
Effet de l'inhibition de NRP1 par un peptidomimétique à base de sucre (MR438) dans la progression du médulloblastome

M. Douyère, C. Boura, P. Chastagner

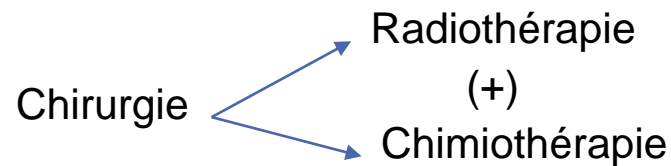
CRAN UMR 7039 Département BioSiS

Biologie, Signaux et Systèmes en Cancérologie et Neurosciences

❖ Tumeur cérébrale maligne pédiatrique

- 1^{ère} cause de tumeur cérébrale maligne chez l'enfant
- 1^{ère} cause de décès par cancer chez l'enfant
- Tumeur d'origine embryonnaire localisée dans la fosse postérieure
- Fort potentiel de dissémination métastatique via LCR → Récidives
- Caractéristiques hétérogènes : classification moléculaire

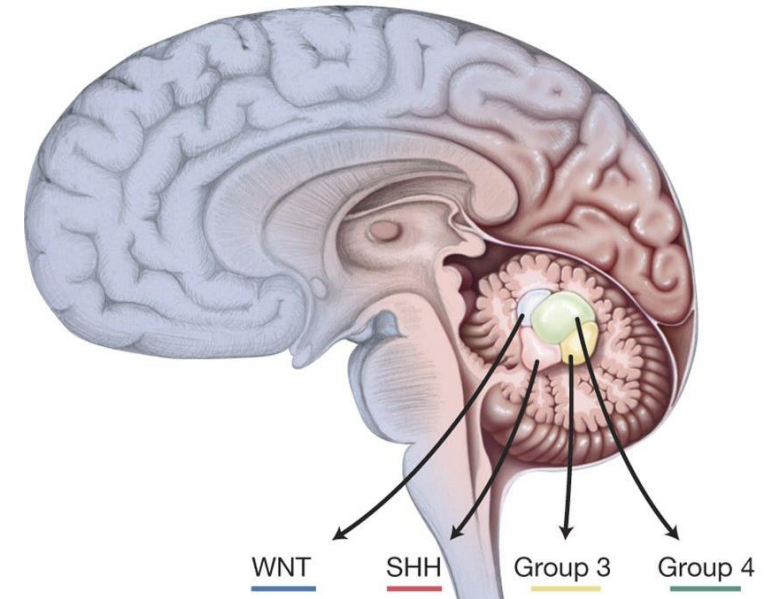
Traitements actuels



Séquelles
cognitives &
endocriniennes

Perspectives : Améliorer les traitements actuels en fonction des caractéristiques moléculaires du MB

MÉDULLOBLASTOME



D'après P. A. Northcott *et al.*, 2017

LITTÉRATURE

Targeting Placental Growth Factor/Neuropilin 1 Pathway Inhibits Growth and Spread of Medulloblastoma

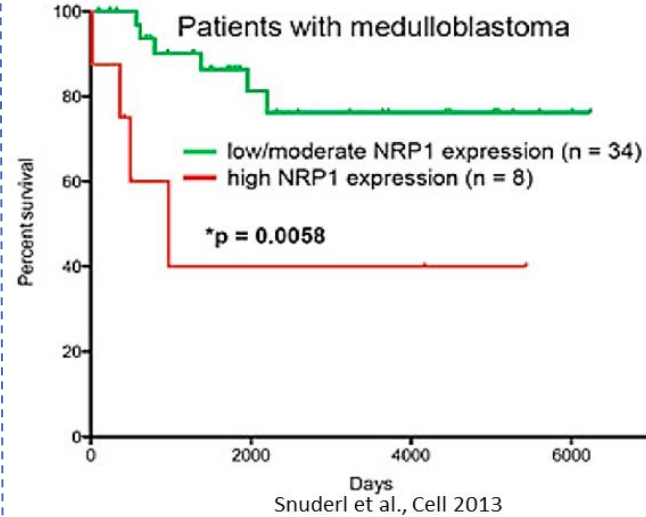
Cell

Matija Snuderl,^{1,4,14,15} Ana Batista,^{2,4,14} Nathaniel D. Kirkpatrick,^{2,4,14} Carmen Ruiz de Almodovar,^{5,6,14} Lars Riedemann,^{2,4} Elisa C. Walsh,^{2,4} Rachel Anolik,^{2,4} Yuhui Huang,^{2,4} John D. Martin,^{2,4} Walid Kamoun,^{2,4} Ellen Knevels,^{5,6} Thomas Schmidt,^{5,6} Christian T. Farrar,⁷ Benjamin J. Vakoc,^{3,4,8} Nishant Mohan,^{3,4,8} Euiheon Chung,^{2,4} Sylvie Roberge,^{2,4} Teresa Peterson,^{2,4} Carlos Bais,⁹ Boryana H. Zhelyazkova,¹ Stephen Yip,¹⁰ Martin Hasselblatt,¹¹ Claudia Rossig,¹² Elisabeth Niemeyer,^{2,4} Napoleone Ferrara,^{3,16} Michael Klagsbrun,^{4,13} Dan G. Duda,^{2,4} Dai Fukumura,^{2,4} Lei Xu,^{2,4} Peter Carmeliet,^{5,6} and Rakesh K. Jain^{7,4*}

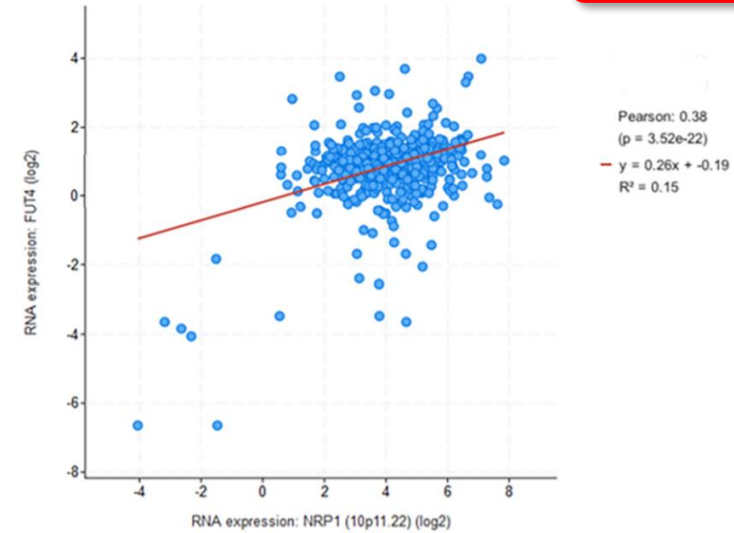
Neuropilin-1: A Key Protein to Consider in the Progression of Pediatric Brain Tumors

frontiers
in OncologyManon Douyère¹, Pascal Chastagner^{1,2} and Cédric Boura^{1*}

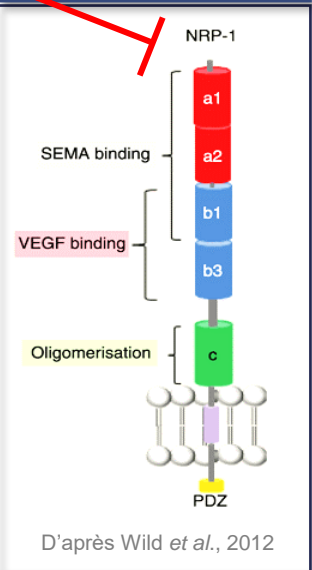
¹ Université de Lorraine, CNRS, CRAN, Nancy, France, ² Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHRU-Nancy, Nancy, France



All pediatric brain tumors



MR438

NEUROPILINE-1 =
NRP1

www.oncotarget.com

Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 20), pp: 15312-15325

Research Paper

Stimulation of medulloblastoma stem cells differentiation by a peptidomimetic targeting neuropilin-1

Caifeng Gong¹, Julie Valduga^{1,2}, Alicia Chateau¹, Mylène Richard³, Nadia Pellegrini-Moïse³, Muriel Barberi-Heyob¹, Pascal Chastagner^{1,2} and Cédric Boura¹¹ Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France² Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France³ Université de Lorraine, CNRS, L2CM, F-54000 Nancy, France

LITTÉRATURE

Targeting Placental Growth Factor/Neuropilin 1 Pathway Inhibits Growth and Spread of Medulloblastoma

Cell

Matija Snuderl,^{1,4,14,15} Ana Batista,^{2,4,14} Nathaniel D. Kirkpatrick,^{2,4,14} Carmen Ruiz de Almodovar,^{5,6,14} Lars Riedemann,^{2,4} Elisa C. Walsh,^{2,4} Rachel Anolik,^{2,4} Yuhui Huang,^{2,4} John D. Martin,^{2,4} Walid Kamoun,^{2,4} Ellen Knevels,^{5,6} Thomas Schmidt,^{5,6} Christian T. Farrar,⁷ Benjamin J. Vakoc,^{2,4,8} Nishant Mohan,^{2,4,8} Euiheon Chung,^{2,4} Sylvie Robege,^{2,4} Teresa Peterson,^{2,4} Carlos Bais,⁹ Boryana H. Zhelyazkova,¹ Stephen Yip,¹⁰ Martin Hasselblatt,¹¹ Claudia Rossig,¹² Elisabeth Niemeier,^{2,4} Napoleone Ferrara,^{2,16} Michael Klagsbrun,^{4,13} Dan G. Duda,^{2,4} Dai Fukumura,^{2,4} Lei Xu,^{2,4} Peter Carmeliet,^{5,6} and Rakesh K. Jain^{2,4,*}

Neuropilin-1: A Key Protein to Consider in the Progression of Pediatric Brain Tumors

frontiers in Oncology

Manon Douyère¹, Pascal Chastagner^{1,2} and Cédric Boura^{1*}

¹ Université de Lorraine, CNRS, CRAN, Nancy, France, ² Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHRU-Nancy, Nancy, France

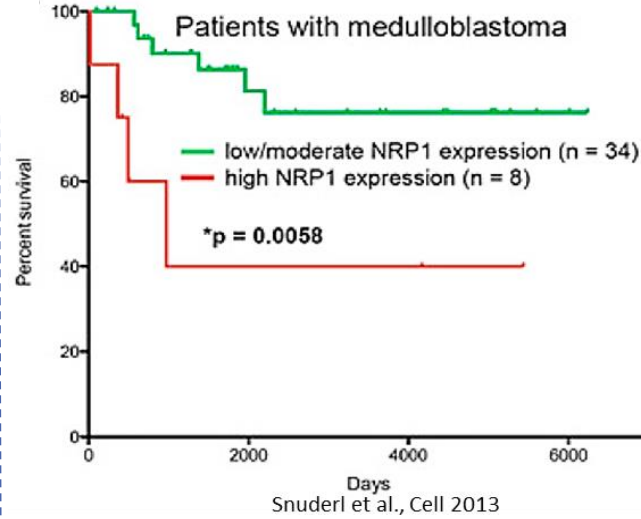
www.oncotarget.com Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 20), pp: 15312-15325

Research Paper

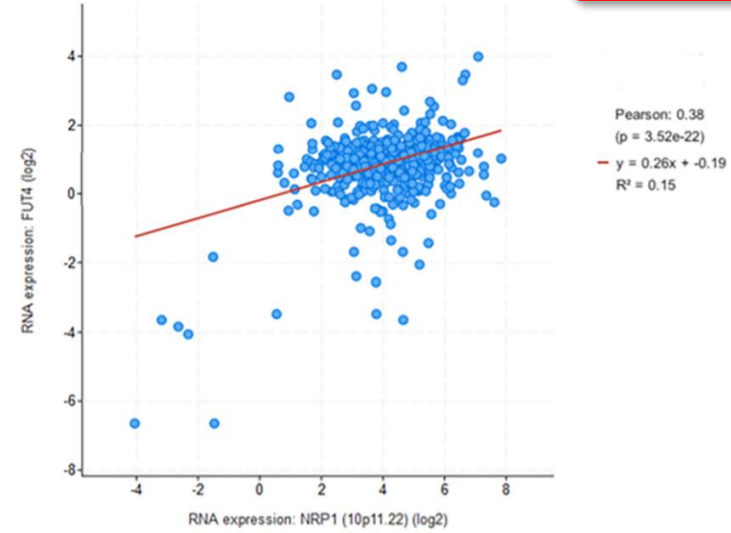
Stimulation of medulloblastoma stem cells differentiation by a peptidomimetic targeting neuropilin-1

Caifeng Gong¹, Julie Valduga^{1,2}, Alicia Chateau¹, Mylène Richard³, Nadia Pellegrini-Moïse³, Muriel Barberi-Heyob¹, Pascal Chastagner^{1,2} and Cédric Boura¹

¹ Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France
² Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France
³ Université de Lorraine, CNRS, L2CM, F-54000 Nancy, France

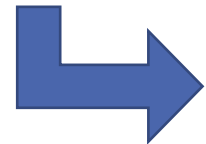
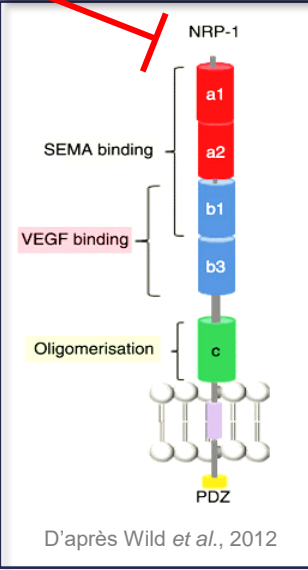


All pediatric brain tumors



MR438

NEUROPILINE-1 = NRP1



Implication de NRP1 dans la progression du Médulloblastome

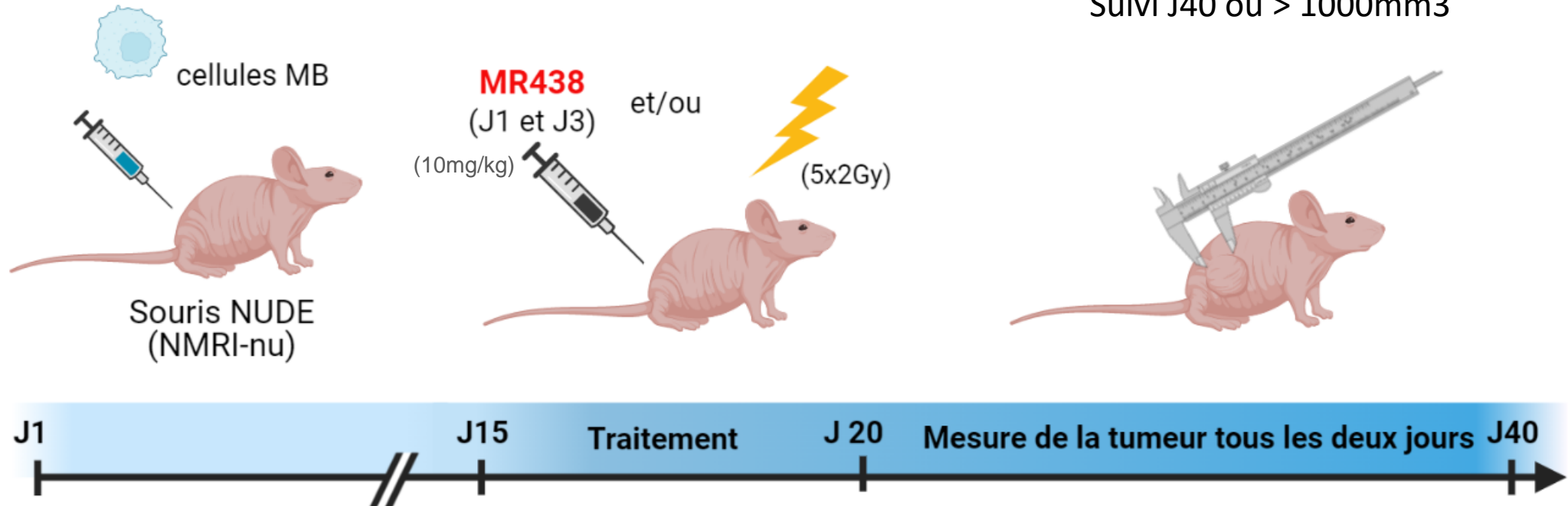
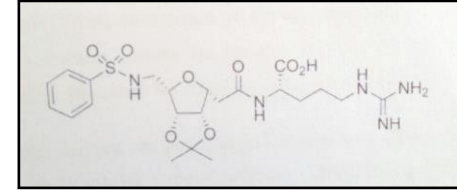
?

IN VIVO : MODÈLE HÉTÉROTOPIQUE

❖ 3 lignées de MB :

- DAOY : groupe SHH (TP53 muté)
- D283 : groupe 3/4
- D341 : groupe 3

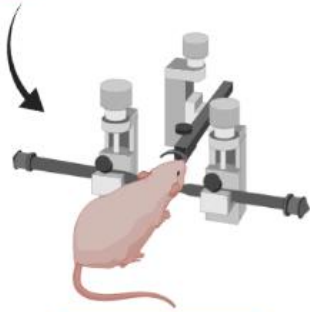
MR438 = peptidomimétique ciblant spécifiquement NRP1



IN VIVO : MODÈLE ORTHOTOPIQUE

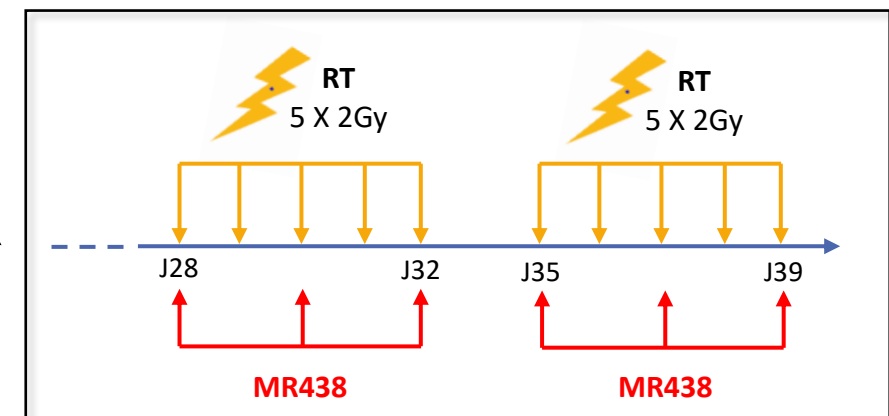
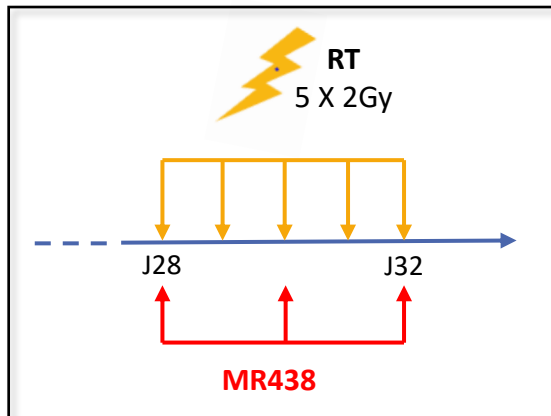
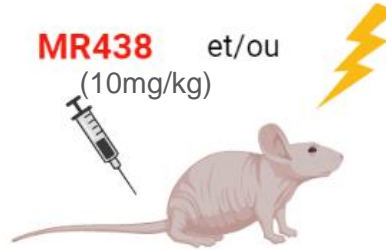
❖ 1 lignée de MB :

- DAOY-Luc = luciférase +



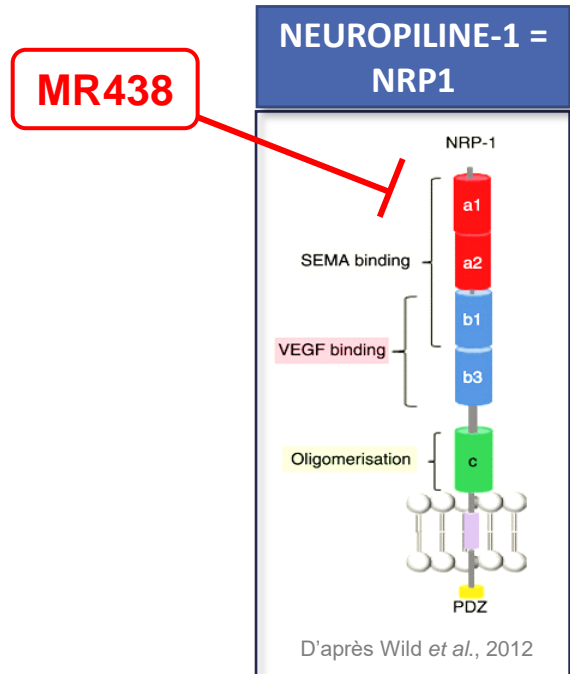
Souris Nude
(NMRI-nu)

MR438 et/ou
(10mg/kg)



CONCLUSION

- ❖ Effet radiosensibilisant de MR438 (modèle DAOY hétérotopique)
 - Effet sur les cellules souches cancéreuses de MB
- ❖ Effet bénéfique de l'association MR438 + RT avec une dose totale de 10Gy mais pas avec une dose totale de 20Gy
 - Lié potentiellement à l'augmentation du nombre de cellules NRP1+ corrélé au nombre de cellules CD15+
 - Phénomène de résistance, d'échappement des cellules tumorales ?



PERSPECTIVES

- ❖ Optimiser le schéma thérapeutique
- ❖ Confirmer les résultats sur d'autres modèles de MB

- Merci de votre attention -
