



Université
de Limoges



Mise au point d'un modèle murin de neuropathie périphérique induite aux immunoconjugués cytotoxiques à auristatine

Simon Frachet
Service de Neurologie – CHU de Limoges
UR 20218 – Neuropathies et Innovations Thérapeutiques



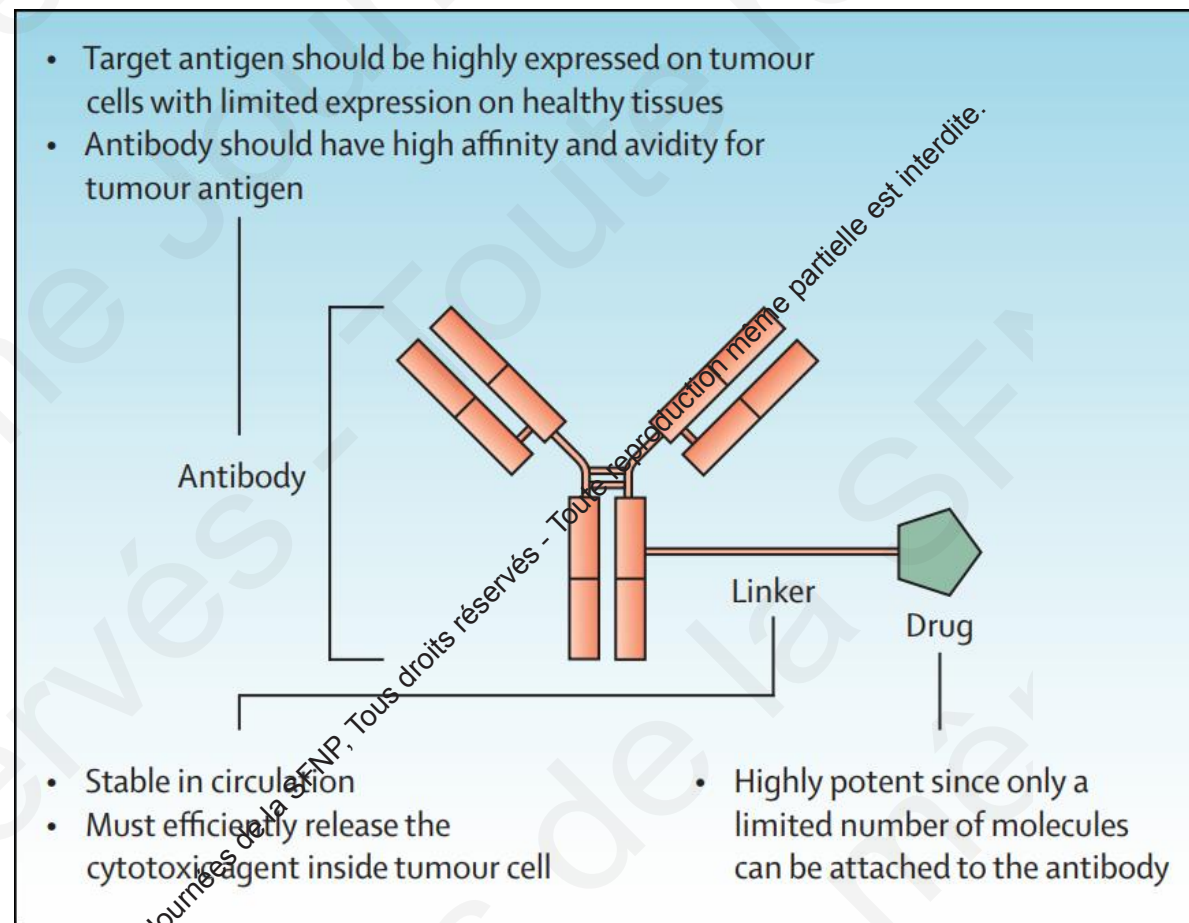
Bourse de recherche SFNP – CSL Behring 2021

Immunoconjugué cytotoxique (1)

= *Antibody Drug Conjugate (ADC)*

- **Anticorps** ciblant un antigène tumoral
- Couplé via un peptide « **linker** »
- à une molécule **cytotoxique**

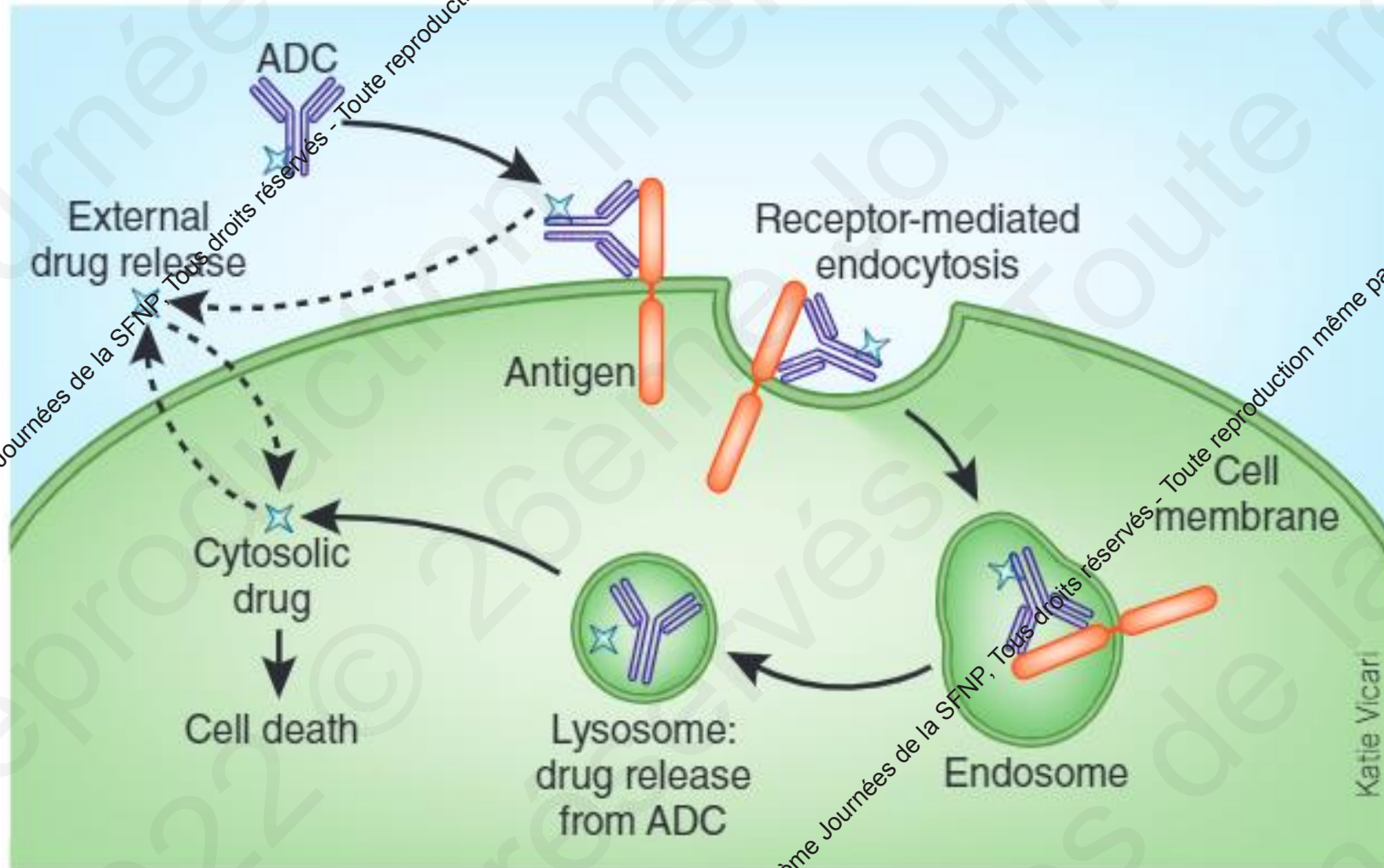
Permettent un adressage plus spécifique de molécules hautement cytotoxiques aux cellules tumorales



Thomas et Al. Lancet Oncol 2016

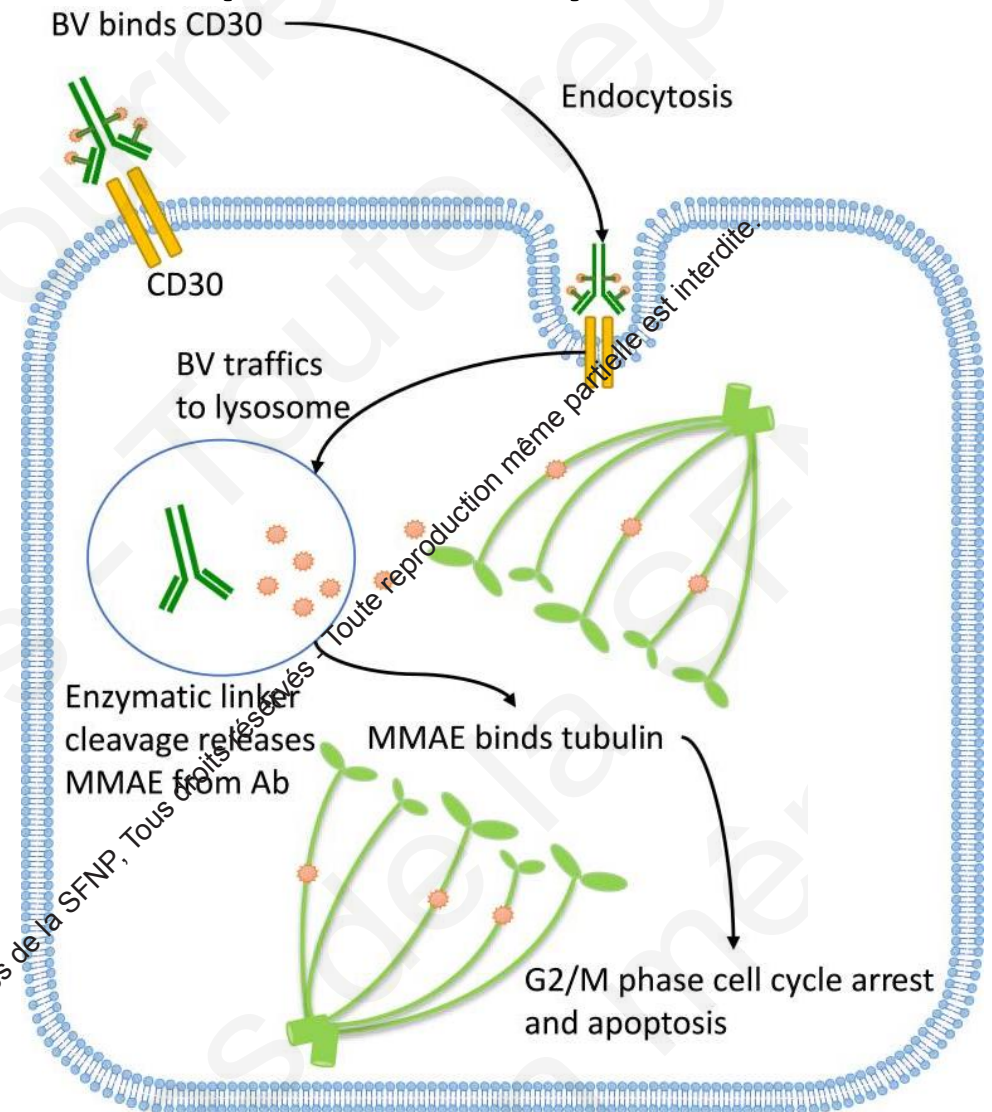
2022 © 26ème Journées de la SFNP, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Immunoconjugué cytotoxique (2)



Monomethyl Auristatin E (MMAE)

- Principal cytotoxique des immunoconjugués
- Bloque la polymérisation des microtubules
- Chef de file : Brentuximab-Vedotin
Anti-CD30 + MMAE
Indication : lymphomes CD30+
- Importante neurotoxicité périphérique
 - **52-67%** de neuropathies dans les phases II/III du Brentuximab-Vedotin
(Moskowitz et Al. Lancet 2015, Prince et Al. Lancet 2017, Horowitz et Al. Lancet 2018)

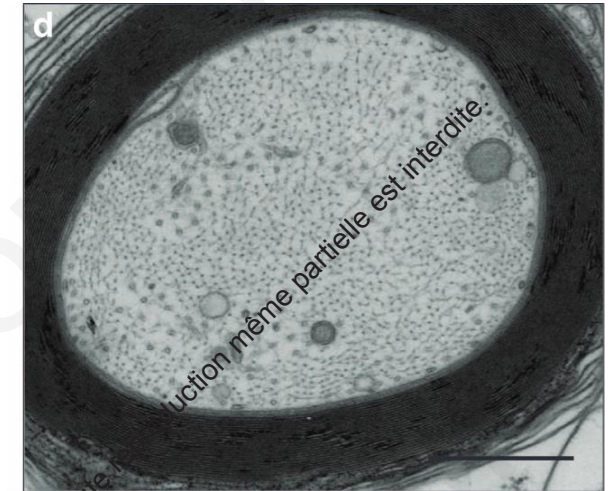


Makita et Al. OncoTargets and Therapy 2020

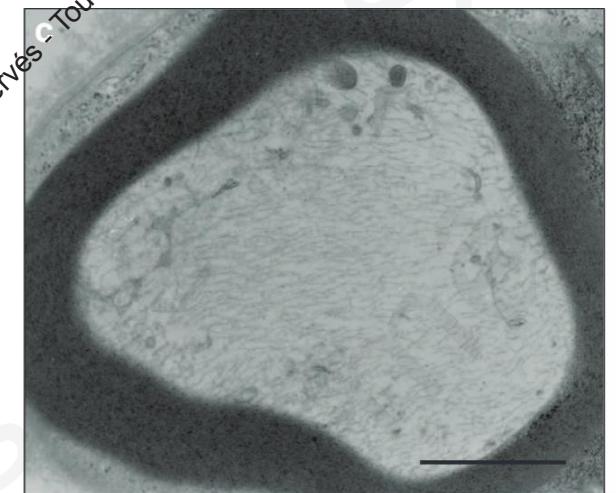
Neurotoxicité de la MMAE

Mariotto et Al. Blood Cancer Journal 2015

- Liée à la diffusion de la MMAE aux fibres nerveuses
 - rupture du réseau microtubulaire
 - perturbation du flux axoplasmique
- Indépendant de la cible antigénique de l'immunoconjugué
- Mécanisme de diffusion débattu :
 - Instabilité du linker,
 - Diffusion libre de la MMAE à travers les membranes,
 - Captation nerveuse de l'immunoconjugué par un mécanisme non antigène-spécifique (pinocytose, Fc, ...)
 - ...



CTRL



ADC-MMAE

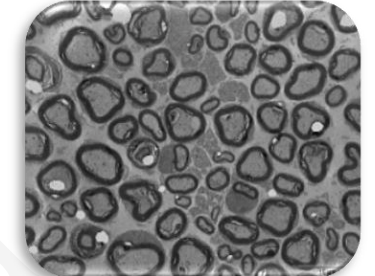
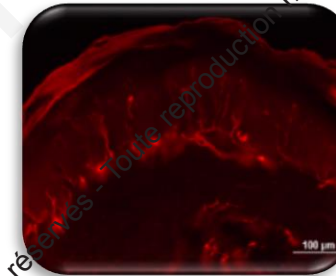
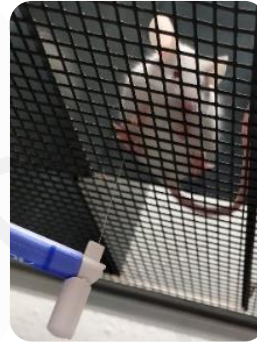
Modèle murin de neuropathie à la MMAE

Véhicule (sérum physiologique) ou MMAE (50 µg/kg/2j ; i.p)

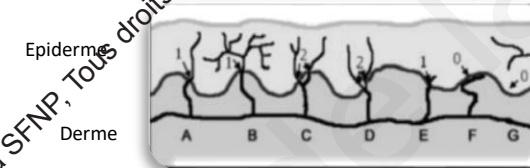
2 groupes:

- Veh
- MMAE

J0



Analyse morphologique
du nerf sciatique (ME)

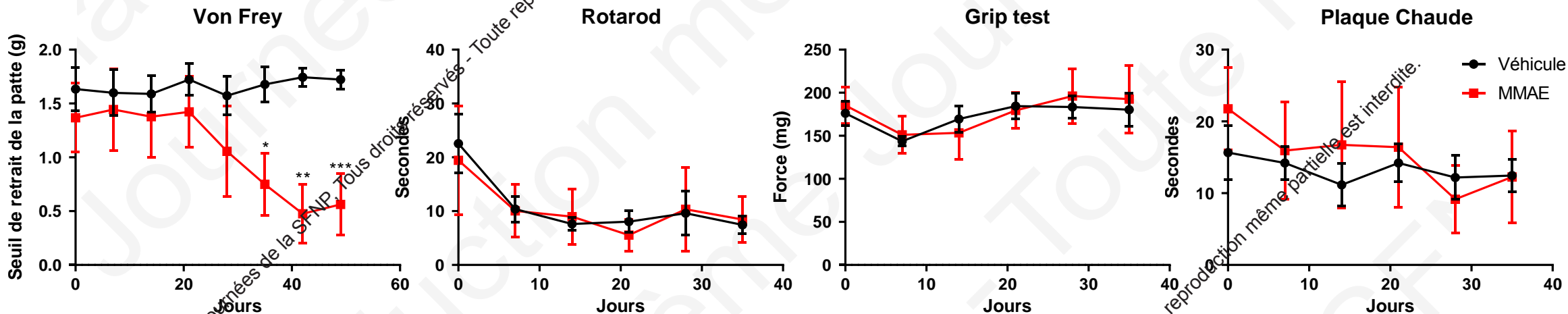


Densité des fibres
nerveuses intra-
épidermiques
(IENFs)

Tests fonctionnels : 1 x / semaine

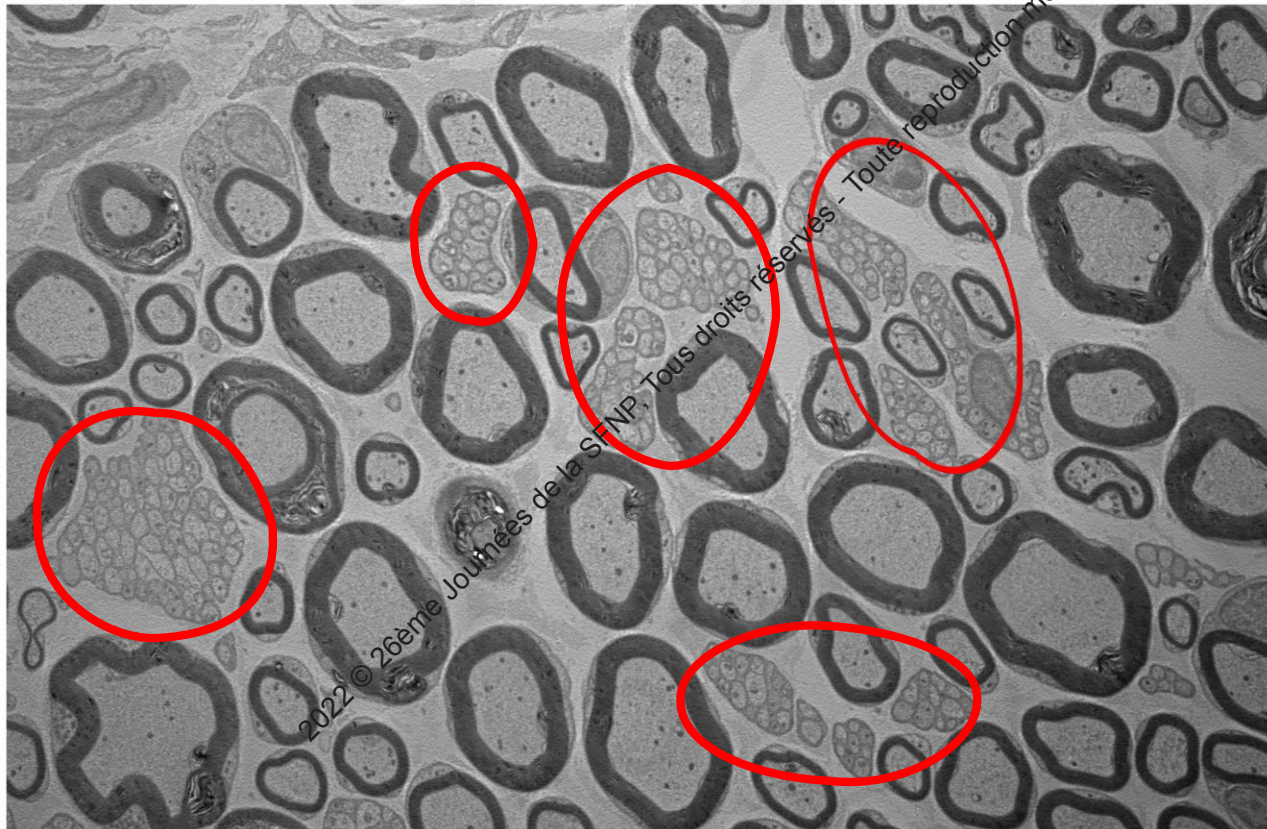
- Coordination motrice (proprioception) : Rotarod
- Force de préhension : Grip test
- Nociception thermique : Test de plaque chaude
- Sensibilité tactile : monofilament de Von Frey

Tests fonctionnels

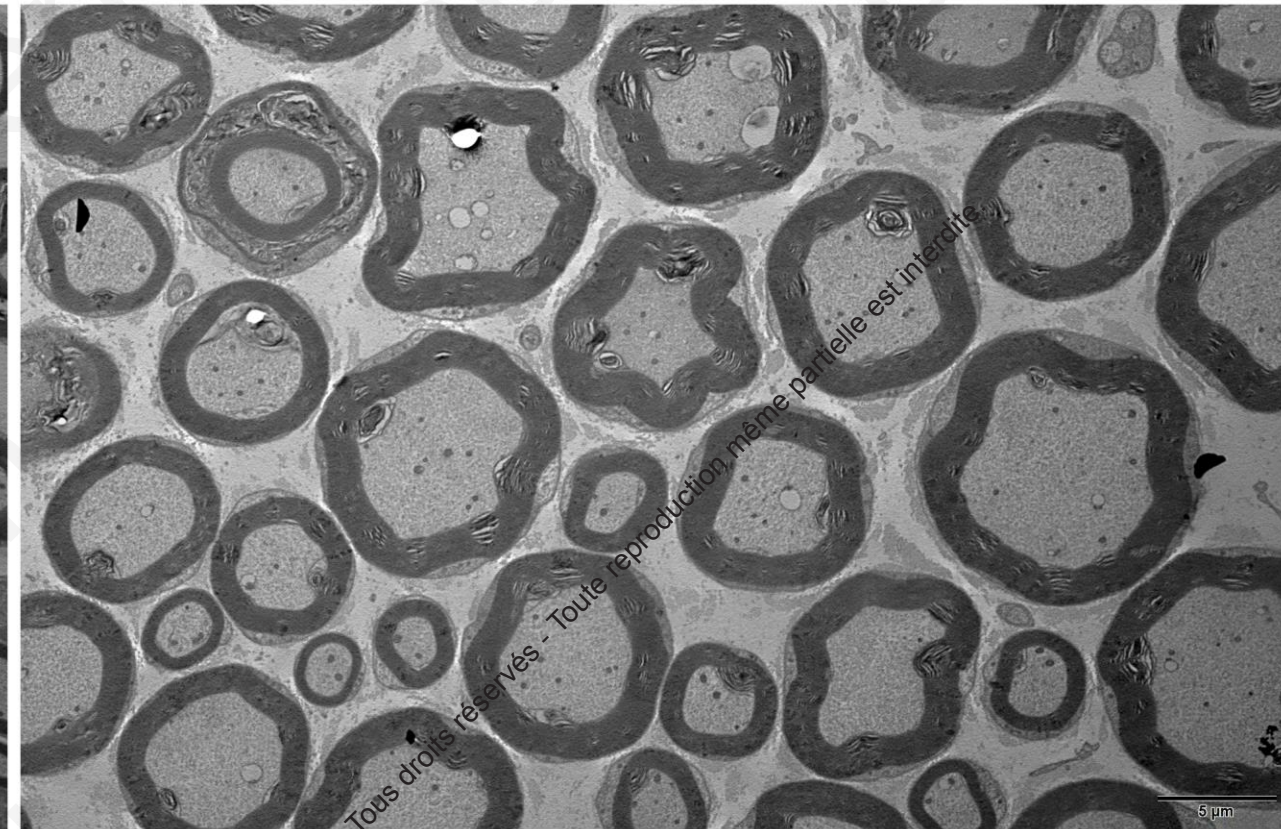


Induction d'une **allodynie mécanique** à J30
Pas d'altération détectable de la
coordination motrice, de la force de
préhension et de la sensibilité thermique

Microscopie électronique des nerfs sciatiques



Véhicule

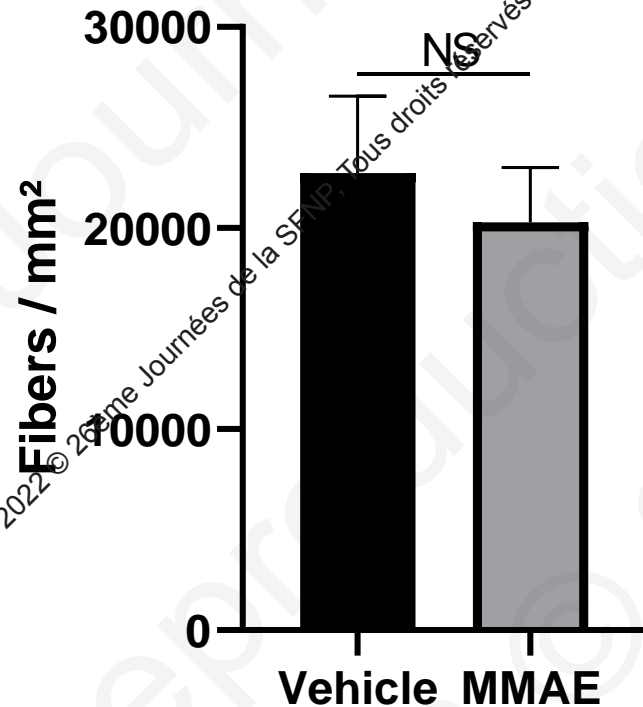


MMAE

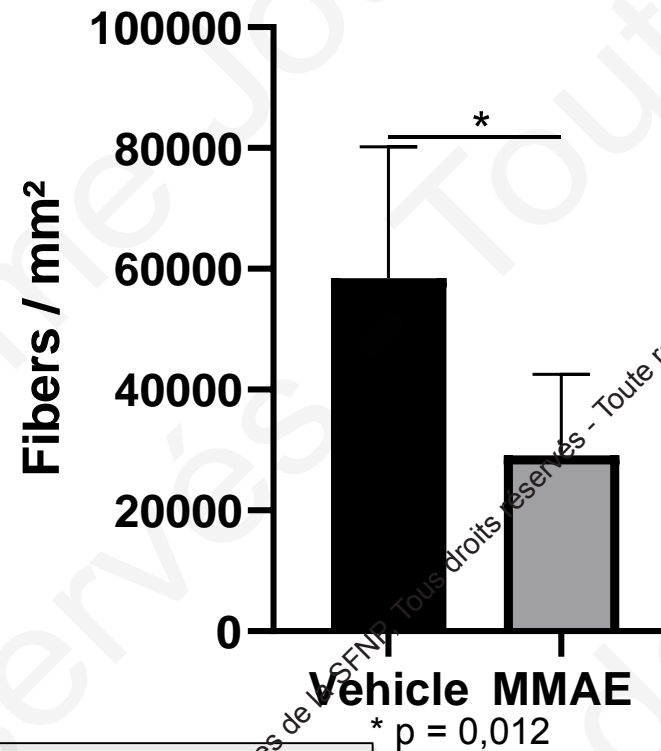
Impression de réduction de la densité en **petites fibres non myélinisées**

Densités en fibres du nerf sciatique

Myelinated fibers density

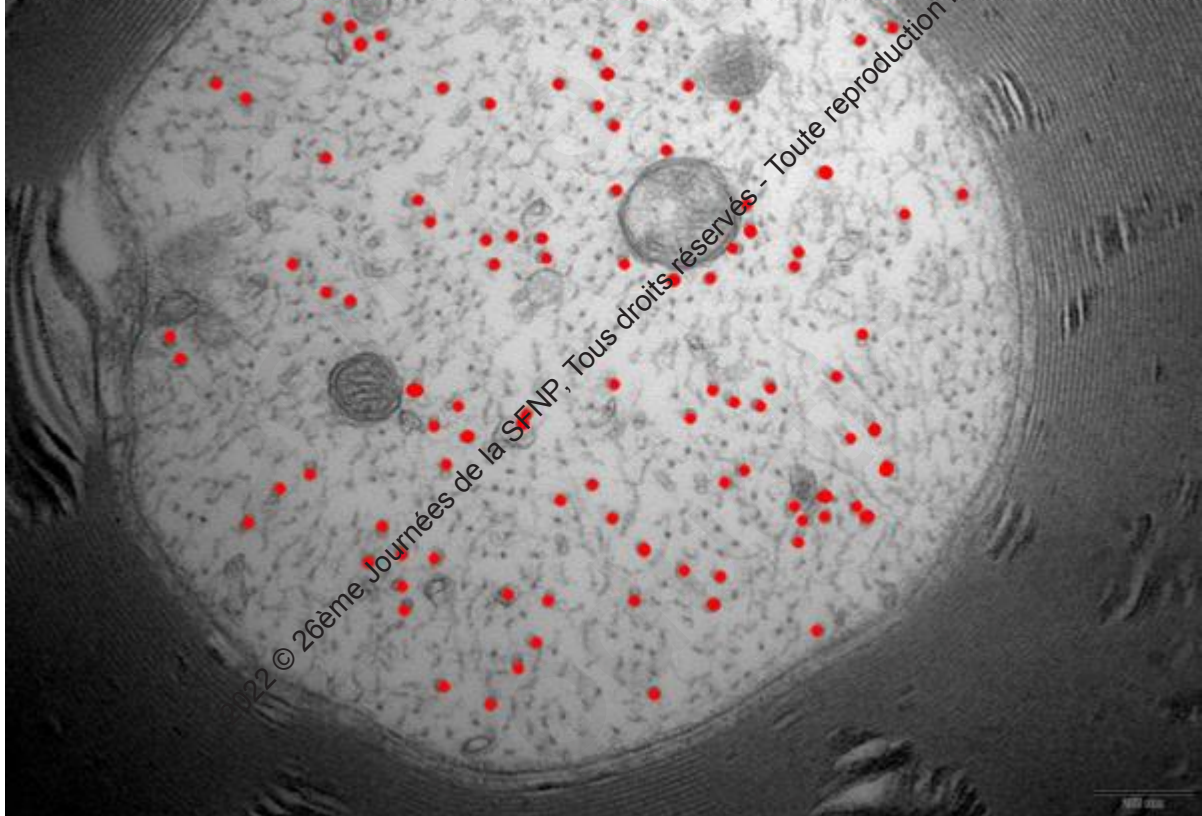


Unmyelinated fibers density

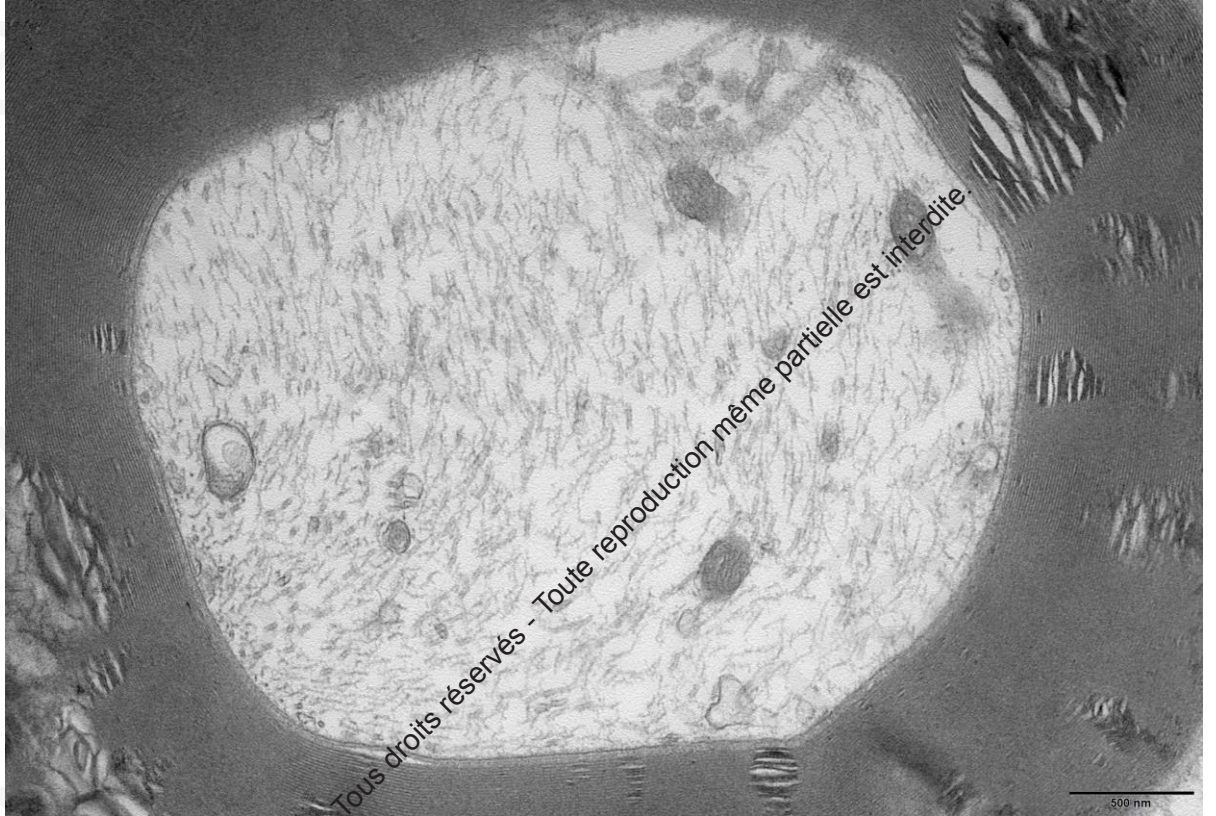


Baisse non significative de la densité en grosses fibres myélinisées
Réduction de la densité en **petites fibres non myélinisées**

Microtubules



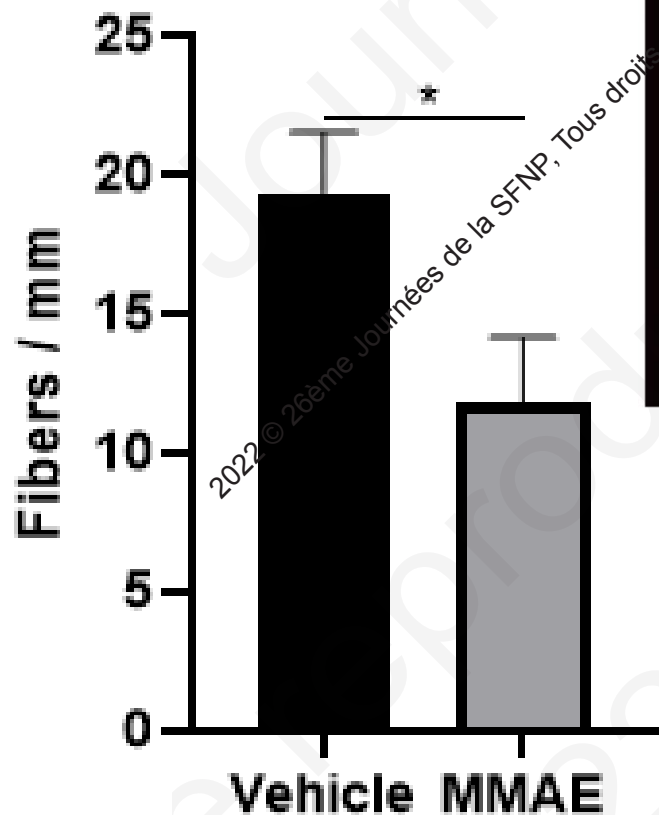
Véhicule



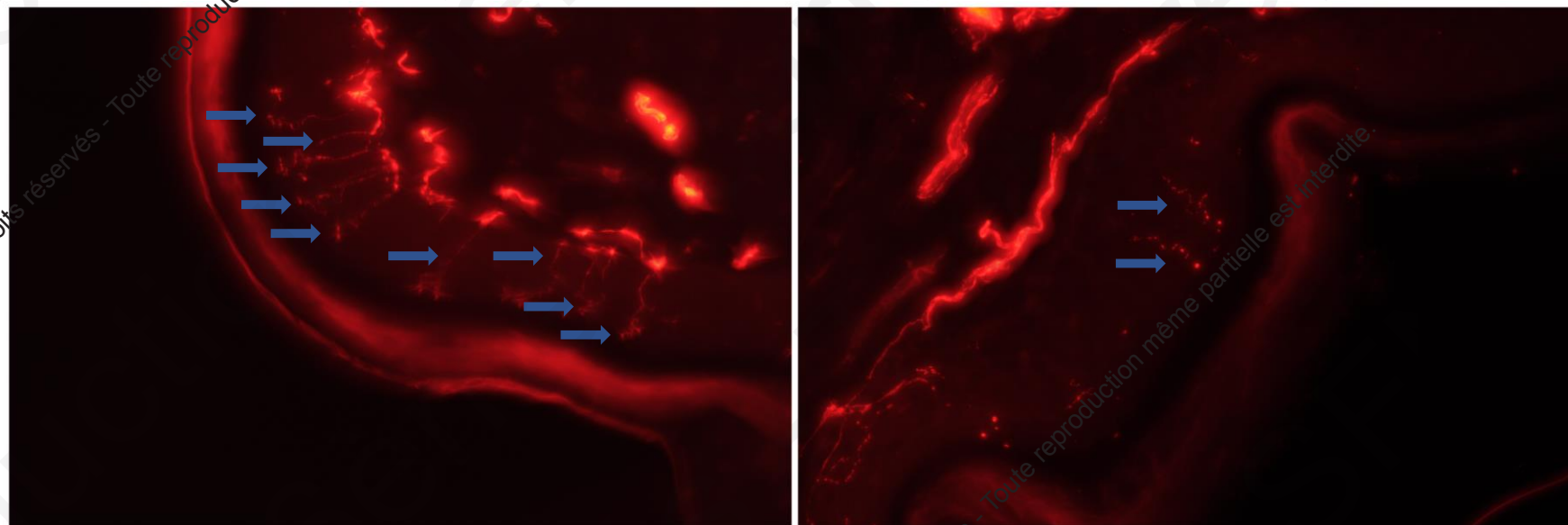
MMAE

Aspect de désorganisation du **réseau microtubulaire** et de désorganisation spatiale des neurofilaments comme rapporté par Mariotto et Al.

Fibres nerveuses intra-épidermiques



* p = 0,008



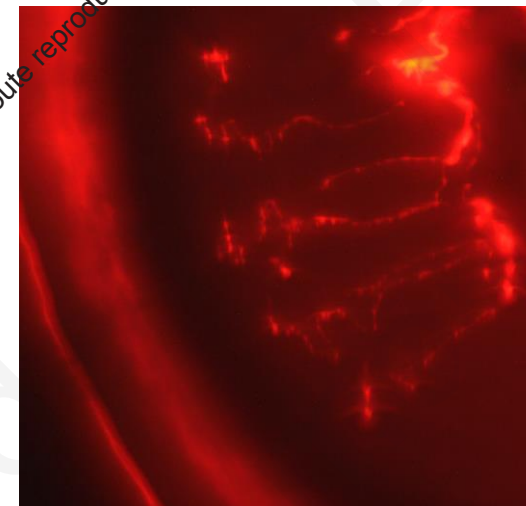
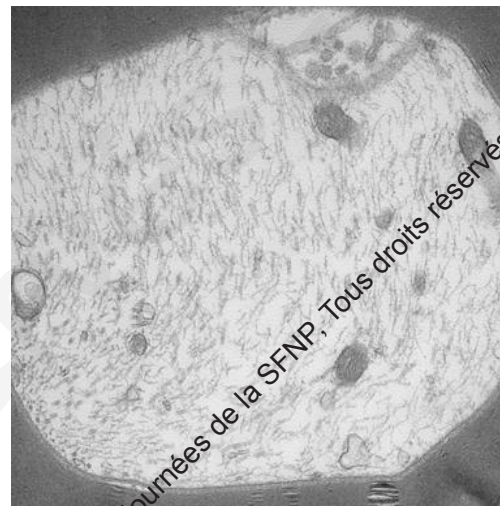
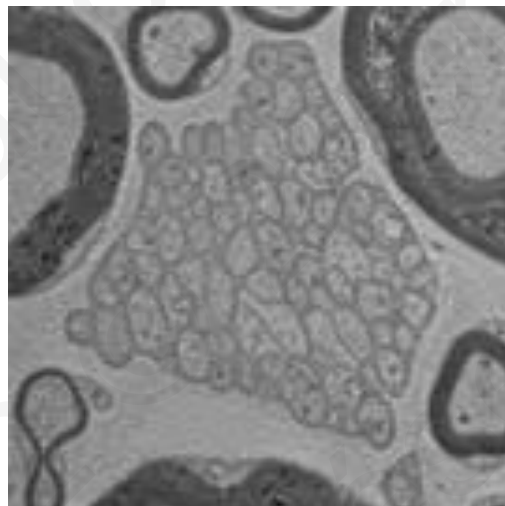
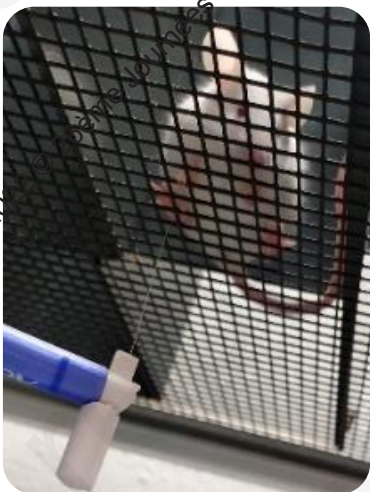
Véhicule

MMAE

Réduction de la densité des petites fibres nerveuses intra-épidermiques

Résumé du modèle de NP à la MMAE

Allodynie tactile	Baisse densité petites fibres du nerf sciatique	Désorganisation du réseau microtubulaire	Perte en FNIE
Von Frey ~J30	Microscopie électronique	Microscopie électronique	Immunohistochimie (GP9.5)



Conclusion

- Premier modèle murin de neuropathie induite à la MMAE
 - Neuropathie à prédominance petites fibres
 - Délai d'apparition long comme chez l'Homme : 20-32 semaines
- Brentuximab-Vedotin (Stagg et al. 2016)
- Modèle transposable aux nombreux immunoconjugués à auristatine
- Permettra d'évaluer le potentiel de molécules neuroprotectrices