

Cibles et outils pour l'imagerie et la thérapie

Publié le 6 juin 2018 – Mis à jour le 25 janvier 2019

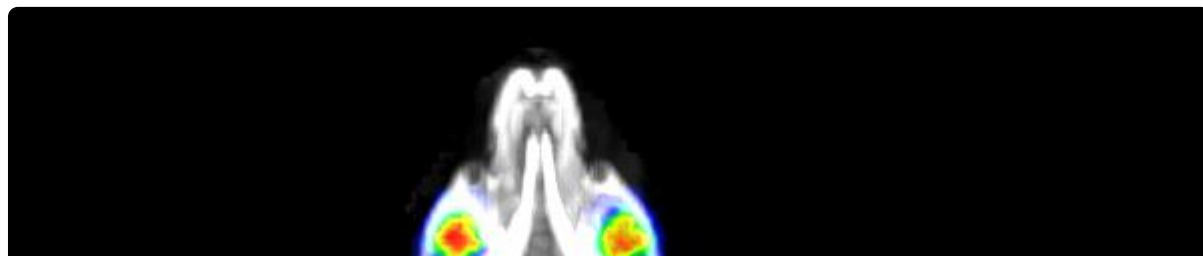
Les projets en cours sur les cibles originales et historiques que sont les mélanines et les protéoglycanes (PG) sont focalisés sur le traitement du mélanome métastasé (mécanismes, associations et potentialisation par des radiosensibilisants) et sur le développement de ligands des protéoglycanes pour l'imagerie articulaire et le ciblage des chondrosarcomes (Axe1). Des nouveaux marqueurs sont en cours d'exploration pouvant servir de futures cibles en utilisant les approches d'imagerie et/ou de radioimmunothérapie ou encore des inhibiteurs spécifiques (Axe2). Enfin dans un troisième axe, des stratégies méthodologiques d'adressage (préciblage) et de radiomarquage originales sont développées (Axe3).

Axe 1 : Cibles originales : mélanines et protéoglycanes

Les résultats antérieurs ont sélectionné un traceur de mélanines ICF01012 radiomarqué à l'iode 131 pour la radiothérapie interne vectorisée (RTIV) du mélanome et caractérisé ses propriétés antitumorales (Viallard et al, 2015, 2016). Les travaux en cours se focalisent sur la place de la RTIV (en phase de transfert clinique dans l'équipe 2), en réalisant des combinaisons avec les traitements actuels tels que les thérapies ciblées et immunothérapies.

Concernant le ciblage des PG par les dérivés ammonium quaternaire de composés de chimiothérapie est validée par plusieurs études mettant en exergue la diminution des effets secondaires et l'efficacité pour la prise en charge du chondrosarcome (Peyrode et al, 2016 ; Miladi et al, 2017). De nouveaux composés activables en hypoxie avec des espaceurs clivables permettent une spécificité supplémentaire pour les tumeurs (Voissière et al, 2017). Des molécules possédant un ammonium quaternaire sont également développées pour l'imagerie TEP du cartilage sain et pathologique (arthrose/chondrosarcome) (Patent WO2016016272 (A1), 2016.).

Im





Imagerie TEMP du composé [125I]ICF01012

Axe 2 : Nouvelles cibles TIP60/ANXA1/MCT

Ce volet prospectif inclut les recherches fondamentales en lien avec l'agressivité des cancers et des cibles préalablement décrites. Des études de la régulation des gènes sont ainsi en cours mettant en exergue certaines protéines clefs dans les différents sous-types de cancers du sein notamment le cancer du sein triple négatif (CSTN)(Karshhi-Ceppioglu et al , 2017 ; Kaldoun et al , 2017). L'annexine A1 (ANXA1), protéine connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, est ainsi associée à l'agressivité de différents cancers dont le mélanome (Boudhraa et al, 2016a 2016b). La caractérisation du rôle d'ANXA1 dans la progression tumorale et dans la réponse aux traitements des cancers du sein triple négatif (CSTN) est en cours. Les transporteurs de lactate de type MCT constituent une nouvelle cible d'intérêt dans différentes pathologies cancéreuses incluant le CSTN. Le but de notre projet est d'évaluer la pertinence des petites molécules radiomarquées présentant une très bonne affinité et spécificité pour les transporteurs MCT1 et / ou MCT4 comme marqueurs SPECT ou PET pour le pronostic. Notre hypothèse est de se concentrer sur les coumarines contenant des monocarboxylates qui ont récemment démontré des effets inhibiteurs des MCT sur le transport du lactate et le « shift métabolique » de la cellule cancéreuse.

Axe3 : Nouvelles stratégies de vectorisation et de marquage

Parmi les stratégies de préciblage d'anticorps pour la radioimmunothérapie (RIT), nous développons des approches de chimie bioorthogonale. Afin d'améliorer l'efficacité des RIT et des agents radiosensibilisants pour la radiothérapie externe (RTE), nous avons choisi l'utilisation de la cycloaddition de Diels-Alder à la demande d'électrons inverses entre les fragments trans-cyclooctène (TCO) et tétrazine (Tz). Nous avons montré que les anticorps sans espaceurs entre la structure protéique et le groupement TCO sont plus efficaces pour cette stratégie (Rondon et al, 2017). Nos projets portent également sur l'optimisation de sondes en utilisant un dendrimère multifonctionnel. Ces sondes seront également associées à des nanoparticules fluorescentes et/ou radiosensibilisantes dans le cadre d'approche RTE. Des nanoparticules sont également proposées pour le suivi peropératoire du cancer de la prostate. Ce dernier volet est en phase avec un développement d'analogues d'acide aminés et nanoparticules pour l'imagerie de la prostate par des approches originales de radiosynthèse .

Responsable de l'équipe 1

[Dr Françoise DEGOUL](#)

Responsable-adjoint

[Dr Elisabeth MIOT-NOIRAUT](#)