expert des cancers rares et des tumeurs complexes, Gustave Roussy traite tous les cancers, à tous les âges de la vie. Il propose à ses patients une prise en charge personnalisée qui allie innovation et humanité, où sont pris en compte le soin mais aussi la qualité de vie physique, psychologique et sociale. Avec 4 100 salariés répartis sur deux sites, Villejuif et Chevilly-Larue, Gustave Roussy réunit les expertises indispensables à une recherche de haut niveau en cancérologie ; 40 % des patients traités sont inclus dans des études cliniques.

Pour en savoir plus sur Gustave Roussy et suivre les actualités de l'Institut : www.gustaveroussy.fr, [Twitter](#), [Facebook](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#)

CONTACT PRESSE

GUSTAVE ROUSSY :

presse@gustaveroussy.fr – Tél. 01 42 11 50 59 – 06 17 66 00 26
Claire Parisel