

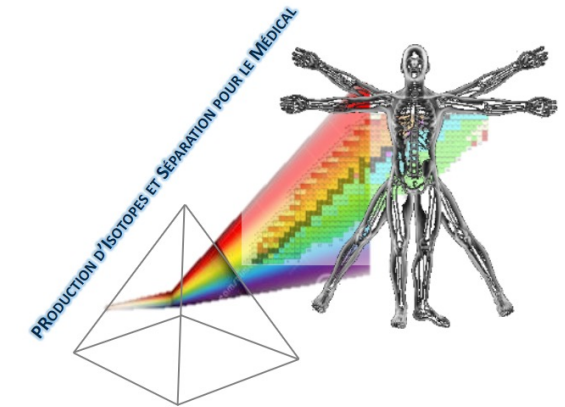
Tools for Tb Radioisotope Production for nuclear medicine ANR TTRIP (2021)



adossé au Master Projet de l'IN2P3 PRISM

Tools for Tb Radioisotope Production for nuclear medicine ANR TTRIP (2021)

- Contexte & motivations
- Principes de la radiothérapie vectorisée
- Grandes lignes du projet TTRIP





Une forte demande en radionucléides

Diversité des radionucléides :

→ modes de décroissance

Imagerie/thérapie, LET, ...

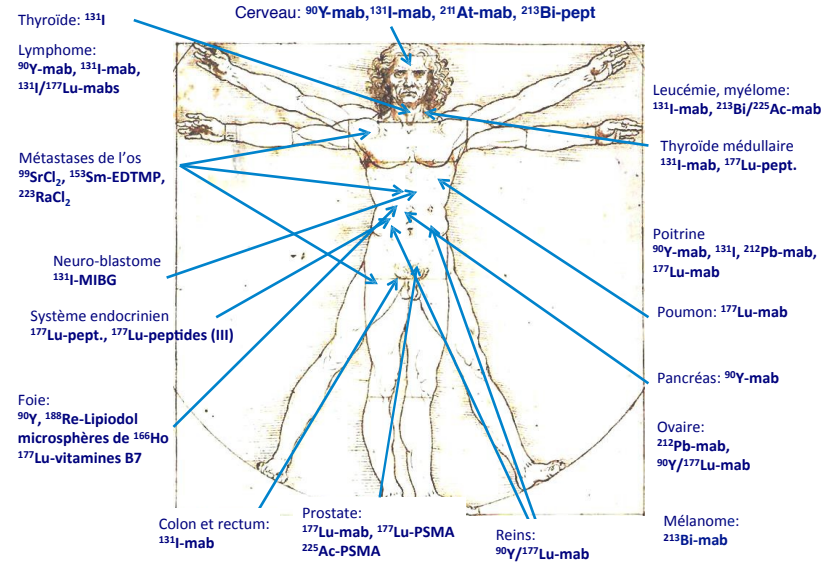
→ propriétés chimiques

Cibler le bon organe

→ temps de vie ($T_{1/2}$)

Adapter au temps de distribution du vecteur

Pureté appropriée



Personnaliser pour mieux cibler la thérapie

→ Localiser les lésions

→ Dosimétrie: définir la **bio-distribution** de l'agent thérapeutique

→ Anticiper ses effets

→ Sélection des patients

→ Calculer l'activité optimale à injecter

→ Évaluer la réponse après traitement



Contexte scientifique - Motivations

Une forte demande en radionucléides

Diversité des radionucléides :

→ modes de décroissance

Imagerie/thérapie, LET, ...

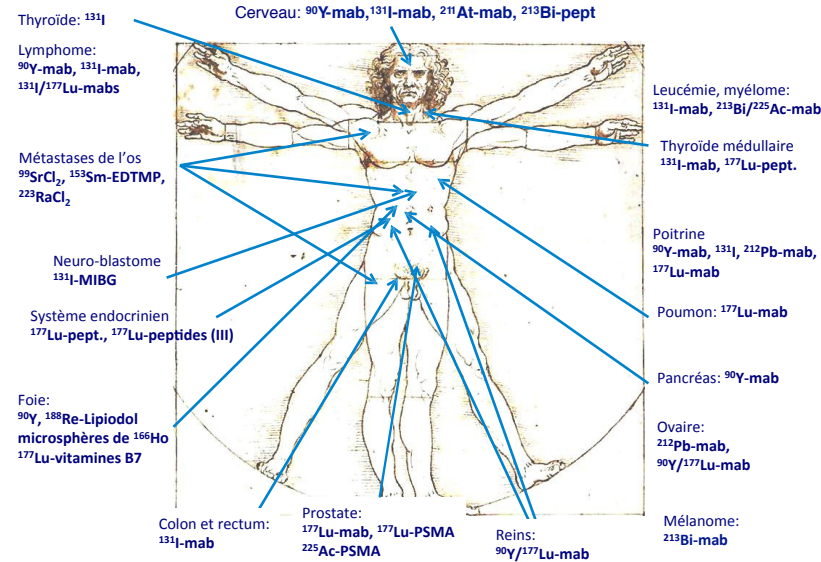
→ propriétés chimiques

Cibler le bon organe

→ temps de vie ($T_{1/2}$)

Adapter au temps de distribution du vecteur

Pureté appropriée



Personnaliser pour mieux cibler la thérapie

→ Localiser les lésions

→ Dosimétrie: définir la **bio-distribution** de l'agent thérapeutique

→ Anticiper ses effets

→ Sélection des patients

→ Calculer l'activité optimale à injecter

→ Évaluer la réponse après traitement

la théranostique: THÉRAPIE - diagNOSTIQUE

Sonde d'imagerie
Sonde thérapeutique



Propriétés chimiques
similaires

Bio-cinétique et
pharmacocinétique
identiques

Données quantitatives de l'imagerie

=

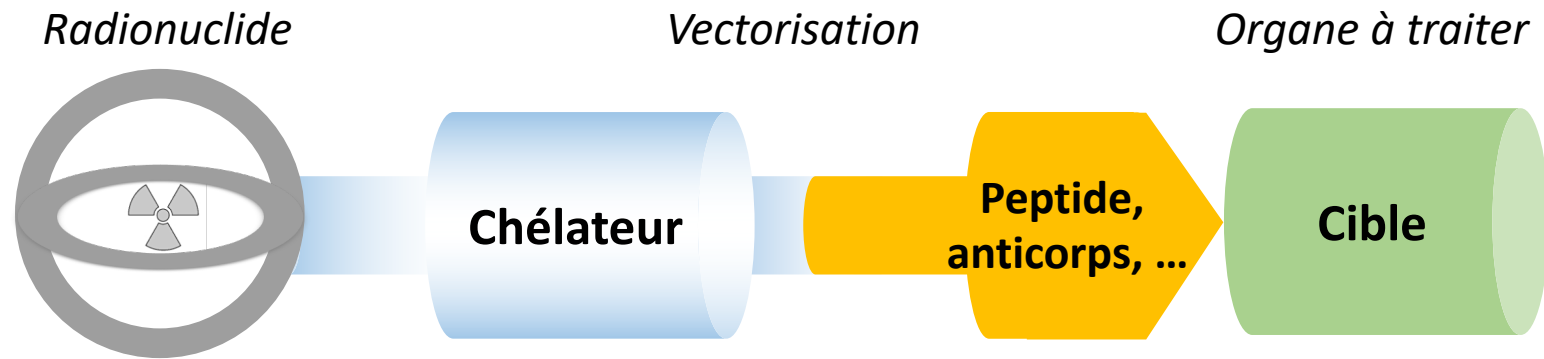
Estimation précise de la dose absorbée dans
la **lésion cible** (effets thérapeutiques) et
les **tissus non ciblés** (effets secondaires)



Meilleure personnalisation des
traitements

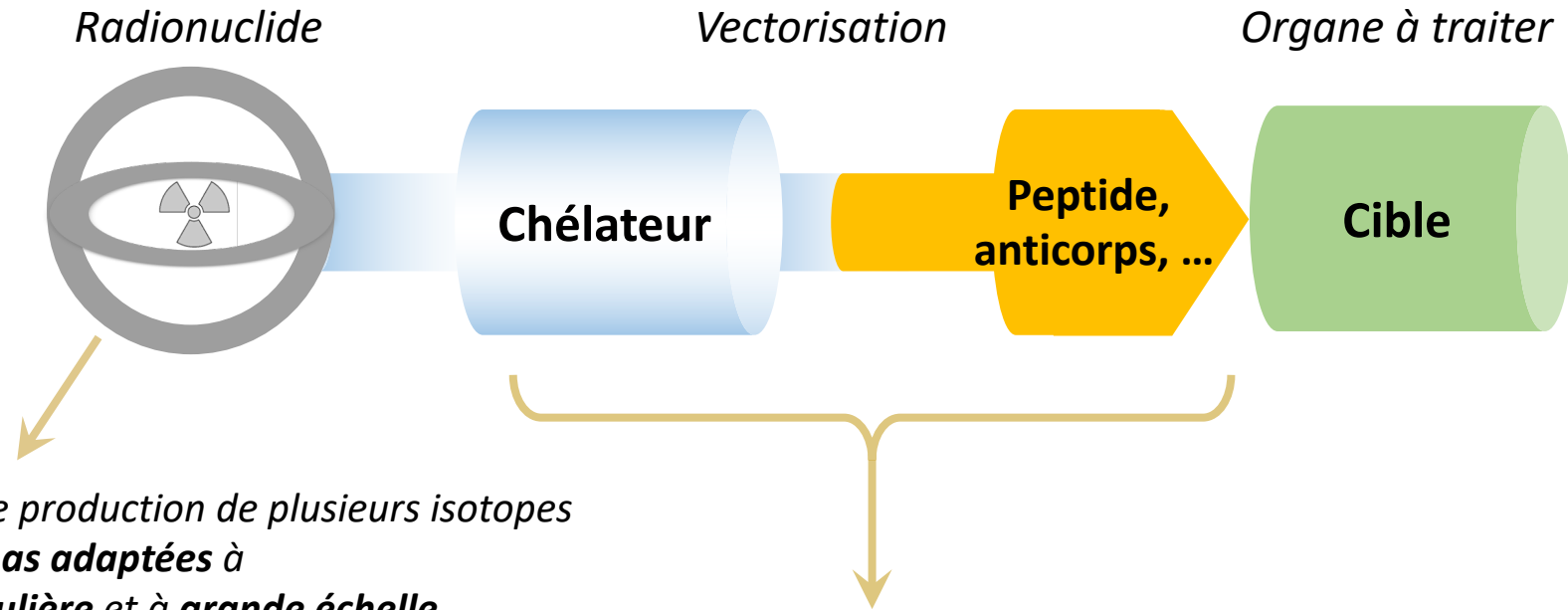


Comment ça marche ...





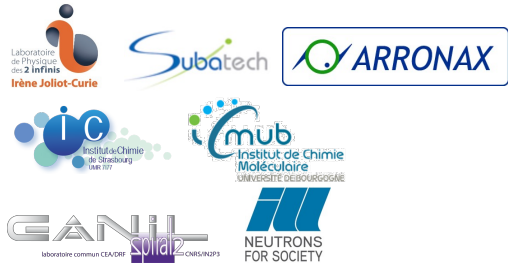
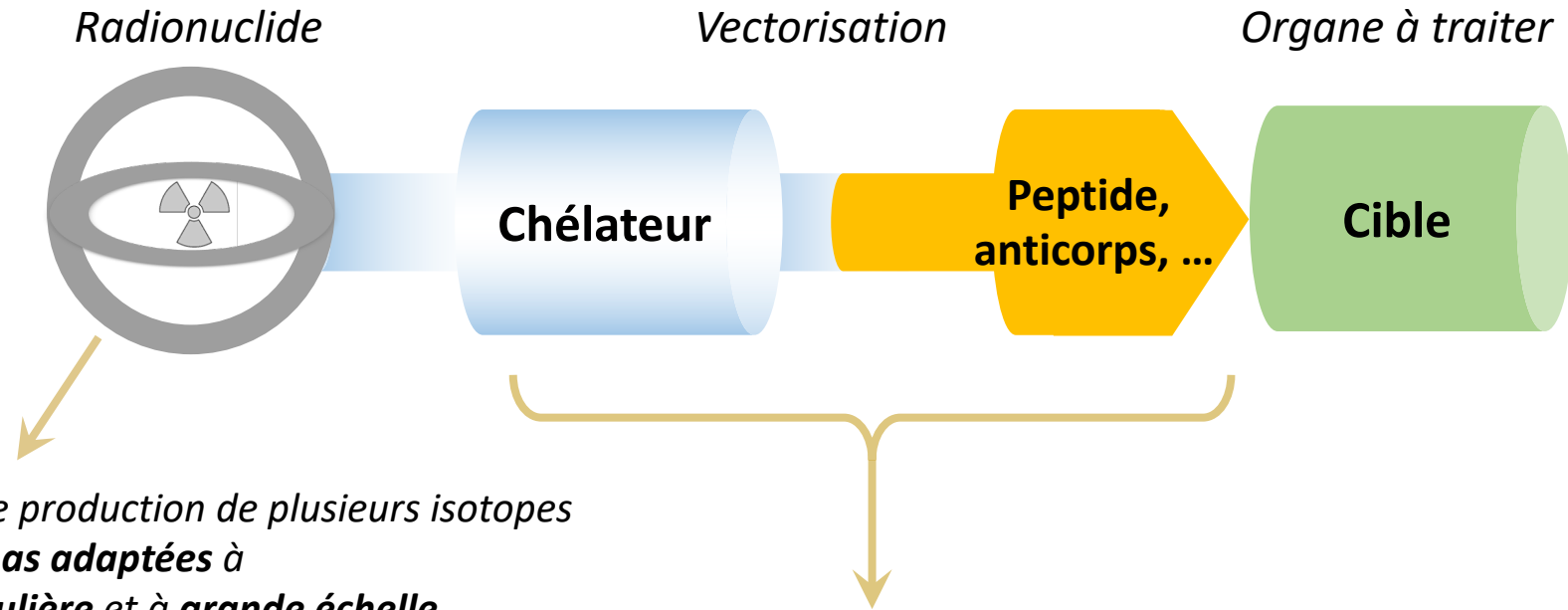
Comment ça marche ...



Le **radiomarquage de bioconjugués** (dérivés du DOTA) avec des **métaux** implique un **chauffage à haute température (> 80°C)** pour **accélérer la complexation**
⇒ **vectorisation par des protéines (dénaturation) « exclue »**



Comment ça marche ...



Tools for Tb Radiolotope Production for nuclear medicine
ANR TTRIP
“preuve de concept avec l’étude du ^{155}Tb ”, un exemple de Lanthanide (Ln)



Les 2 axes de l'ANR TTRIP

PRODUCTION DU RADIONUCLÉIDE

CHÉLATION DU RADIONUCLÉIDE

Famille des Terbiums

^{149}Tb ($T_{1/2} = 4.12$ h, thérapie α - 3.97 MeV)

^{152}Tb ($T_{1/2} = 17.5$ h, PET 1140 keV)

^{155}Tb ($T_{1/2} = 5.32$ d, SPECT et thérapie Auger)

^{161}Tb ($T_{1/2} = 6.9$ d, thérapie β^- 154 keV et thérapie Auger)

Production du ^{155}Tb

- Production de ^{155}Gd pur (séparateur SIDONIE)
- Mesure de la production du ^{155}Tb par la réaction $^{155}\text{Gd}(p,n)^{155}\text{Tb}$
- Collection des autres isotopes
(^{152}Gd pour production du ^{152}Tb et du ^{149}Tb , ^{154}Gd pour production du ^{152}Tb)

Chimie pour explorer la chélation du Tb

- Conception et synthèse de nouveaux chélateurs modèles du Tb^{3+}
- Étude structurale, thermodynamique et cinétique des chélateurs et des complexes métalliques
- Bio-conjugaison des chélateurs fonctionnalisés



Production des radionucléides: les méthodes (I)

Réacteurs - réaction (n,x) :



$^{160}\text{Gd} (n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$
+ purification (radiochimie)

Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



Production des radionucléides: les méthodes (I)

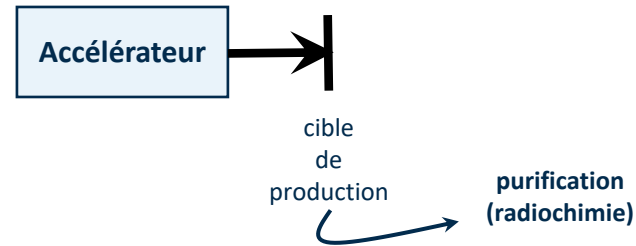
Réacteurs - réaction (n,x) :



$^{160}\text{Gd} (n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$
+ purification (radiochimie)

Accélérateurs :

Méthode utilisée à Cyncé, ARRONAX, ...

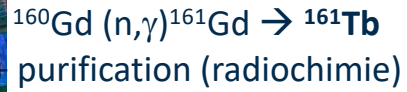


Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



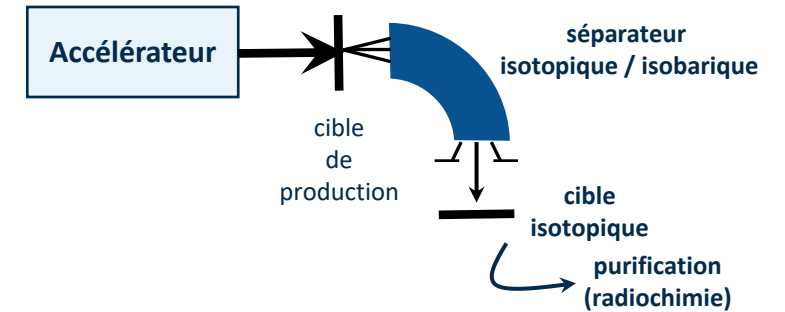
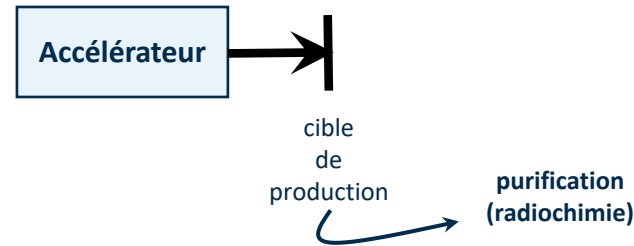
Production des radionucléides: les méthodes (I)

Réacteurs - réaction (n,x) :



Accélérateurs :

Méthode utilisée à Cyncé, ARRONAX, ...



Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



Production des radionucléides: les méthodes (I)

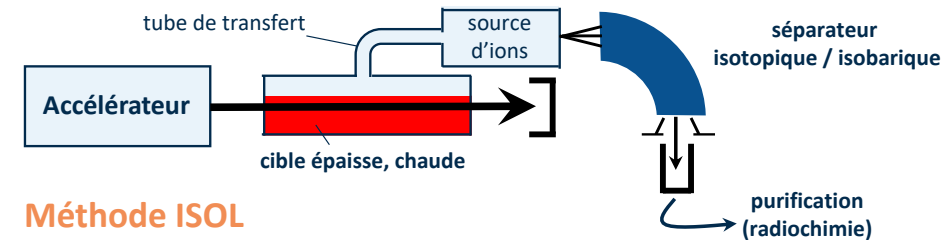
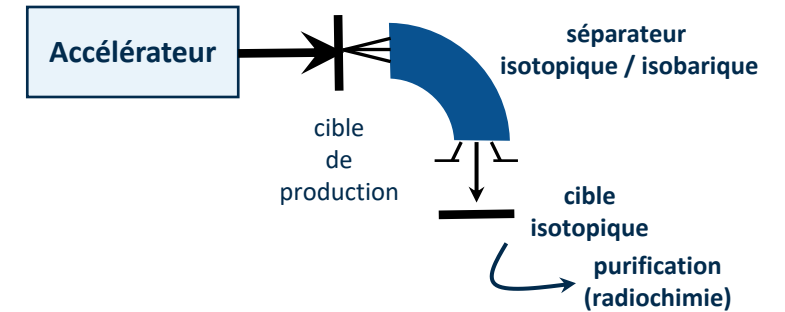
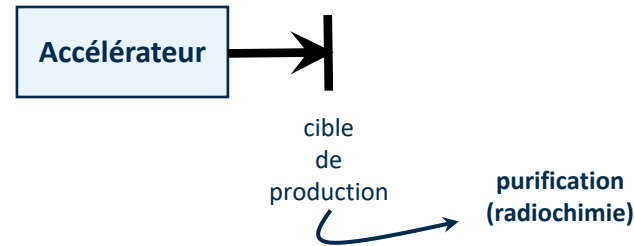
Réacteurs - réaction (n,x) :



$^{160}\text{Gd} (n,\gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$
+ purification (radiochimie)

Accélérateurs :

Méthode utilisée à **Cyréc, ARRONAX, ...**



Méthode ISOL
Spallation

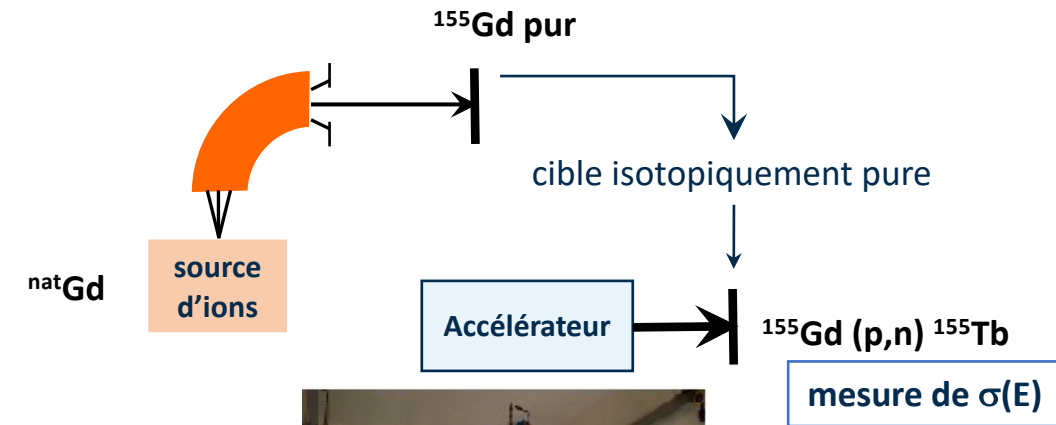
Ex: CERN-MEDICIS-Promed

$p+\text{Ta-Re} \rightarrow ^{149,155}\text{Tb}$
+ purification (radiochimie)

Requis pour une utilisation clinique:
quantités suffisantes
pureté isotopique et chimique



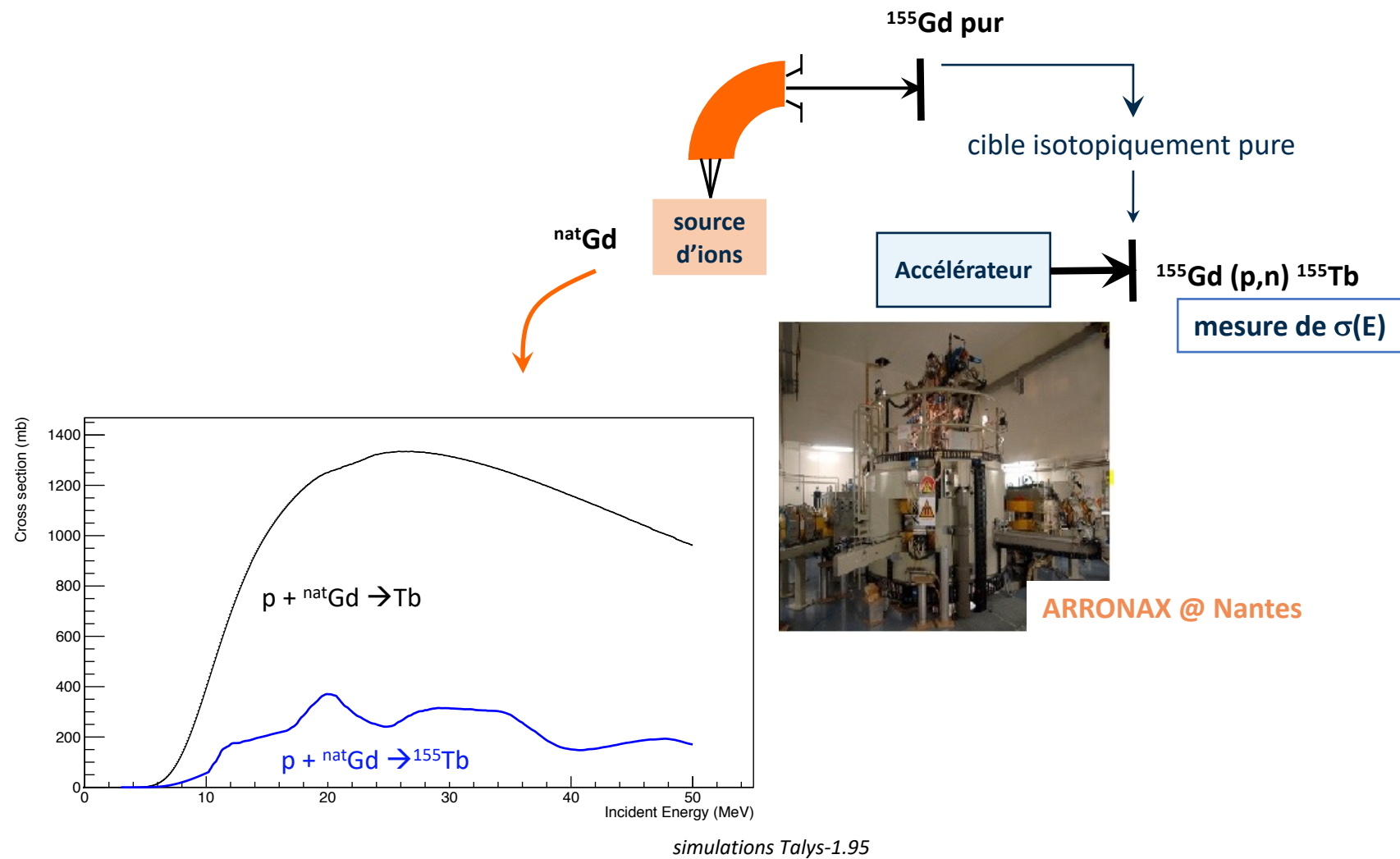
Production des radionucléides: les méthodes (II)



ARRONAX @ Nantes

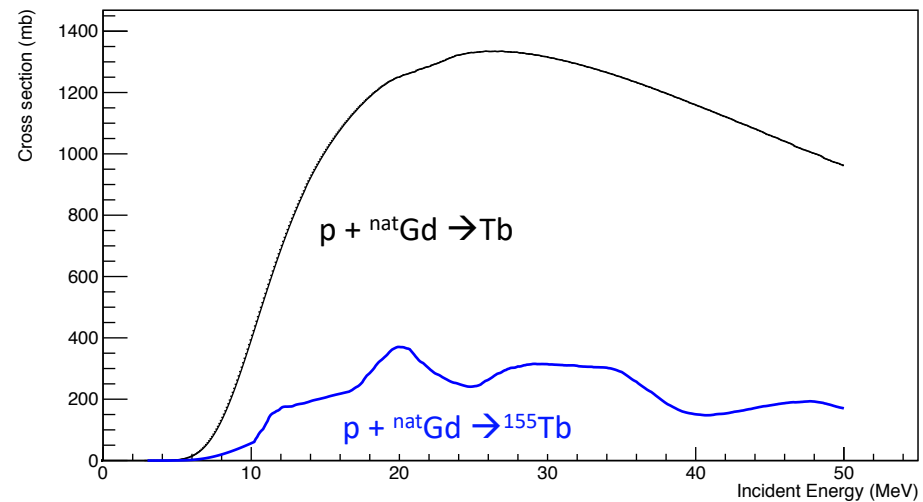
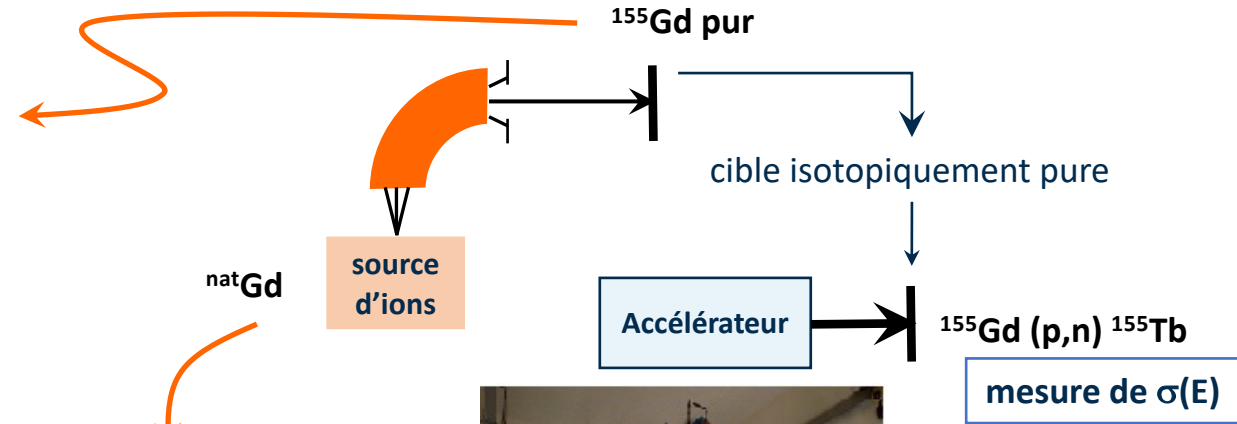
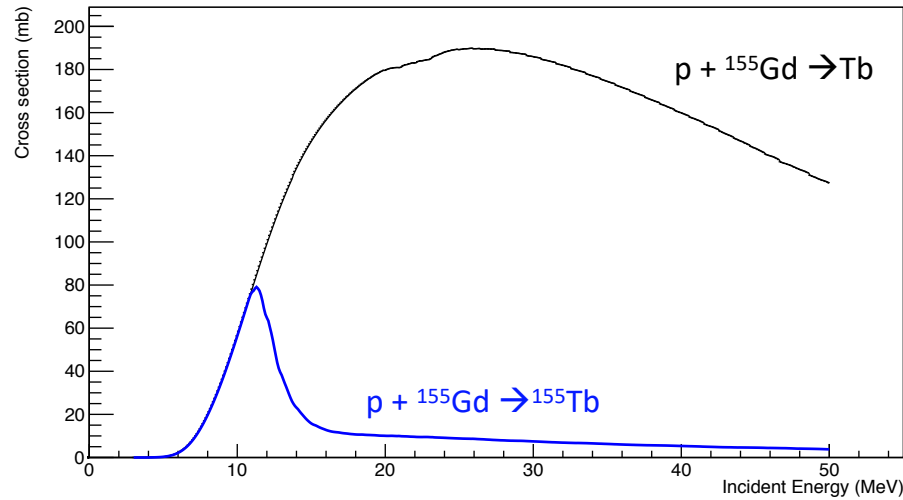


Production des radionucléides: les méthodes (II)





Production des radionucléides: les méthodes (II)

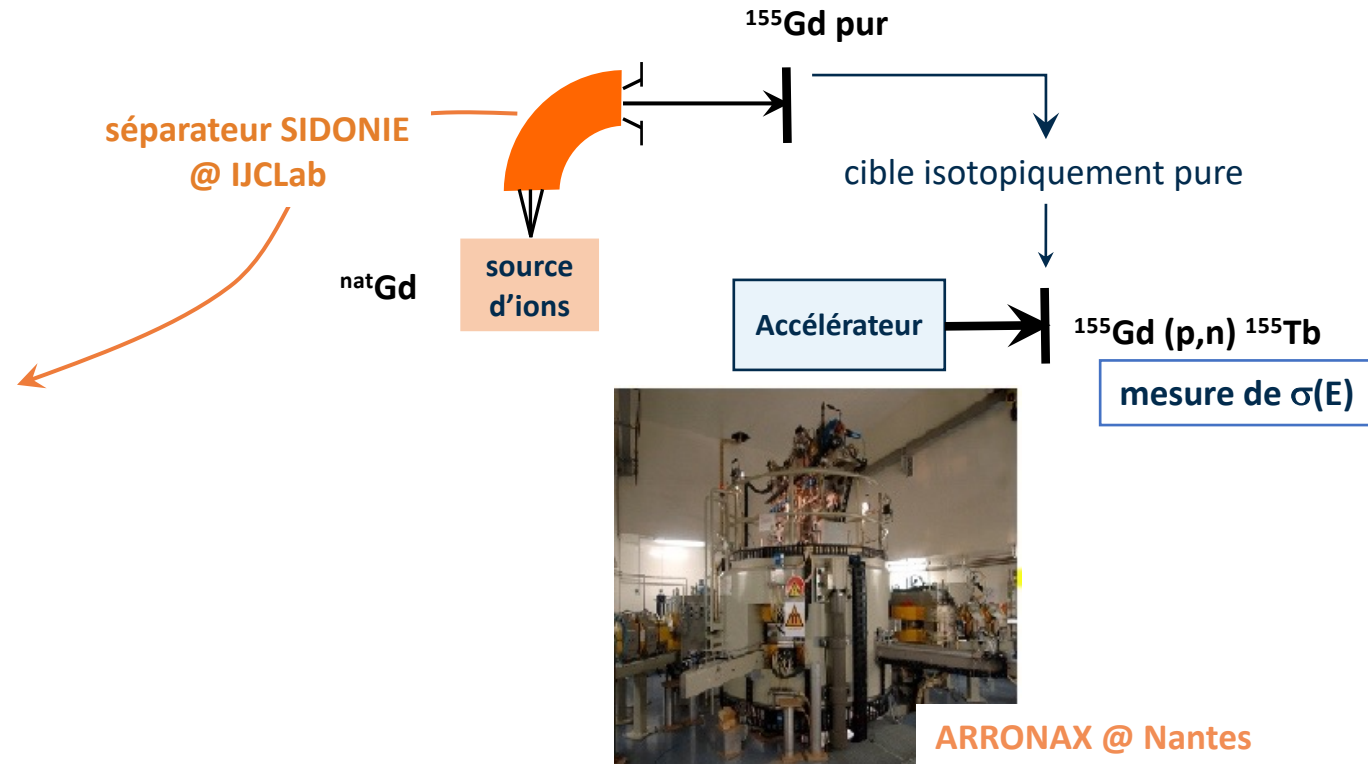
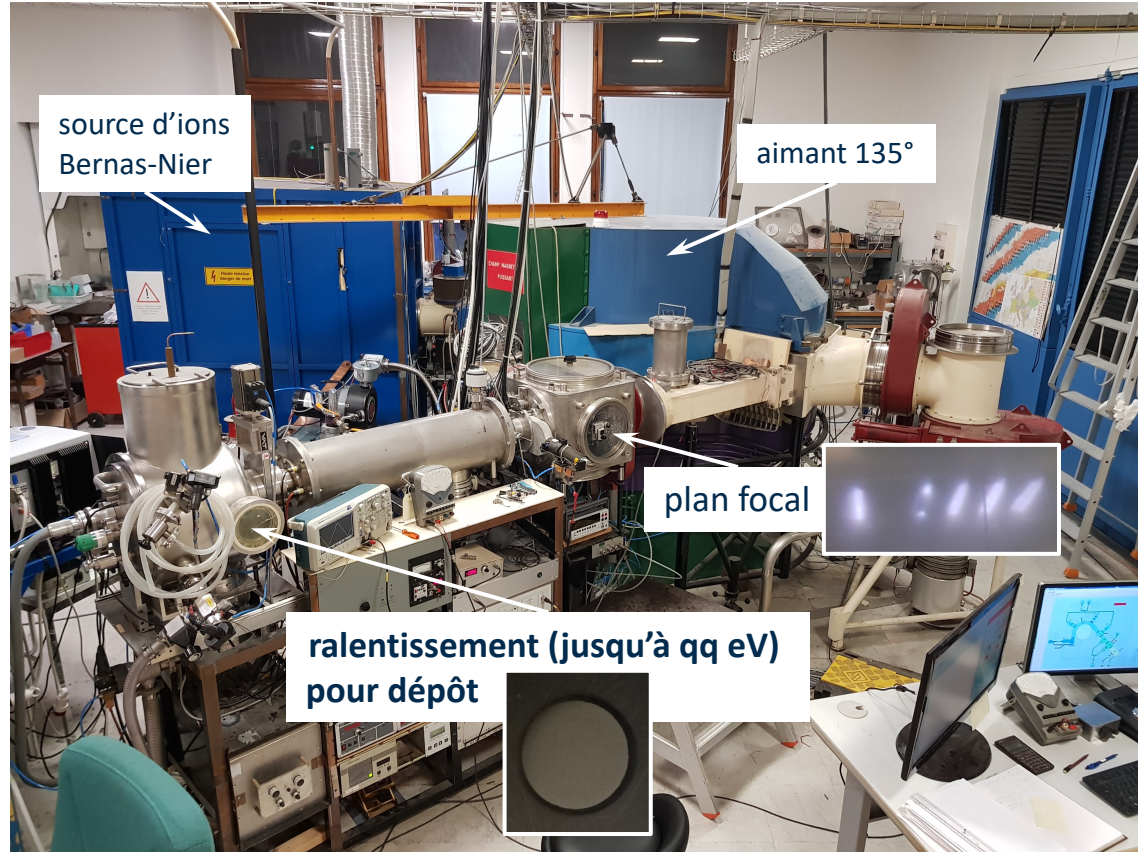


ARRONAX @ Nantes

simulations Talys-1.95

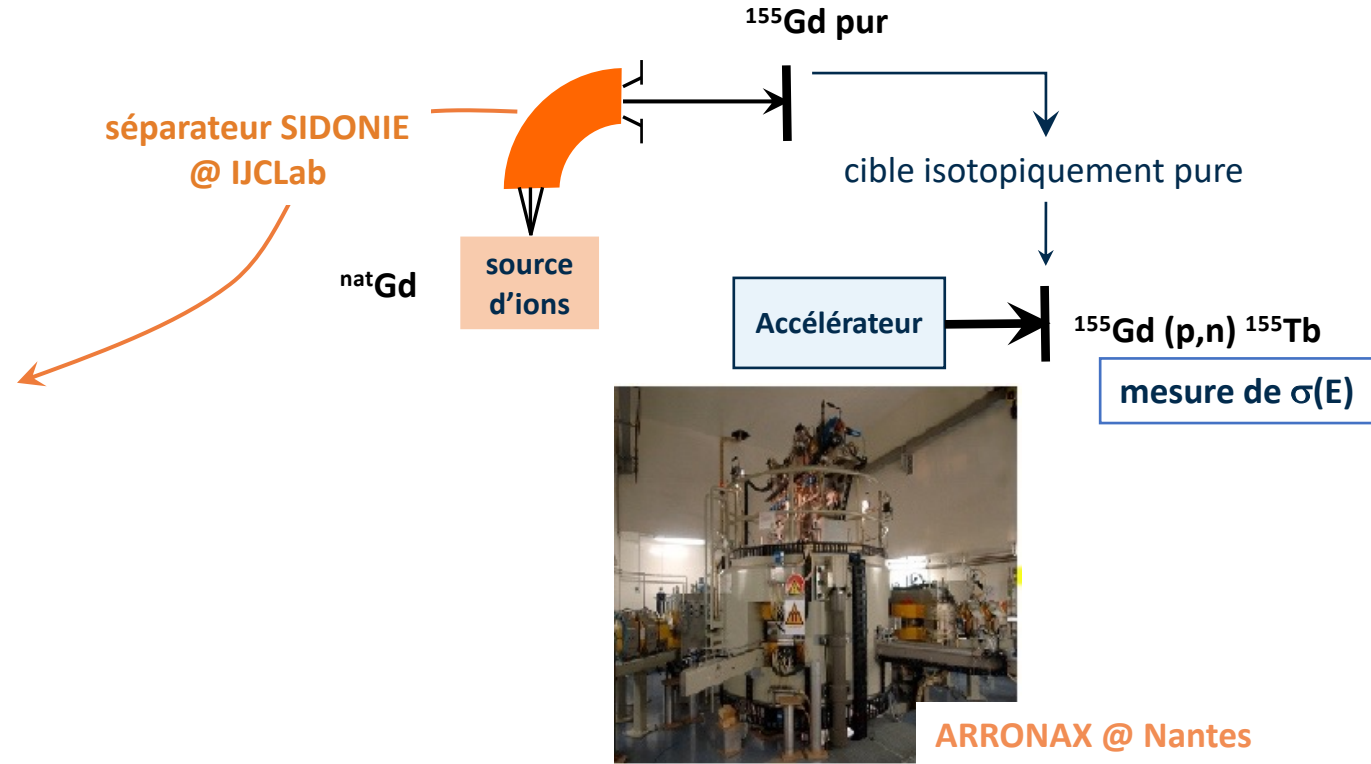
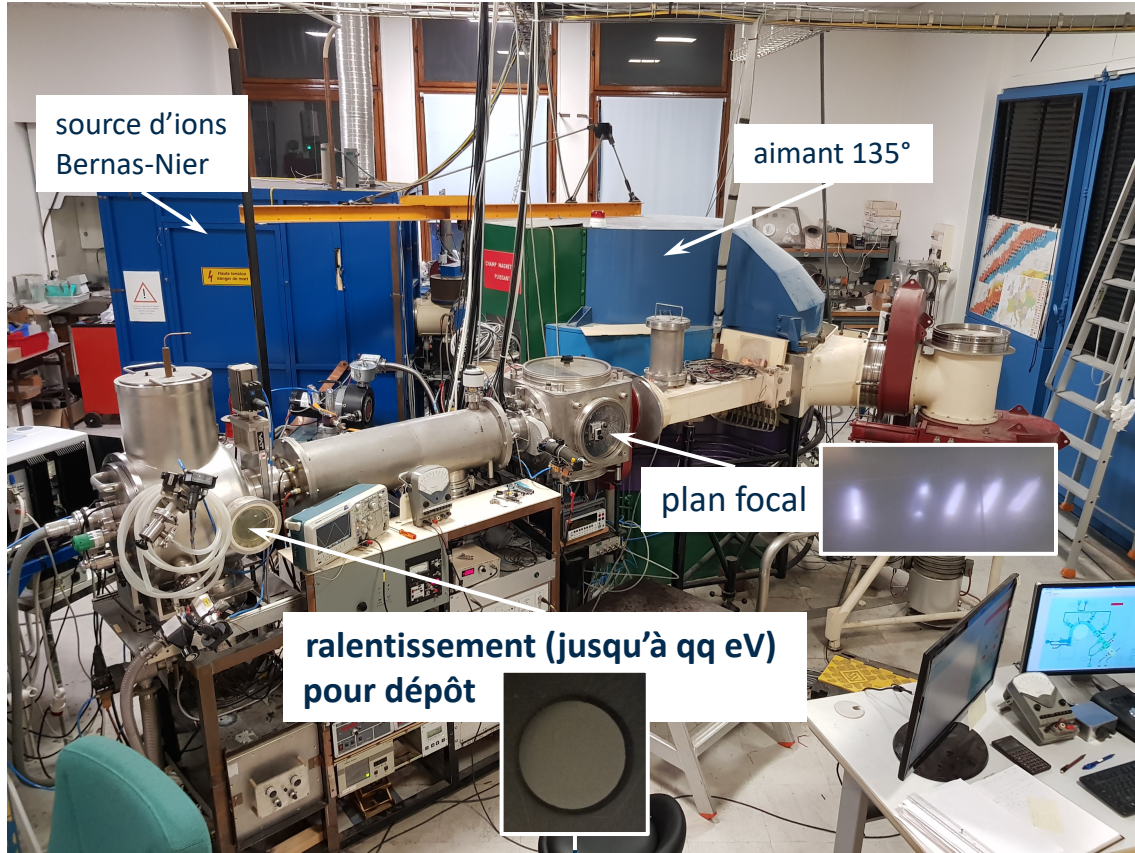


Production des radionucléides: les méthodes (II)





Production des radionucléides: les méthodes (II)



caractérisation des cibles:

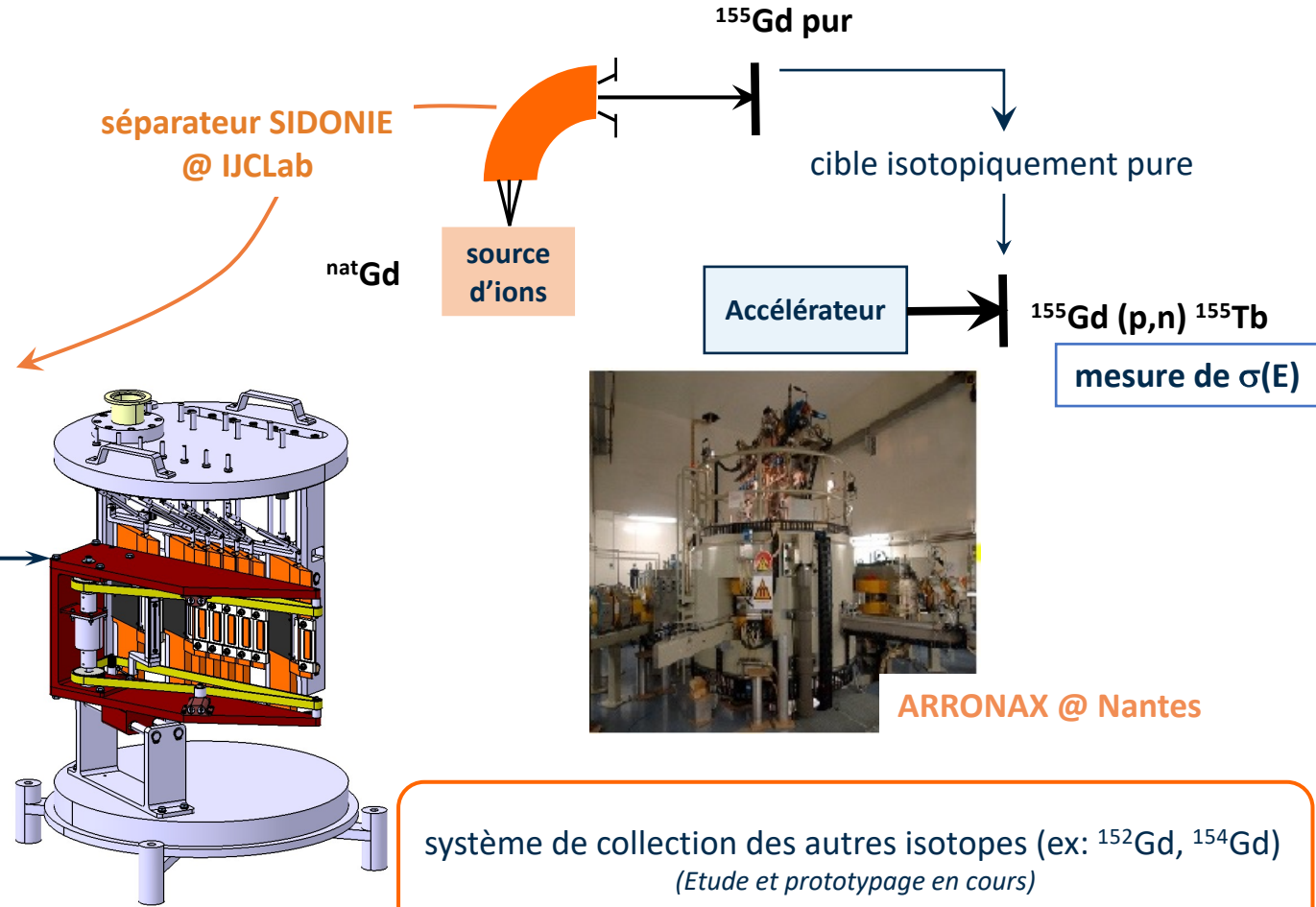
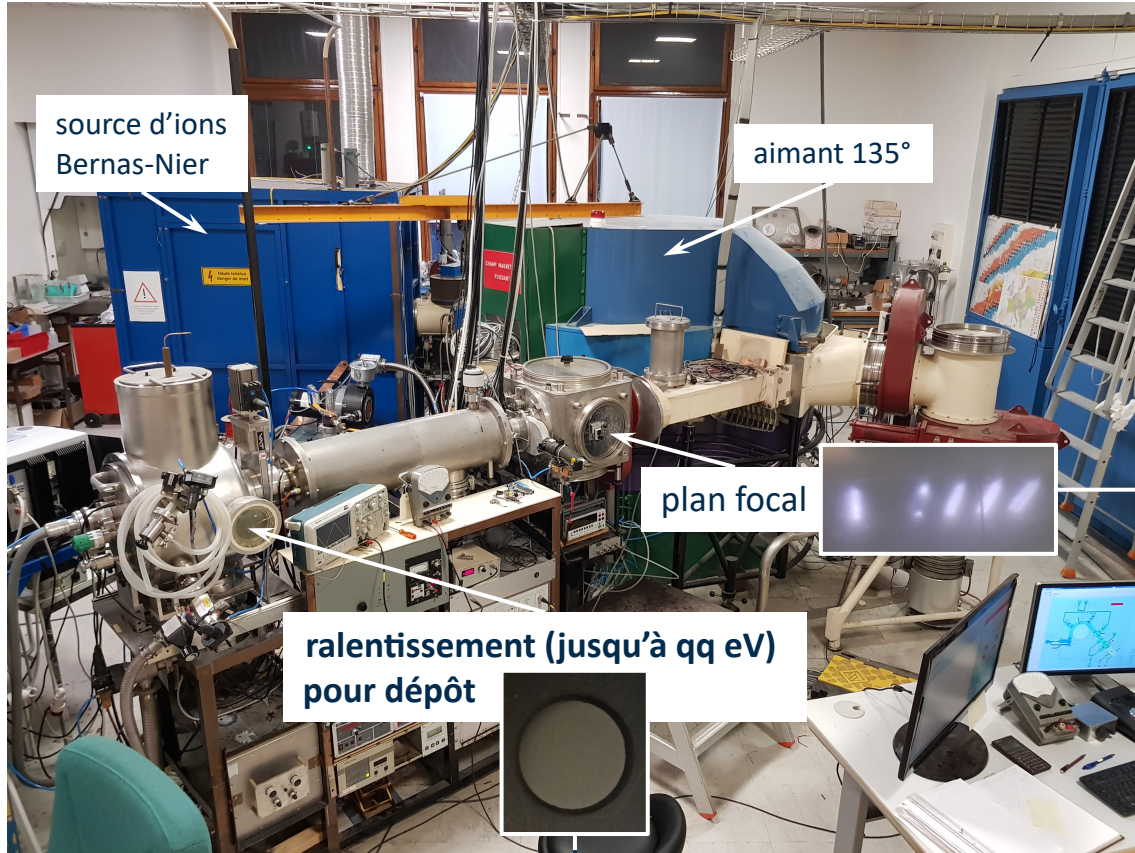
- pureté chimique, homogénéité: RBS, MEB
- pureté isotopique : PAA sur Alto@Orsay (exp. test en cours d'analyse), ICPMS, SIMS, ...

premières mesures (réacteur LVR-15, NPI-Rěz)
 $(9.6 \pm 4.1) \cdot 10^{-6} < ^{157}\text{Gd} / ^{158}\text{Gd} < (4.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$

U. Köster et al.; Nucl. Inst. Meth. B 2020, 463, 111–114



Production des radionucléides: les méthodes (II)



caractérisation des cibles:

- pureté chimique, homogénéité: RBS, MEB
- pureté isotopique : PAA sur Alto@Orsay (exp. test en cours d'analyse), ICPMS, SIMS, ...

premières mesures (réacteur LVR-15, NPI-Rěz)
 $(9.6 \pm 4.1) \cdot 10^{-6} < ^{157}\text{Gd} / ^{158}\text{Gd} < (4.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-4}$

U. Köster et al.; Nucl. Inst. Meth. B 2020, 463, 111–114



Radionuclide

Vectorisation



Organe à traiter

Chimie de chélation du ^{155}Tb

Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb^{3+} (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)



Radionuclide



Vectorisation



Organe à traiter



Chimie de chélation du ^{155}Tb

		Dérivés du DOTA (chélateur macrocyclique)	Dérivés du DPTA (chélateur acyclique)
Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)	⊖ Complexation DOTA-Ln à chaud (> 80°C) → dénaturation possible des protéines vecteurs biologiques	⊕ Ln-CHX-A''-DPTA : ➤ complexation possible à basse T ➤ convient pour marquer des protéines
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes	⊕ Cinétique de dissociation très lente (bonne stabilité)	⊖ stabilité DPTA-Ln parfois insuffisante pour études cliniques
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb³⁺ (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)		

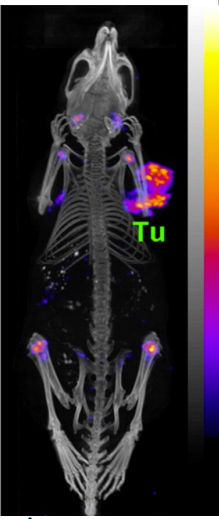
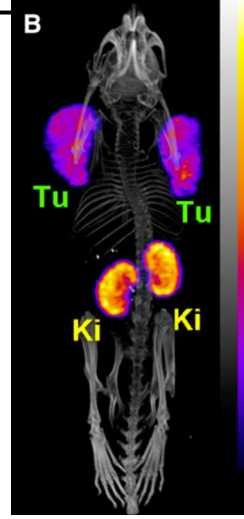


Vectorisation



Chimie de chélation du ^{155}Tb

		Dérivés du DOTA (chélateur macrocyclique)	Dérivés du DPTA (chélateur acyclique)
Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)	⊖ Complexation DOTA-Ln à chaud (> 80°C) → dénaturation possible des protéines vecteurs biologiques	⊕ Ln-CHX-A''-DPTA : ➤ complexation possible à basse T ➤ convient pour marquer des protéines
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes	⊕ Cinétique de dissociation très lente (bonne stabilité)	⊖ stabilité DPTA-Ln parfois insuffisante pour études cliniques
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb^{3+} (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)	marquage : ^{155}Tb -DOTATATE (peptide) post-mortem SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur $T_{1/2}$ biologique % $T_{1/2}$ radioactive radioactivité dans les reins dès 4h après injection. (^{155}Tb -DOTATATE excrété par les reins)	marquage : ^{155}Tb -chCE7 (anticorps) in-vivo SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur ⊖ radioactivité dans les articulations (libération partielle du ^{155}Tb ?)



C.Müller et al. Nuclear Medicine and Biology 41 (2014) e58–e65

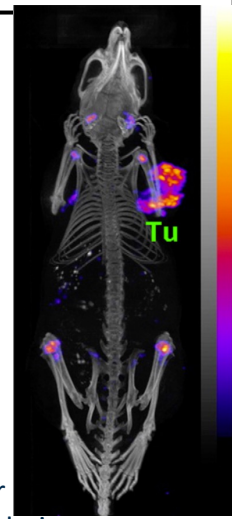
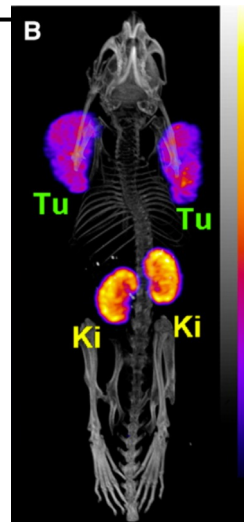


Vectorisation



Chimie de chélation du ¹⁵⁵Tb

		Dérivés du DOTA (chélateur macrocyclique)	Dérivés du DPTA (chélateur acyclique)
Efficacité du radio-marquage	favoriser la cinétique de complexation (rendement élevé)	⊖ Complexation DOTA-Ln à chaud (> 80°C) → dénaturation possible des protéines vecteurs biologiques	⊕ Ln-CHX-A''-DPTA : ➤ complexation possible à basse T ➤ convient pour marquer des protéines
Stabilité in vivo	complexe métal-chélateur insensible à l'hydrolyse et à la transchélation dans des conditions physiologiques. avoir une plus grande affinité pour le métal cible que pour les protéines concurrentes	⊕ Cinétique de dissociation très lente (bonne stabilité)	⊖ stabilité DPTA-Ln parfois insuffisante pour études cliniques
Sélectivité du chélateur	grande sélectivité envers le Tb³⁺ (ne pas complexer avec un autre métal coexistant dans les conditions physiologiques)	marquage : ¹⁵⁵ Tb-DOTATATE (peptide) post-mortem SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur T _{1/2} biologique % T _{1/2} radioactive radioactivité dans les reins dès 4h après injection. (¹⁵⁵ Tb-DOTATATE excrété par les reins)	marquage : ¹⁵⁵ Tb-chCE7 (anticorps) in-vivo SPECT/CT ⊕ bon marquage de la tumeur ⊖ radioactivité dans les articulations (libération partielle du ¹⁵⁵ Tb ?)



- développement d'un chélateur fonctionnalisé « prêt pour le radio-marquage » dans des **conditions douces** en complément aux chélateurs couramment utilisés
- optimisation pour explorer **l'élargissement du périmètre des anticorps bio-conjugables au Tb**

C.Müller et al.
Nuclear Medicine and Biology 41 (2014) e58–e65



Pour conclure ...

Optimisation de la production du ^{155}Tb
 → proposer un mode de production
 « alternatif » et complémentaire

Développement d'un chélateur bi-fonctionnel
 → spécifique au Tb
 → compatible avec un vecteur biologique
 (mabs)



Charles-Olivier Bacri, Marie-Alix Duval (pôle Physique-Santé)
 Vladimir Sladkov (pôle Énergie-Environnement)
 Veronika Zinovyeva (pôle Énergie-Environnement)
 Hervé Lefort (pôle Physique des Accélérateurs)



Arnaud Guertin,
 Ferid Haddad,
 Nathalie Michel,
 Thomas Sounalet



Gilles de France, Christelle Stodel



Stéphane Brandès, Michel Meyer



Jean-Claude Chambron, Laurent Raibaut

et



Ulli Köster