Le DIPG est une tumeur très grave de l'enfant qui n'a jusqu'à présent aucun traitement curatif car les traitements disponibles (chimiothérapies et thérapies ciblées) ne sont pour l'instant que transitoirement efficaces.

Le Dr Jacques Grill, pédiatre neuro-oncologue au Département de cancérologie de l'enfant de Gustave Roussy, est l'un des auteurs principaux d'une étude venant de paraître dans le Nature Medicine qui identifie une molécule, le panobinostat, comme candidat potentiel pour traiter le gliome infiltrant du tronc cérébral (DIPG). Ce médicament s'attaque aux mécanismes épigénétiques de cette tumeur dont l'oncogenèse est contrôlée par une mutation particulière sur les histones (protéines qui organisent l'ADN et sa traduction).

Les résultats de cette étude constituent des données précliniques précieuses avant de pouvoir tester cette molécule dans le cadre d'un essai clinique.

// Une collaboration internationale

Ces travaux sont le résultat d'une collaboration transatlantique au sein du DIPG Preclinical Consortium. C'est la première fois qu'un groupe international de médecins et de chercheurs se réunissent pour trouver ensemble une thérapie ciblée pour traiter cette pathologie. « Il s'agit d'un consortium de plusieurs institutions nord-américaines et européennes qui ont partagé des ressources biologiques, essentiellement des lignées de tumeurs pour faire un crible pharmacologique à grande échelle afin d'identifier les médicaments potentiellement efficaces » nous précise le Dr Grill.

// Identification de molécules efficaces et de cibles potentielles

Cette étude, codirigée par le Dr Jacques Grill et le Dr Michelle Monje, Stanford University, en étroite collaboration avec l'équipe de neurochirurgie de l'hôpital Necker-Enfants Malades, a porté sur 17 lignées cellulaires provenant de biopsies tumorales de patients atteints de DIPG. Les chercheurs ont réalisé le criblage pharmacologique de celles-ci, ainsi que le séquençage de l'exome tumoral et de l'ARN puis ils ont procédé à l'intégration des données au moyen d'un algorithme. « En croisant les informations obtenues sur le génome des cellules tumorales à celles des médicaments les plus efficaces, nous avons établi une carte d'inhibition des cibles qui nous a permis de déterminer des combinaisons efficaces. » nous explique le Dr Jacques Grill.

Le crible chimique a montré une sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs des histones déacétylases ainsi qu'aux inhibiteurs de kinase cycline-dépendants (CDK). Parmi les molécules les plus efficaces en monothérapie, le panobinostat, un inhibiteur des déacétylases d'histones, pour lequel il existe une AMM chez l'adulte pour traiter le myélome multiple, a été retenu pour être testé in vivo sur deux modèles murins différents. Là aussi, un effet contre la tumeur a été observé.

Par ailleurs, le crible pharmacologique a confirmé ce qui a été observé cliniquement à savoir une relative résistance des cellules tumorales aux chimiothérapies classiques comme le temozolomide
, le
carboplatine
ou la vincristine.

Jusqu'à présent, la recherche d'un traitement contre le DIPG souffrait d'un manque de modèles expérimentaux et d'une pénurie de tissus tumoraux. Les essais cliniques étaient menés en l'absence de données précliniques. La création du DIPG Consortium et les collaborations qui en découlent vont permettre d'aider au design d'essais cliniques.

Cette étude publiée dans Nature Medicine a reçu le soutien des associations L'Etoile de Martin, la Famille et les amis de Noé Lemos et le Défi de Fortunée.