

Le Pediatric Cancer Genome Project diffuse les séquences génomiques de 260 cancers de l'enfant

Publié le vendredi 8 juin 2012

Voir en ligne : <https://www.france-science.org/Le-Pediatric-Cancer-Genome-Project.html>

Aux Etats-Unis, le cancer est la principale cause de décès des suites d'une maladie chez les enfants âgés de 1 à 15 ans. Chaque année, plus de 18.000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chez des enfants/adolescents de moins de 19 ans [1]. Les leucémies (cancer du sang) et les tumeurs du cerveau ou du système nerveux central représentent à eux seuls la moitié de ces nouveaux cas [2].

Au regard de la recherche sur le cancer, les enfants ne peuvent pas juste être considérés comme des adultes "miniatures". En effet, le spectre de cancers développés chez les enfants est complètement différent de celui retrouvé chez les adultes (Figure 1). Des cancers du cerveau tels que le médulloblastome, le neuroblastome ou l'ostéosarcome, fréquents chez les enfants, sont extrêmement rares chez les adultes.

	% chez l'enfant	% chez l'adulte	
Cancer	Leucémie Aigue Lymphoïde	19,7%	1,2%
	Cerveau	17,6%	1,3%
	Lymphome de Hodgkin	7,8%	0,6%
	Endocrinien	6,7%	1,8%
	Leucémie Aigue Myéloïde	5,6%	1,2%
	Gastro-intestinal	3,2%	19,8%
	Organes génitaux mâles	3,4%	15,1%
	Poumon	1,5%	15,1%
	Sein	0,1%	15,0%
	Voies urinaires	4,5%	7,2%

Fréquence des principaux cancers diagnostiqués chez l'enfant ou chez l'adulte [3]

Crédits : MS&T

La cause de la majorité des cancers de l'enfant est aujourd'hui inconnue [4]. Pourtant, tous les cancers sont le résultat d'une accumulation de mutations, c'est-à-dire de modifications de l'ADN, dans le génome. Chaque changement perturbe un processus biologique dans la cellule et l'accumulation de ces modifications entraîne la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale. La connaissance des gènes touchés par ces mutations permet ainsi de classer les cancers, d'adapter les traitements et de développer de nouvelles thérapies en identifiant de nouvelles cibles. C'est pourquoi le St. Jude Children's Research Hospital à Memphis et le Genome Institute de l'Université de Washington se sont associés dans un projet commun, le Pediatric Cancer Genome Project, afin de séquencer le génome de nombreux cancers de l'enfant.

Le Pediatric Cancer Genome Project

Les dernières générations d'instrument de séquençage permettent de décoder un génome humain entier en quelques jours (Pour plus d'informations sur le séquençage, voir [5] et [6]). Grâce à ces nouvelles technologies, de nombreux projets de séquençage se développent à travers le monde.

Le Pediatric Cancer Genome Project (PCGP), créé en janvier 2010, est un projet sur 3 ans financé par des fonds privés à hauteur de 65 millions de dollars. Il a pour objectif de mettre en évidence les mutations génétiques responsables des différents cancers de l'enfant. Pour cela, les chercheurs vont séquencer le génome de 600 enfants atteints de cancers. Pour chaque patient, le génome de la tumeur ainsi que le génome de tissu sain sont séquencés afin de ne pas prendre en compte les (très nombreuses) mutations présentes dans le génome mais n'ayant aucun rôle dans les processus d'apparition du cancer.

A ce jour, les scientifiques du PCGP ont séquencé 520 génomes des tissus sains et tumoraux provenant de 260 patients. Le 29 mai 2012, les chercheurs ont résumé dans le journal Nature Genetics [7] les premiers résultats obtenus grâce à ces données et ont annoncé la mise en ligne et l'accès gratuit pour les chercheurs du monde entier, de toutes les séquences déjà obtenues ainsi que de celles à venir dans la base de données

Les premiers résultats du PCGP

Les premiers résultats du séquençage ont déjà permis aux chercheurs du PCGP de mettre en évidence certaines modifications génétiques dans différents cancers :

- le rétinoblastome : cette tumeur de l'oeil était associée à des mutations inactivatrices du gène RB1, mais les mécanismes en aval de cette mutation et engendrant le cancer n'étaient pas connus. Les scientifiques pensaient que l'inactivation de RB1 déstabilisait le génome de ces cellules, entraînant l'apparition de nombreuses autres mutations et la transformation des cellules en cellules tumorales. Au contraire, l'étude des séquences du génome de ces tumeurs ont permis de voir que, excepté des mutations dans le gène RB1, peu de mutations ou de réarrangements chromosomiques sont présents dans ces cellules tumorales. En réalité, la transformation des cellules semble être induite par des changements au niveau épigénétique, dévoilant ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques. [9]

- early T-cell precursor-Acute Lymphoid Leukemia (ETP-ALL) : ce sous-type de leucémie aigüe lymphoïde (ALL) est caractérisé par un mauvais pronostic en comparaison aux autres ALL. L'étude du génome de ce cancer a mis en évidence une proximité génétique plus forte de l'ETP-ALL avec les leucémies aigüe myéloïde (AML) qu'avec les ALL. Ces patients pourraient donc mieux répondre à des traitements actuellement utilisés contre les AML. [10]

- les tumeurs du cerveau : les scientifiques du PCGP ont identifié chez 80% des enfants atteints d'une tumeur du tronc cérébral, rare mais mortelle, des mutations dans deux gènes codant pour des protéines de la famille des histones H3, protéines essentielles au maintien de l'intégrité de l'ADN. Des mutations dans ces gènes n'avaient jusqu'à présent jamais été associées à des cancers [11].

Actuellement, le gouvernement américain finance plusieurs projets de séquençage des génomes de cancer, dont le National Human Genome Research Institute / National Cancer Institute Cancer Genome Atlas ou le International Cancer Genome Consortium. L'ensemble de ces projets permettra à terme, comme nous l'avons vu ici avec le PCGP, de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques contre les cancers et surtout de personnaliser le traitement en fonction du profil génétique de ces tumeurs.

Code ADIT : 70231

Rédactrice :

Juliane Halftermeyer, deputy-sdv.at@ambascience-usa.org

Notes

[1] Pediatric Cancer Genome website, Facts about Childhood Cancer - <http://www.pediatriccancergenomeproject.org/site/facts-childhood-cancer>

[2] NCI, A snapshot of Pediatric Cancers - http://www.cancer.gov/aboutnci/servingpeople/snapshots/pediatric.pdf?bcsi_scan_76859af71b923077=0&bcsi_scan_filename=pediatric.pdf

[3] The pediatric cancer genome project. Downing JR, Wilson RK, Zhang J, Mardis ER, Pui CH, Ding L, Ley TJ, Evans WE. Nat Genet. 2012 May 29 ;44(6):619-22 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619412/>

[4] NCI, Facts sheet, Childhood Cancers - <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/childhood>

[5] BE Etats-Unis 280 (2/03/2012) 'Séquençage de l'ADN : les dernières évolutions ! [partie 1/2]' - <http://www.france-science.org/Sequencage-de-l-ADN-les-dernieres.html>

[6] BE Etats-Unis 281 (9/03/2012) 'Séquençage de l'ADN : vers une médecine personnalisée [partie 2/2]' - <http://www.france-science.org/Sequencage-de-l-ADN-vers-une.html>

[7] NCI, Facts sheet, Childhood Cancers -

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/childhood>

[8] The European Genome-phenome Archive - <http://www.ebi.ac.uk/ega/organisations/EGAO00000000046>

[9] A novel retinoblastoma therapy from genomic and epigenetic analyses. Zhang J, Benavente CA, McEvoy J, Flores-Otero J, et al. *Nature*. 2012 Jan 11 ;481(7381):329-34 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289956/>

[10] The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. *Nature*. 2012 Jan 11 ;481(7380):157-63. doi : 10.1038/nature10725 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267575/>

[11] Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, et al. *Nat Genet*. 2012 Jan 29 ;44(3):251-3 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288377/>