

Kiwanis

Magazine n°132

District France-Monaco

Servir les enfants du monde

www.kiwanis.fr

Le Kiwanis se vit au féminin !

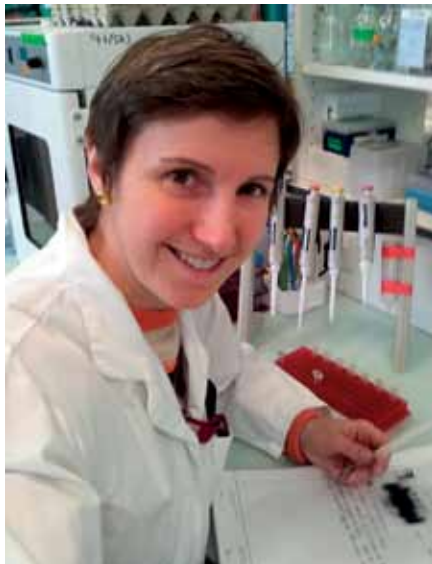
Paroles de femmes :
portraits de kiwaniennes
engagées...

Naevus :
où en est la recherche ?



Heather Etchevers : « Où en est la recherche médicale autour du naevus géant congénital ? »

Vvenue en France depuis les Etats-Unis au moment de sa thèse en biologie moléculaire, cette jeune femme a choisi de rester dans notre pays pour y fonder une famille et démarrer en parallèle une carrière de chercheur. Chargée de recherche à l'Institut National de la Santé et la Recherche Médicale (INSERM), Heather Etchevers a été reconnue par l'organisme sanitaire pour les aspects prometteurs de ses travaux qu'elle réalise au côté de son équipe au sein du programme « Avenir ». Entretien...



« Dans le laboratoire où je travaille aujourd'hui, un nombre restreint de gènes impliqués dans les malformations cardiovasculaires, ainsi que quelques voies d'effecteurs protéiques au niveau de la peau et du cerveau, sont en cours d'étude chez les modèles aviaires et murins, et au sein de plusieurs cohortes de patients. Je dirige une sous-partie de l'équipe du docteur Stéphane Zaffran, un autre biologiste de développement qui a fait le choix de s'allier à l'unité de recherche de l'INSERM numéro 910 (Génétique Médicale et Génomique Fonctionnelle), dirigé par le professeur Nicolas Lévy. L'objectif de ces recherches est de contribuer à une meilleure compréhension de ces pathologies, de développer des outils de diagnostic, d'optimiser la prise en charge des patients et la prévention des maladies avec, pour ultime but, de pouvoir proposer des solutions thérapeutiques.

Les cellules de la crête neurale (CCN), qui apparaissent à la fin du premier mois de grossesse, sont des cellules souches qui participent à la formation de très nombreux tissus, y compris dans la peau, lors de l'embryogenèse. Quand les gènes normalement activés pour faire des protéines intervenant dans la différenciation des CCN sont mutés, les dérivés des CCN deviennent sujets à des malformations et des cancers. C'est notamment le cas pour la cellule pigmentaire, le mélanocyte, responsable de

la pathologie du naevus géant congénital. L'année 2012 a été une première pour l'association Naevus 2000 France Europe, pour laquelle je dirige le conseil médico-scientifique depuis 1999, l'année de la naissance de ma fille avec un naevus géant congénital. Le naevus géant (NGC) est une malformation rare qui se développe in utero, qui n'est pas héritée ni transmissible, et qui s'accompagne pour certains enfants d'atteintes neurologiques ou de mélanome malin. Par coïncidence, c'était aussi l'année où Laurence Baert, soutenue par sa famille et par quelques visionnaires, a décidé de fonder une association à part pour promouvoir non seulement les pansements pour le corps et l'esprit, et une meilleure circulation d'informations sans frontières nationales, mais aussi les solutions actives par un soutien direct à la recherche biomédicale. C'était une première en France et indépendamment, l'année à laquelle les associations équivalentes américaines et anglaises ont aussi reconnu l'utilité de chercher leurs propres solutions pour une maladie rare qui, sinon, n'attirait pas l'attention des chercheurs et médecins.

Quels progrès médicaux avec l'aide du Kiwanis ?

Diverses initiatives ont eu lieu au cours de ces années. J'ai répondu présente à un deuxième appel d'offres issu fin 2011 par Naevus 2000 France Europe. L'argent, recueilli lors des actions de sensibilisation et solidarité avec le partenariat national des clubs Kiwanis, Cirque Amar et Naevus 2000 France Europe, a permis de soutenir mon projet de recherche intitulé « Développement et étude de modèles animaux du naevus géant congénital ». Depuis l'été 2010, j'ai constitué une grande cohorte avec de l'ADN constitutionnel (extrait de sang ou de salive) de patients atteints de NPG, qui retrouvera bientôt son complément dans le recueil de tissus issus de reconstruction chirurgicale en collaboration, depuis cinq centres français. Je viens de recevoir l'avis favorable de la cellule de présélection du Pôle Recherche Clinique de l'INSERM à me porter responsable du projet de collection multicentrique de tissus, dont l'aide juridique a été prise en charge par l'association courant 2012 dans le cadre de mon projet. Nous en



sommes aujourd'hui en cours de demander l'accord du « Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé », puis celui de la Commission nationale de l'informatique et des libertés » (CNIL), et enfin nous allons le soumettre au Comité de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale. C'est ainsi que la recherche se déroule. Parfois lentement, mais pour mieux protéger celles et ceux qui y participent. Surtout quand il s'agit d'un recueil de tissus de mineurs.

Entretemps, j'ai effectué plusieurs analyses sur l'ADN issu de sang (la majorité de la cohorte) mais aussi de tissus d'enfants opérés fournis de manière anonyme et sans données cliniques par ma collègue le docteur Sylvie Fraïtag, de l'hôpital Necker à Paris. Notre hypothèse est que la mutation causative ne sera présente que dans le tissu atteint. Le terme est « mutation somatique ». Cependant, suite au rapport de mutations dans le gène codant un facteur sécrété, connu sous le nom de « facteur de cellules souches » pour sa capacité de faire multiplier les précurseurs mélanocytaires, ou « ligand de KIT », dans une autre pathologie de hyperpigmentation, nous avons séquencé ce gène dans l'ADN de l'ensemble des patients, que ce soit constitutionnelle ou somatique, sans retrouver de mutation. Pourtant, le rôle du récepteur KIT dans la survie et multiplication de la population mélanocytaire est indéniable, et son implication dans la pathogenèse reste pertinente.

Mon groupe a aussi continué à rechercher des variantes et mutations fonctionnelles dans le gène MC1R en collaboration avec des collègues à Great Ormond Street Hospital à Londres, sur notre cohorte américaine et française, constituée d'une population distincte de la population anglaise. Mes collègues, menés par le Dr Veronica Kinsler ont mis en évidence le rôle de MC1R en tant que gène modificateur de phénotype sans toutefois trouver ni les vrais gènes causatifs. C'est-à-dire, que chez les personnes portant des variantes dans ce gène connus pour être associés aux cheveux roux ou très blonds, il y a eu association avec les formes de NGC les plus sévères (mais non les plus foncés). Et beaucoup de personnes portent des variantes de MC1R les donnant un teint pâle ou roux, sans développer un NGC.

Avec une étudiante en L3, nous avons toutefois analysé l'expression du récepteur Mc1r fait par ce gène, et de ses ligands - agonistes ou antagonistes - au cours du

développement de l'embryon de poulet. Ceci fera l'objet d'une publication scientifique, prochainement, et j'ai présenté nos résultats à la Société Européenne pour la Recherche sur les Cellules Pigmentaires (ESPCR) à Genève en septembre. A notre surprise, le récepteur n'a pas été présent très précocement sur les mélanocytes fœtaux, comme il l'est sur les mélanocytes matures. Il a été retrouvé sur le cartilage et les précurseurs musculaires en cours de formation, et le ligand était exprimé dans de très nombreux tissus avec un patron dynamique et changeant dans le temps. Ceci permettra peut-être d'expliquer en partie l'association statistique d'un poids légèrement plus élevé à la naissance des enfants de la cohorte atteint d'un NGC comparé à la population non atteinte, mais il reste encore beaucoup de questions. Le groupe de Dr Kinsler a enfin rapporté au congrès de la Société Américaine de Génétique Humaine en novembre dernier, qu'ils ont bien identifié une mutation majoritaire uniquement dans les tissus issus de naevus, ou de mélanome chez un patient atteint d'un NGC. Le papier sera publié sous peu, dans le Journal of Investigative Dermatology dans le premier trimestre de 2013. Cette mutation est aussi retrouvée dans de nombreux cancers, et elle ne peut pas tout expliquer dans la pathogenèse. Elle se trouve dans un partenaire physique de la protéine que nous explorions déjà comme cause potentielle de NGC, au sein d'un modèle peu commun : l'embryon de poulet.



Diffuser l'information auprès des sommités de la médecine...

Le financement que m'a accordé l'association Naevus 2000 France Europe avec des moyens que les Kiwanis l'ont aidé à

rassembler, me permettent également de fournir le laboratoire en œufs fécondés. Ces œufs sont transportés et stockés à température moindre (15°C) pour ne plus continuer à développer, et dans la semaine ils sont mis à 38°C afin de poursuivre leur gestation de manière synchrone. Ainsi, nous avons un excellent système, peu cher et accessible, de manipuler l'expression génique directement dans l'embryon. Mon groupe a ainsi mis au point les conditions techniques de réaliser un modèle animal du NPG avec l'embryon de poulet en ciblant les progénitrices par électroporation in ovo avec des vecteurs ADN d'expression. Les premiers résultats, obtenus avec le gène Braf (dont nous avons la protéine identique au poulet) nous montrent que nous pouvons induire des zones localisées de prolifération mélanocytaire dans la peau fœtale de poulet. Nous avons également essayé avec un gène dont nous postulions que c'était l'effecteur du signal Braf au niveau nucléaire, sans avoir de résultats reproductibles. Mais depuis le descriptif de l'activation permanente du partenaire de Braf, Nras, par le type de mutation retrouvée dans les NGC fin 2012, nous sommes en train de reproduire la même approche avec Nras. Par ailleurs, les deux protéines étant normalement activés directement ou indirectement par le récepteur KIT, il se trouve que d'autres partenaires biochimiques sont aussi impliqués dans la pathogenèse de NGC ou de ses complications.

Le soutien financier m'a aussi permis d'effectuer deux communications. Une, grand public, lors de l'assemblée générale de l'Asociación Española de afectados por Nevus Gigante Congénito, le 29 avril 2012, sur invitation de Francisca Fernandez. J'ai aussi rapporté mes résultats à un séminaire que j'ai été invitée donner dans le Department of Pathology à l'University of Pittsburgh, le 10 juin 2012, sur invitation du grand professeur en anatomie-pathologie, Miguel Reyes Mugica.

Pour en savoir plus sur le NGC, je vous invite à lire l'article sur le Wikipedia français que j'ai écrit à la fin 2012 : http://fr.wikipedia.org/wiki/Nævus_géant_congénital. J'accueille régulièrement des membres du public à visiter le laboratoire et suis ouverte à prendre rendez-vous pour ceux qui cela intéresse...

Entretien réalisé par Thierry BRET
Contact : heather.etchevers@inserm.fr.