

Ciblage du noyau des cellules cancéreuses par des immunoconjugués marqués à l'indium-111 dans un contexte de radiothérapie interne vectorisée

mercredi 16 mars 2022 11:30 (20 minutes)

Contexte : Les radionucléides émetteurs d'électrons Auger (EEA) sont très attractifs en thérapie ciblée car ils permettent d'irradier spécifiquement les cellules tumorales ciblées tout en épargnant les tissus sains. Cependant, en raison de leur faible parcours (2 à 500 nm pour énergie < 1KeV) dans les tissus biologiques, il est nécessaire de délivrer les EEA à proximité de cibles cellulaires essentielles comme l'ADN nucléaire. Pour ce faire, nous avons étudié l'aptitude des peptides TAT (cpp, cell penetrating peptide) et NLS (peptide comportant une séquence de localisation nucléaire) à conduire le trastuzumab marqué à l'indium-111 dans le noyau des cellules ciblées.

Méthode : Nous avons évalué, par le test de survie clonogénique, la cytotoxicité de [111In]In-trastuzumab-NLS et de [111In]In-trastuzumab-TAT sur les cellules SK-OV-31B9 (HER-2 ++) et A-431cea-luc (HER-2 +) traitées avec des activités croissantes allant de 0 à 4 MBq/mL. Nous avons aussi mesuré la radioactivité cellulaire et nucléaire puis déterminé le nombre cumulé de désintégrations par cellule ou par noyau sur une période de 144h après incubation des cellules avec 0,1 MBq/mL de chaque radioimmunoconjugué (pendant 48h) et extraction des noyaux. Pour finir, la localisation subcellulaire des immunoconjugués a été observée par la technique d'immunofluorescence.

Resultats : Après traitement avec 4 MBq/mL de [111In]In-trastuzumab, [111In]In-trastuzumab-NLS ou [111In]In-trastuzumab-TAT, le pourcentage de survie clonogénique des cellules SK-OV-31B9 a baissé respectivement à $64 \pm 4\%$, $23 \pm 0.6\%$ et $44 \pm 3\%$ pendant que celui des cellules A-431cea-luc a baissé respectivement à $64 \pm 4\%$, $18 \pm 3\%$ et $44 \pm 3\%$. La mesure de la radioactivité a permis de déterminer $1,5 \times 10^3$, $2,9 \times 10^3$ et 2×10^3 désintégrations/noyau et $1,2 \times 10^4$, $2,3 \times 10^4$ et $1,3 \times 10^4$ désintégration/cellule dans les cellules SK-OV-31B9 incubées respectivement avec 0.1 MBq/mL de [111In]In-trastuzumab, [111In]In-trastuzumab-NLS et [111In]In-trastuzumab-TAT. Pour ce qui concerne les cellules A-431cea-luc, nous avons obtenu $1,2 \times 10^2$, $7,8 \times 10^2$ et 4×10^2 désintégrations/noyau et $8,9 \times 10^2$, $4,2 \times 10^3$ et $2,7 \times 10^3$ désintégrations/cellules après incubation avec 0.1 MBq/mL de [111In]In-trastuzumab, [111In]In-trastuzumab-NLS et [111In]In-trastuzumab-TAT respectivement. La technique d'immunofluorescence a permis de détecter quelque foci d'anticorps conjugué au NLS ou au TAT dans le noyau mais leur nombre est beaucoup plus faible que dans le cytoplasme et à la membrane plasmique.

Conclusion : Les résultats indiquent que le peptide NLS augmente l'accumulation cellulaire et nucléaire, par conséquent la cytotoxicité de [111In]In-trastuzumab. En revanche, l'accumulation nucléaire des immunoconjugués marqués à l'indium-111 est globalement faible par rapport à l'accumulation dans la fraction extranucléaire. Cette faible accumulation nucléaire serait due à l'emprisonnement des radioimmunoconjugués dans l'endosome après fixation aux récepteurs et internalisation, ce qui suggère la nécessité de développer de nouveaux immunoconjugués (molécules vectrices) pour délivrer l'indium-111 dans le noyau cellulaire. Dans les prochaines expérimentations, nous allons étudier les techniques permettant de favoriser l'échappement endosomal des radioimmunoconjugués.

strong text

Authors: M. PICHARD, Alexandre (IRCM); BIO IDRISOU, Malick (IRCM); TEE, Bryan (Department of nuclear physics, Australian National University); M. POUGET, Jean-Pierre (IRCM); Mme POTY, Sophie (IRCM); M. KIBEDI, Tibor (Department of nuclear physics, Australian National University)

Orateur: BIO IDRISOU, Malick (IRCM)

Classification de Session: Radiobiologie

Classification de thématique: Radiobiologie