Des chercheurs de Gustave Roussy, de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Paris-Sud associés aux neuro-chirurgiens pédiatriques de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ont découvert un nouveau talon d'Achille dans une forme très grave de cancer du cerveau de l'enfant. Ils ont réussi à identifier une protéine vitale pour la survie des cellules du gliome infiltrant du tronc cérébral (DIPG) grâce à une nouvelle méthode qui vise à rechercher des vulnérabilités dans les cellules tumorales prélevées chez les patients à l'aide d'une biopsie au diagnostic. La protéine incriminée qui se nomme VRK3 pour *Vaccinia Related Kinase-3* mérite maintenant des études complémentaires. La surexpression du gène qui code pour cette protéine est associée à un mauvais pronostic des gliomes en général mais son mécanisme d'action et son rôle dans les DIPG sont encore mal connus. Les résultats de ces travaux sont publiés dans la revue *Oncogene*

.

« *Les gliomes infiltrants du tronc cérébral sont des cancers du cerveau au pronostic très sombre qui touchent les enfants entre 5 et 10 ans. Ce sont des tumeurs rares mais gravissimes à évolution rapide et rarement opérables pour lesquelles la médecine est encore impuissante. C'est un des cancers qui réclament de gros investissements en recherche* » rappelle le Dr Jacques Grill, pédiatre dans le département de cancérologie de l'enfant et de l'adolescent à Gustave Roussy et directeur d'équipe Inserm.

Dans les travaux publiés par la revue *Oncogene*, les équipes de Gustave Roussy, de l'Inserm, du CNRS, de l'Université Paris-Sud et de neurochirurgie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP dirigées par le Dr Grill ont mis au point une méthodologie originale afin de rechercher de manière agnostique et exhaustive quelles protéines kinases sont vitales pour les cellules de DIPG en les inhibant une à une grâce à des virus. Les protéines kinases sont impliquées dans la prolifération cellulaire et des thérapies ciblées inhibitrices sont déjà disponibles sur le marché pour certaines d'entre elles (ex : crizotinib, dabrafenib…).

La méthodologie utilisée par les chercheurs est la technique de l'extinction de l'expression des gènes. Ils ont ainsi modifié l'expression du génome afin d'empêcher les cellules malades de produire une protéine à la fois. Ils ont utilisé de petits ARN en forme de tête d'épingle dits ARN interférants qu'ils ont introduits dans les cellules de DIPG grâce à des lentivirus inactivés (virus de la famille HIV dans lesquels les facteurs de virulence sont supprimés tout en conservant les capacités d'infection). Ces ARN interférants possèdent une séquence qui va se fixer sur l'ARN messager qui code pour la protéine étudiée. Le complexe ainsi formé bloque la traduction de l'ARN messager en protéine et est détruit par la machinerie cellulaire. La protéine correspondante n'est donc pas produite (modification de l'expression des gènes). Les cellules malades de DIPG ont été obtenues à partir de biopsies de tumeurs cérébrales au moment du diagnostic de patients inclus dans les essais BIOMEDE notamment.

L'équipe du Dr Grill a donc recherché, une par une, quelles protéines kinases, parmi les 770 connues à ce jour, étaient vitales pour les cellules de DIPG. Pour cela, les chercheurs ont cultivé des cellules de DIPG dont l'expression des gènes était modifiée par les ARN interférants et les ont ensuite analysées. La mort des cellules signifie que la protéine kinase qui n'a pas pu être produite joue un rôle majeur dans la croissance et la survie de la cellule cancéreuse et représente donc une vulnérabilité pour le DIPG. C'est ainsi qu'ils ont pu identifier la protéine kinase VRK3.

« *Nous avons aussi montré que la protéine VRK3 qui était vitale pour les cellules malades ne l'était pas autant pour les cellules normales. Même s'il n'existe pas encore à ce jour d'inhibiteur de cette protéine, l'espoir d'une nouvelle opportunité thérapeutique est réel grâce à la découverte de cette vulnérabilité des DIPG* » conclut le Dr Marie-Anne Debily qui a dirigé ce travail.

Ces travaux ont été soutenus par l'association de patients l'Etoile de Martin, le cancéropôle Ile-de-France, l'Inca et la Ligue contre le cancer.

A propos de l'équipe de recherche

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, les tumeurs cérébrales sont la principale cause de mortalité par cancer. Elles sont très différentes de celles de l'adulte et du sujet âgé. L'équipe du Dr Jacques Grill a participé à de nombreuses découvertes primordiales dans la compréhension et le développement de nouveaux traitements des gliomes infiltrants du tronc cérébral de l'enfant. Le Dr Grill dirige actuellement le protocole international BIOMEDE qui permet de rechercher de nouveaux traitements dans ces tumeurs. Son équipe de recherche vient d'être labellisée par l'INSERM, une reconnaissance pour ces travaux réalisés depuis une dizaine d'années sur les tumeurs cérébrales des enfants. C'est la première équipe de recherche dédiée exclusivement aux gliomes de l'enfant et en particulier aux gliomes infiltrants du tronc cérébral et tumeurs apparentées.

Source

A kinome-wide shRNA screen uncovers vaccinia-related kinase 3 (VRK3) as an essential gene for diffuse intrinsic pontine glioma survival

Oncogene (2019)

https://doi.org/10.1038/s41388-019-0884-5

Claudia Silva-Evangelista[1], Emilie Barret[1], Virginie Ménez[1], Jane Merlevede[1], Thomas Kergrohen [1], Ambre Saccasyn [1], Estelle Oberlin [2], Stéphanie Puget [3], Kevin Beccaria [1,3], Jacques Grill [1,4], David Castel [1,4], Marie-Anne Debily [1,5]

1 UMR8203, Vectorologie & Thérapeutiques Anticancéreuses, CNRS, Gustave Roussy, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

2 Inserm UMRS-MD 1197, Univ. Paris-Sud, Université ParisSaclay, Villejuif, France

3 Department of Pediatric Neurosurgery, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université Paris V Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

4 Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent, Gustave Roussy, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

5 Université d'Evry-Val d'Essonne, Boulevard François Mitterrand, Evry, France