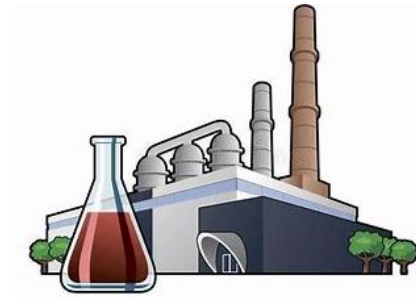


Carole THOMAS
Denis MALAISE

La recherche préclinique au LITO



Vers un nouveau traitement
clinique non mutagène du
rétinoblastome

ENSEMBLE, PRENONS
LE CANCER DE VITESSE


institut
Curie

Institut Curie

Ensemble Hospitalier	Pr François Doz (SIREDO: Soins, Innovation, Recherche, en oncologie de l'Enfant, de l'adolescent et de l'adulte jeune), Pr Nathalie Cassoux (Département d'oncologie chirurgicale, chirurgie ophtalmique), Dr Paul Fréneaux (Département d'anapathologie)
St Cloud	Dr Olivier Madar (Radiopharmacologie)
IC Valorisation	Bernardin Akagah (DVPI)
U1196	Philippe Maillard (chimiste)

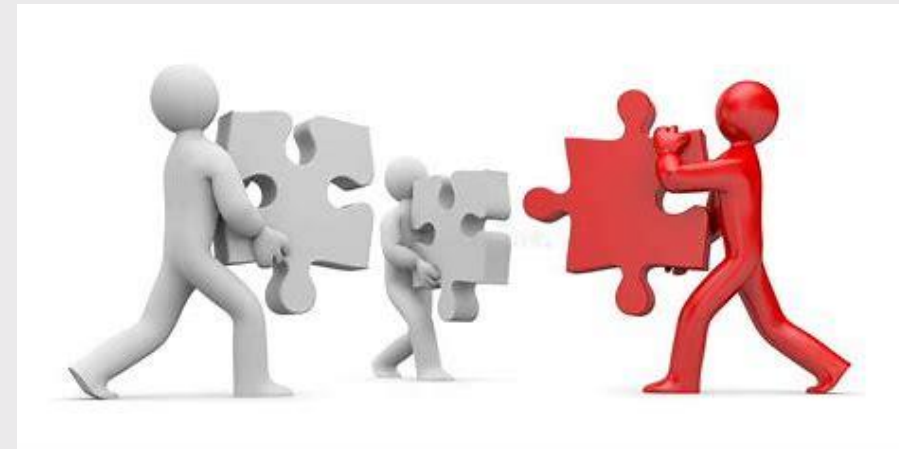
Partenaires industriels

(accord de confidentialité)

Laboratoires Synth-Innove (fabrication du photosensibilisateur)

Quantel médical (laser clinique)

Institut Pasteur de Lille (études réglementaires précliniques)



- Tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant
- Tumeur maligne de la rétine
- Atteinte uni ou bilatérale
- Rare : 1 naissance sur 15-20.000; 50-60 cas / an en France
- Survie excellente dans les pays les + favorisés
- Rechutes fréquentes et pronostic visuel réservé

Traitements actuels

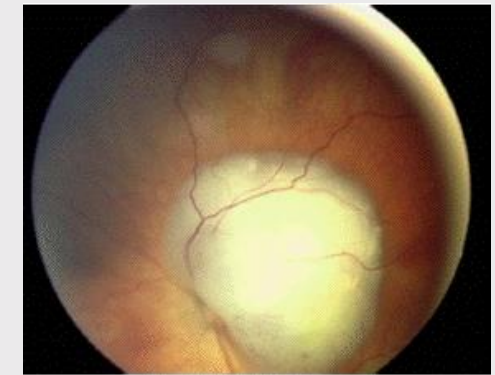
- Laser et cryothérapie
- Chimiothérapie (systémique et local)
- Selon localisation de la tumeur et sa taille : énucléation

Problème de toxicité

- Surdité
- Mutagénèse (cancer secondaire)
- Formation d'une cicatrice qui altère la vision



Rétine saine

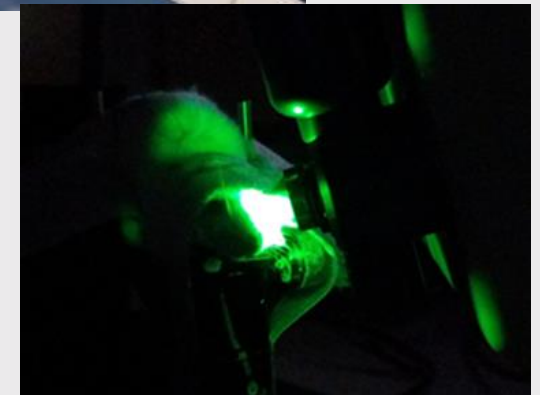
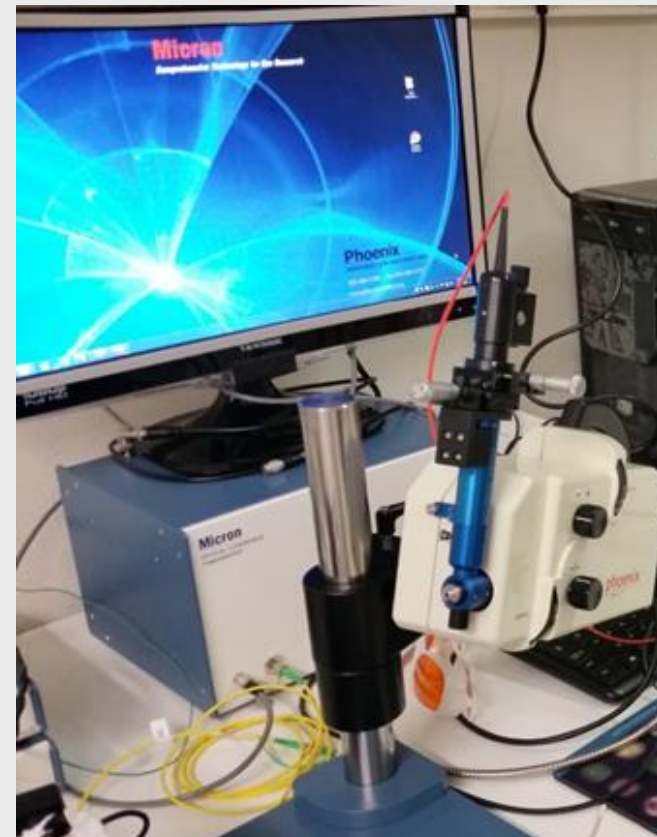


Rétine malade

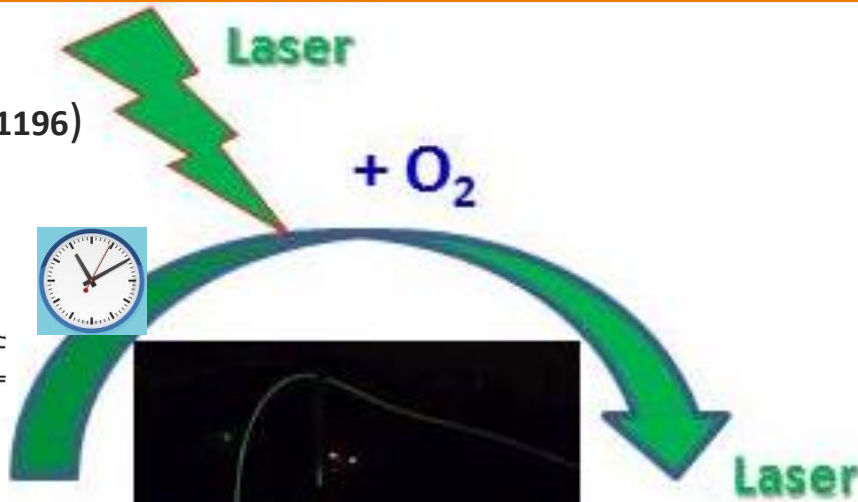
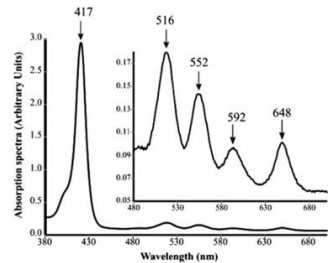
Développer un traitement local

- Au moins aussi efficace
- Non mutagène
- Pas ou peu toxique
- Avec moins d'altération de la vision

PhotoThérapie Dynamique (PDT)



PS synthétisé
par P. Maillard (IC U1196)

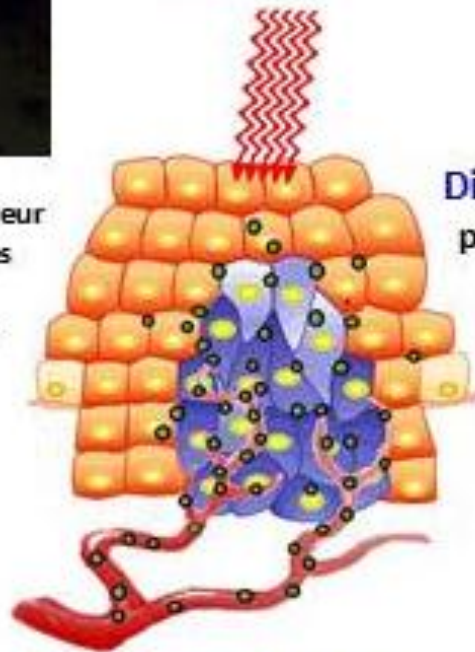


Photosensibilisateur (PS)

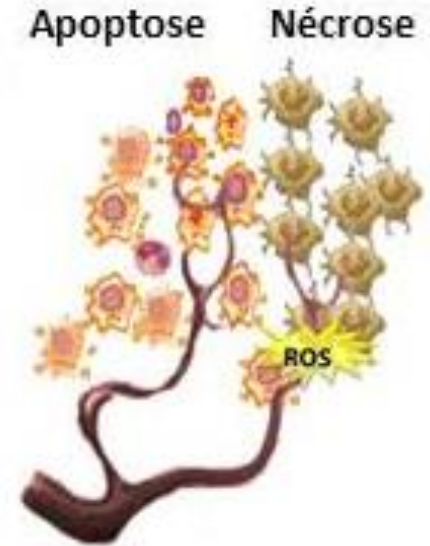
Lumière (laser)

Oxygène

L'activation du photosensibilisateur
par le laser génère des espèces
oxygénées réactives (ROS)
tuant les cellules tumorales



Disparition de la tumeur
par apoptose et nécrose



Glycoporphyrine
(photosensibilisateur)

in vitro

PDT efficace *in vitro*

PS localisé dans le cytosol

Pas de toxicité dans le noir

in vivo

PDT efficace sur des tumeurs sous-cutanées (PDX)

(3 lignées de rétinoblastome, une lignée de tumeur colorectale)

Dommages confirmés par IRM du proton (diminution du volume tumoral)

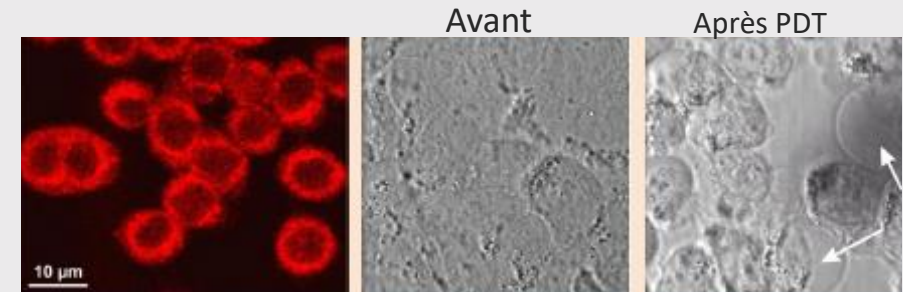
IRM du sodium (mort cellulaire)

Histologie (Nécrose et apoptose)

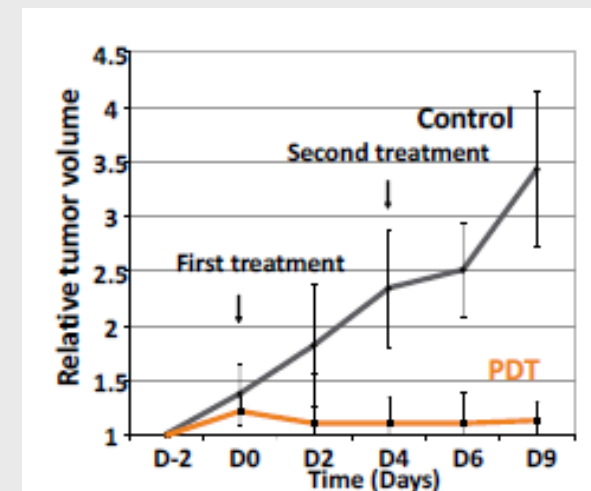
Biodistribution :

Concentration maximale du PS dans la tumeur sous-cutanée 3h post injection

La densité cellulaire semble être un facteur important de la réponse cytotoxique de la PDT
(Effet bystander)



Lupu M. et al. *Handbook of Porphyrin Science*. 2017, 39, 171-356



Thomas C.D. et al *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2015, 12, 267-275

Lupu M. et al *Photochemical and Photobiological Sciences*. 2018, 17, 1599 – 1611

Souris LHBetaTag : transgéniques

Biodistribution:

Concentration max du PS dans l'œil 24 - 48 H après inj
IRM avec Mn-PS / Spectroscopie de Masse
(col: Département de pharmacochimie, IC St Cloud)

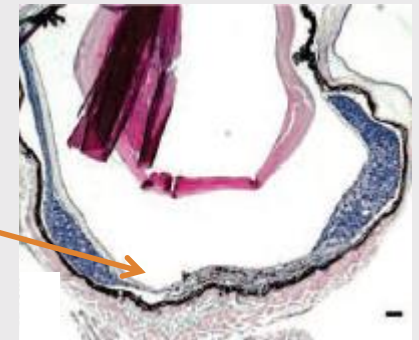
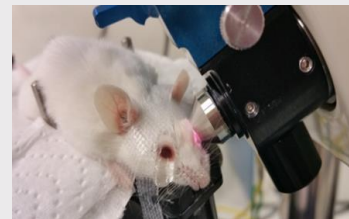
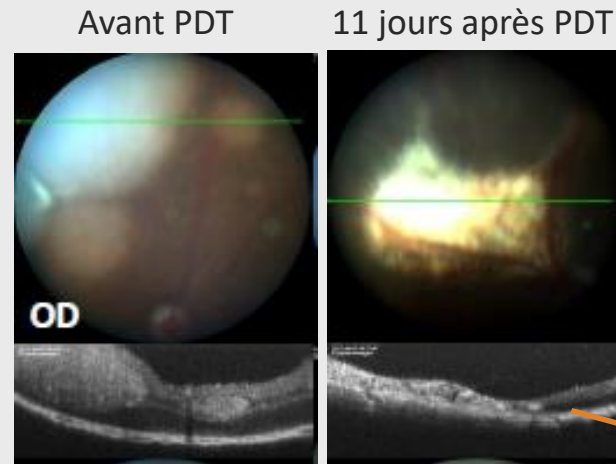
PDT efficace sur des Rb *in situ*

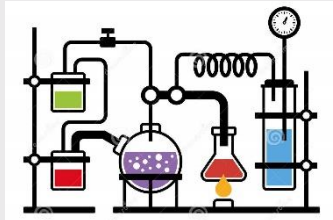
Suivi par imagerie optique (MICRON IV)

- Fond d'œil
- OCT (optical coherence tomography)

Rats : greffe orthotopique Rb (IC- PDX Rb200)

- ✓ **Création et mise au point de ce modèle**





Optimiser les études précliniques pour valider l'ensemble des paramètres qui seront utilisés en clinique

- ✓ Optimiser la formulation galénique
- ✓ Réduire au maximum de la dose de photosensibilisateur
- ✓ Evaluer la toxicité (génotoxicité, toxicité cutanée...)
- ✓ Optimiser les paramètres laser



Programmer des études cliniques

- Etude de l'ensemble des paramètres cliniques (médicaux – pratiques)
- Dossier ANSM / AMM = étude de toxicité réglementaires (BPL), soumettre une demande de statut de médicament pour maladie rare

Développer un modèle de rétinoblastome (PDX) intraoculaire chez le rat
+ d'autres tumeurs oculaires