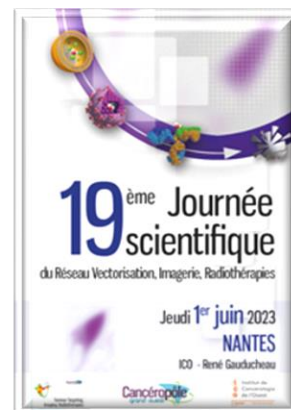


Retour sur la **Journée Scientifique** annuelle du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies »

1^{er} Juin 2023



La 19^{ème} journée scientifique du réseau « Vectorisation, Imagerie, Radiothérapies » a réuni 36 personnes à l'Institut de Cancérologie le 1^{er} Juin 2023.

- ✓ **Quatre plates-formes** créées par des équipes du réseau VIR ont été présentées :
- MO2VING**, from MOlecular Organization to in Vivo ImagiNG, (présentée par **Sara Lacerda**, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Orléans. [Pour plus d'information](#))
 - CIMA**, Centre d'Imagerie Multimodal appliqué, CHU Nantes, (présentée par **Sébastien Le Gouard**, Oncologie Nucléaire, CRCI²NA, Nantes. [Pour plus d'information](#))
 - PLaTIMed**, Plateforme pour la conception et l'évaluation de dispositifs médicaux innovants, présentée par **Julien Bert**, LaTIM, Inserm UMR 1101, Brest. [Pour plus d'information](#))
 - X-PER**, Plate-forme Expérimentale de Radiothérapie préclinique, présentée par **Vincent Potiron**, ICO, Saint-Herblain. [Pour plus d'information](#))

- ✓ **Neuf projets** développés par des équipes du réseaux VIR ont été présentés, financés via différents appels à projets (*Structurant CGO & Régions, Emergence CGO, ITMO Cancer Aviesan MIC, PHRC-K INCa-DGOS, INCa « High Risk - High Gain » cancers de mauvais pronostic, ANR Jeune chercheur et ERA-NET EuroNanoMed III*)

La session « **Imagerie multimodale quantitative et radiothérapies** » a mis en avant des méthodes d'harmonisation de données à travers des approches d'ingénierie des caractéristiques, ou encore à partir des approches de traitements d'images (**Nassib Abdallah**, LARIS, Université d'Angers. [Pour plus d'information](#)) et des approches récentes par apprentissage profond pour l'estimation de la dose cumulée lors du traitement par radiothérapie des cancers pelviens (**Antoine Simon**, LTSI, Rennes. [Pour plus d'information](#)). La session « **Thérapies vectorisées et radiothérapies des cancers : de l'expérimentation animale aux essais cliniques** » a porté sur une étude clinique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association de l'hormonothérapie et de la radiothérapie pelvienne de rattrapage chez les hommes atteints de récidives ganglionnaires pelviennes du cancer de la prostate

(**Stéphane Supiot**, Service de Radiothérapie, ICO, Saint-Herblain. *Pour plus d'information*). Ensuite un projet portant sur le contrôle de l'agressivité des récurrences de glioblastome par l'inhibition de l'hypermultiplication induite par la sénescence vasculaire après radiothérapie a été présenté (**François Paris**, Equipe PETRY, CRCI²NA, Nantes. *Pour plus d'information*). La session « **Conception d'agents innovants pour l'imagerie et la thérapie** » a inclus quatre projets : (i) Nétrine-1 - un nouveau biomarqueur pour le cancer métastatique du sein (**Sara Lacerda**, Equipe Complexes métalliques et IRM, CBM, Orléans. *Pour plus d'information*) ; (ii) Dérivés peptidiques hépatotropes innovants marqués à ²¹¹At pour le ciblage spécifique du carcinome hépatocellulaire (**Nicolas Lepareur**, CEM, Rennes & **Baptiste Taffoureau**, ENSCR, Rennes. *Pour plus d'information*) ; (iii) Exploration de la liaison astate-métal : conception, synthèse et étude de stabilité (**François Guérard & Mathilde Ligeour**, Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI²NA, Nantes. *Pour plus d'information*) ; (iv) Développement de nouveaux chélatants polyazamacrocycliques du Zr(IV) performants qui peuvent être couplés directement sur anticorps et testés comme radiopharmaceutiques pour l'imagerie immunoTEP au Zr-89 mais aussi utilisés pour la conception de polymères chélatants pour la cytométrie de masse (**Maryline Beyler & Alexandra Loubières**, Equipe COSM, UMR CNRS-UBO 6521, Brest. *Pour plus d'information*). Enfin la session « **Réponse biologique et radiothérapies** » s'est intéressée au développement de nano-piège interventionnel en fibre de soie pour le traitement du glioblastome (**Natalia Ferreira**, Equipe GLIAD, CRCI²NA, Angers).

✓ Cette journée a aussi été l'occasion de présenter le renouvellement du **SIRIC ILIAD** (**François Guérard**, Equipe « Oncologie Nucléaire », CRCI²NA, Nantes)

✓ Afin d'augmenter les interactions entre les réseaux du CGO, **Sophie Barillé-Nion**, co-responsable avec Gaëlle Fromont du **réseau Cancers des Tissus Hormono-dépendants** a été invitée a présenté le réseau CastHor et **Bertrand Porro**, coordinateur du **réseau Sciences Humaines et Sociales**, a présenté l'axe démocratie sanitaire du réseau SHS. Enfin une partie du programme a été consacrée à l'organisation du réseau VIR, par la présentation du bilan de l'année qui vient de s'écouler, les actions envisagées, la discussion autour d'appels à projets en cours et les orientations stratégiques du CGO et du réseau VIR dans le cadre de l'appel à candidatures « Labellisation des Cancéropôles 2023 – 2027 ».

*63% des participants à cette journée ont répondu au questionnaire de satisfaction et se disent à **65 % très satisfaits** et 35 % satisfaits concernant leur participation à cette journée. Concernant le **contenu scientifique** de la journée, **79% sont très satisfaits** et 21% satisfaits.*



MO2VING, from MOlecular Organization to in Vivo ImagiNG, présentée par Sara Lacerda, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR 4301, Orléans.

La plateforme MO2VING, « from MOlecular Organisation to in Vivo ImagiNG », regroupe 5 sub-plateformes au sein du campus CNRS d'Orléans : RMN ; Spectrométrie de Masse ; P@CYFIC - Plateforme Cytométrie en flux et Imagerie Cellulaire ; Plateforme Imagerie et Spectroscopie par Résonance Magnétique et Imagerie In Vivo – TAAM. Cette nouvelle organisation des plateformes déjà existantes est labellisée IBISA depuis janvier 2023.

<http://cbm.cnrs-orleans.fr/en/mo2ving/>



CIMA, Centre d’Imagerie Multimodal appliqué, CHU Nantes, présentée par Sébastien Le Gouard, Oncologie Nucléaire, CRCI²NA – Inserm UMR 1307 – CNRS UMR 6075. Nantes.

L’objectif du Centre d’Imagerie Multimodale appliquée, CIMA, est d’offrir à la communauté scientifique des outils innovants dans le domaine de l’imagerie nucléaire préclinique.

<https://www.arronax-nantes.fr/experimentation-preclinique-et-recherche-clinique/thematique/axe-3-theme-1/>



Retour

PLaTIMed, Plateforme pour la conception et l'évaluation de dispositifs médicaux innovants, présentée par Julien Bert, LaTIM, Inserm UMR 1101, Brest.

Cette plateforme technologique, portée par le laboratoire LaTIM, offre des équipements uniques et une expertise personnalisée pour toutes structures qui cherchent à développer des dispositifs ou protocoles médicaux innovants. À la frontière entre recherche amont et étude clinique, l'étendue des projets menés notamment au sein de PLaTIMed est très vaste.

<https://www.univ-brest.fr/fr/actualite/platimed-la-pointe-des-innovations-biomedicales>



Retour

Sara Lacerda (Equipe Complexes métalliques et CBM, Orléans).
« Nétrine1 - un nouveau biomarqueur pour le cancer métastatique du sein »
Emergence CGO 2020.

Sara Lacerda (Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans) a présenté les résultats de son projet
Nétrine1 – un nouveau biomarqueur pour le cancer métastatique du sein » financé par l'AOE 2020.
Deux nouvelles sondes d'imagerie qui ciblent cette protéine ont été conçues, caractérisées et validées
in vivo sur un modèle murin de cancer métastatique du sein en IRM et TEMP. Elles permettent
notamment la meilleur détection IRM de tumeurs à un état plus précoce, produisant un contraste
fois plus performant que le Dot®, agent de contraste de référence en utilisation clinique.



[Retour](#)

Nicolas Lepareur, CEM, Rennes & **Baptiste Taffoureau**, ENSCR, Rennes.

« **Innovative hepatotropic peptide derivatives labelled with ^{211}At for site-specific targeting of hepatocellular carcinoma** », *Appel d'Offres Emergence CGO & SIRIC ILIAD 2019, projet co-porté avec Michel Chérel, Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI²NA, Nantes.*

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), forme la plus courante des tumeurs primitives du foie, est le 6^{ème} cancer dans le monde en termes d'incidence, et le 3^{ème} en termes de mortalité. Malgré des avancées significatives dans le traitement du CHC, son pronostic reste sombre du fait notamment de métastases intra- et extra-hépatiques, non ou peu traitées par les modalités actuelles. Dans ce contexte, la conception d'outils pour le diagnostic et/ou la thérapie du CHC ciblant des récepteurs peptidiques surexprimés sur ces cellules cancéreuses apparaît comme une solution prometteuse.

Le GBVA10-9 et le CPB sont des petits peptides synthétiques de 18 et 20 acides aminés respectivement. Des essais de screening de peptides hépatotropes au sein du laboratoire rennais ont montré que ces peptides étaient fortement – et spécifiquement – captés par les cellules d'hépatocarcinome, et qu'ils pouvaient donc potentiellement être utilisés pour vectoriser un radionucléide ou un cytotoxique, et ainsi cibler les cellules circulantes et micrométastases responsables des récives, principaux facteurs limitant la survie des patients. Un projet actuellement en cours dans l'équipe vise à attacher un agent d'imagerie (émetteur β^+ et émetteur γ) sur ces peptides, via différentes stratégies de marquage. Des dérivés marqués au cuivre-64 ont notamment été préparés avec succès et testés *in vitro*, avec des résultats prometteurs. Dans un objectif de développement d'un agent théranostique, l'équipe s'intéresse maintenant à la mise au point d'un peptide radiomarké à visée thérapeutique, et plus particulièrement par un émetteur α , plus approprié pour le ciblage de petites masses tumorales. Le présent projet consiste donc en le greffage d'un radionucléide émetteur α , l'Astate-211, produit par le cyclotron Arronax, sur les peptides GBVA10-9 et CPB via différents groupements prosthétiques. Les différentes stratégies de fonctionnalisation des peptides, ainsi que les problèmes rencontrés, ont été présentés.



François Guérard & Mathilde Ligeour, Equipe Oncologie Nucléaire, CRCI²NA, Nantes.

« **ExpAt : Exploration of the astatine-metal bond: design, synthesis and stability study** », Appel à projets ANR Jeune chercheur 2019 (CES07).

L'Astate-211 est considéré comme un radioisotope prometteur pour la radiothérapie interne vectorisée. Actuellement, la méthode la plus usuelle pour lier l'astate à un vecteur est de former une liaison carbone-astate. Cependant, un manque de stabilité *in vivo* a été observé lorsque le vecteur utilisé est un anticorps internalisé ou des petites molécules, impliquant l'irradiation de tissus sains. Ainsi, l'objectif du projet est de développer des composés alternatifs basés sur la liaison métal-astate. Puisque d'après la théorie HSAB, il existe une liaison forte entre un métal mou et une base molle (At⁻). Pour cela on s'intéresse à trois métaux : rhodium(I), iridium(I), or(I). Afin de les complexer les carbènes N-hétérocycliques, connus pour être d'excellents ligands pour les métaux de transition, ont été sélectionnés.

Une série de composés ont été synthétisés, puis des tests de radiomarquage à l'iode-125 et à l'astate-211 ont été réalisés. Un test de stabilité sur sérum de sang humain a finalement pu être investigué sur un complexe d'or(I). En parallèle, une étude théorique de modélisation moléculaire a été réalisée afin de nous guider dans la sélection du métal et du carbène les plus appropriés.

Les études expérimentales et théoriques ont montré une supériorité de la liaison or(I)-astate. Les résultats préliminaires obtenus, nous incitent à envisager la bifonctionnalisation d'un complexe d'or, pour sa bioconjugaison, afin d'évaluer la stabilité *in vivo*.



Maryline Beyler & Alexandra Loubières, Equipe COSM, Chimie Organique, Santé, Matériaux, UMR CNRS-UBO 6521, Brest.

« **Chélatants perfectionnés pour des techniques de diagnostic innovantes** », Appel à projets ANR 2020 CE19 - -JCJC.

Afin d'assurer le suivi d'un patient atteint d'un cancer, depuis son diagnostic et durant tout le processus de (post)traitement, il est intéressant de coupler l'imagerie anatomique à l'analyse sur cellules individuelles pour mieux appréhender les caractéristiques des cellules cancéreuses.

Parmi les modalités d'imagerie, la TEP (Tomographie par Emission de Positons) est particulièrement sensible et couplée à la spécificité d'un anticorps, elle permet un diagnostic ciblé (immunoTEP). Au niveau de l'analyse monocellulaire, la cytométrie de masse (CM) est particulièrement puissante. Elle découle directement de la cytométrie en flux, mais les cellules sont marquées par des anticorps sur lesquels sont greffés des polymères fonctionnalisés par de multiples copies d'un même complexe métallique. La détection se fait alors par spectrométrie de masse qui est hautement résolutive. Pour ces deux modalités de diagnostic *in vivo* et *in vitro*, l'utilisation de Zr(IV) est particulièrement intéressante. Mais comme tout métal, il ne peut pas être utilisé sous sa forme libre mais sous la forme d'un complexe métallique stable et soluble en milieu biologique.

En imagerie immunoTEP, le Zr-89 permet d'obtenir des images avec une bonne résolution (Emoyen = 395,5 keV) et sa période physique de 78,4 h permet de l'associer à des anticorps ayant une cinétique de biodistribution lente et donc de détecter des cancers longs et/ou difficiles d'accès ou d'évaluer la réponse des patients à la radiothérapie. Actuellement, le marquage d'anticorps au Zr-89 se fait via un chélateur linéaire, la Déférioxamine B (DFO). Or plusieurs études ont montré le relargage *in vivo* de Zr-89 libre qui s'accumule dans les os.

Si théoriquement 135 canaux de détection sont accessibles en CM et permettent d'identifier autant de composants cellulaires, seuls les 38 isotopes des ions Ln³⁺ sont actuellement exploités. Pour répondre à la complexité cellulaire, l'accès à de nouveaux métaux, comme le Zr(IV) qui possède 4 isotopes stables est indispensable. Or ceci nécessite de développer de nouveaux polymères chélatants et plus particulièrement des unités chélatantes spécifiques du métal à considérer pour former des complexes stables ne se dissociant pas dans le milieu cellulaire. Dans la littérature, un seul polymère du Zr(IV) à base de DFO a été proposé mais est limité par des problèmes de solubilité dans l'eau.

L'objectif du projet est de développer de nouveaux chélatants polyazamacrocycliques du Zr(IV) performants qui peuvent être couplés directement sur anticorps et testés comme radiopharmaceutiques pour l'imagerie immunoTEP au Zr-89 mais aussi utilisés pour la conception de polymères chélatants pour la cytométrie de masse.

