



enfance
& CANCER

ASSOCIATION HUBERT GOUIN

2004 - 2015

11

ans de soutien à la
recherche sur les
cancers de l'Enfant.

PROGRAMME

MERCREDI 16 SEPTEMBRE 2015 à 16h30 à l'Institut Curie,
Salle «Chez Marie», 12 rue Lhomond, Paris V

- 16h30 ● Accueil des invités «Chez Marie»
- 16h40 ● Introduction à la cérémonie
Le Dr Marc Estève, Directeur de l'ensemble hospitalier de l'Institut Curie, souhaite la bienvenue aux invités, membres de l'association et sponsors, et prononce quelques mots d'accueil et de remerciements à l'association pour les dons effectués au profit de l'Institut Curie
- 16h45 ● Témoignage Association
Mme Anne GOUIN présente ses remerciements aux personnes et structures qui permettent à l'association de remplir cette année encore son objectif : soutenir financièrement des programmes de recherche sur les cancers de l'Enfant et notamment le neuroblastome.
Elle invite ensuite le Dr Olivier Delattre et le Dr Jean Michon à prendre la parole.
- 16h55 ● Témoignage et exposés des programmes financés
> le Dr Olivier Delattre, Directeur délégué à la Recherche biomédicale du Centre de Recherche de l'Institut Curie, présente son laboratoire et ses grands axes de recherche: il précise les programmes de recherche auxquels l'association participe depuis 11 ans déjà.
>Le Dr Jean MICHON, Chef du département d'Oncologie pédiatrique adolescents et jeunes adultes de l'Institut Curie, Président du comité scientifique de l'association, et Président de la Société Française des Cancers de l'Enfant parle des aspects cliniques de la recherche. Il présente les défis des années à venir dans le domaine de la prise en charge des enfants et des jeunes et insiste sur l'importance de les relever.
> Dr Isabelle Janoueix-Lerosey, de l'unité de « Génétique et biologie des cancers » du Centre de recherche, présente la dissection des mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'oncogénèse du Neuroblastome dépendante du récepteur ALK activé
> Dr Gudrun Schleicher, Pédiatre oncologue, Médecin-chercheur Responsable de l'équipe RTOP Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique Institut Curie présente l'importance de la contribution à SIOOPEN-R-NET réseau informatique hébergeant une base de données (collaboration Européenne) et présente l'impact pronostique des altérations génétiques de l'oncogène ALK chez les patients avec un neuroblastome de haut risque.
- 17h30 ● Remise du chèque
Madame Anne GOUIN demande au Dr Marc ESTÈVE, au Dr Olivier DELATTRE et au Dr Jean MICHON de la rejoindre pour la remise du chèque.

Le Dr Marc ESTÈVE clôture la cérémonie et invite les convives au cocktail.
- 17h35 ● Ouverture du cocktail

L'INSTITUT CURIE

Présentation de l'Institut Curie

L'Institut Curie rassemble 3400 médecins, soignants, chercheurs, techniciens et personnels administratifs mobilisés pour lutter contre le cancer. Problème majeur de santé publique avec 355 000 nouveaux cas estimés en 2012, les cancers sont devenus la première cause de mortalité en France et dans le monde (13 % des décès). En développant des programmes de recherche innovants, en diffusant internationalement leurs résultats, les chercheurs et les cliniciens de l'Institut Curie contribuent à l'émergence de thérapeutiques nouvelles contre les cancers.



CHIFFRES CLÉS

- + de 3 400 médecins, soignants, chercheurs, techniciens et personnels administratifs
- + de 13 000 patients traités chaque année (nouveaux et en cours) dont 461 enfants ou adolescents.
- + de 170 000 consultations par an
- + de 88 équipes de recherche
- 77 nationalités représentées
- 38 ans d'âge moyen
- Plus de 100 000 m² d'espaces hospitaliers et de laboratoires de recherche
- Plus de 650 publications internationales, scientifiques et médicales
- 41,8 M€ issus de la générosité publique en 2014
- Près de 180 000 donateurs fidèles en 2014

Un ensemble hospitalier de pointe en oncologie.

Son ensemble hospitalier est un centre de référence pour les cancers du sein, les tumeurs de l'œil et les cancers pédiatriques, tout en poursuivant la diversification de ses activités. Dans une démarche pluridisciplinaire permanente, il met les meilleures compétences et les techniques les plus performantes au service d'une prise en charge globale et continue

de chaque patient à toutes les étapes de la maladie et dans le souci permanent de sa qualité de vie. Berceau de la radiothérapie, pionnier dans les traitements conservateurs et la prise en charge de la douleur, il continue à innover dans les techniques et les prises en charge complexes (radiothérapie de haute précision, protonthérapie, curiethérapie, imagerie, oncoplastie, oncogénétique..) tout en développant la recherche clinique.



L'INSTITUT CURIE

Présentation de l'Institut Curie

Un des plus grands centres de recherche européens en cancérologie

Son Centre de Recherche est composé de plus de 88 équipes, au sein de 15 unités associées au CNRS, à l'Inserm et à des universités, et rassemble des biologistes, chimistes, physiologistes, bio-informaticiens et médecins.

Leurs travaux pluridisciplinaires visent à comprendre

le fonctionnement complexe de la cellule, qu'elle soit normale ou cancéreuse, pour faire progresser la prévention, le diagnostic et le traitement des cancers.

Les équipes s'appuient sur des plates-formes de pointe en imagerie cellulaire, bioinformatique, génomique et protéomique.



© Christophe Hargoues / Institut Curie

Le transfert, passerelle indispensable entre la recherche, l'industrie et la médecine, permet d'assurer le passage de la découverte scientifique à l'innovation médicale. Il valide les concepts permettant de mettre au point des techniques diagnostiques et des approches thérapeutiques nouvelles, plus efficaces et mieux tolérées.

Atravers des enseignements, des formations et des échanges de haut niveau, l'ensemble

des équipes de l'Institut Curie assure par ailleurs la diffusion des connaissances et des innovations médicales et scientifiques, en France et dans le monde. Pour progresser plus rapidement, le soutien des donateurs est un atout essentiel qui permet d'investir dans des programmes innovants, de regrouper les meilleures compétences médicales et scientifiques et ainsi d'améliorer la qualité de vie des malades.



L'INSTITUT CURIE

La recherche clinique

La recherche clinique a pour objectif de faire progresser les traitements tout en diminuant leurs inconvénients. Préoccupation majeure des soignants de l'Institut Curie, cette recherche de nouveaux traitements nécessite la mise en commun de nombreuses compétences.



Le Département d'Oncologie Pédiatrique, Adolescents et Jeunes Adultes (DOPAJA) participe aux efforts de recherche clinique dans le domaine des cancers de l'enfant et de l'adolescent. Que cela soit au niveau national (avec la société de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE) ou International (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) à l'institut Curie, comme dans les autres grands centres spécialisés en oncologie

pédiatrique dans le monde, l'effort conjoint des pédiatres et des équipes de recherche a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints de cancer.

L'évaluation de différentes stratégies permet d'augmenter le taux de guérison (dans les formes les plus graves en ajoutant des traitements par anticorps monoclonaux par exemple pour les neuroblastomes de haut risque) et de diminuer les effets secondaires des traitements à court

et à long terme par une désescalade thérapeutique prudente.

La collaboration entre médecin et chercheurs se tisse autour d'une recherche translationnelle sur les cancers de l'enfant. Elle permet de proposer de nouveaux médicaments, en étudiant très précisément à l'échelon individuel les mécanismes de la cancérogénèse.

L'espoir est d'intégrer ces traitements ciblés du cancer dans le traitement de base des ceux-ci.



L'INSTITUT CURIE

La recherche clinique

Les cancers de l'enfant sont des maladies rares, rentrant dans le cadre des maladies dites « orphelines ». Les traitements doivent être décidés dans des centres spécialisés et les progrès thérapeutiques nécessitent le plus souvent le regroupement des données de ces centres au niveau national ou international dans des études « multicentriques ». La charge émotionnelle liée au diagnostic de cancer chez l'enfant est grande et rend parfois mal comprise la démarche de recherche clinique, la remise de documents écrits et le recueil du consentement signé des titulaires de l'autorité parentale. Pourtant, c'est bien grâce à cette démarche rigoureuse d'amélioration successive des protocoles thérapeutiques - qui intègrent au fur et à mesure les dernières connaissances relatives au diagnostic, au pronostic et aux traitements de ces cancers - que les progrès thérapeutiques majeurs ont pu être obtenus ces trente dernières années et que l'on peut espérer encore améliorer ces résultats par les études développées aujourd'hui.



La recherche clinique n'exclut absolument pas la réflexion individuelle et l'adaptation du traitement pour chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Dans cette démarche de recherche, comme dans toute la démarche de soins dans laquelle elle s'intègre, c'est bien l'indispensable alliance thérapeu-

tique qu'il faut chercher à établir et maintenir entre les patients, les parents et les soignants. Ainsi, la confiance est-elle toujours indispensable, mais elle se construit à chaque instant et repose sur un dialogue constant qui permet de répondre aux questions posées par les enfants malades et leurs parents.

L'Association Hubert Gouin

«Enfance & Cancer»

Présentation de l'Association



L'association Hubert Gouin «Enfance & Cancer» soutient la recherche en oncologie pédiatrique, afin de donner aux enfants des traitements mieux ciblés, moins invasifs et mieux différenciés.

Le cancer est la première cause de mortalité chez les enfants et les adolescents après les accidents domestiques.

Pourquoi l'association ?

L'association a été créée en 2004 par les parents d'Hubert Gouin décédé à l'âge de 7 ans. Il était atteint depuis 3 ans d'un cancer rare de la petite enfance: le neuroblastome.

Le saviez-vous ?

Aujourd'hui les maladies rares sont peu touchées par les programmes de recherche.

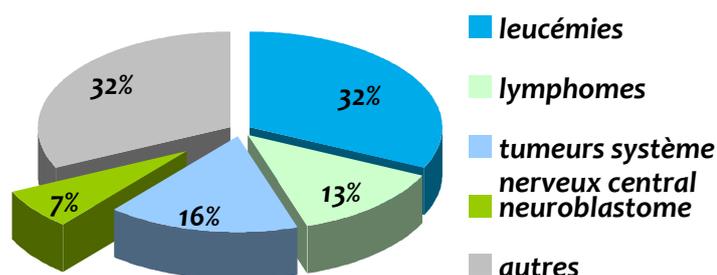
Le manque de financements européens a été dénoncé dans un rapport* remis le 15.02.2011 aux parlementaires européens lors de la Journée internationale du cancer de l'enfant.

En 20 ans, grâce à la recherche, le taux de guérison de la leucémie est passé de 30 à 75%.

Actuellement, le taux de guérison du Neuroblastome n'atteint que 30 à 40%.

La recherche permet d'augmenter les chances de guérison des malades.

* Publié par la Société internationale d'oncologie pédiatrique (Siope) & le Kings Health Partners Centre for Global OncoPolicy.



L'association soutient la recherche en oncologie pédiatrique, afin de donner aux enfants des traitements mieux ciblés, moins invasifs et mieux différenciés.

Le comité scientifique, composé de médecins spécialistes internationaux du cancer de l'Enfant et dirigé par le Dr Jean Michon, Chef du Service d'Oncologie Pédiatrique à l'Institut Curie, sélectionne chaque année sur appel d'offre les projets de recherche auxquels seront redistribués 94% des dons récoltés.

Reconnue d'intérêt général en France et d'utilité publique en Suisse, elle peut effectuer un reçu fiscal pour chaque don.

Elle est membre représentant au Congrès Européen sur le Neuroblastome.

Les bénéficiaires: 96% des fonds récoltés sont redistribués aux projets sélectionnés par le comité scientifique.

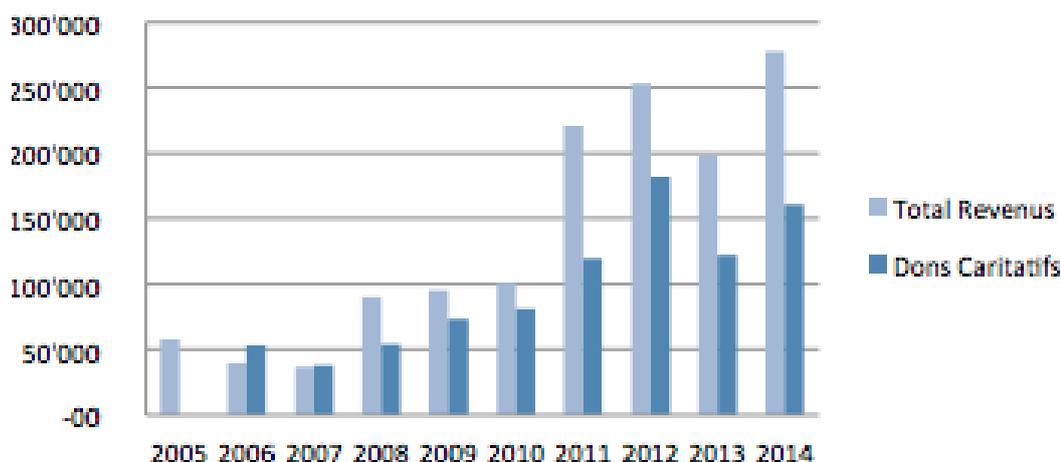
Les perspectives: Pérenniser notre action en développant des partenariats durables avec des entreprises locales ou nationales.



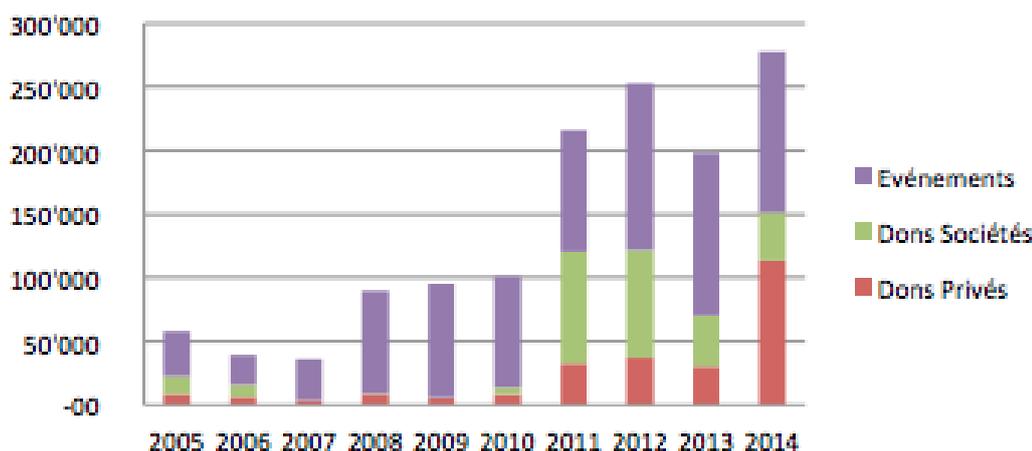
L'Association Hubert Gouin «Enfance & Cancer»

Présentation de l'Association

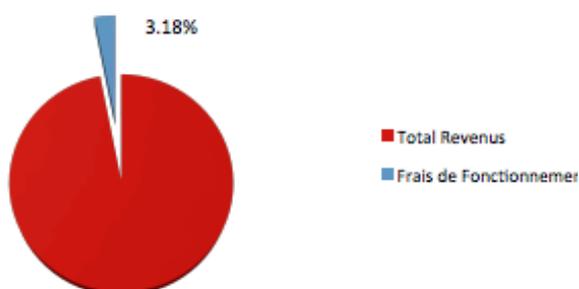
Dons Caritatifs



Revenus



Frais de Fonctionnements 2014



L'Association Hubert Gouin

«Enfance & Cancer»

Présentation de l'Association

CHIFFRES CLES

11 Enfance & Cancer a 11 ans et poursuit son action.

Sélectionnés pour leur pertinence par le comité scientifique à fin 2013.

45 projets

96%

des dons reçus sont reversés à la recherche.

Septembre 2010

10

Le Professeur Claude Huriel, Président de l'Institut Curie, remet les insignes de Chevalier de la Légion d'Honneur à Anne Gouin, Présidente de l'association, une belle reconnaissance du travail accompli par l'association.

3 **Avancées majeures** dans la compréhension d'un cancer solide chez le jeune enfant appelé Neuroblastome. Elles ont été réalisées par l'Institut Curie à Paris et ont fait en 2009, l'objet de nombreuses publications dans les revues spécialisées dont la revue Nature.

Plus de **100**

Plus de 100 événements sportifs et culturels ont été organisés en France et en Suisse par Enfance & Cancer pour soutenir la recherche en oncologie pédiatrique.

1.696.058.46€
1.765.991.73CHF
Somme récoltée par Enfance & Cancer

depuis sa création et reversée aux projets sélectionnés par notre comité scientifique. *

1

Site relooké aux couleurs d'Enfance & Cancer
www.enfance-et-cancer.org

Régulièrement mis à jour, il présente en détails les projets sélectionnés par l'association, vous informe des manifestations passées, présentes et à venir.

LES PROJETS

soutenus par l'association

Projets dirigés par le Dr Olivier Delattre



Directeur
délégué à la
Recherche
bioédicale du Centre

Le neuroblastome est un cancer du jeune enfant de présentation et d'évolution très variable. L'identification des gènes et des mécanismes responsables de la survenue de ces tumeurs est donc essentielle pour comprendre le processus de la maladie et améliorer les traitements de ces jeunes patients. Plusieurs axes de recherche soutenus par l'Association Hubert Gouin « Enfance et Cancer » sont actuellement

développés au sein de l'Unité U830 INSERM, dirigé par le Dr Olivier Delattre, afin de comprendre les mécanismes de l'oncogenèse impliqués dans le neuroblastome. Les principaux projets, menés sous la responsabilité du Dr Isabelle Janoueix-Lerosey (U830 INSERM) et du Dr Gudrun Scheleiermacher (U830 INSERM et laboratoire RTOP « Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique ») sont les suivants :

- Dissection des mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'oncogenèse du neuroblastome dépendante du récepteur ALK activé.
- Modifications épigénétiques dans le neuroblastome
- Impact pronostique des altérations génétiques de l'oncogène ALK chez les patients avec un neuroblastome de haut risque
- Etude de la localisation anatomique, du profil génomique et du profil d'expression dans le neuroblastome

Dr Olivier Delattre

Le soutien de l'Association Hubert Gouin « Enfance et Cancer » permet enfin de subventionner un séjour post-doctoral d'un an pour le Dr Franck Bourdeaut (Département de pédiatrie et INSERMU830) au sein du laboratoire dirigé par le Dr Charles Roberts au Dana

Farber cancer Institute, à Boston, MA, USA. Le projet de recherche (« Epigenetic Landscape of Smarcb1-deficient tumors ») s'intéresse à identifier les caractéristiques communes entre des tumeurs pédiatriques très agressives touchant les

jeunes enfants appelées « tumeurs rhabdoïdes », des tumeurs d'adolescents et jeunes adultes présentant des similitudes génétiques avec les tumeurs rhabdoïdes, et des tumeurs équivalentes développées par des souris.



Dr Isabelle Janoueix-Lerosey

Institut Curie - Paris



Dissection des mécanismes moléculaires mis en jeu dans l'oncogénèse du neuroblastome dépendante du récepteur ALK activé

Le neuroblastome est une tumeur du jeune enfant qui se développe à partir du système nerveux sympathique périphérique. En 2008, des mutations du gène ALK étaient identifiées dans différentes formes de neuroblastome (sporadiques, familiales...) et la possibilité d'une thérapie ciblée utilisant des inhibiteurs anti-ALK voyait le jour.

Les résultats d'un premier essai clinique de phase I/II avec le crizotinib, un inhibiteur des récepteurs ALK et MET ont été rapportés en 2013. Cette étude a montré que le crizotinib était moins efficace sur les neuroblastomes que sur d'autres types de tumeurs présentant des fusions du gène ALK. Une meilleure compréhension du mécanisme d'action du récepteur ALK est donc indispensable afin de pouvoir proposer des traitements efficaces aux enfants atteints de neuroblastome présentant une mutation du gène ALK.

Au laboratoire, l'analyse de souris génétiquement modifiées portant les mutations activatrices

du gène ALK les plus fréquemment observées chez les enfants atteints de neuroblastome nous a permis de mieux comprendre le rôle de ces mutations dans la survenue des tumeurs. Nous avons mis en évidence une forte surexpression du gène Ret dans les tumeurs murines avec activation du récepteur Alk. De même que le gène Alk, le gène Ret code pour un récepteur à activité tyrosine kinase. Afin d'évaluer le rôle du récepteur Ret dans l'oncogénèse induite par le récepteur Alk, nous avons traité les souris MYCN/KI Alk avec une molécule appelée vandetanib, qui est un inhibiteur de l'activité de Ret. Nous avons montré que cet inhibiteur était capable de diminuer la croissance tumorale dans ce modèle. Ces observations suggèrent que le récepteur RET joue un rôle clé dans la survenue des tumeurs induites par un gène ALK activé et que le vandetanib pourrait être une nouvelle piste thérapeutique pour les patients atteints de neuroblastome avec mutation du gène ALK. Nos travaux

actuels visent à comprendre comment l'activation du gène ALK aboutit à la surexpression du gène RET. Nous utilisons pour ce faire des lignées cellulaires humaines de neuroblastome, dans lesquelles nous pouvons manipuler le niveau d'activité du récepteur ALK. Nous avons mis en évidence une forte phosphorylation des cibles ERK suite à l'activation du récepteur ALK et montré que ces kinases ERK sont impliquées dans la cascade d'événements liant ALK à RET. Nous poursuivons actuellement l'analyse de la cascade. Nous évaluons également des combinaisons de molécules qui pourraient être plus efficaces qu'un traitement simple avec un inhibiteur unique anti-ALK. Enfin, des croisements entre souris avec Alk activé, Ret activé et MYCN nous permettent d'explorer in vivo les interactions entre ces différents oncogènes et leur rôle spécifique dans la survenue des neuroblastomes.



Dr Gudrun Schleichermacher

Pédiatre oncologue, Médecin-chercheur
Responsable de l'équipe RTOP Recherche Translationnelle en
Oncologie Pédiatrique Institut Curie.



Comité Neuroblastome de la SFCE - Base de données SIOPEN

Malgré les progrès le cancer est la deuxième cause de décès des enfants après les causes traumatiques. Le neuroblastome est le cancer solide le plus fréquent chez l'enfant de moins de 5 ans, et le taux de guérison des neuroblastomes de haut risque reste inférieur à 50%. SIOPEN (Société internationale d'oncologie pédiatrique – Europe- Neuroblastome) est une association Européenne regroupant les différents comités nationaux travaillant sur le neuroblastome et ayant comme objectif principal une amélioration de la survie des enfants atteints de neuroblastome. SIOPEN-R-NET est un réseau informatique hébergeant une base de données qui est la concrétisation de cette collaboration européenne. Grâce à cet outil des avancements importants dans la prise en charge du neuroblastome ont déjà pu être effectués. L'organisation Européenne par SIOPEN de la base de données SIOPEN-R-NET prévoit une contribution de chaque membre collaboratif Européen pour le fonctionnement de cette base internationale. Le financement de l'association Hubert Gouin « Enfance et Cancer » a permis au comité neuroblastome Français de poursuivre cette collaboration pour l'année 2014.

SIOPEN-R-NET est une base de données accessible par internet qui permet une collaboration interactive pluridisciplinaire et internationale, mise en place par l'organisation AIT (Austrian Institute of Technology) à Vienne. Cette base constitue un outil indispensable pour la recherche clinique et clinico-biologique au niveau

Européen et international. Cette base de données contient des protocoles cliniques, ainsi que des bases des différents sous-comités participants au groupe SIOPEN-R-NET. En mai 2015, 3796 patients atteints d'un neuroblastome sont enregistrés dans la base, dont 884 patients français, les patients français constituant ainsi la cohorte la plus grande dans cette collaboration internationale.

Parmi les protocoles thérapeutiques, c'est surtout l'étude HRNBL01 portant sur la prise en charge d'enfants atteints de neuroblastome de haut risque qui a permis des progrès considérables dans la prise en charge de ces patients. C'est grâce à cette étude que nous savons maintenant qu'une chimiothérapie intensive par busulfan-melphalan permet d'obtenir des taux de guérison supérieurs à ceux du protocole CEM avec des effets secondaires moindres. C'est enfin grâce à cette étude qu'une immunothérapie peut maintenant être proposée, dans l'hypothèse d'augmenter également la survie de ces enfants.

Dans le cadre du protocole LINES (Low and intermediate risk neuroblastoma European study) portant sur la prise en charge thérapeutique des neuroblastomes de bas risque et de risque intermédiaire, l'intensité du traitement sera adaptée en fonction, entre autre, du profil génomique. En effet, des travaux antérieurs ont permis de démontrer qu'un profil génomique caractérisé par la présence d'altérations chromosomiques



segmentaires est associé à un pronostic défavorable et justifie ainsi plus de traitement d'emblée. Ces travaux avaient été soutenu par l'Association Hubert Guoin – Enfance et Cancer, et la mise en place de cette étude en France a également été soutenue par l'Association H Guoin – Enfance et Cancer.

L'étude « LTI » (long term infusion study) permet aux enfants non éligibles pour l'immunothérapie du HR NBL01 de bénéficier d'une immunothérapie avec l'anticorps anti GD2, dans une situation de maladie contrôlée.

L'étude OMS (Opsoclonus-myoclonus study) porte sur la prise en charge thérapeutique d'enfants atteints d'un neuroblastome avec syndrome opsomyoclonique. La mise en place de cette étude en France a également été soutenue par l'Association H Guoin – Enfance et Cancer. Finalement plusieurs protocoles pour les patients de très haut risque ou avec une maladie non contrôlée sont en cours d'écriture ou en cours d'ouverture par le groupe SIOPEN.

Un grand nombre de sous-comités collaborent également dans le cadre du réseau SIOPEN. Cette collaboration est indispensable pour permettre une recherche clinique et translationnelle pluridisciplinaire. Les sous-comités chirurgie, radiologie, radiothérapie, médecine nucléaire, moelle osseuse, maladie minime, pathologie et biologie ont des sous-bases directement intégrées dans la structure de SIOPEN-R-NET permettant une interaction les uns avec les autres. Un appel à projet a été lancé pour développer des projets collaboratifs permettant d'exploiter l'ensemble des informations recueillies dans le cadre du réseau SIOPEN.

Le soutien de l'association Hubert Guoin « Enfance et Cancer » a permis au comité neuroblastome de la SFCE de contribuer à ces projets de recherche clinique et translationnel pour l'année 2014, de participer aux études cliniques en cours et de proposer l'inclusion dans les études SIOPEN aux patients français. Ce soutien précieux a été cité lors des réunions nationales et internationales et lors des présentations aux congrès, entre autre lors des évènements suivants (liste non

exhaustive) :

Réunion physique du comité neuroblastome de la SFCE le 9 janvier 2014

Réunion téléphonique du comité neuroblastome de la SFCE le 12 juin 2014

Réunion physique du comité neuroblastome de la SFCE le 22 janvier 2015

Présentation des projets du comité neuroblastome de la SFCE aux réunions de la SFCE le 12/13 novembre 2014 à l'I Curie, Paris et le 12/13 mars 2015 à Gustve roussy, Villejuif

Workshop OMS (Opsoclonus-myoclonus study) à Abingdon, Oxford, UK du 6 au 8 février 2014

Congrès Advances in Neuroblastoma research à Cologne, Allemagne, du 12 au 16 mai 2014

Réunion SIOPEN translational biology à Paris, France, le 16 et 17 juin 2014

Réunion SIOPEN translational biology à Londres, UK le 10 mars 2015

Réunion de SIOPEN à Catania, Italie du 23 au 25 avril 2014

Réunion de SIOPEN à Vienne, Autriche, du 7 au 10 octobre 2014

Réunion de SIOPEN à Dublin, Irlande du 22 au 24 avril 2015



Dr Gudrun Schleiermacher

Pédiatre oncologue, Médecin-chercheur
Responsable de l'équipe RTOP Recherche Translationnelle en
Oncologie Pédiatrique Institut Curie.



Impact pronostique des altérations génétiques de l'oncogène ALK chez les patients avec un neuroblastome de haut risque

Projet soutenu par l'Association Hubert Gouin
« Enfance et Cancer » en 2014

Le neuroblastome est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente du jeune enfant. Concernant cette tumeur, il est important de pouvoir définir des groupes de risque afin d'adapter au mieux le traitement. Ces groupes de risques peuvent être définis avec plus de précision grâce à l'intégration de données génétiques. Le gène ALK a été démontré comme étant muté dans le neuroblastome dans environ 8 % des cas, amenant à une activation d'ALK dans les cellules tumorales. Cette observation est importante du fait de l'existence d'un traitement qui cible spécifiquement cette altération.

La fréquence exacte des altérations du gène ALK, leur association à d'autres altérations génétiques comme l'amplification de MYCN, et leur impact pronostique n'est pas encore connu pour les neuroblastomes de haut risque. Le but de ce projet est de déterminer leur fréquence et de déterminer si leur présence est associée à une évolution spécifique de la maladie. Ces informations sont cruciales pour pouvoir réfléchir, ultérieurement, à des possibilités d'intégrer de tels traitements ciblés dans les stratégies globales du traitement des enfants atteints d'un neuroblastome de haut risque.

Pour rechercher des mutations génétiques, il existe aujourd'hui des techniques de séquençage appelé techniques de NGS (next génération sequencing) qui sont plus sensibles que des techniques antérieures, toujours basées sur l'analyse de l'ADN des cellules tumorales. Avec ces nouvelles techniques il est possible de détecter des mutations d'ALK non seulement si elles sont présentes dans la majorité des cellules tumorales, mais aussi si elles concernent qu'une petite

sous-population de cellules. Nous avons récemment démontré qu'il existe parfois des neuroblastomes avec une mutation d'ALK dans un sous-clone lors du diagnostic (c'est-à-dire uniquement quelques cellules tumorales portent la mutation d'ALK) et que ces cellules peuvent s'épandre pour évoluer vers un clone majoritaire lors d'une rechute. Ces observations ont été soumises pour publication ou ont été publiées récemment, sur une première série d'échantillons (1,2).

L'application de cette nouvelle technique sur une grande série d'échantillons tumoraux provenant d'enfants atteints d'un neuroblastome de haut risque, dans le cadre d'un grand projet Européen collaboratif, est actuellement en cours.

1) Schleiermacher G, Javanmardi N, Bernard V, Leroy Q, Cappo J, Rio Frio T, Pierron G, Lapouble E, Combaret V, Speleman F, de Wilde B, Djos A, Ora I, Hedborg F, Träger C, Holmqvist BM, Abrahamsson J, Peuchmaur M, Michon J, Janoueix-Lerosey I, Kogner P, Delattre O, Martinsson T. Emergence of new ALK mutations at relapse of neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 1;32(25):2727-34.

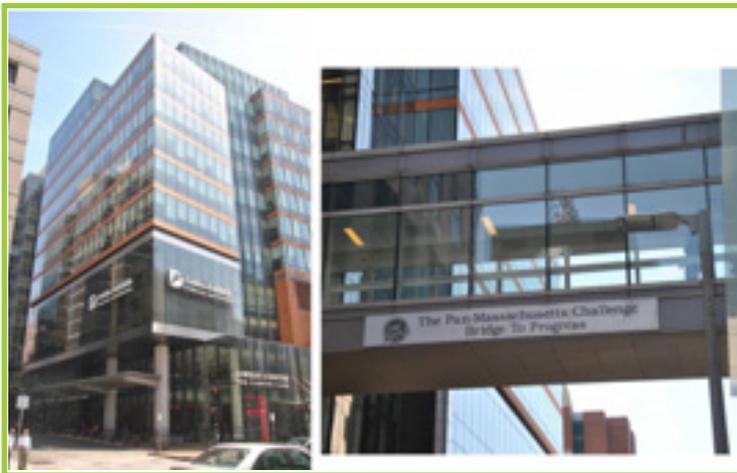
2) Angela Bellini, Virginie Bernard, Quentin Leroy, Thomas Rio Frio, Gaele Pierron, Valérie Combaret, Eve Lapouble, Nathalie Clement, Herve Rubie, Estelle Thebaud, Pascal Chastagner, Anne Sophie Defachelles, Christophe Bergeron, Nimrod Buchbinder, Sophie Taque, Anne Auvrignon, Dominique Valteau-Couanet, Jean Michon, Isabelle Janoueix-Lerosey, Olivier Delattre, Gudrun Schleiermacher. Deep sequencing reveals occurrence of sub-clonal ALK mutations in neuroblastoma at diagnosis ; Manuscript soumis.

Dr Franck Bourdeaut

SSiRIC-Recherche Translationnelle en Oncologie Pédiatrique
INSERMU830- Génétique et Biologie des Cancers
Département d'oncologie pédiatrique-Adolescents et
Jeunes Adultes
Institut Curie, PARIS



Caractérisation épigénétique des tumeurs SMARCB1-déficientes



Pour la majorité des cancers, les grandes études de séquençages de « nouvelle génération » de ces dernières années ont permis de recenser les « anomalies génétiques » caractéristiques de chaque type de cancer. Ces anomalies qui se sont introduites dans les gènes sont le plus souvent acquises, c'est-à-dire engendrées au cours de la vie, par exemple, par un excès d'exposition au tabac, ou aux rayons UV du soleil... Elles modifient la structure même des gènes, et les rend donc défectueux. On connaît donc de mieux en mieux les gènes qui, devenus anormaux au début du processus de cancérisation des cellules, sont directement en cause dans l'initiation ou la sévérité de la maladie.

On sait cependant aussi que les « anomalies génétiques » ne permettent pas de tout expliquer, ce qui implique qu'il existe de toute évidence des anomalies non génétiques qui ont leur importance dans le processus cancéreux. Certaines de ces anomalies ne touchent pas les gènes en soit, mais concernent quand même, de façon indirecte, la molécule d'ADN qui les contient en modifiant les protéines qui ordonnent cet ADN dans la cellule. Ces anomalies sont alors désignées par le terme « épigénétique ».

En pratique, les « anomalies épigénétiques » désignent des situations dans lesquelles le gène en lui-même est normal, mais la façon dont il est rendu accessible pour que la cellule s'en serve est, elle, devenue anormale. Cela peut dépendre, par exemple, de la façon dont la

molécule d'ADN est organisée, « rangée » pourrait-on dire, dans le volume du noyau de la cellule. Si l'ADN est laissé complètement en désordre, ou si les protéines qui le rangent sont elles-mêmes « dérégulées », alors la cellule ne peut plus se servir normalement de ses gènes, et cela peut favoriser le début d'un cancer. La compréhension de ces facteurs « épigénétiques » prend une place de plus en plus grande dans l'étude des cancers et de leurs traitements.

Un des exemples les plus représentatifs de ce « désordre » de l'ADN à l'origine d'un cancer est fourni par un cancer rare mais très sévère, touchant surtout des jeunes enfants: les tumeurs rhabdoïdes. Ces cancers sont caractérisés par une anomalie génétique et une seule (alors que la plupart des autres cancers en présentent de nombreuses, jusqu'à plusieurs centaines) ; mais cette anomalie, unique, touche un gène appelé SMARCB1 qui joue un rôle absolument crucial précisément dans le « bon rangement » de l'ADN autour des « protéines de rangement », par un phénomène donc « épigénétique ». Si ce gène ne fonctionne plus, alors l'ADN « reste en désordre », et la cellule devient cancéreuse. Comprendre comment ce gène SMARCB1 assure un bon fonctionnement des « protéines de rangement » de l'ADN est donc important pour comprendre des mécanismes très généraux des cancers. Les cancers qui ont une anomalie de SMARCB1 sont des exemples paradigmatiques d'anomalie épigénétique, et constituent donc des modèles d'étude particulièrement instructifs.

Le laboratoire du Dr Charles Roberts qui m'accueille est spécialisé dans l'étude « épigénétique » des cancers. Son équipe analyse le « rangement » de l'ADN et les désordres provoqués par une anomalie de SMARCB1 ou des gènes ayant une fonction similaire. Mon projet consiste à étudier plusieurs types de cancers dans lesquels SMARCB1 ne fonctionne pas, en décrivant les désordres des « protéines de rangement de l'ADN »

retrouvé dans ces cancers. Certains désordres sont en effet probablement sans conséquence ; d'autres sont spécifiques aux tumeurs rhabdoïdes, et d'intérêt limité à ces cancers ; d'autres enfin sont communs à tous les cancers dans lesquels SMARCB1, et des gènes ayant une fonction similaire sur les « protéines de rangement d'e l'ADN », ne fonctionne pas. En comparant les désordres observés dans ces différents cancers, nous espérons donc pouvoir identifier les désordres qui ont une réelle importance pour de plus nombreux cancers, en particulier ceux pour lesquels les anomalies épigénétiques sont prépondérantes. La confrontation de nos résultats à ceux obtenus par le reste de l'équipe du Dr Charles Roberts permettra donc d'en optimiser l'interprétation.



Pr Dominique Plantaz

Clinique Universitaire de Pédiatrie
Hôpital Couple Enfant
CHU de Grenoble



Observatoire Prospectif de Tumeurs Neuroblastiques périphériques avec infiltration intra canalaire (NBSCI)

1 Résumé du projet

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente du nourrisson, avec un âge moyen de survenue à l'âge de 2 ans, et la 3ème cause de cancer chez l'enfant de moins de 15 ans. Ce type de tumeur se caractérise par une extrême variabilité clinique et un pronostic très différents selon les cas, allant de la régression spontanée sans traitement à une progression rapidement fatale. Environ 15% des tumeurs neuroblastiques périphériques présente une infiltration au niveau du canal rachidien, parmi lesquels 60% sont symptomatiques au diagnostic. Les options thérapeutiques sont la chimiothérapie, la décompression neurochirurgicale et la radiothérapie. Dès 1994, des recommandations pour la prise en charge de ces tumeurs (diagnostic et traitement) ont été proposées par le groupe SIOPEX (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Neuroblastome), mais sans enregistrement systématique de ces patients et de leurs données médicales. Les quelques publications sur ce sujet concernent essentiellement des études rétrospectives, des rapports de cas ou des revues. Cet observatoire européen, sous l'égide du groupe SIOPEX, a pour but de collecter des données de manière prospective chez des patients nouvellement diagnostiqués afin d'établir de nouvelles recommandations solides basés sur une analyse précise des facteurs de risques de séquelles. Ceci est particulièrement important car la qualité de vie à long terme de ces patients est fortement impactée par les séquelles neurologiques et/orthopédiques liées à l'infiltration intra-canalaire. En effet les publications

sur le suivi à long terme de ces patients montrent que de 58% à 72% des patients ont au moins une séquelle. Promue par l'Italie (AIEOP), cette étude doit avoir lieu dans 24 pays. Le Pr Plantaz est coordinateur de l'étude pour la France.

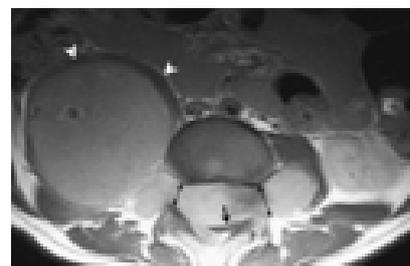
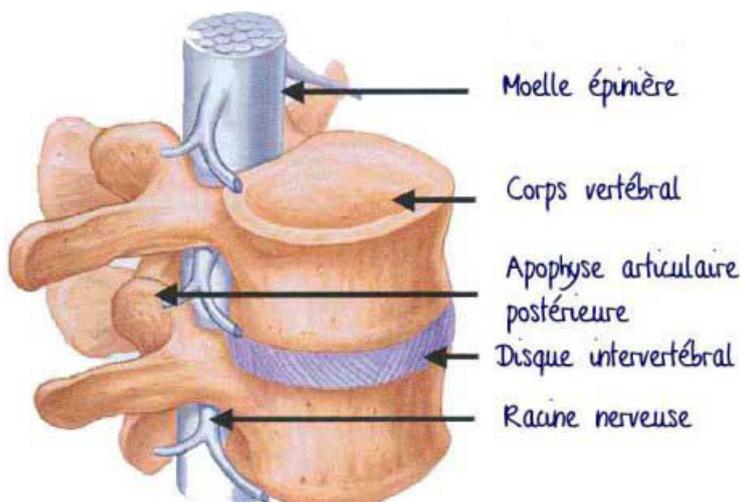
2 Avancement du projet

Nous pouvons participer à cette étude, grâce au financement obtenu par l'association Hubert Guoin (18'000 €).

A ce jour, concernant les démarches réglementaires, il ne nous manque que l'accord de la CNIL (réponse prévisionnel en août 2015). Nous avons obtenus : l'Accord de la DRCI (Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation) du CHU de Grenoble d'assurer la « promotion » française, l'avis favorable du CPP Sud Est V (24/09/2015), l'avis favorable du CCTIRS (05/03/2015) suite aux modifications du protocole et du CRF à leur demande (avis réservé du 20/01/2015).

Les documents principaux (synopsis, notices d'information et formulaire de consentement) ont été traduits en français et adapté à la réglementation française.

L'ensemble des documents nécessaires à la mise en place de l'étude dans les centres participants sont en cours de réalisation (diaporama de mise en place, classeur investigateur, documents administratifs) afin d'ouvrir l'ensemble des 30 centres SFCE dès septembre pour permettre le début des inclusions.



Retour sur un projet porté par le Dr. Mandriota Stefano et le Dr Gumy-Pause Fabienne des Hôpitaux Universitaires de Genève - HUG, Suisse, soutenu par l'Association, qui a fait récemment l'objet d'une publication dans la revue scientifique Oncotarget

Etude du rôle d'ATM dans le neuroblastome



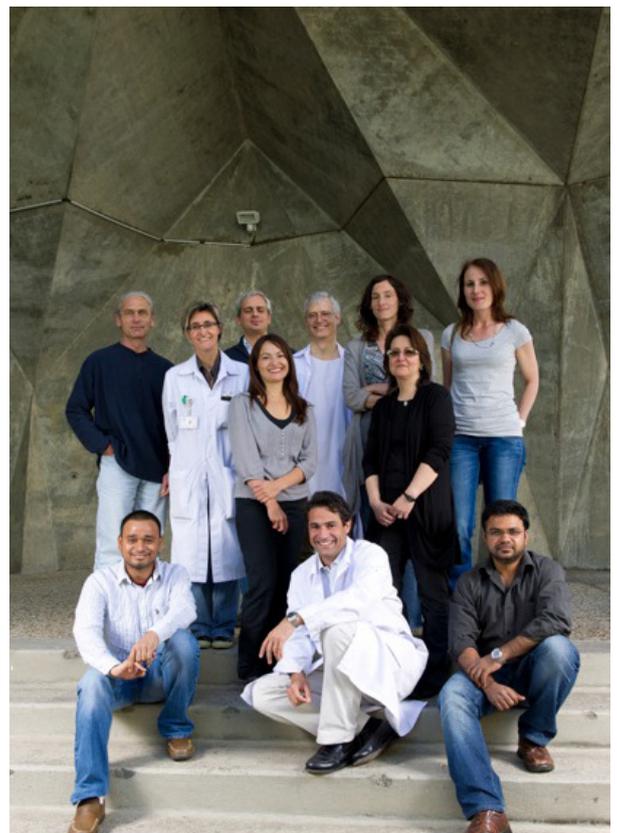
Neuroblastoma, a childhood cancer with highly heterogeneous biology and clinical behavior, is characterized by genomic aberrations including amplification of MYCN. Hemizygous deletion of chromosome 11q is a well-established, independent marker of poor prognosis. While 11q22-q23 is the most frequently deleted region, the neuroblastoma tumor suppressor in this region remains to be identified. Chromosome bands 11q22-q23 contain ATM, a cell cycle checkpoint kinase and tumor suppressor playing a pivotal role in the DNA damage response. Here, we report that haploinsufficiency of ATM in neuroblastoma correlates with lower ATM expression, event-free survival, and overall survival. ATM loss occurs in high stage neuroblastoma without MYCN amplification. In SK-N-SH, CLB-Ga and GI-ME-N human neuroblastoma cells, stable ATM silencing promotes neuroblastoma progression in soft agar assays, and in subcutaneous xenografts in nude mice. This effect is dependent on the extent of ATM silencing and does not appear to involve MYCN. Our findings identify ATM as a potential haploinsufficient

neuroblastoma tumor suppressor, whose inactivation mirrors the increased aggressiveness associated with 11q deletion in neuroblastoma.

Equipe de chercheurs :

Stefano J. Mandriota, Linda J. Valentijn, Laurence Lesne, David R. Betts, Denis Marino, Mary Boudal-Khoshbeen, Wendy B. London, Anne-Laure Rougemont, Edward F. Attiyeh, John M. Maris, Michael D. Hogarty, Jan Koster, Jan J. Molenaar, Rogier Versteeg, Marc Ansari, Fabienne Gumy-Pause.

--> <http://www.enfance-et-cancer.org/enfance-et-cancer.org/wp/wp-content/uploads/2011/11/ATM-NB-Oncotarget-2015.pdf>



Nous vous remercions de votre précieux soutien.

Un enfant
atteint d'un cancer
a une enfance volée,
alors ensemble,
donnons à ces enfants
l'espoir de guérir...

