

**ATTENTION : INFORMATION SOUS EMBARGO JUSQU'AU MARDI 29 OCTOBRE 23h (heure de Paris)**

Paris, le 29 octobre 2019

## **Information presse**

---

### **Cancers pédiatriques : Pourquoi certaines leucémies touchent uniquement les enfants**

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) touchent principalement les enfants. Le pronostic est souvent mauvais malgré plusieurs décennies de recherches pour développer des traitements plus efficaces. De nouveaux travaux menés par Thomas Mercher, directeur de recherche de l'équipe « Génétique et modélisation des leucémies de l'enfant » au sein de l'unité 1170 « Hématopoïèse normale et pathologique » (Inserm/Gustave Roussy/Université Paris-Sud-Paris Saclay) expliquent pourquoi certaines leucémies se développent chez les très jeunes enfants. Réalisée en collaboration avec Jürg Schwaller (UKBB, Département Biomedizin, Universität Basel), l'étude dévoile également de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. Elle est publiée dans la revue *Cancer Discovery*, journal de l'Association Américaine de Recherche sur le cancer.

Chaque année, 2500 cancers pédiatriques sont diagnostiqués en France. Il s'agit pour un tiers des cas de leucémies, communément appelées cancers du sang. Au cours des dernières décennies, la recherche sur le cancer des enfants s'est intensifiée et les traitements se sont améliorés, mais le pronostic reste encore particulièrement défavorable pour ces jeunes patients.

Parmi les leucémies diagnostiquées chez les enfants et les adolescents, 15 % sont des leucémies aiguës myéloïdes (LAM). La survie globale demeure autour de 60 % à cinq ans et la rechute est la cause la plus fréquente de décès.

### **Fusion de protéines**

Il existe plusieurs sous-types de LAM. L'une des plus agressives, associée à une résistance aux traitements et à un pronostic particulièrement défavorable, est la leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7). C'est sur ce type de leucémie aiguë myéloïde que l'équipe de Thomas Mercher a concentré ses efforts, dans sa nouvelle étude publiée dans *Cancer Discovery*. Ces travaux sont cofinancés par La Ligue Contre le Cancer.

A travers le [réseau collaboratif CONECT-AML<sup>1</sup>](#), les scientifiques ont obtenu les échantillons de jeunes patients atteints de LAM7. En 2012, leurs analyses de ces échantillons avaient déjà révélé que les LAM7 présentaient fréquemment des altérations génétiques conduisant à l'expression d'une protéine anormale résultant de la fusion des deux protéines normalement indépendantes dans la cellule. Cette fusion, appelée ETO2-GLIS2, est identifiée dans 30 % des LAM7. Néanmoins, les chercheurs n'étaient pas parvenus à expliquer cette anomalie.

Par ailleurs, ils voulaient aussi comprendre pourquoi les LAM7 sont diagnostiquées chez des enfants en moyenne beaucoup plus jeunes (moins de 2 ans) que les enfants diagnostiqués pour les autres sous-types de LAM pédiatriques (en moyenne vers 6 ans).

« *Un des objectifs de notre nouvelle étude était d'étudier le fonctionnement de la fusion ETO2-GLIS2, et de mieux en caractériser les conséquences. Nous voulions répondre à deux questions majeures : tout d'abord pourquoi cette maladie est spécifique aux enfants, la fusion n'étant jamais retrouvée chez les adultes, et ensuite quelles sont les pistes thérapeutiques potentielles envisageables* », explique Thomas Mercher.

Pour réaliser ces travaux, les chercheurs ont analysé les caractéristiques de cellules leucémiques humaines et développé un modèle murin permettant d'étudier l'expression de la fusion ETO2-GLIS2.

## Vers des pistes de traitements nouvelles

Dans ce modèle, les chercheurs ont montré que cette fusion est suffisante pour induire rapidement des leucémies agressives, si elle est activée dans des cellules hématopoïétiques du fœtus. En revanche, son activation dans des cellules adultes est faiblement associée au développement de leucémie. Par ailleurs, lorsque la fusion ETO2-GLIS2 est bloquée dans le modèle *in-vivo*, la prolifération tumorale est stoppée. Les cellules sanguines anormales peuvent à nouveau se différencier en cellules du sang normales.

Ces résultats suggèrent que certaines leucémies se développent spécifiquement chez les enfants car les cellules fœtales présentent des propriétés différentes par rapport aux cellules adultes.

Ils permettent également de proposer de nouveaux mécanismes à cibler dans les cellules fœtales et dans les leucémies de l'enfant afin d'améliorer les traitements chez ces patients. « *Nous voulons maintenant comprendre le fonctionnement précis de cette fusion. Nous ne pouvons actuellement pas la cibler pour l'inhiber directement avec des molécules qui pourraient être utilisées chez les patients, nous allons donc identifier et tenter de cibler les protéines dans son entourage qui sont importantes pour son fonctionnement* », conclut Thomas Mercher.

## Sources

### Ontogenic changes in hematopoietic hierarchy determine pediatric specificity and disease phenotype in fusion oncogene-driven myeloid leukemia

Cécile K. Lopez<sup>1,2,3,4</sup>, Esteve Noguera<sup>1,2,4</sup>, Vaia Stavropoulou<sup>5</sup>, Elie Robert<sup>1,2,4</sup>, Zakia Aid<sup>1,2,4</sup>, Paola Ballerini<sup>6</sup>, Chrystèle Bilhou-Nabera<sup>7</sup>, Hélène Lapillonne<sup>7</sup>, Fabien Boudia<sup>1,2,4,9</sup>, Cécile Thirant<sup>1,2,4</sup>, Alexandre Fagnan<sup>1,2,4,9</sup>, Marie-Laure Arcangeli<sup>10</sup>, Sarah J. Kinston<sup>11</sup>, M'Boyba

---

<sup>1</sup> Réseau qui regroupe plusieurs équipes de chercheurs, de médecins biologistes et de pédiatres hématologues sur le territoire français

Diop<sup>2</sup>, Bastien Job<sup>2</sup>, Yann Lecluse<sup>2</sup>, Erika Brunet<sup>12</sup>, Loélia Babin<sup>12</sup>, Jean-Luc Villeval<sup>1,2</sup>, Eric Delabesse<sup>13</sup>, Antoine H.F.M. Peters<sup>14</sup>, William Vainchenker<sup>1,2</sup>, Muriel Gaudry<sup>1,2</sup>, Riccardo Masetti<sup>15</sup>, Franco Locatelli<sup>16</sup>, Sébastien Malinge<sup>1,2,3,4</sup>, Claus Nerlov<sup>17</sup>, Nathalie Droin<sup>1</sup>, Camille Lobry<sup>1</sup>, Isabelle Godin<sup>1,2</sup>, Olivier A. Bernard<sup>1,2,3,4</sup>, Berthold Göttgens<sup>11</sup>, Arnaud Petit<sup>6</sup>, Françoise Pflumio<sup>10</sup>, Juerg Schwaller<sup>5,\*</sup>, Thomas Mercher<sup>1,2,4,9,\*</sup>

1 INSERM U1170, Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

2 Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

3 Université Paris-Saclay, 94800 Villejuif, France

4 Equipe labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer, 75013 Paris, France

5 University Children's Hospital Beider Basel (UKBB) and Department of Biomedicine, University of Basel, 4031 Basel, Switzerland

6 Hôpital Trousseau, AP-HP, 75012 Paris, France

7 Sorbonne Université, CRSA – Unité INSERM, AP-HP, Hôpital Trousseau, F-75012 Paris

8 Hôpital Saint Antoine, AP-HP, 75012 Paris, France

9 Université Paris Diderot, 75013 Paris, France

10 Unité Mixte de Recherche 967 Inserm-CEA/DRF/IBFJ/IRCM/LSHL- Université Paris Diderot-Université Paris-Sud, Equipe labellisée Association Recherche contre le Cancer, 92265 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

11 Wellcome and MRC Cambridge Stem Cell Institute and the Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Cambridge, UK

12 Genome Dynamics in the Immune System Laboratory, Institut Imagine, INSERM, UMR 1163, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Equipe Labellisée Ligue Contre le Cancer, 75015 Paris, France

13 INSERM U1037, Team 16, Center of Research of Cancerology of Toulouse, Hematology laboratory, IUCT-Oncopole, France

14 Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI), 4058 Basel, Switzerland; Faculty of Sciences, University of Basel, 4056 Basel, Switzerland

15 Department of Pediatrics, "Lalla Seràgnoli", Hematology-Oncology Unit, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Via Massarenti 11, 40137, Bologna, Italy

16 Department of Pediatrics - Sapienza - University of Rome, Hematology-Oncology - IRCCS Ospedale Bambino Gesù - Rome, Italy

17 MRC Molecular Hematology Unit, MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine, Radcliffe Department of Medicine, University of Oxford, Oxford OX3 9DS, UK

### **Article sous embargo**

<https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2019/10/25/2159-8290.CD-18-1463>

### **Contact chercheur**

Thomas Mercher

Téléphone : 01 42 11 44 83

E-mail : thomas.mercher@inserm.fr

### **Contact presse**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)