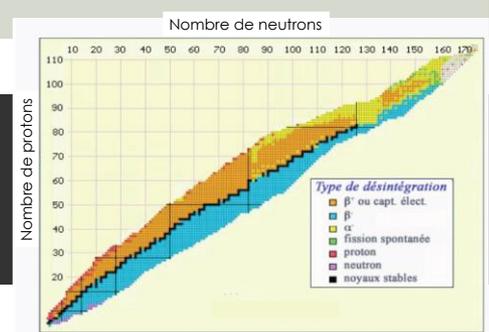


Efficacité de la Radio Immunothérapie alpha à l'astate-211 dans un modèle murin de myélome multiple

- Chérel M
- Gouard S
- Chalopin B
- Guérard F
- Gaschet J
- Guilloux Y
- Maurel C
- Gestin JF
- Faivre Chauvet A
- Davodeau F



Emetteurs alpha



| Nom | Demi vie | α (keV) | β & γ (keV) |
|---------------|---------------|-------------------------|---------------------------------|
| At-211 | 7,21 h | 5867 | $\gamma = 79$ |
| Bi-212 | 60,6 min | 8785 | $\gamma = 727$ |
| Bi-213 | 45,7 min | 8378 | $\gamma = 440$ |
| Ra-223 | 11,4 j | 5348 (α_{avg}) | $\gamma = 269$ |
| Ra-224 | 3,62 j | 5094 (α_{avg}) | $\gamma = 241$ |
| Ac-225 | 10,0 j | 5450 (α_{avg}) | $\gamma = 86$ |
| Th-226 | 30,9 min | 6338 (α 75%) | $\gamma = 111$ (3%) |
| Th-227 | 18,7 j | 5562 (α_{avg}) | $\gamma = 236$ (11.5%) |
| Fm-255 | 20,1 h | 7022 | $\gamma = 16$ |
| Tb-149 | 4,12 h | 4077 | β^+ , $\gamma = 352$ |

Astate-211

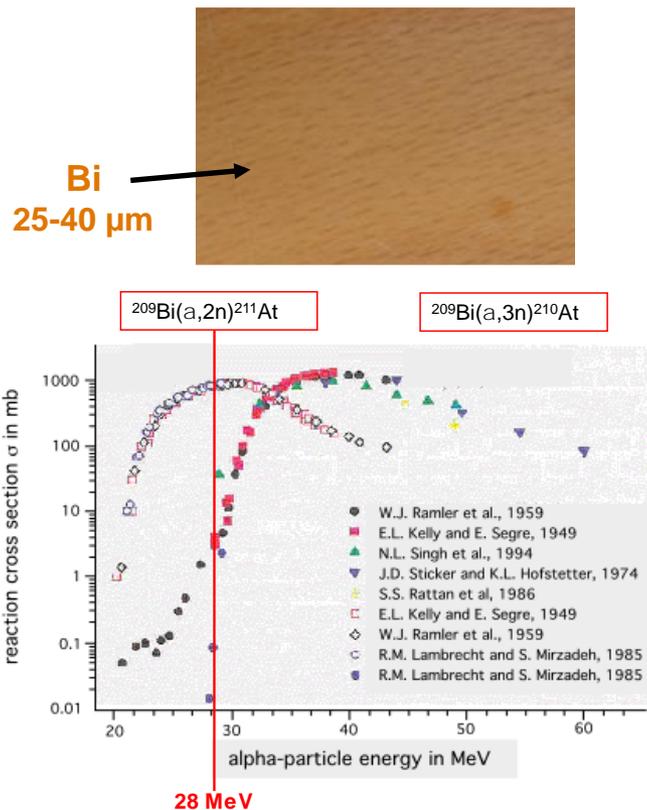
■ Avantages

- Demi-vie pas trop courte
- Un α à chaque décroissance
- Chimie similaire à l'iode avec un caractère métallique
- Cyclotron (prix raisonnable par dose pour le futur)
- Imagerie possible avec l'X du polonium (80 keV)

■ Désavantages

- Contaminant At-210 à éviter
- L'élément fils Po-210 ($T_{1/2}=138$ j) a une affinité pour l'os
- Chimie à développer

Production de l'Astate-211

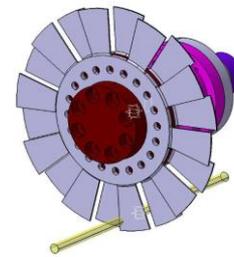


- Cible solide obtenue par évaporation de Bismuth sur support céramique.
- Énergie : [20 MeV – 28,3 MeV]

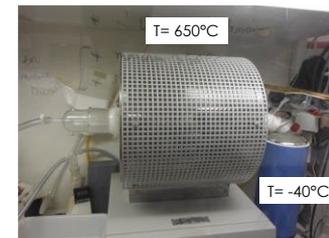
■ $^{210}\text{At}/^{211}\text{At} < 10^{-4}$

Production

- Dégradeur
- Energie du faisceau: **28,3 MeV**
- $^{210}\text{At} / ^{211}\text{At} = \mathbf{0,01\%}$



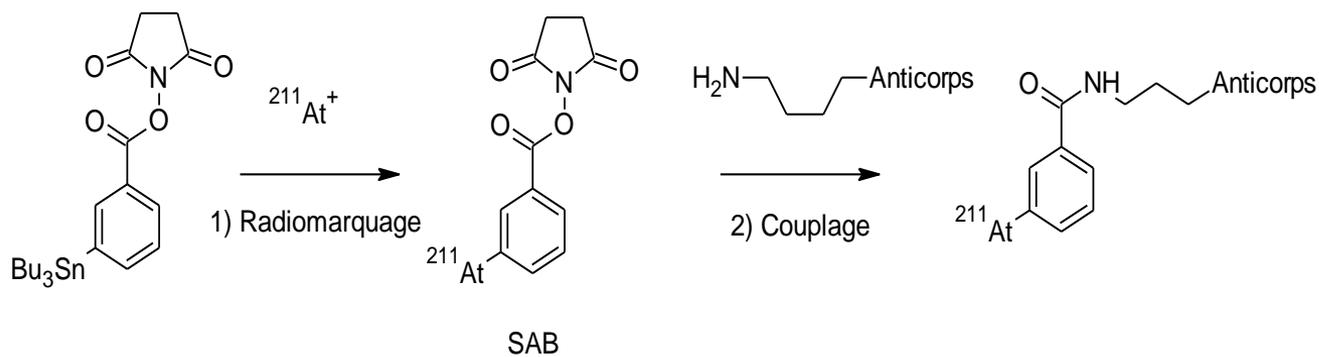
- Extraction par évaporation



Chimie de l'Astate

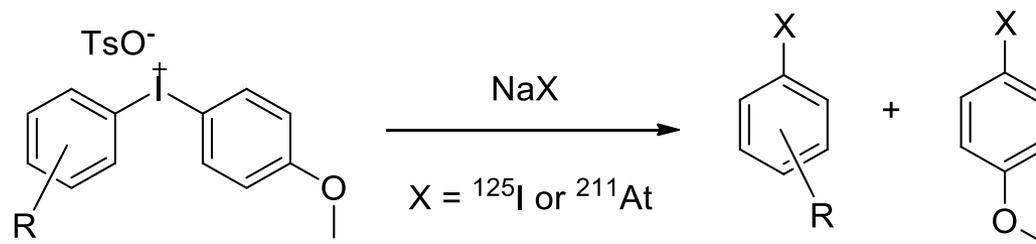
▣ Radiomarquage conventionnelle

- ▣ SAB = Succinimidyl AstateBenzoate.



▣ Radiomarquage innovant

- ▣ Sels d'iodoniums



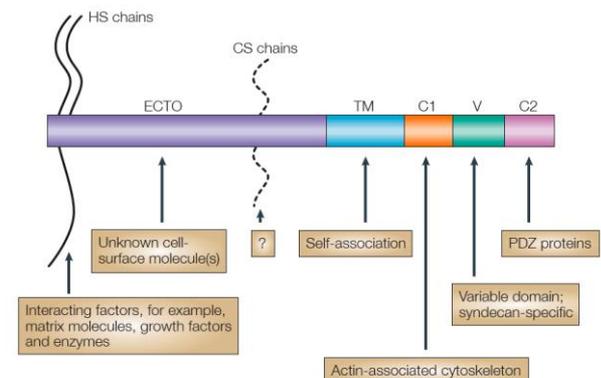
Myélome Multiple

Myélome Multiple

- ❑ Prolifération plasmocytaire
- ❑ Médiane de survie de 5 ans
- ❑ Radio sensibilité des cellules de Myélome multiple
- ❑ Cellules isolée/Petits groupes de cellules

Anticorps humain anti-CD 138 (Syndecan 1)

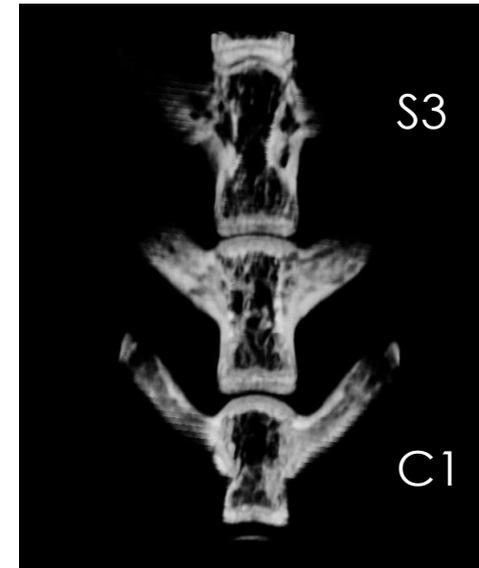
- ❑ Pas de réaction croisée avec la cible murine
- ❑ ± 300 000 sites/cellules
- ❑ Haute affinité
- ❑ Non cytotoxique,
- ❑ 100% of multiple myeloma



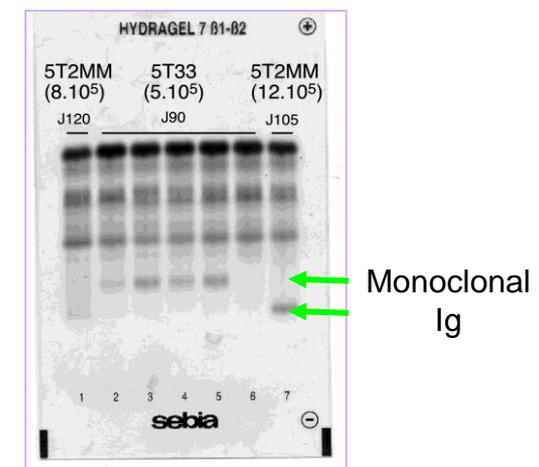
Anticorps monoclonaux en clinique dans le myélome multiple

| Target | Agent | phase | Single agent (S)/combination (C) |
|-----------|---------------------------|--------|----------------------------------|
| Activin A | Sotatercept | I/II | S |
| BAFF | Tabalumab (mAb) | I/II | S, C (lenalidomide) |
| CD38 | Daratumumab | I | S |
| | SAR650984 | I | S |
| | MOR202 | I | S |
| CD40 | Dacetuzumab (SGN-40) | Ib | S, C (lenalidomide) |
| | Lucatumumab (HCD122) | I | S |
| CD56 | huN901-DM1 (C-mAb) | I | S |
| CD74 | Milatumumab | I/II | S |
| CD138 | BT062 (mAb-DM4) | I | S |
| CS1 | Elotuzumab | II/III | S, C (lenalidomide, bortezomib) |
| CXCR3 | Plerixafor | II | C (bortezomib) |
| DKK-1 | BHQ-880 (mAb) | I/II | S |
| FGF, PDGF | Dovitinib | I | S |
| HM1.24 | anti-HM1.24 (mAb) | | |
| IGF-1/R | CP-751,871 (mAb) | I | S |
| | EM164 (mAb) | I | S |
| IL-6/R | Siltuximab (mAb) | II | S, C (bortezomib) |
| KIR | IPH101 (mAb) | I/II | S |
| MUC1 | AR20.5 (mAb) | I/II | S |
| RANKL | Denosumab (mAb) | I/II | S |
| TRAIL | Apo2L/TRAIL (Apo2 ligand) | I | S |
| | Mapatumumab | I/II | S |
| VEGF/R | Bevacizumab (mAb) | II | S |
| | SU5416 | II | S |
| | Vandetanib (ZD6474) | II | S |

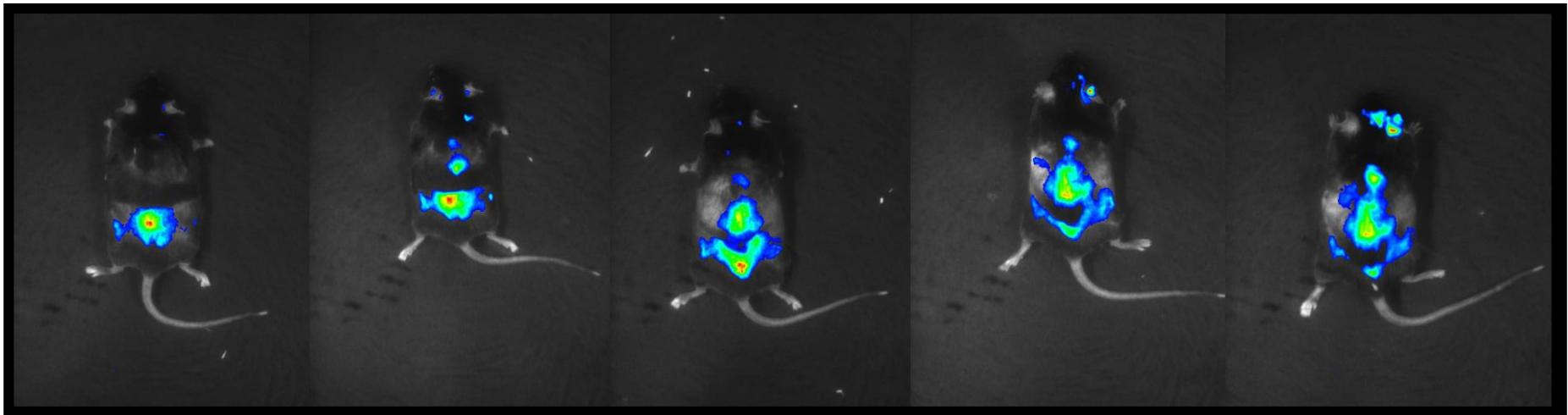
Modèle de Myélome Multiple



- Génération d'un anticorps anti-mCD138
 - Ig G1 de rat
 - Dirigée contre une séquence peptidique similaire à celle de son homologue humain
- Localisation des cellules dans la MO,
- Présence d'Ig dans le serum,
- Augmentation de l'angiogénèse dans la MO,
- Lyse osseuse ?



Imagerie de bioluminescence



J20

J27

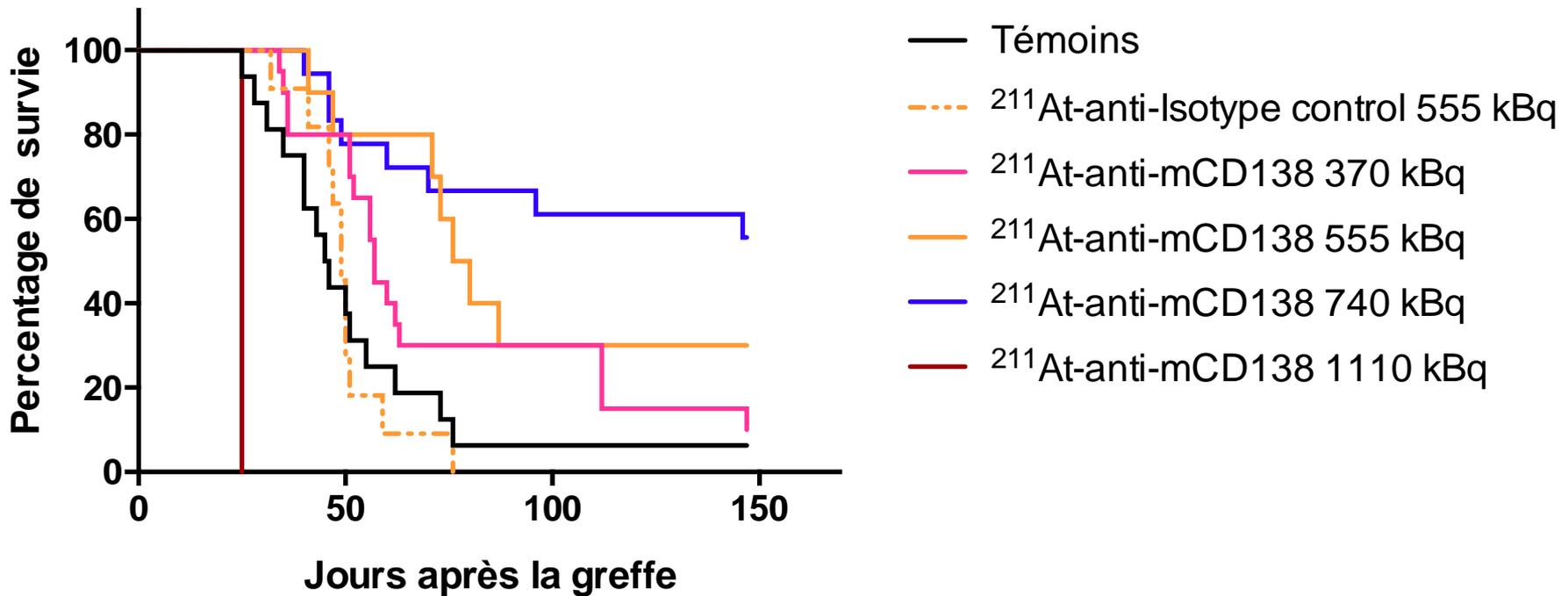
J34

J44

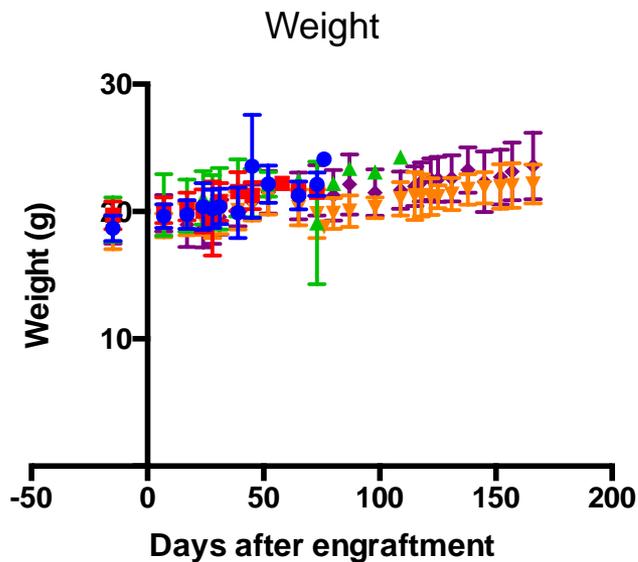
J51

- C57Bl/KaLwRij
- Injection IV de 10^6 cellules 5T33 luciferase+

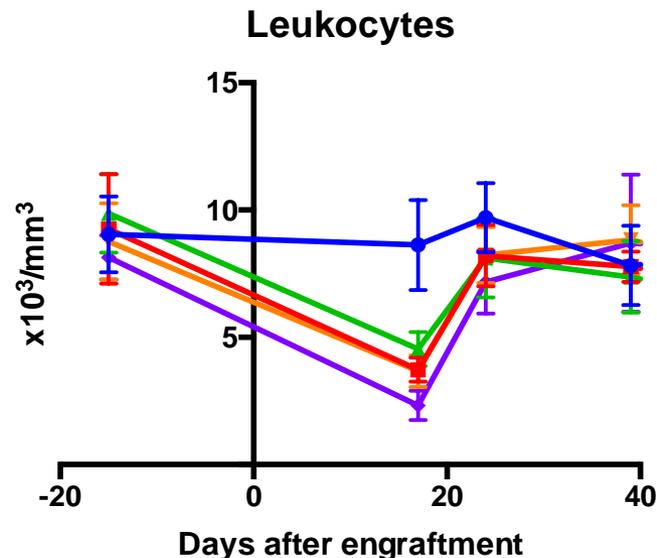
Survie cellulaire ^{211}At -anti-mCD138



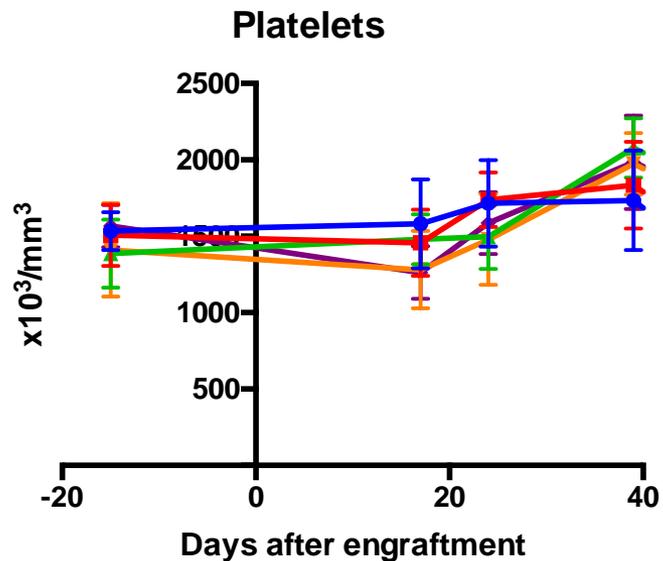
RIT Alpha du myélome multiple : Toxicité hématologique



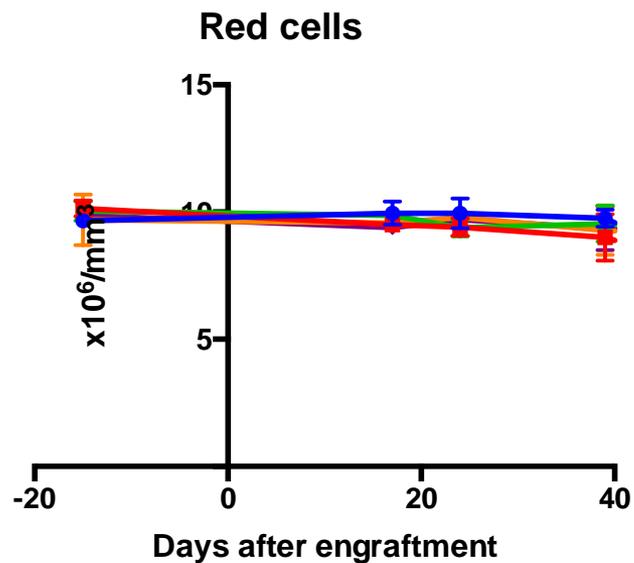
- Control PBS (0 MBq)
- ²¹¹At-isotype control - 555 kBq
- ▲ ²¹¹At-9E7.4 - 370 kBq
- ▼ ²¹¹At-9E7.4 - 555 kBq
- ◆ ²¹¹At-9E7.4 - 740 kBq



RIT Alpha du myélome multiple : Toxicité hématologique



- Control PBS (0 MBq)
- ²¹¹At-isotype control - 555 kBq
- ▲ ²¹¹At-9E7.4 - 370 kBq
- ▼ ²¹¹At-9E7.4 - 555 kBq
- ◆ ²¹¹At-9E7.4 - 740 kBq



RIT Alpha du myélome multiple : Conclusions

- Biodistribution de l'anti-CD138 dans la MO est compatible avec l'utilisation de l'Astate-211
- Dose de 740 kBq est efficace dans le traitement du Myélome Multiple
- Toxicité hématologique modérée et transitoire sur les leucocytes
- Evaluation de la toxicité sur le foie et le rein
- Comparaison ^{211}At -anti-mCD138 et ^{213}Bi -anti-mCD138
- Evaluation du fractionnement de dose