
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

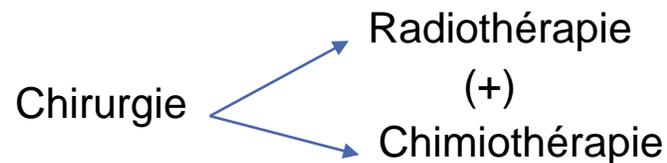
CRAN UMR 7039 Département BioSiS

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

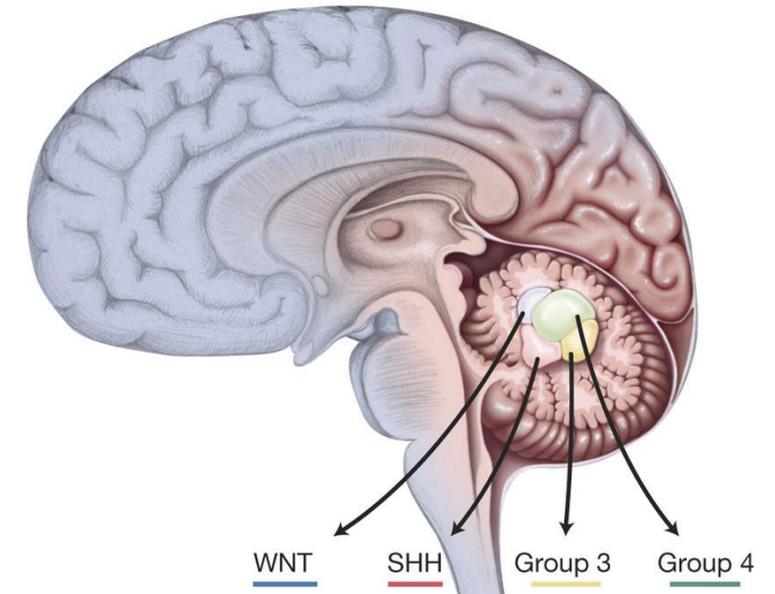
Traitements actuels



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

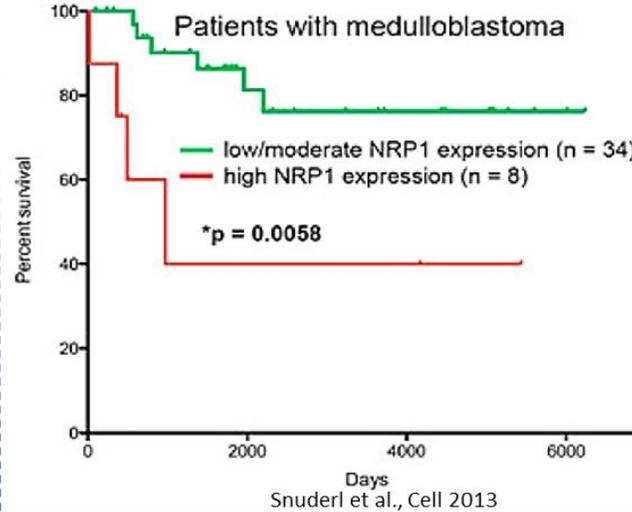
Matija Snuderl,^{1,4,14,15} Ana Batista,^{2,4,14} Nathaniel D. Kirkpatrick,^{2,4,14} Carmen Ruiz de Almodovar,^{5,6,14} Lars Riedemann,^{2,4} Elisa C. Walsh,^{2,4} Rachel Anolik,^{2,4} Yuhui Huang,^{2,4} John D. Martin,^{2,4} Walid Kamoun,^{2,4} Ellen Knevels,^{5,6} Thomas Schmidt,^{5,6} Christian T. Farrar,⁷ Benjamin J. Vakoc,^{3,4,8} Nishant Mohan,^{3,4,8} Euiheon Chung,^{2,4} Sylvie Robege,^{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

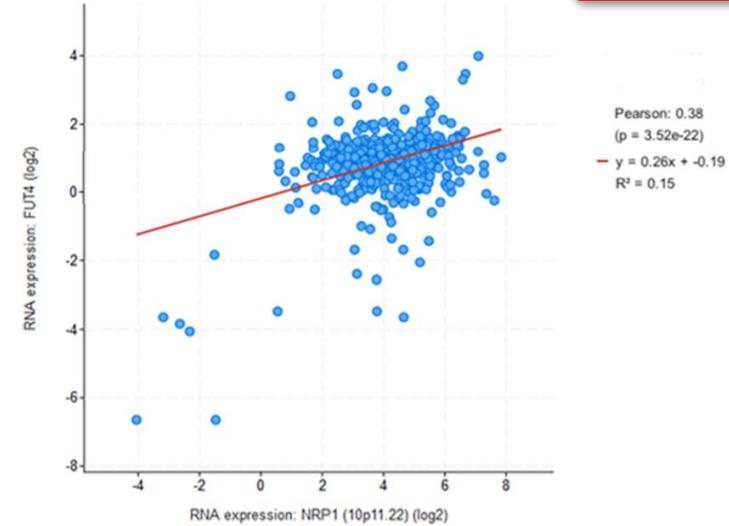
frontiers in Oncology

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

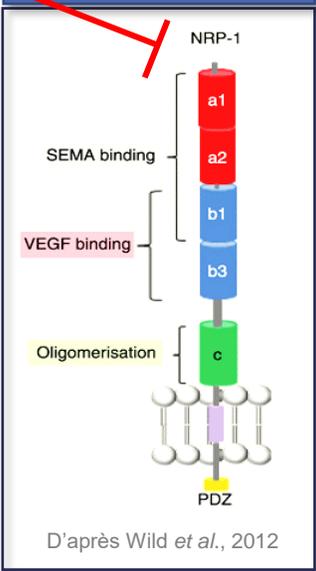


All pediatric brain tumors



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 Boura¹

¹Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France

²Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHRU-Nancy, F-54000 Nancy, France

³Université 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, Ana Batista, Nathaniel D. Kirkpatrick, Carmen Ruiz de Almodovar, Lars Riedemann, Elisa C. Walsh, Rachel Anolik, Yuhui Huang, John D. Martin, Walid Kamoun, Ellen Knevels, Thomas Schmidt, Christian T. Farrar, Benjamin J. Vakoc, Nishant Mohan, Euiheon Chung, Sylvie Robege, Teresa Peterson, Carlos Bais, Boryana H. Zhelyazkova, Stephen Yip, Martin Hasselblatt, Claudia Rossig, Elisabeth Niemeyer, Napoleone Ferrara, Michael Klagsbrun, Dan G. Duda, Dai Fukumura, Lei Xu, Peter Carmeliet, and Rakesh K. Jain

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

frontiers in Oncology

Manon Douyère, Pascal Chastagner and Cédric Boura

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

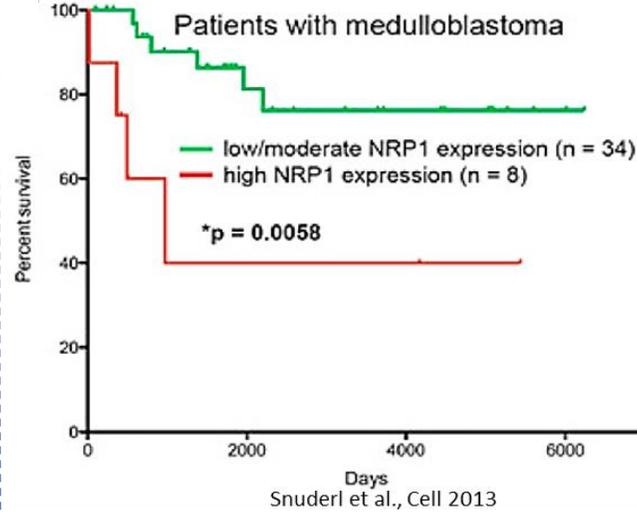
www.oncotarget.com Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 20), pp: 15312-15325

Research Paper

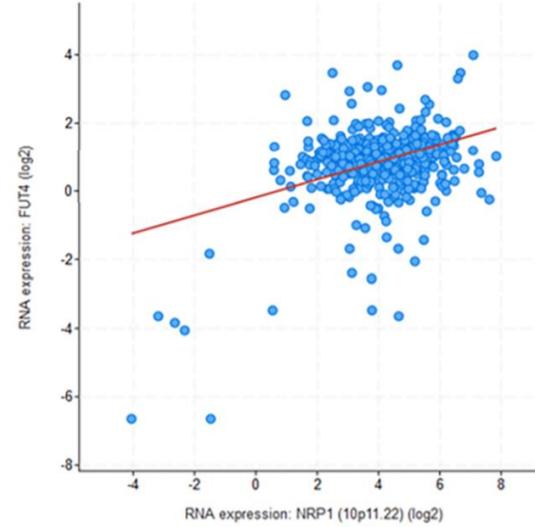
Stimulation of medulloblastoma stem cells differentiation by a peptidomimetic targeting neuropilin-1

Caifeng Gong, Julie Valduga, Alicia Chateau, Mylène Richard, Nadia Pellegrini-Moïse, Muriel Barberi-Heyob, Pascal Chastagner and Cédric Boura

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

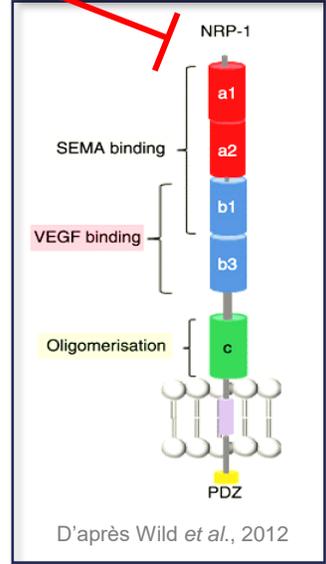


All pediatric brain tumors

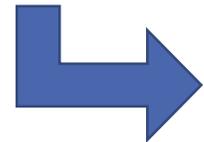


MR438

NEUROPILINE-1 = NRP1



D'après Wild et al., 2012



Implication de NRP1 dans la progression du Médulloblastome

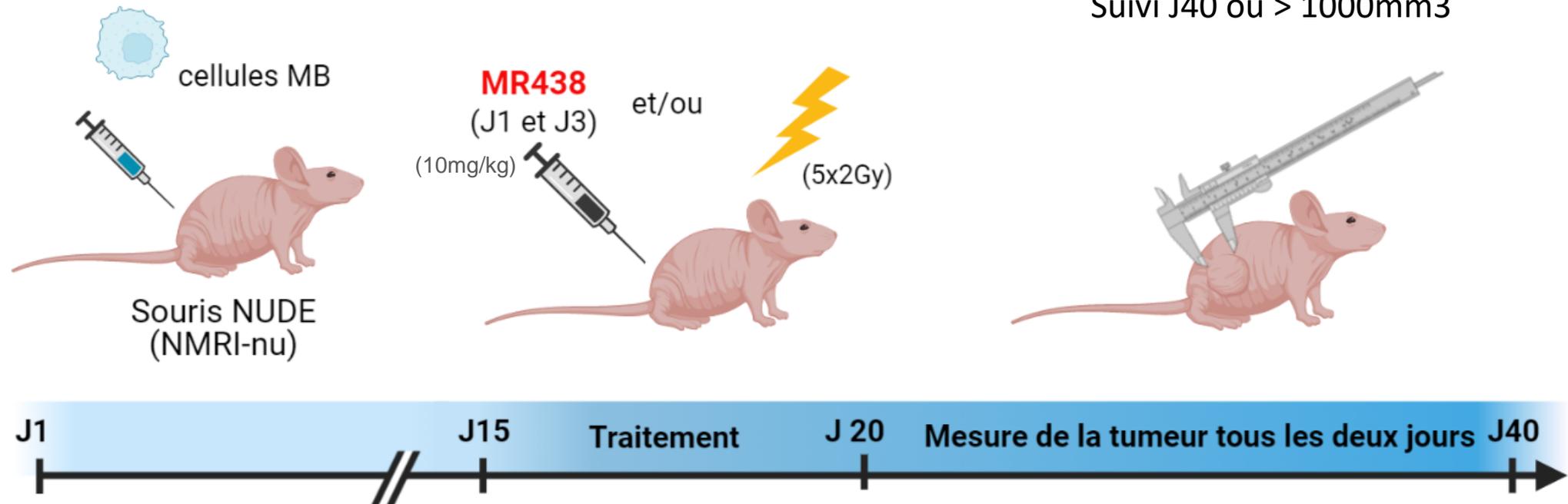
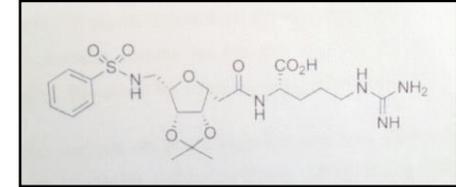


IN VIVO : MODÈLE HÉTÉROTOPIQUE

❖ 3 lignées de MB :

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

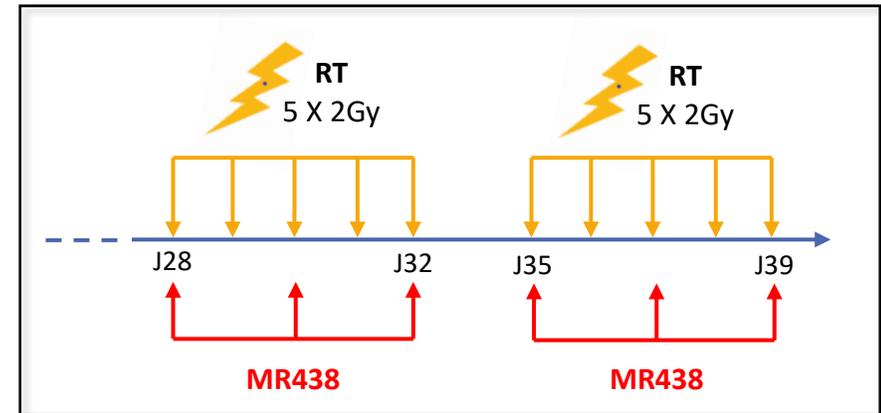
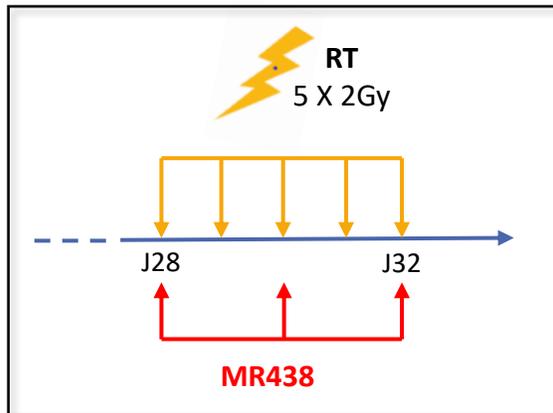
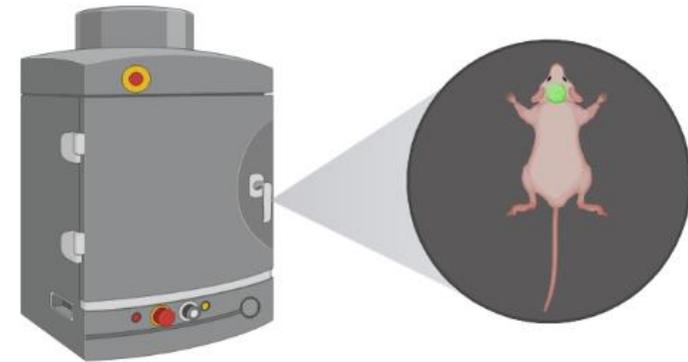
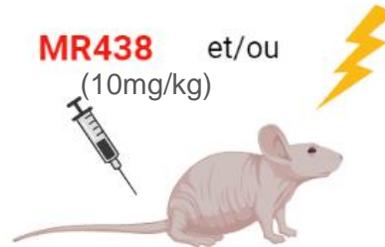
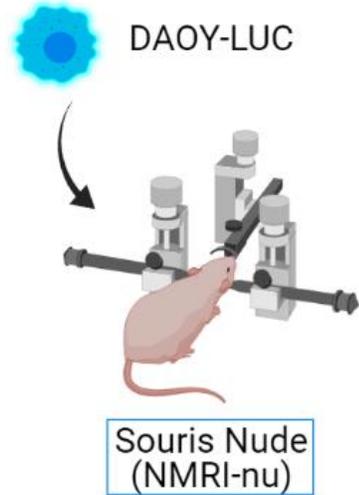
MR438 = peptidomimétique ciblant spécifiquement NRP1



IN VIVO : MODÈLE ORTHOTOPIQUE

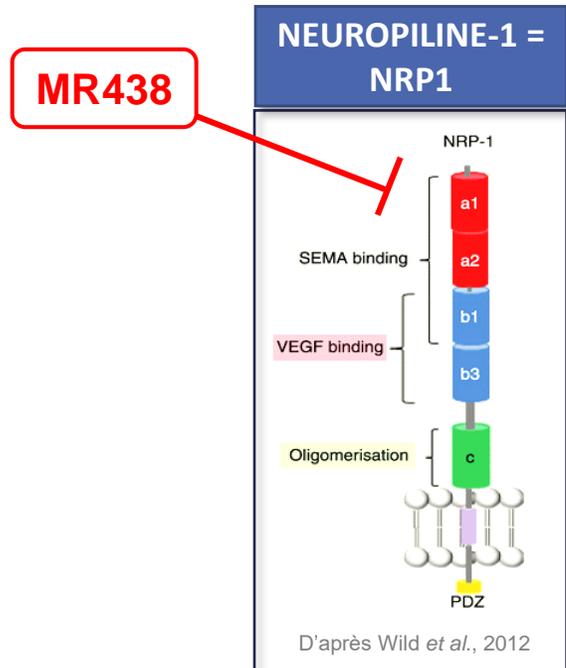
❖ 1 lignée de MB :

- DAOY-Luc = luciférase +



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 -
