

Sujet de thèse – 2019-2020

Titre : Développement préclinique d'une approche théranostique utilisant des radioisotopes innovants dans le myélome multiple et le cancer du sein triple négatif

Directeur de thèse : Alain Faivre-Chauvet (PhD, HDR)

Encadrants : Latifa RBAH-VIDAL (PhD) et Nicolas CHOUIN (PhD)

Laboratoire d'accueil : CRCINA – UMR 1232 INSERM / CNRS ERL 6001-Université d'Angers, Université de Nantes, NANTES

Collaboration : Arronax, SAINT-HERBLAIN

Financement de thèse : I-SITE NExT

Contexte :

L'équipe « Oncologie nucléaire » du CRCINA est spécialisée dans le développement de nouveaux radiopharmaceutiques pour l'imagerie et la radiothérapie. La thérapie en médecine nucléaire est un domaine d'intérêt croissant et a été couronnée de succès depuis des années pour le cancer différencié de la thyroïde (Sawin et al., 1997) et plus récemment pour les lymphomes (Iagaru et al., 2010), les tumeurs neuroendocrines (Kwekkeboom et al., 2005) et les métastases osseuses (Parker et al., 2013) pour lesquelles les résultats cliniques tangibles ont conduit à la mise sur le marché des trois spécialités suivantes : le ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin® ; Biogen) en 2002, le ²²³Ra-Cl₂ (Xofigo ; Bayer) en 2013 et dernièrement le ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathera® ; Novartis).

La médecine nucléaire offre aussi, un avantage unique pour une approche théranostique du cancer dans le cadre d'une médecine personnalisée, permettant grâce à l'imagerie radioisotopique :

- La visualisation de la distribution dans l'ensemble du corps de cibles thérapeutiques potentielles, ce qui peut être une approche prometteuse pour sélectionner les patients éligibles à une radiothérapie vectorisée (compagnon diagnostique).
- L'évaluation de la pharmacocinétique du médicament radiopharmaceutique, afin de calculer les doses absorbées de rayonnements ionisants reçus par les organes normaux et la (les) tumeur (s) ainsi que de prédire l'efficacité thérapeutique et les effets secondaires potentiels liés à une thérapie donnée.
- Le suivi d'un médicament thérapeutique chez les patients

La plupart des produits radiopharmaceutiques utilisés en médecine nucléaire sont à visée diagnostique (comme les molécules marquées à l'indium-111 ou au galium-68) ou thérapeutique (comme les molécules marquées au lutetium-177 ou à l'yttrium-90).

Le principe est basé sur l'utilisation de molécules de ciblage (dites vecteurs), capables de reconnaître les cellules cancéreuses et de s'y fixer.

Pour le diagnostic, le vecteur peut être couplé à un isotope radioactif émetteur de rayonnements gamma, permettant de déterminer l'emplacement exact de la tumeur et des éventuelles métastases grâce à des techniques d'imagerie fonctionnelle telles que la tomographie par émission de positons (TEP).

Pour la thérapie, ce même vecteur peut être utilisé, mais cette fois en l'associant à un isotope radioactif émetteur de rayonnement bêta⁻ ou alpha, qui va irradier directement la tumeur. On parle dans ce cas de radiothérapie interne vectorisée. Le diagnostic de la maladie peut ainsi être suivi efficacement par un traitement personnalisé utilisant la même molécule de ciblage.

Ce concept est donc basé sur l'utilisation de radionucléides du même élément permettant l'utilisation de radiopharmaceutiques chimiquement identiques à la fois pour le diagnostic et la thérapie. La paire de radionucléides la mieux établie est celle de l'iode (Iode-123/Iode-131). Pour les radiométaux, les paires théranostiques Cuivre-64/Cuivre-67 et la paire Scandium-44/Scandium-47 semblent appropriées pour les produits radiopharmaceutiques utilisant des anticorps ou des peptides et, seraient par conséquent, très prometteuses pour une approche théranostique.

Références :

- 1) Sawin CT and Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid* (1997) 7:163–176.
- 2) Jagaru A, Mitra ES, Ganjoo K et al. (131)I-Tositumomab (Bexxar(R)) vs (90)Y-Ibritumomab (Zevalin(R)) therapy of low-grade refractory/relapsed non-hodgkin lymphoma. *Mol Imaging Biol* (2010) 12:198–203.
- 3) Kwekkeboom D, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled Somatostatin Analog [¹⁷⁷Lu-DOTA0 Tyr3]Octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* (2005) 23:2754–62.
- 4) Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. (2013) 369:213–23.

Sujet de thèse :

Dans le cadre du projet « **TheraScCoop** » (Financement Isite NExT), nous cherchons à tester le potentiel diagnostique et thérapeutique de vecteurs radiomarqués dirigés contre deux types de cancer : le myélome multiple et le cancer du sein triple négatif. Ces vecteurs seront couplés au cuivre-64 ou au scandium-44 (pour le diagnostic par TEP) et le cuivre-67 (pour la radiothérapie interne).

L'injection de ces vecteurs couplés au cuivre-64 ou au Scandium-44 chez des souris porteuses de myélome multiple ou du cancer du sein triple négatif, nous permettra de réaliser des examens d'imagerie TEP et de biodistribution, d'étudier leur pharmacocinétique et d'estimer les doses de rayonnements absorbées par les différents organes dans le cadre d'une radiothérapie interne vectorisée.

Au cours de ce stage doctoral

Les résultats obtenus permettront d'entreprendre par la suite, l'évaluation des potentialités d'une radiothérapie interne vectorisée utilisant les mêmes vecteurs radiomarqués au cuivre-67 et potentiellement au Scandium-47.

Les résultats de ce projet apporteront des informations essentielles et de nouvelles perspectives pour le futur transfert clinique d'outils théranostiques innovants. En médecine nucléaire, l'approche théranostique, combinant l'imagerie et la thérapie ciblée du cancer, contribuera considérablement à la médecine personnalisée et pourrait jouer un rôle de plus en plus important à l'avenir, réduisant ainsi le coût de la prise en charge des patients en évitant les traitements inutiles et coûteux.

Profil du candidat : Le/la candidat-e aura obtenu un Master (ou équivalent) durant lequel il/elle aura fait un stage de recherche en biologie cellulaire ou expérimentation préclinique, et devra avoir des connaissances de base en immunologie. Des connaissances en chimie et/ou biochimie seraient appréciées. Veuillez joindre à votre candidature, votre CV, relevé de notes officiel de Master et une courte lettre de motivation.

Date de démarrage : 01/10/2019

Le projet « **TheraScCoop** » est soutenu financièrement par :

Le programme d'investissements d'Avenir lancé par l'État et mis en œuvre par l'**ANR** (référence ANR-16-IDEX-0007)

La Région Pays de la Loire
Nantes Métropole