

# Radiomarquage du NODAGA-RGD par le Gallium-68 : Premiers résultats avec l'automate Trasis mAIO®

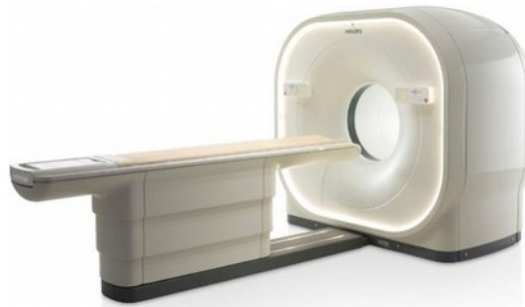


Charlotte Collet,

Simon Remy, Gilles Karcher, Nicolas Véran

NancyclotEP, Plateforme d'imagerie moléculaire  
Université de Lorraine  
CHRU de Nancy-Brabois

# Contexte



Imagerie diagnostique par TEP dans le service de médecine nucléaire

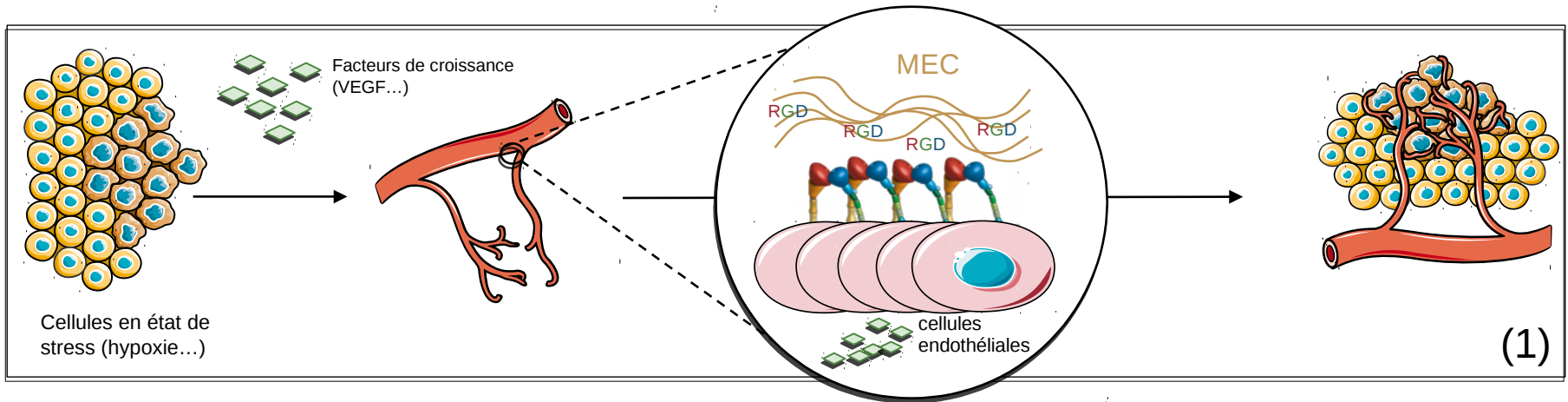
- Utiliser le **gallium-68** comme émetteur de positons (TEP)
  - Produire localement un **nouveau traceur** des **intégrines** pour l'imagerie de l'angiogenèse

**CANCEROLOGIE + CARDIOVASCULAIRE**

- Débuter l'évaluation pré-clinique



# L'expression des intégrines



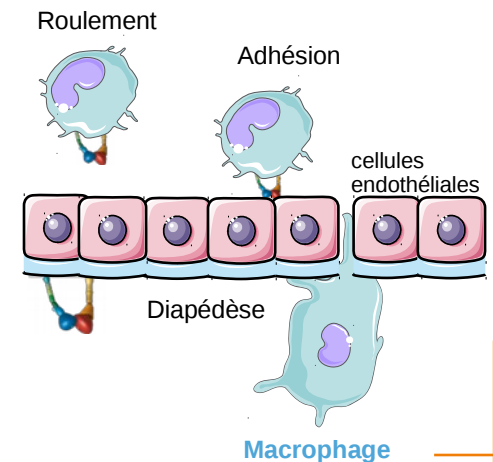
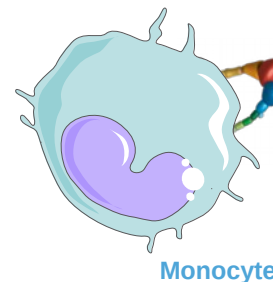
## ➤ Expression des intégrines :

### ➤ Angiogenèse (1) :

- à la surface des cellules endothéliales
- tumeurs, IDM

### ➤ Inflammation (2)

- à la surface des monocytes et des macrophages
- athérosclérose (différenciation des macrophages en cellules spumeuses), IDM



# Ciblage des Intégrines par le RGD

## Intégrines:

Glycoprotéine de surface  
18 $\alpha$  8 $\beta$   $\square$  24 Intégrines

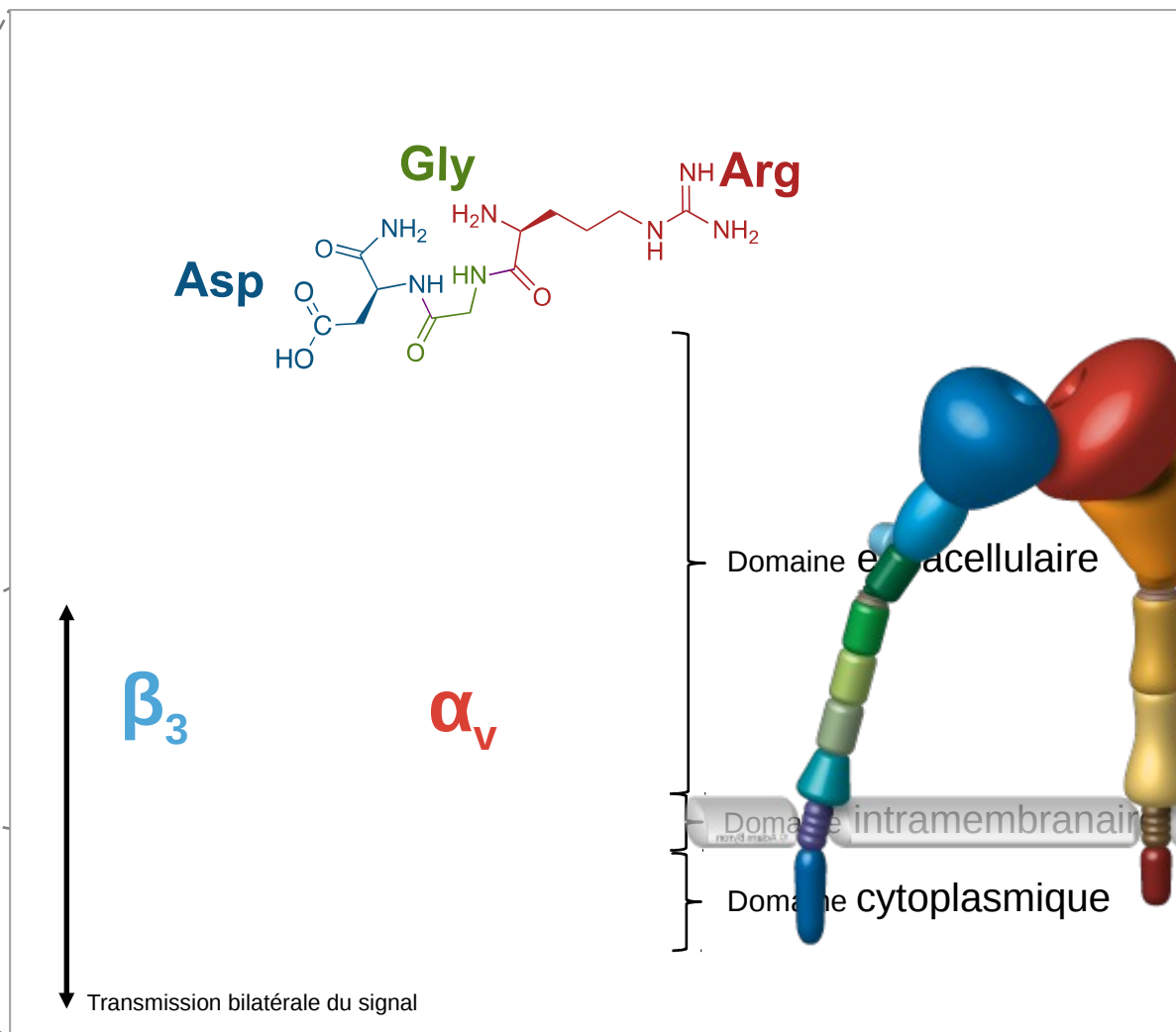
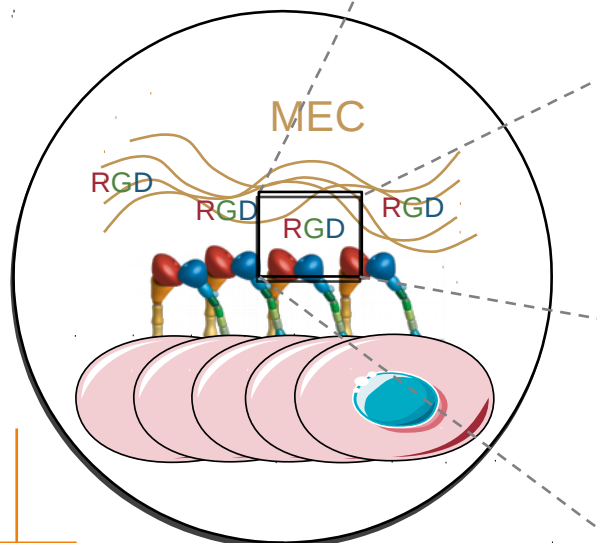
## RGD :

Motif peptidique de la MEC (fibronectine collagène...)

Arginine : Arg : **R**

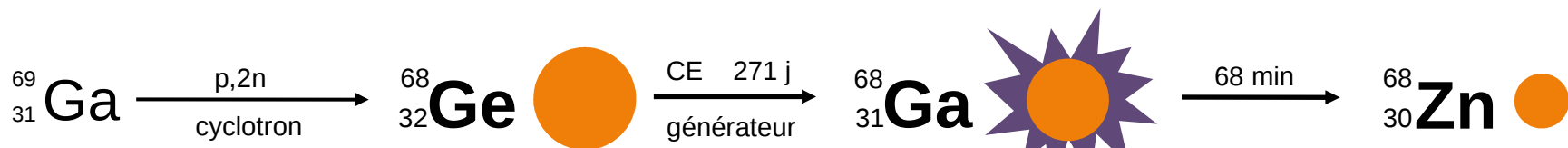
Glycine : Gly : **G**

Acide aspartique : Asp : **D**





# Imagerie des intégrines par TEP



➤ TEP : Image fonctionnelle : détection précoce des altérations biochimiques ou biologiques

➤  ${}^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD

➤  ${}^{68}\text{Ga}$

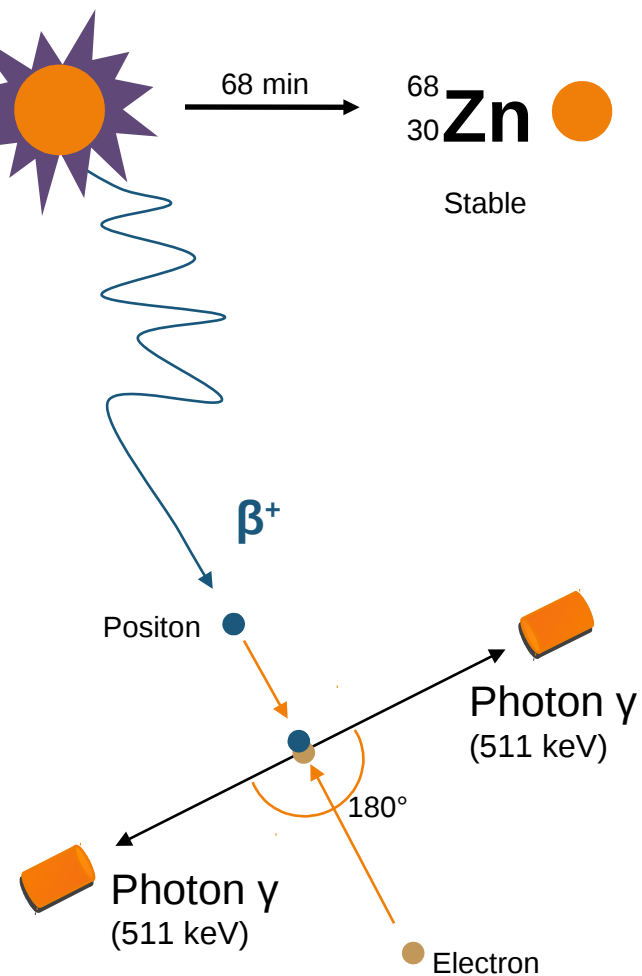
➤  $t_{1/2}$  : 68 min : diminution de l'exposition des patients ( ${}^{18}\text{F}$   $t_{1/2}$  : 110 min)

➤ Produit par un générateur (pas de cyclotron)

➤ Chimie de coordination



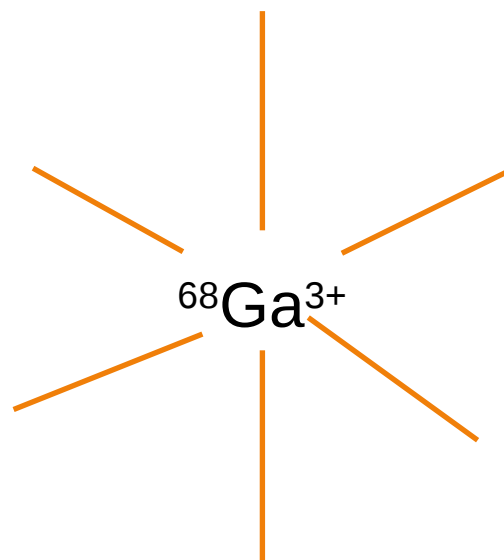
➤ RGD : vecteur ciblant les intégrines



# La Chimie du Gallium



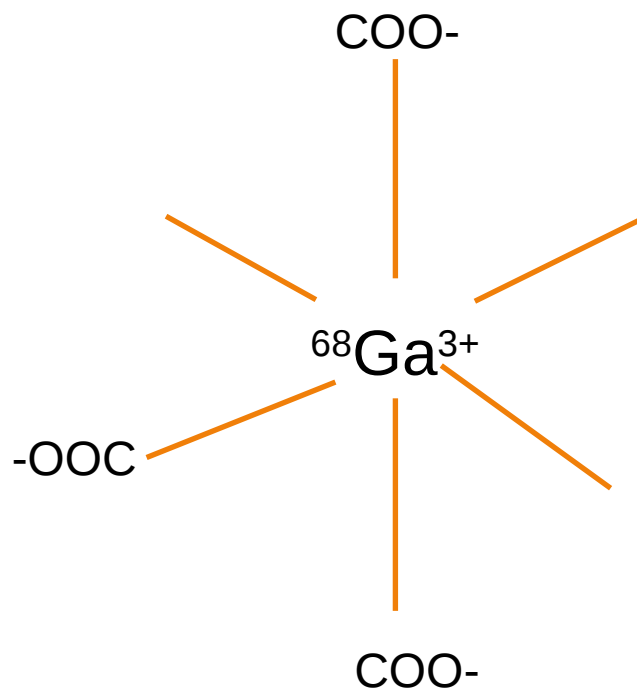
# La Chimie du Gallium



**Hexacoordiné**



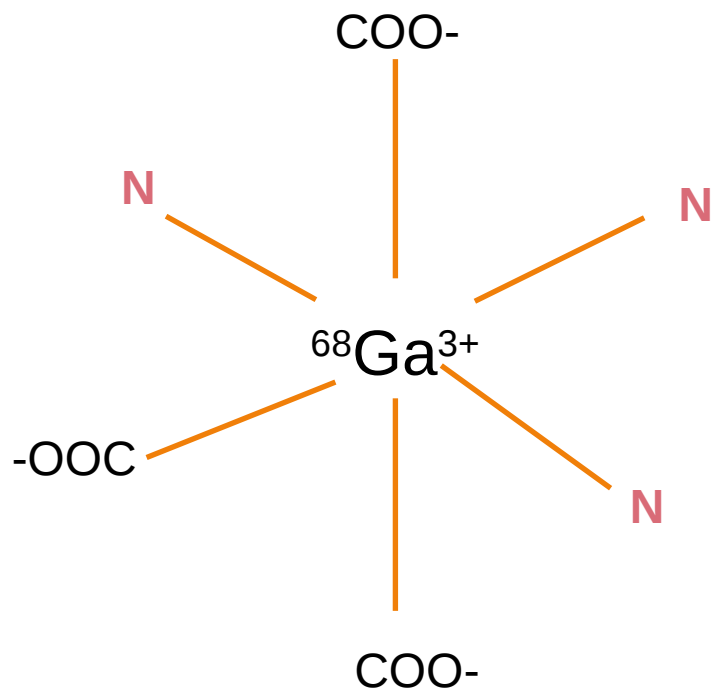
# La Chimie du Gallium



**Hexacoordiné**      **Complexe neutre**



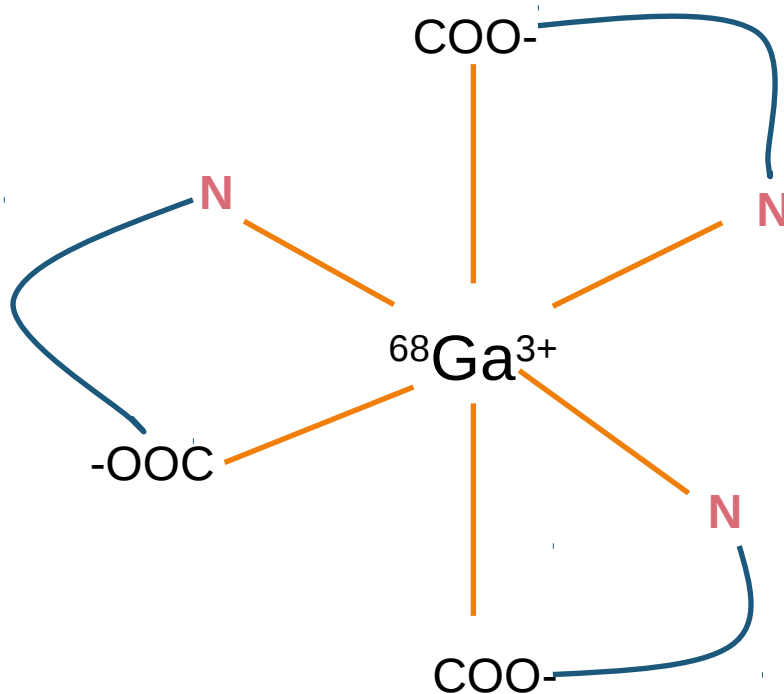
# La Chimie du Gallium



**Hexacoordiné**      **Complexe neutre**



# La Chimie du Gallium



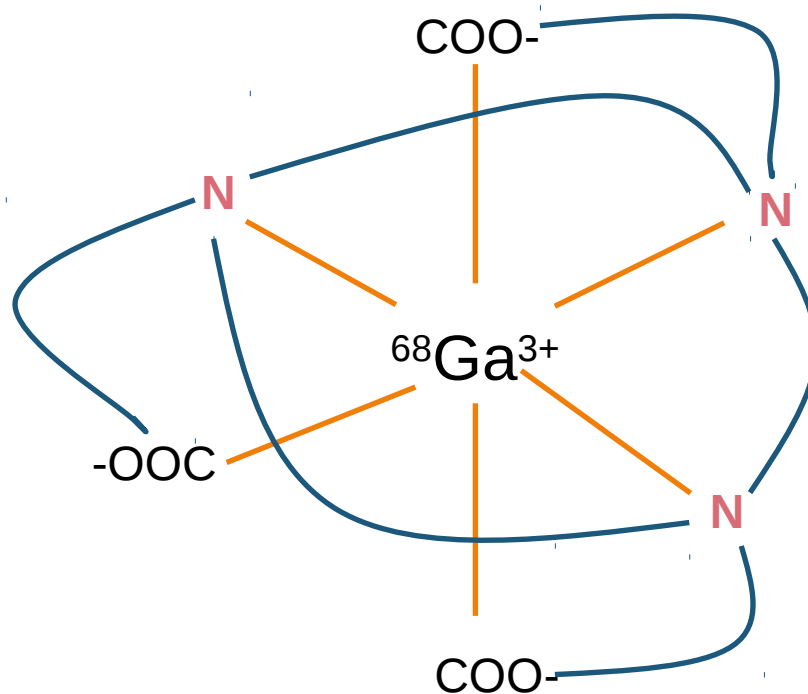
Hexacoordiné

Complexe neutre

Structure 3D



# La Chimie du Gallium



Hexacoordiné

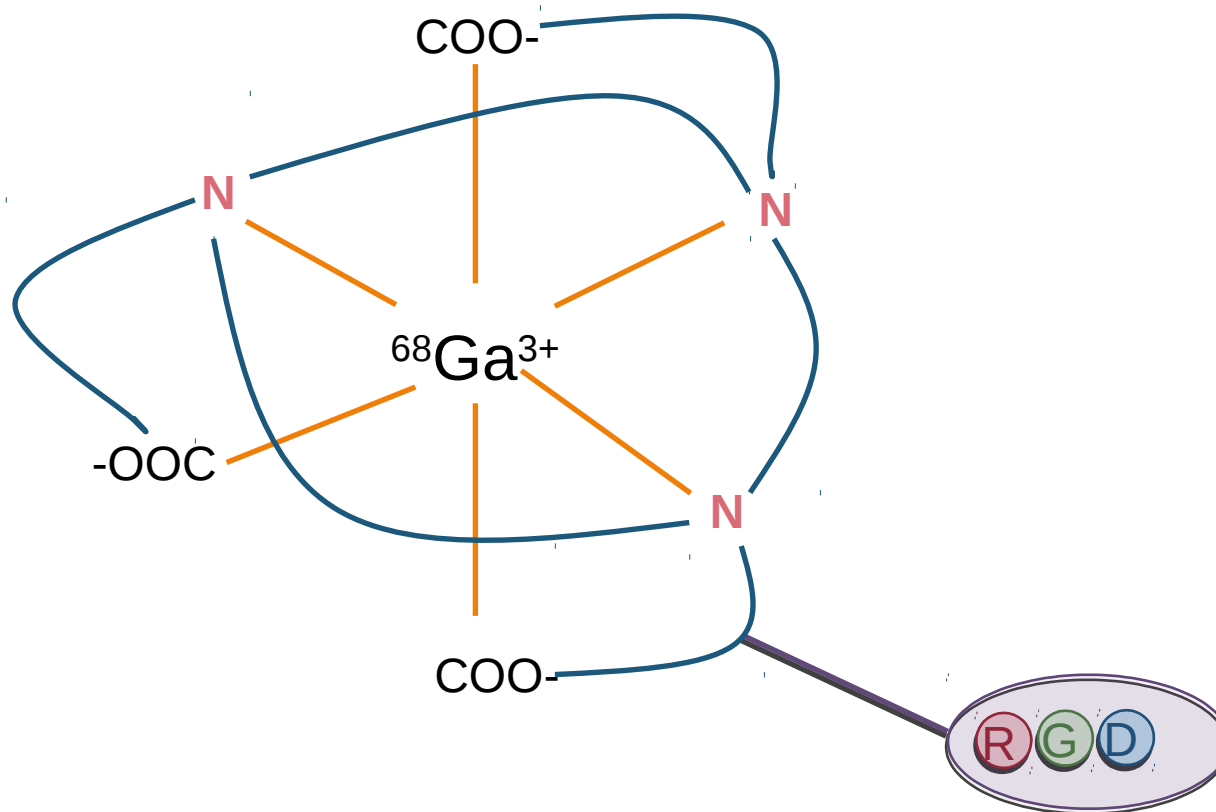
Complexe neutre

Structure 3D





# La Chimie du Gallium



Hexacoordiné

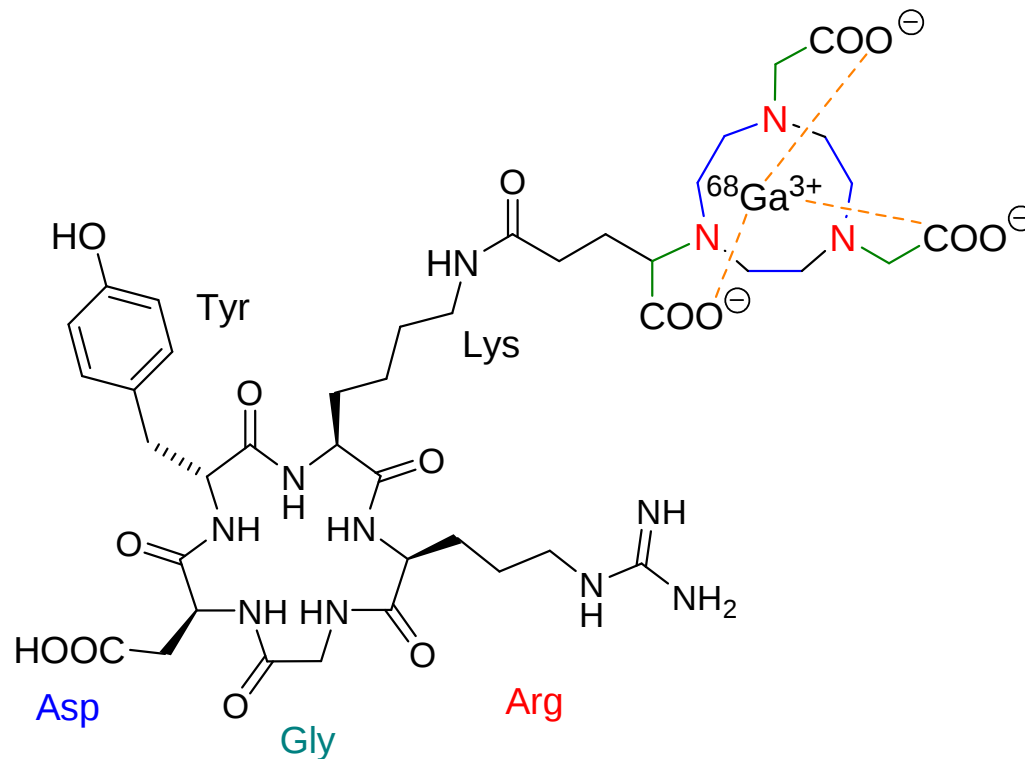
Complexe neutre

Structure 3D

Ligand d'adressage

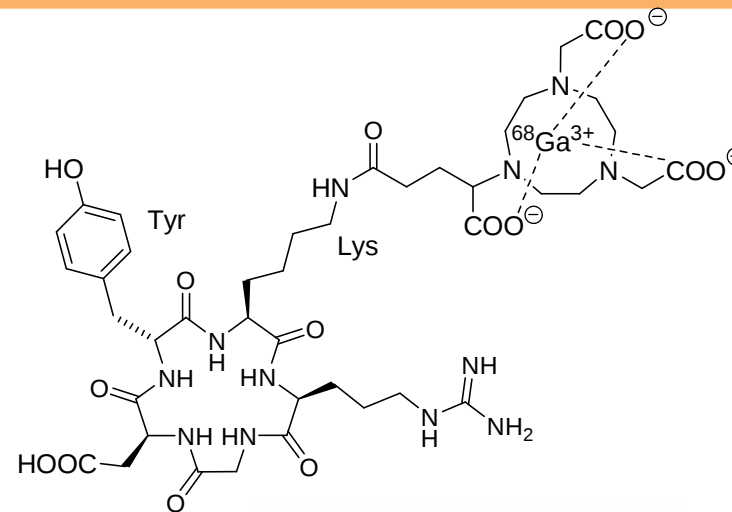


# NODAGA-RGDyK



# Matériel

- Précurseur : NODAGA-RGDyK
- Générateur : IGG100® 5 mCi
  - Peu d'impuretés
- Automate : Mini AllInOne®
  - Logiciel : BPF
  - Flexible : recherche et clinique
  - Cassettes à usage unique

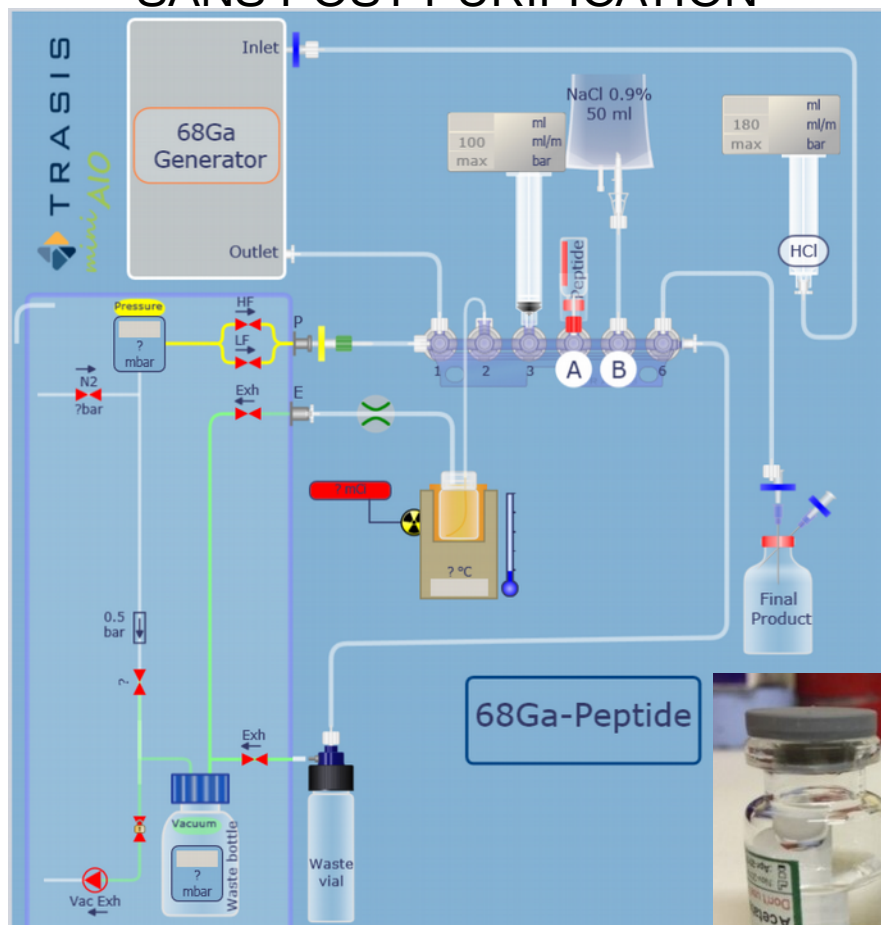


Synthèse sans pré-purification



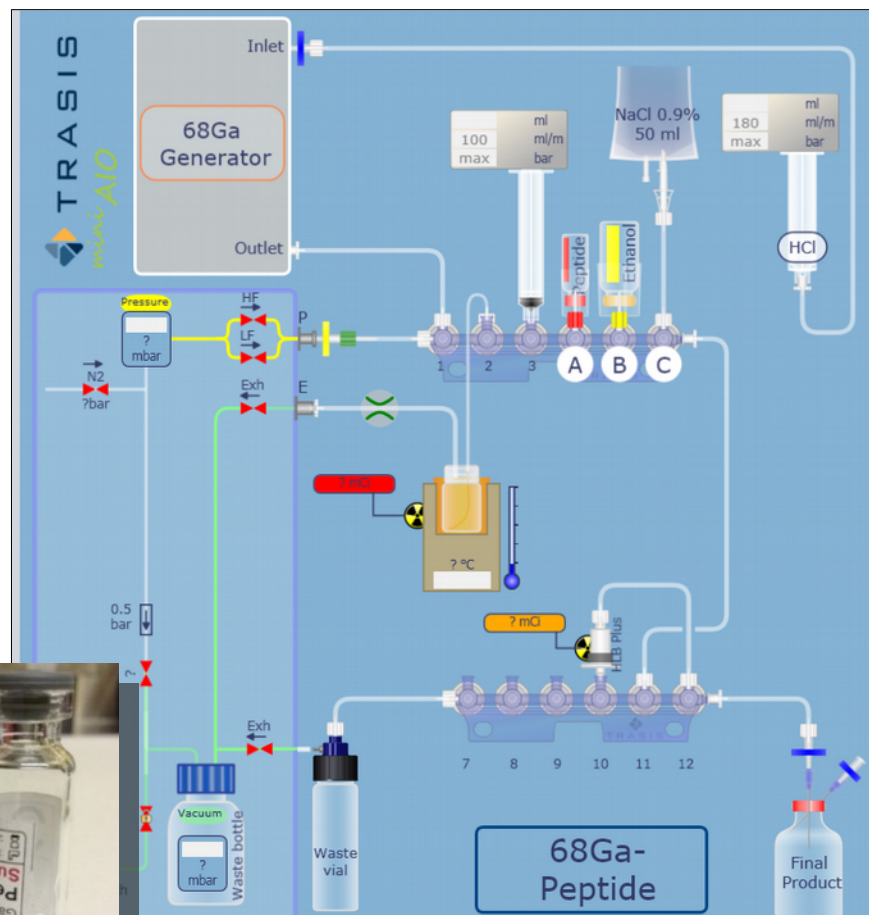
# Méthode - Automatisation

## SANS POST-PURIFICATION



15 min

## AVEC POST-PURIFICATION

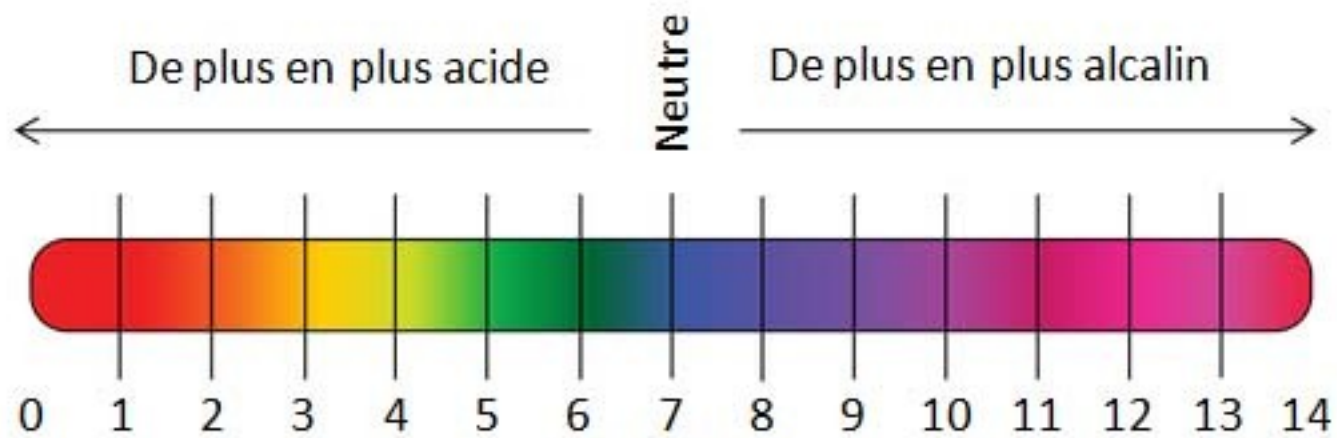
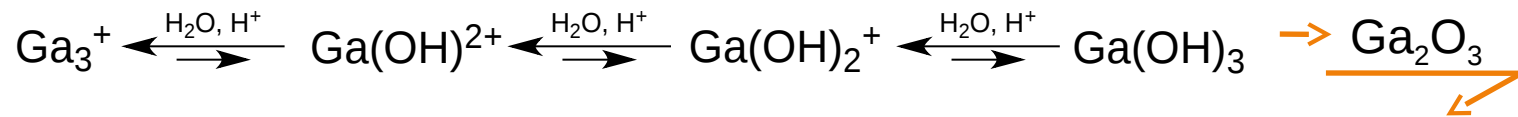


20 min



# La Radiochimie du Gallium-68

➤ Le Gallium en fonction du pH



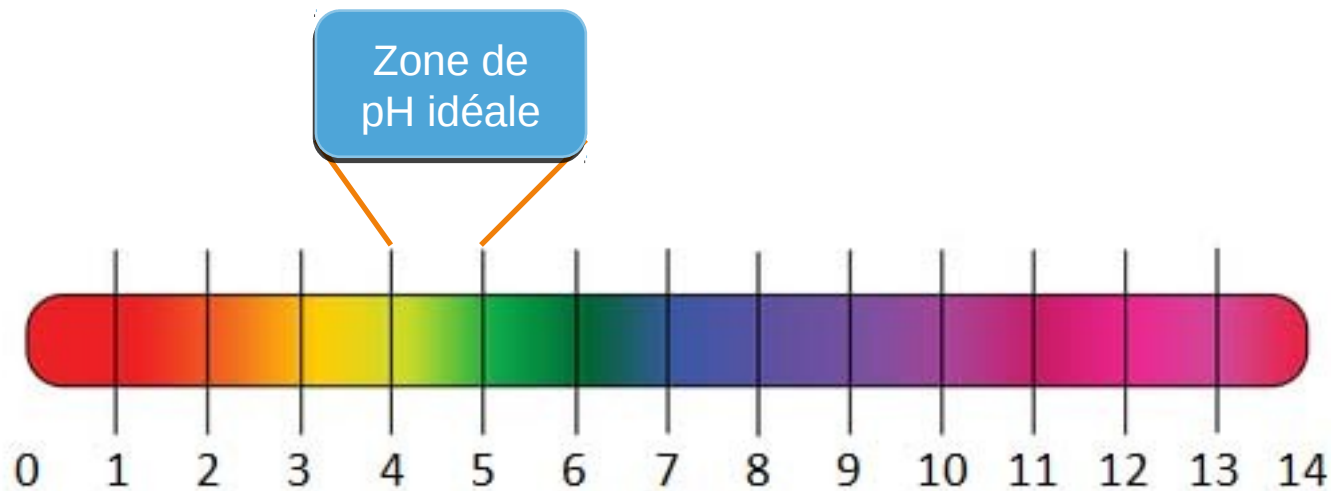
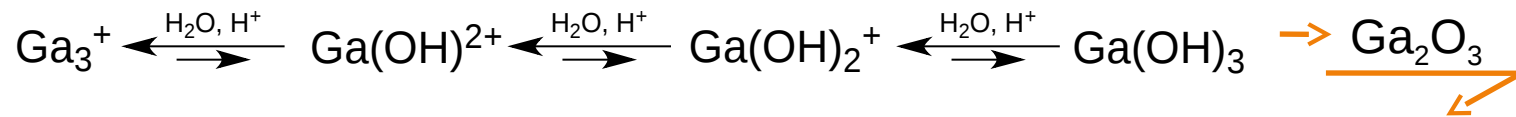
**pH acide**  
Entité peptidique instable

**pH basique**  
Précipité insoluble



# La Radiochimie du Gallium-68

➤ Le Gallium en fonction du pH



➤ Chimie des traces

➤ Limiter la contamination avec les métaux

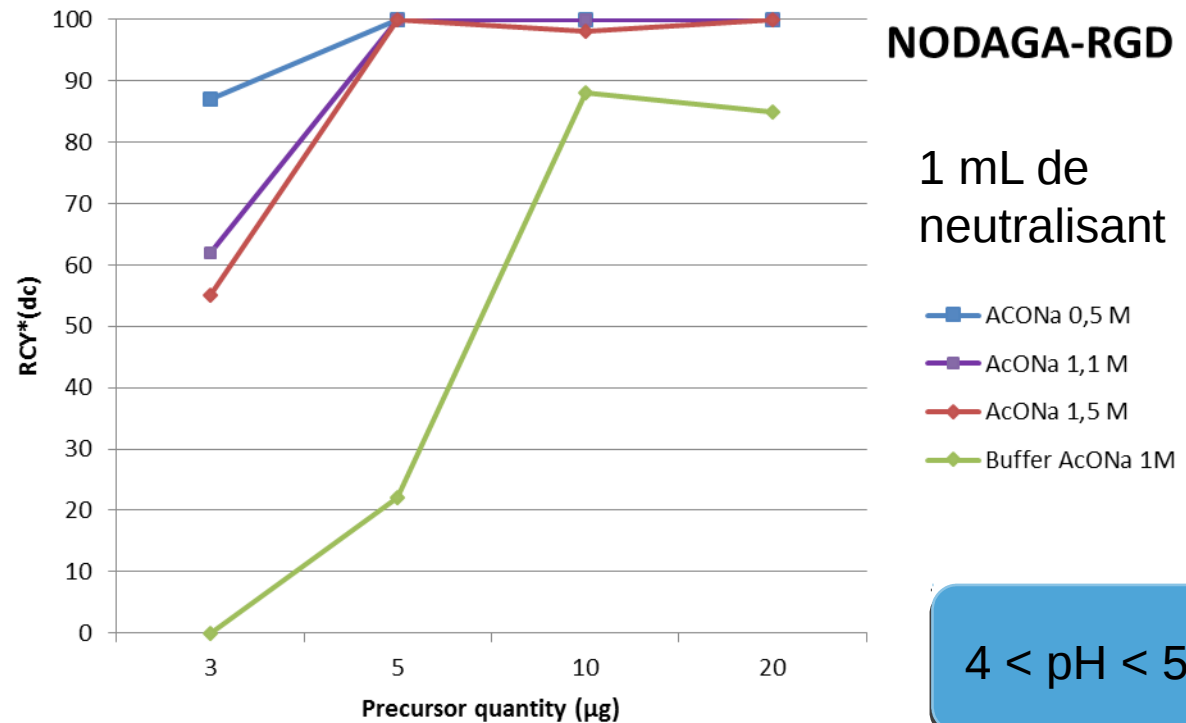


# Résultats - Marquage

## ➤ Optimisation des conditions de marquage



HCl 0.1M  
5mL



4 < pH < 5





# Résultats - Marquage

## ➤ Optimisation des conditions de marquage

Quantité de peptide (µg)	RI	Temps de réaction (min)	RI	Température (°C)	RI
5	91%	5	91%	<b>30</b>	95%
<b>10</b>	>95%	<b>10</b>	>95%	60	> 95%
15	>98%	15	>98%	90	>98%
temps 10 min, température 30°C		10 µg de précurseur, température 30°C		10 µg de précurseur, temps 10 min	

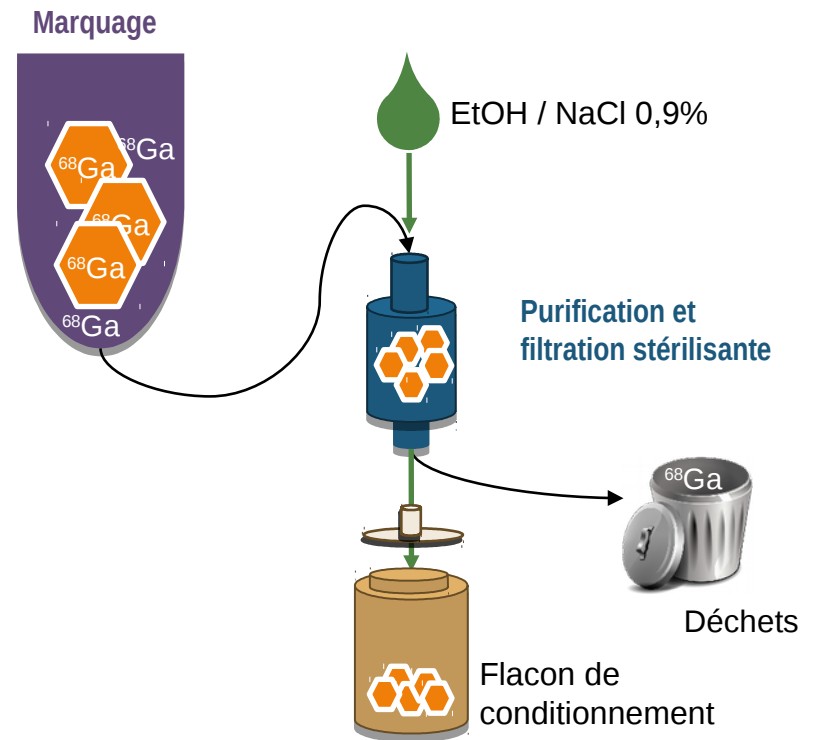
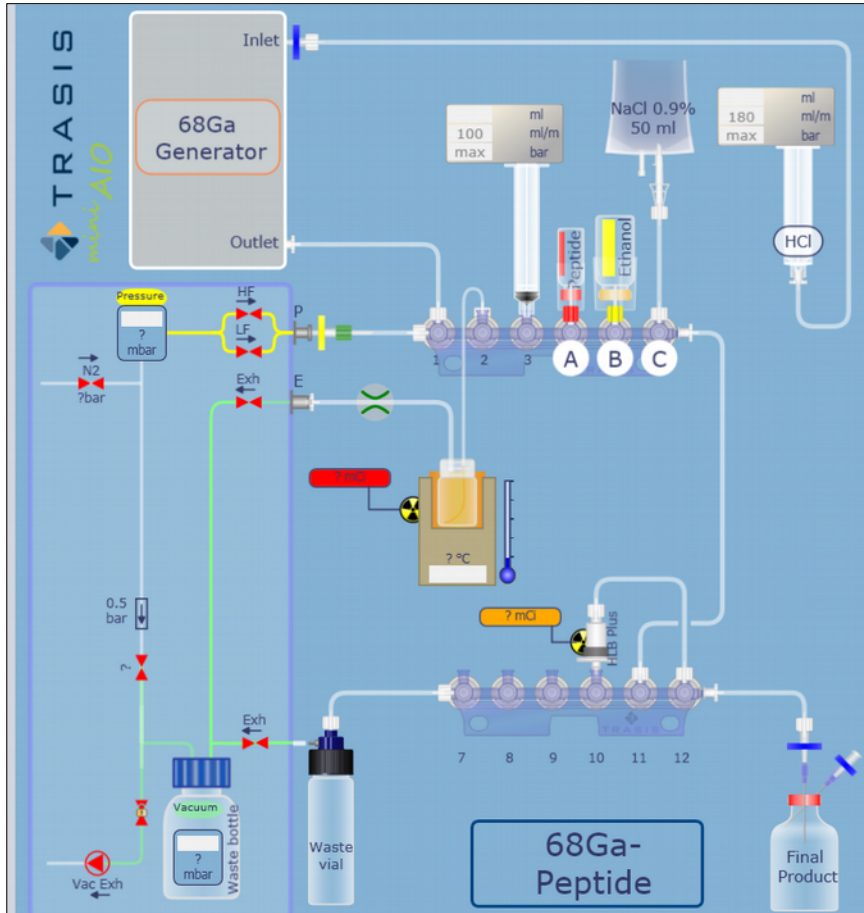
## ➤ Pureté > 95%

Mais activité volumique trop faible (3mCi pour 6 mL)

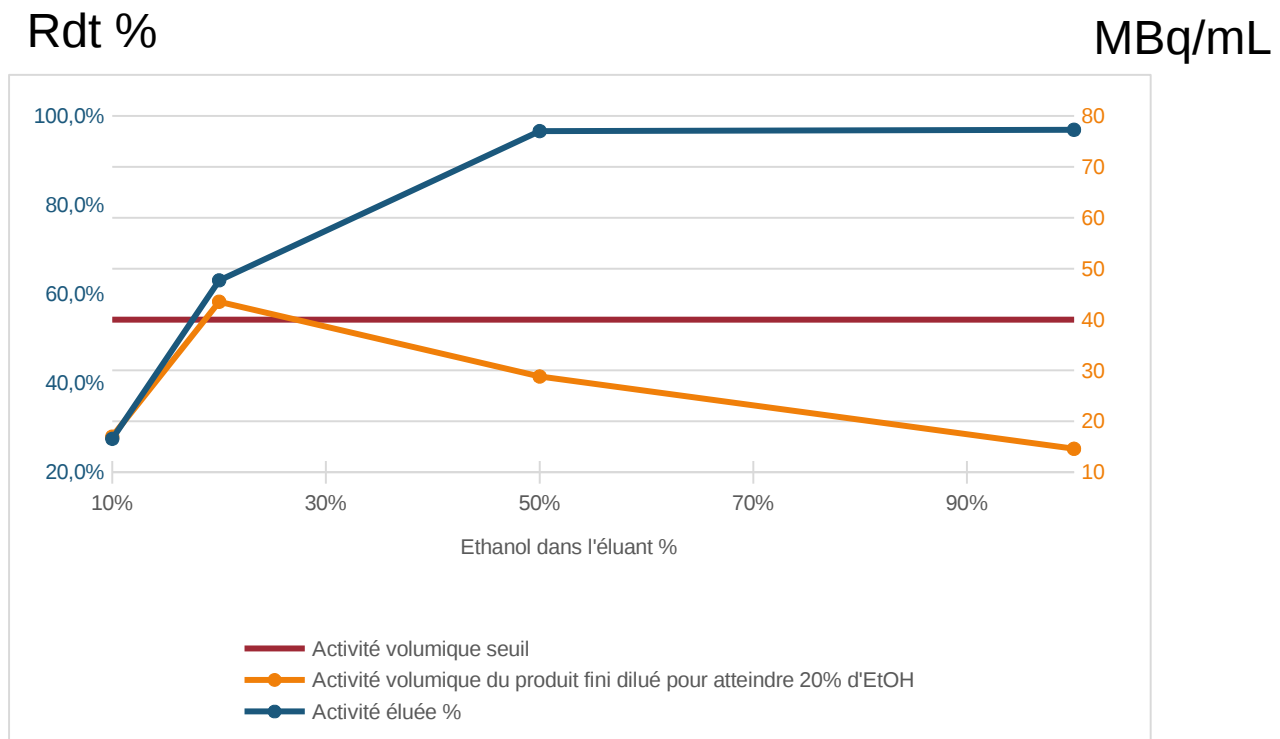


# Produit injectable

## AVEC POST-PURIFICATION



# Produit injectable

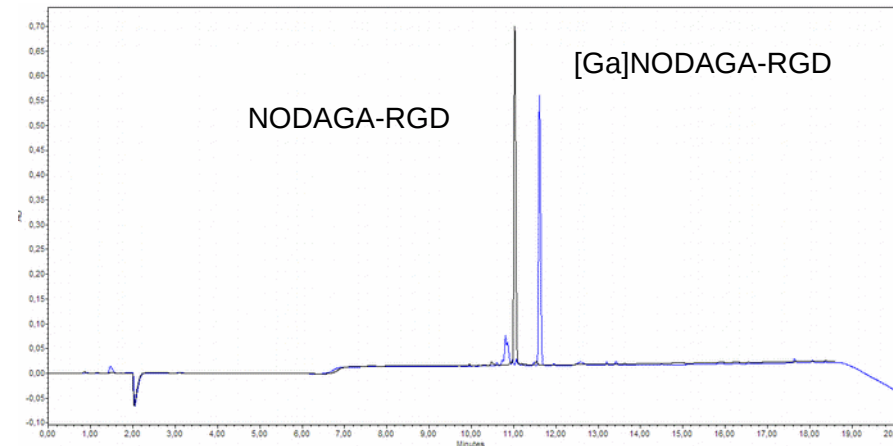


# Résultats – Contrôle qualité

- Développement de méthode CLHP

Temps (min)	A (% v/v)	B (% v/v)
0	100	0
2	100	0
16	40	60

Phases mobiles : A : TFA , eau (0,1:99,9 v/v) ; B : TFA, ACN (0,1:99,9 v/v) ; volume d'injection : 20  $\mu$ L ; débit : 0,5 mL/min; détecteur radio



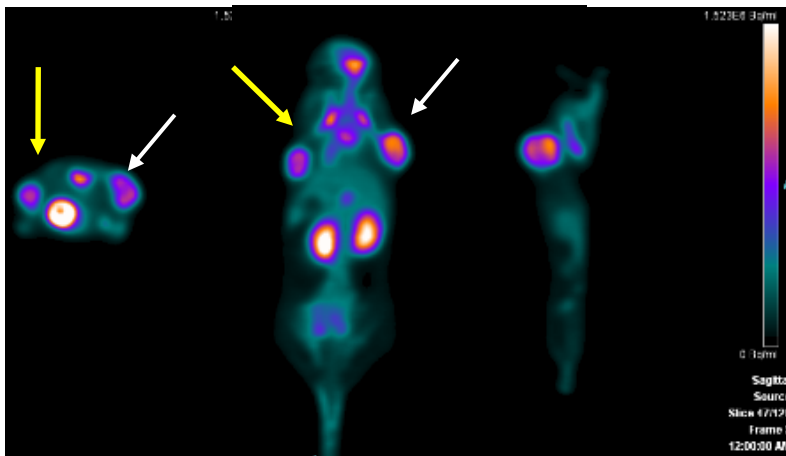
- 3 lots de validation

Méthode	Critère d'acceptabilité	Lot 1		Lot 2		Lot 3	
		Résultats	C	Résultats	C	Résultats	C
pH	4,0-8,0	7	OUI	7	OUI	7	OUI
Apparence	Limpide, incolore	Limpide, incolore	OUI	Limpide, incolore	OUI	Limpide, incolore	OUI
Pureté radiochimique	$\geq 91\%$ de la radioactivité totale due au $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD	$>98\%$	OUI	$>98\%$	OUI	$>98\%$	OUI
Identification radionucléidique	un pic à 511 KeV (+/-5%) et un pic somme possible à 1022 KeV (+/-5%) uniquement	2 pics uniquement : 513KeV et 1027 KeV	OUI	2 pics uniquement : 499 KeV et 999 KeV	OUI	2 pics uniquement : 499 KeV et 998 KeV	OUI
Demi-vie	62 -74 min	68 min	OUI	66 min	OUI	67 min	OUI
Stérilité	Conforme Ph.Eur.	Stérile	OUI	Stérile	OUI	Stérile	OUI
Endotoxines bactériennes	$< 175$ UI/mL	$< 0,05$ UI/mL	OUI	$< 0,05$ UI/mL	OUI	$< 0,1$ UI/mL	OUI

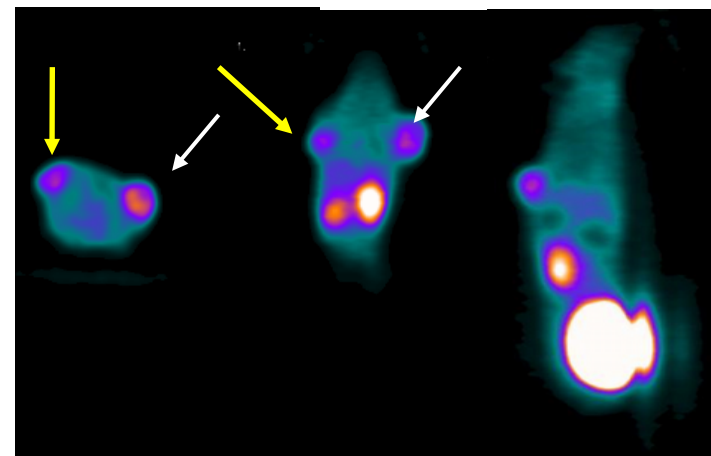
# Résultats - *In Vivo*

- ✓ Modèle de glioblastome : souris, tumeur U87MG en sous-cutané

## $^{18}\text{F}$ -FDG



## $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD



➤ Doses injectées :

➤  $^{18}\text{F}$ -FDG : 15MBq

➤  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD : 5MBq

➤ Temps d'acquisition : 120 minutes

➤ Modèle tumoral

➤ Spécificité

➤ Captation rapide

➤ Élimination rénale rapide



- Validation *in vivo* sur cellules U87MG
  - Tests sur d'autres modèles (tumeurs, IDM, athérosclérose, inflammation)
  
- Fabrication et CQ :
  - Rendement 70% (20 minutes)
  - Pureté >97% vs 95%
  - Méthodologie de travail utilisable pour d'autres peptides

## Conclusion - Perspectives





## Pré-clinique

Fatiha Maskali  
Alexandra Clément  
Julien Pierson  
Sibel Isal

## CRAN

Sophie Pinel  
Dominique Meng  
Aurélie Rehnard

Merci de votre attention

