

Effet de l'inhibition de NRP1 sur le microenvironnement tumoral du médulloblastome

Manon DOUYERE ⁽¹⁾, Alicia CHATEAU ⁽¹⁾, Nadia PELLEGRINI-MOISE⁽²⁾, Pascal CHASTAGNER^(1,3),
Sophie PINEL ⁽¹⁾, **Cédric BOURA**⁽¹⁾.

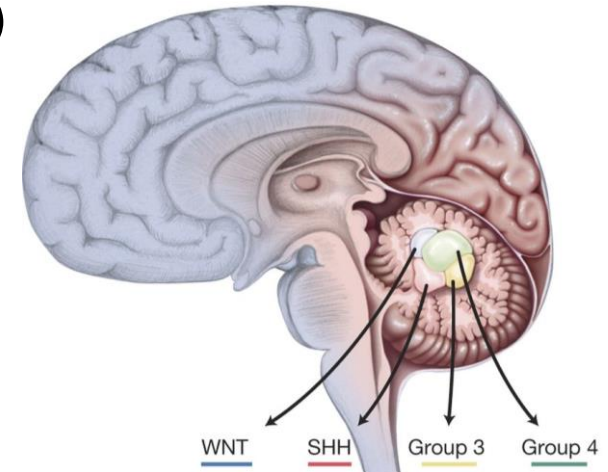
(1) CRAN, UMR 7039, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy

(2) L2CM, UMR 7053, Université de Lorraine, Campus Science, Vandœuvre-Lès-Nancy

(3) Service d'Onco-Hématologie Pédiatrique, CHU de Nancy

Le médulloblastome

- Tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez l'enfant
 - 150 nouveaux cas par an en France (8000 nouveaux cas dans le monde)
 - classification moléculaire en 4 principaux sous-groupes
 - Taux de survie à 5 ans = 40 % pour le SHH TP53 muté (Louis et al 2021)
- ➔ Séquelles neuro-cognitives et neuro-endocriniennes post-traitements

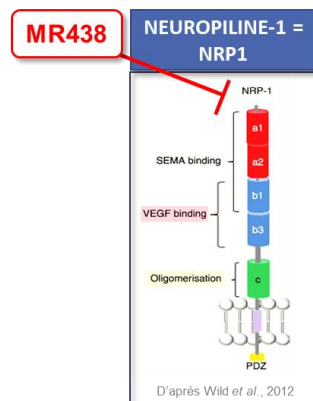


Northcott *et al.*, 2017

La neuropiline-1 : une cible thérapeutique?

Douyère et al. *Cancer Cell International* (2022) 22:377
<https://doi.org/10.1186/s12935-022-02796-4>

Cancer Cell International

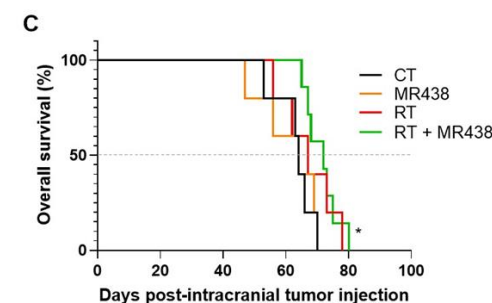
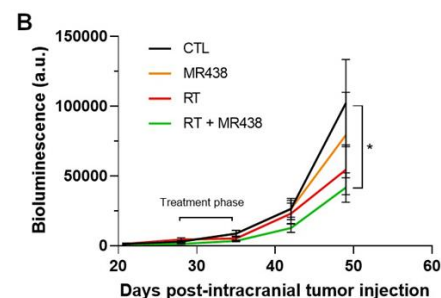
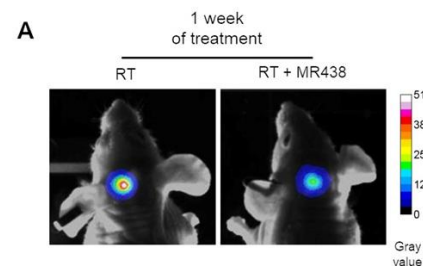


RESEARCH

Open Access

NRP1 inhibition modulates radiosensitivity of medulloblastoma by targeting cancer stem cells

Manon Douyère^{1†}, Caifeng Gong^{1,2†}, Mylène Richard³, Nadia Pellegrini-Moise³, Joël Daouk¹, Julien Pierson¹, Pascal Chastagner^{1,4} and Cédric Boura^{1*}

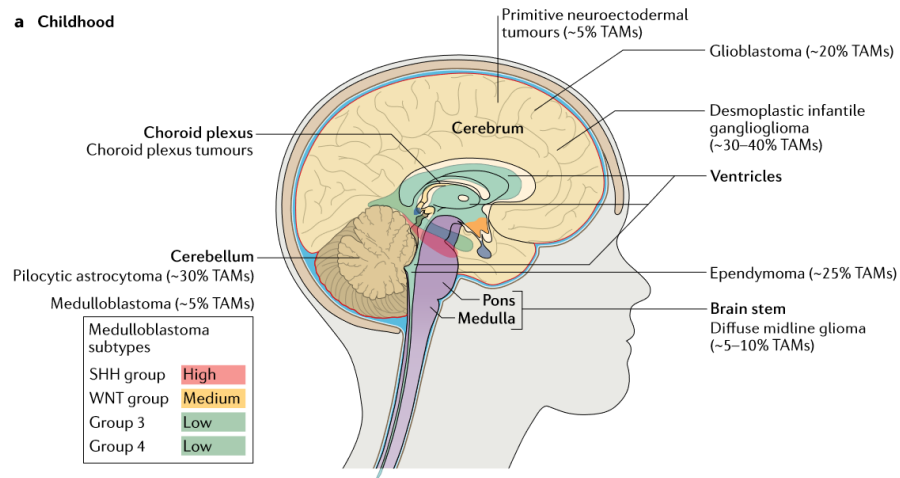


- Corrélation expression NRP1 et cellules souches médulloblastome → effet différenciant de MR438 (Gong et al., 2018)

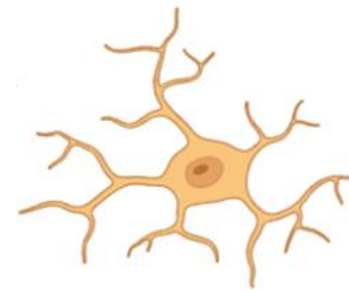
- Effet radiosensibilisant de l'inhibition de NRP1 avec MR438 montre un effet modéré en intracérébral / sous cutané (Douyère et al, 2022)

→ Influence du microenvironnement ?

Macrophages associés au médulloblastome ?



(Keane et al. 2021)



microglie

Polarisation de type M1

Pro-inflammatoire
Antitumoral

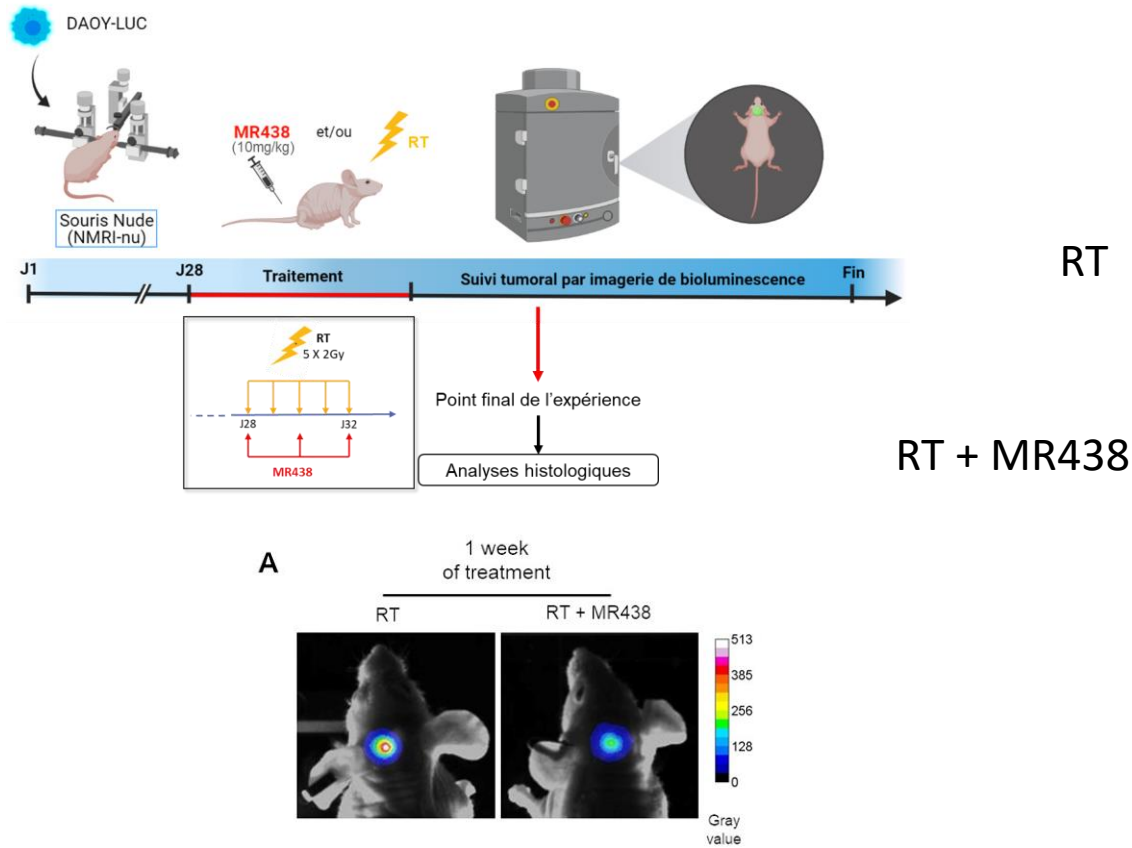
Polarisation de type M2

Anti-inflammatoire
Protumoral

- **Tumeur froide** = faible potentiel immunogène
- ~ **5%** de Tumor associated macrophages (TAM) dont ~ **15%** de cellules de la microglie (Keane et al., 2021)
- **Phénotype M1**, corrélé à un mauvais pronostic dans le groupe SHH (Lee et al., 2018)
- Suppression de NRP1 des macrophages/microglie chez la souris ralentit le développement de gliome (Miyachi et al., 2018)

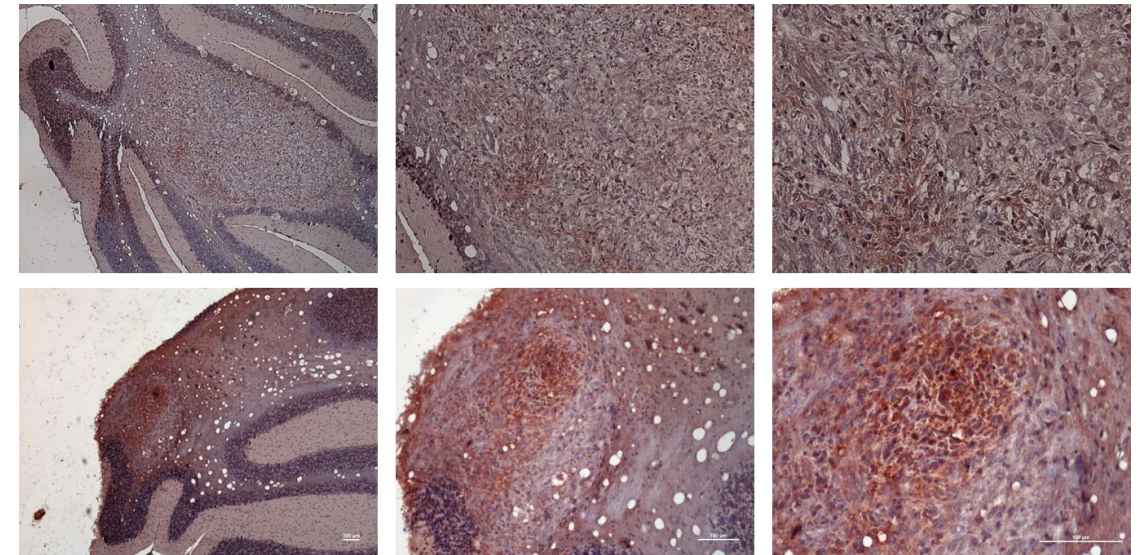
→ Quel est le rôle des macrophages / microglie ?

Inhibition de NRP1 et recrutement des macrophages associés au médulloblastome



Douyère et al, 2022

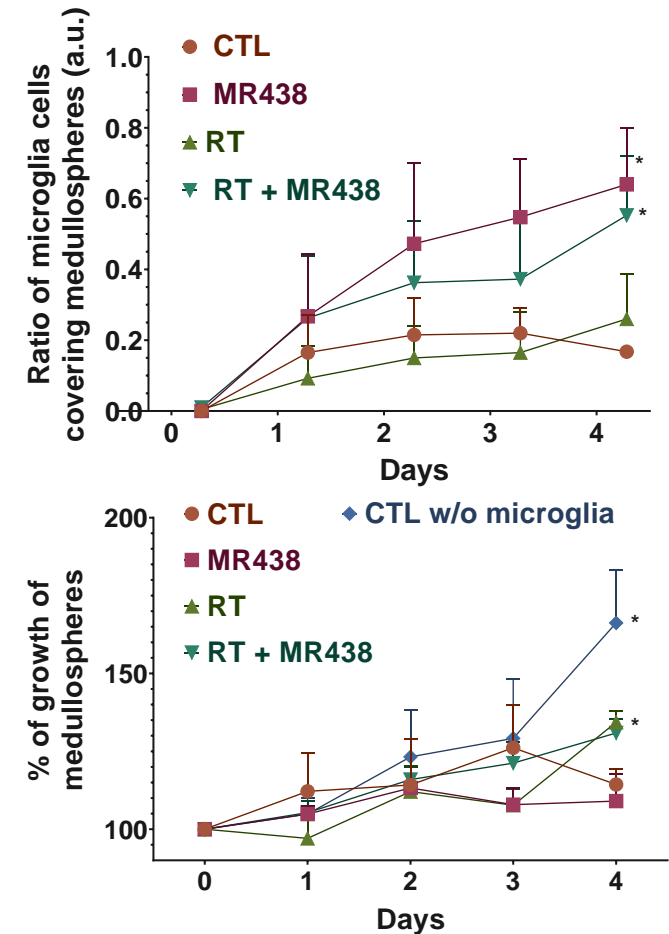
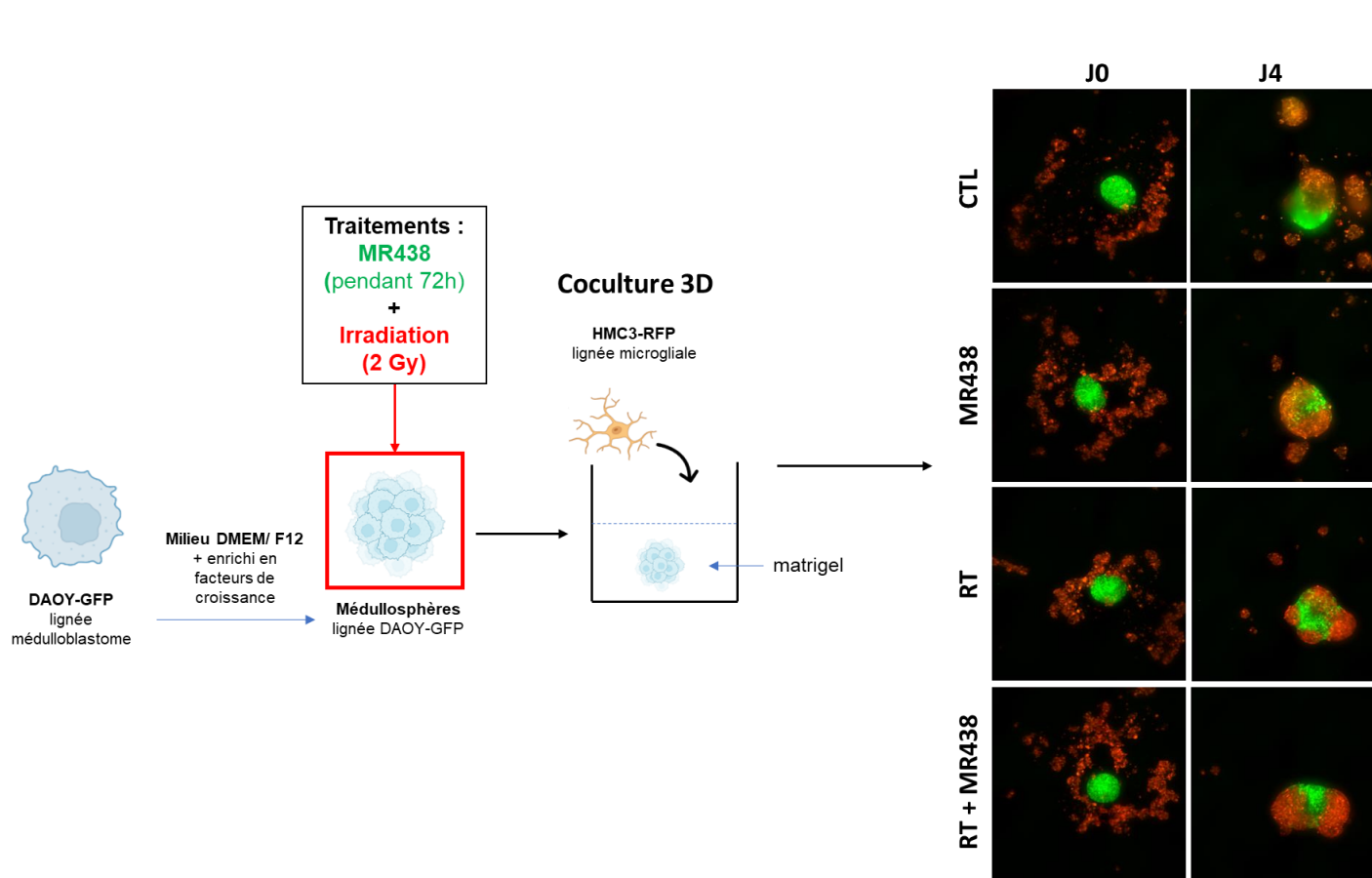
Expression d'Iba1 marqueur macrophages/microglie 15 jours après traitement



Résultats thèse M. Douyère, données non publiées

- La combinaison RT et MR438 augmente le recrutement des macrophages.
- ➔ Rôles des macrophages/microglie dans la réponse (polarisation ?)

Inhibition de NRP1 et recrutement de la microglie



Résultats thèse M. Douyère, données non publiées, * p<0.05 vs CTL, n=6

- Inhibition de NRP1 augmente le recrutement de la microglie au sein des médullosphères sans augmenter l'effet cytotoxique

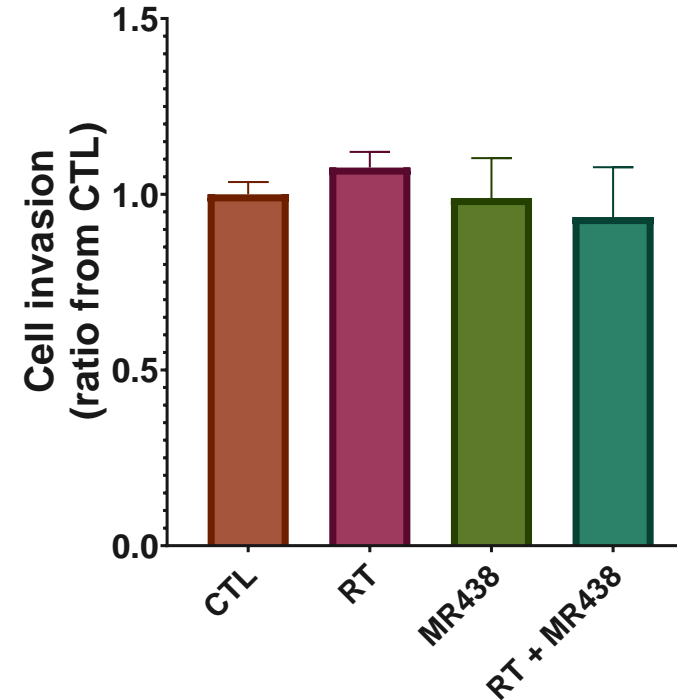
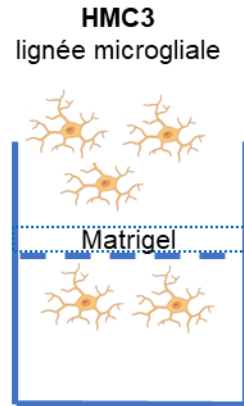
Inhibition de NRP1 et recrutement de la microglie

Traitements :
MR438 (pendant 72h)
+/- Irradiation (2 Gy)



Médullosphères
lignée DAOY-GFP

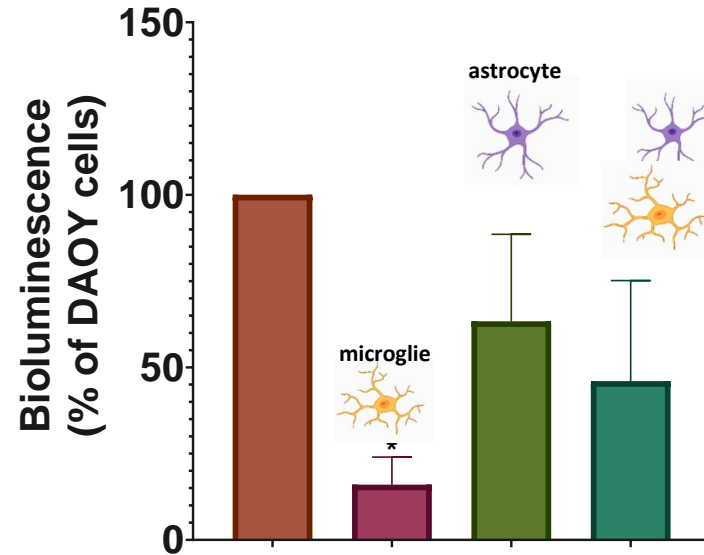
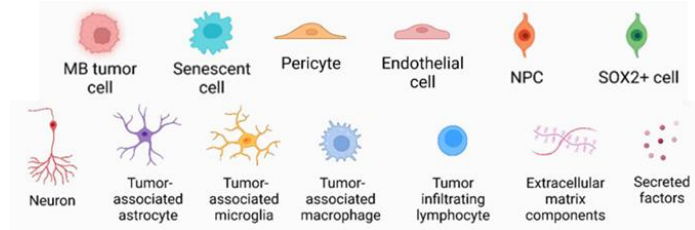
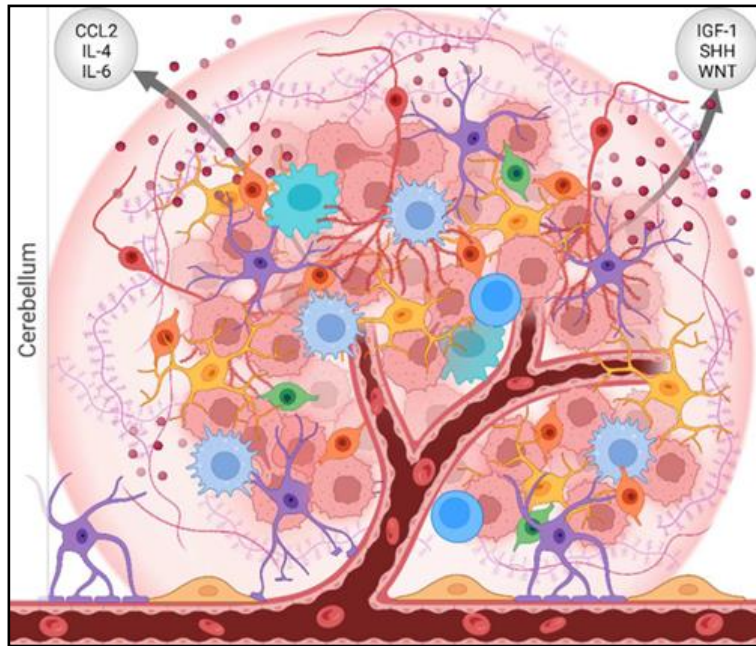
milieux
conditionnés



Résultats thèse M. Douyère, données non publiées, * $p < 0.05$ vs CTL, $n = 6$

- La présence des 2 populations cellulaires semble nécessaire au recrutement de la microglie lors de l'inhibition de NRP1 (communication cellulaire bidirectionnelle, médiateurs libérés ?)

Quel est le rôle des astrocytes?

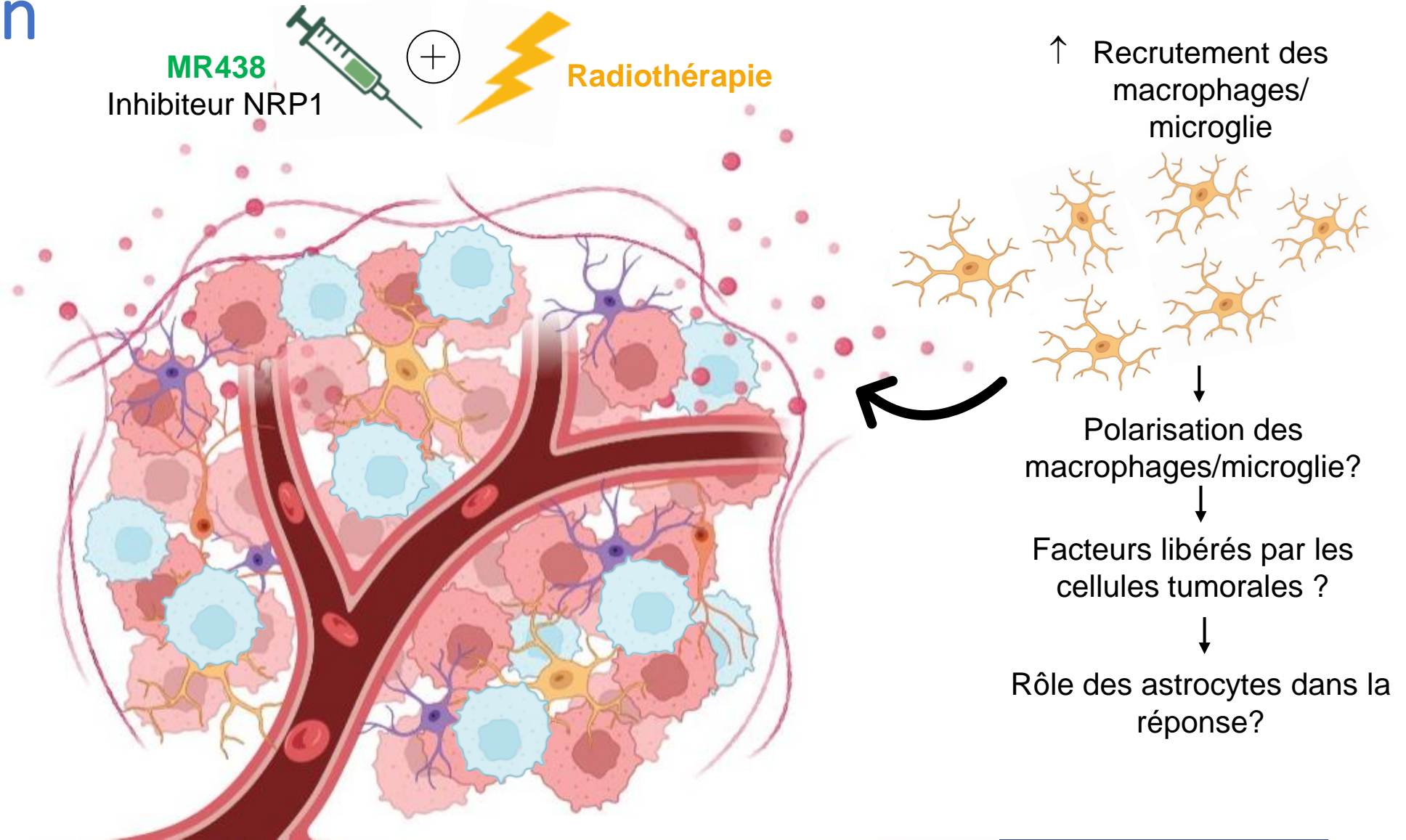


Les astrocytes semblent inhiber l'effet cytotoxique de la microglie → quel rôle dans la réponse aux traitements ?

Résultats thèse M. Douyère, données non publiées, * $p < 0.05$ vs CTL, $n = 6$

van Bree and Wilhelm 2022

Conclusion



Merci pour votre attention



PR M. BARBERI-HEYOB
PR C. BOURA
MME A. CHATEAU
PR P. CHASTAGNER
DR M. DOUYERE
M. J. PIERSON
DR S. PINEL



DR N. PELLEGRINI-MOÏSE
DR M. RICHARD

