



Iryna PIROZHKOVA, PhD DSc
Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, U.Paris.
Département Développement Reproduction et Cancer
Equipe Génétique Développement
et Physiopathologie du système neuromusculaire
24 Rue du Fg St Jacques
75014 Paris France
tel: 33 (0) 1 44 41 24 32 fax: 33 (0) 1 44 41 24 21
iryna.pirozhkova@inserm.fr

Lettre de remerciements à l'attention d'Enfants Cancers Santé

Dans cette étude, la fonction de DiPRO1 (protéine de différenciation et de prolifération) est explorée dans les cellules musculaires squelettiques normales et les cellules cancéreuses chez l'enfant. Nous avons démontré que les cellules cancéreuses musculaires et osseuses étaient vulnérables en réponse à des petits ARN (si/shRNA) inhibant DiPRO1 suggérant qu'ils pourraient être ciblés pour des interventions thérapeutiques. De plus, outre le cancer du muscle et des os, les données de séquençage de gènes de tumeurs primaires récurrentes ou réfractaires de patients montrent une expression élevée de DiPRO1 dans certains cancers pédiatriques neuronaux, ce qui confirme sa pertinence clinique pour le traitement du cancer mésoenchymateux (musculaire et osseux) avec une extension potentielle aux cancers neurogènes.

Malgré les progrès sans cesse croissants, les médicaments épigénétiques (jouant sur la compaction de l'ADN et l'expression des gènes) doivent encore être améliorés en raison du manque de spécificité de locus induisant des effets hors cible (altération de gènes non ciblés). Les progrès réalisés dans le domaine des nanotechnologies ont permis le développement de nanomédicaments basés sur des nanoparticules inorganiques pour le transport et la délivrance de petites molécules d'ARN et d'ADN, qui agiront avec une grande précision et efficacité pour réduire au silence les gènes cibles. Ainsi, les nanomédecines à base d'acides nucléiques inhibiteurs de DiPRO1 pourraient constituer une cible attrayante, contribuant ainsi au développement de la médecine pédiatrique de précision. En outre, compte tenu du fait que la déplétion de DiPRO1 dans les cellules normales n'induit pas la mort cellulaire, l'action sélective représente une approche potentiellement moins toxique pour le traitement des jeunes patients. En effet, les conséquences particulières du traitement du cancer pédiatrique sont liées à l'exposition à la chimiothérapie et aux radiations pendant les changements physiologiques rapides et dramatiques qui peuvent entraîner des dommages spécifiques aux tissus ou aux organes, ou une altération de la croissance et du développement. Deux tiers des survivants souffrent d'un effet tardif, qui peut être grave ou mettre leur vie en danger. Il existe donc un besoin médical important de nouvelles approches thérapeutiques moins toxiques, en particulier pour le traitement du cancer chez l'enfant.

Nous remercions la Fédération Enfants, Cancers et Sante (FES) et la Société Française de Lutte Contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE) pour le soutien qui a permis de faire avancer le projet de manière significative.



Letter of thanks to the Children's Cancer Health Federation

In the study the function of DiPRO1 (differentiation and proliferation protein) is explored in normal skeletal muscle cells and pediatric cancer cells. We demonstrated a novel vulnerability that can be exploited by a nanomedicine approach (si/shRNA) in Rhabdomyosarcoma (RMS) and Ewing's sarcoma, suggesting a new target for therapeutic intervention. Moreover, along with RMS and Ewing's sarcoma, gene sequencing data of primary recurrent or refractory patient tumors demonstrate a DiPRO1 elevated expression in medulloblastoma, glioma and neuroblastoma, providing evidence in favor of its clinical relevance for the mesenchymal cancer treatment with potential extension to neurogenic cancers.

Despite the ever-growing progress, epigenetic medicines still need to be improved due to lack of locus specificity inducing off-target effects. The progress made in nanotechnology has allowed the development of nanomedicines based on inorganic nanoparticles for the transport and delivery of small RNA and DNA molecules, which will act with high precision and efficacy to silence target genes. Thus, DiPRO1-inhibiting nucleic-acid-based nanomedicines could be an attractive target, contributing to the development of precision pediatric medicine. Moreover, taking into account that DiPRO1-depletion of normal cells does not induce cell death, the selective action represents a potentially less-toxic approach for treating young patients. Indeed, the particular consequences of pediatric cancer treatment are related to the exposure to chemotherapy and radiation during the rapid and dramatic physiologic changes that can result in specific tissue or organ damage, or alteration of growth and development. Two-thirds of survivors suffer from a late effect, which could be severe or life-threatening. Therefore, there is a high medical need for new less toxic therapeutic approaches, particularly for pediatric cancer treatment.

We are grateful to the Federation Enfants, Cancers et Sante (FES) and the Societe Française de Lutte Contre les Cancers et les Leucemies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE) for the support which allowed to advance the project significantly.

Iryna PIROZHKOVA

