



Optimisation d'une approche préciblée pour réduire la néphrotoxicité de la radiothérapie vectorisée à base d'anticorps à domaine unique

Sophie Poty^{1*}, Laura Ordas¹, Yana Dekempeneer², Ali Asghar Parach¹, Laurent Navarro², Francis Santens², Manuel Bardiès¹, Matthias D'Huyvetter², Tony Lahoutte², Jean-Pierre Pouget¹

¹ *Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), Inserm U1194, Université de Montpellier, Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Montpellier F-34298, France*

² *Precirix NV/SA, Belgium.*

*sophie.poty@inserm.fr

Résumé

Les anticorps à domaine unique (sdAb) présentent une pharmacocinétique rapide mais souffrent d'une accumulation forte et persistante dans les reins, ce qui limite leur potentiel en radiothérapie vectorisée (RIV). L'approche de "préciblage" a été appliquée avec succès aux radiopharmaceutiques à base d'anticorps et a permis de réduire les toxicités « off-target »/tissus sains dans le contexte de la RIV. Nous visons à optimiser cette approche à un sdAb ciblant la protéine d'activation des fibroblastes (FAP) avec l'hypothèse que le préciblage entraînera une diminution de l'absorption rénale des sdAbs.

Méthodes : Une approche de préciblage basée sur la chimie-click a été choisie. Cette approche a été validée chez des souris saines, puis évaluée dans des xénogreffes sous-cutanées U87MG (FAP+) par biodistribution conventionnelle. Les paramètres de préciblage comprenant la masse injectée de TCO-FAP-sdAb (10-200 µg), le temps de latence (30 minutes à 24 heures) entre les injections de TCO-FAP-sdAb et de [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-PEG₇-Tz, le nombre de TCO par sdAb (1-3 TCO/sdAb), ont été optimisés afin d'obtenir les rapports tumeur/rein les plus élevés.

Résultats : L'approche de préciblage avec un temps de latence de 30 minutes, 2, 8 et 24 heures entraîne une réduction significative de l'absorption rénale (29.4±3.85 ; 7.07±2.52 ; 6.07±0.46 ; 5.09±2.05 %IA/g, respectivement) par rapport au sdAb directement marqué [¹⁷⁷Lu]Lu-anti-FAP-sdAb (82.8±15.7 %IA/g), 30 minutes après l'injection du radioligand. Les paramètres optimaux ont été déterminés (200 µg de TCO-FAP-sdAb, temps de latence de 8 heures, 2-3 TCO/sdAb) et ont entraîné une amélioration significative du rapport tumeur/rein jusqu'à 2.05 ± 0.38 par rapport à [¹⁷⁷Lu]Lu-anti-FAP-sdAb (0.40±0.05). La dosimétrie effectuée met en évidence la réduction par 7-fois de la dose moyenne absorbée par les reins (17.2 contre 133.9 cGy/MBq) en utilisant l'approche de préciblage.

Le préciblage réduit l'absorption rénale des sdAbs radiomarqués et permet leur application en RIV.

Mots clés : Préciblage, Radiothérapie interne vectorisée, protéine d'activation des fibroblastes