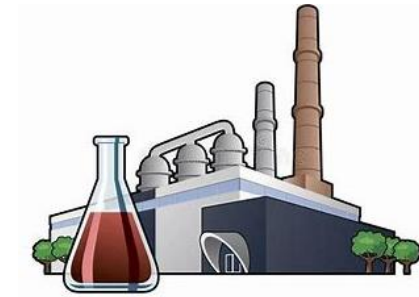


Carole THOMAS
Denis MALAISE

La recherche préclinique au LITO



Vers un nouveau traitement
clinique non mutagène du
rétinoblastome

ENSEMBLE, PRENONS
LE CANCER DE VITESSE



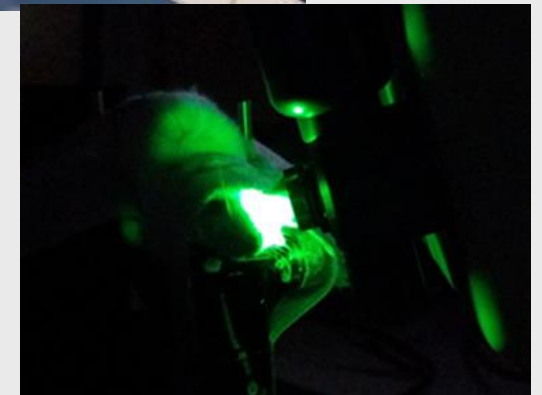
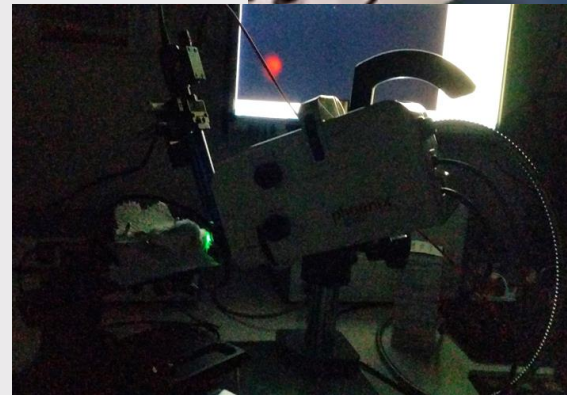
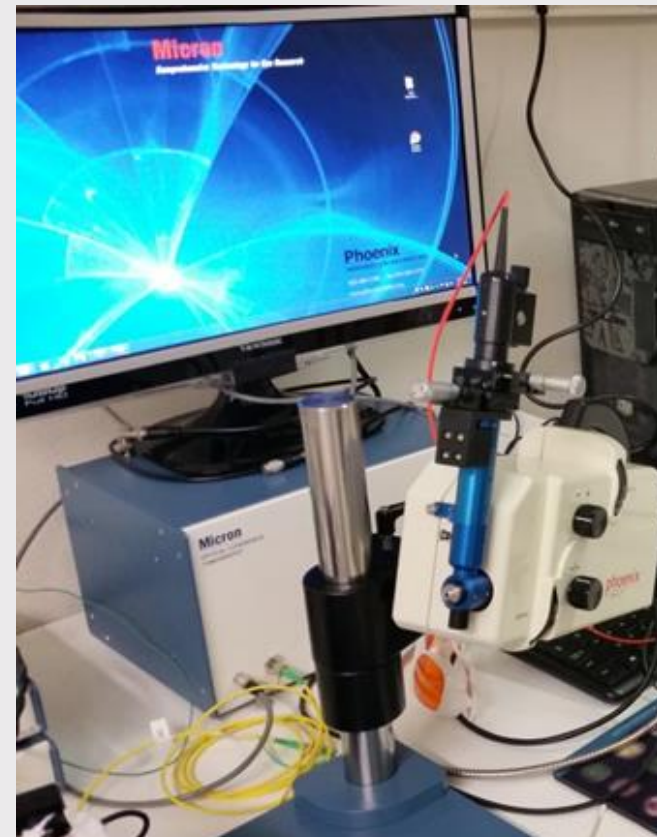
22/09/2022 Team Building


institut
Curie

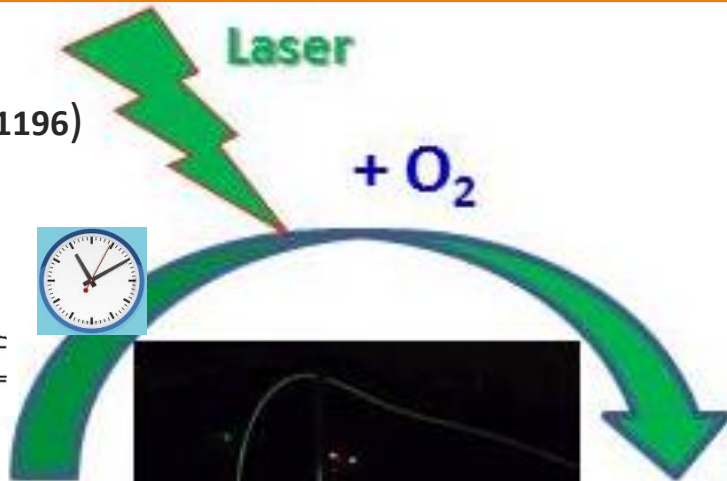
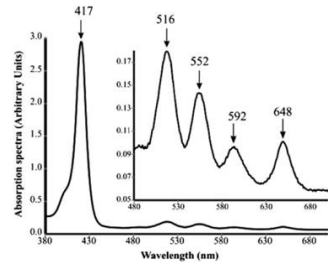
Développer un traitement local

- 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)



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

ROS

Laser

Photosensibilisateur (PS)

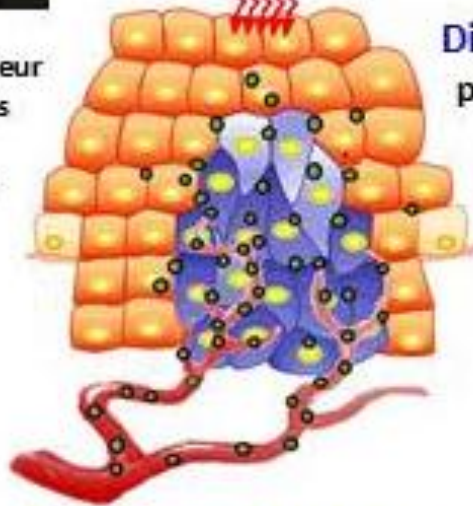
Lumière (laser)

Oxygène



Disparition de la tumeur
par apoptose et nécrose

Apoptose Nécrose



Tumeur maligne



Glycoporphyrine
(photosensibilisateur)

- 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

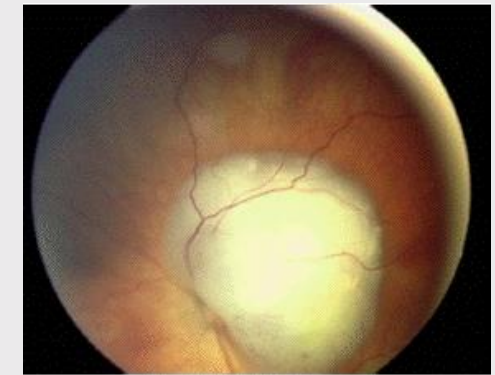
- Laser et cryothérapie
- Chimiothérapie (systémique et local)
- Selon localisation de la tumeur et sa taille : énucléation

Problème de toxicité

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



Rétine saine



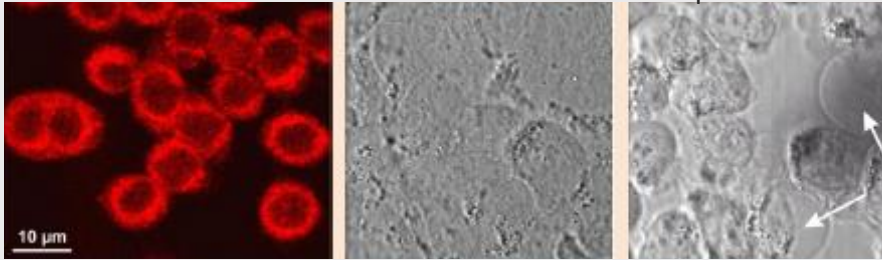
Rétine malade

in vitro

Efficace, PS localisé dans le cytosol

Pas de toxicité dans le noir
Avant

Après PDT



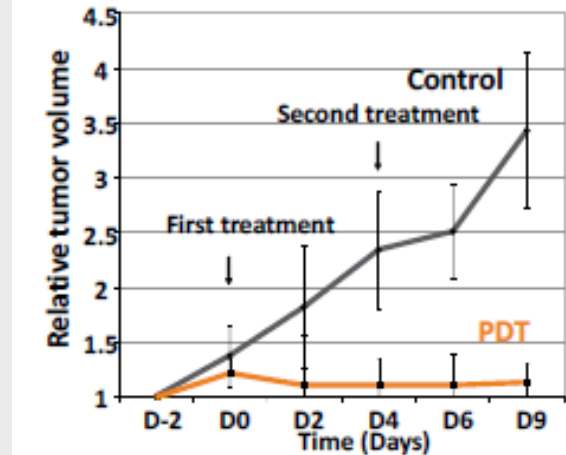
Lupu M. et al. *Handbook of Porphyrin Science*. 2017, 39, 171-356

in vivo

Efficace sur des **tumeurs sous-cutanées (PDX)**

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

Dommages confirmés par IRM du proton / IRM du sodium/ Histologie



Souris LHBetaTag : transgéniques

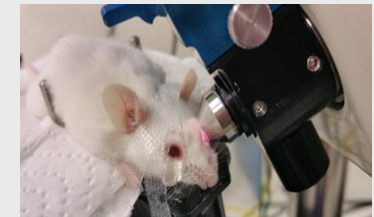
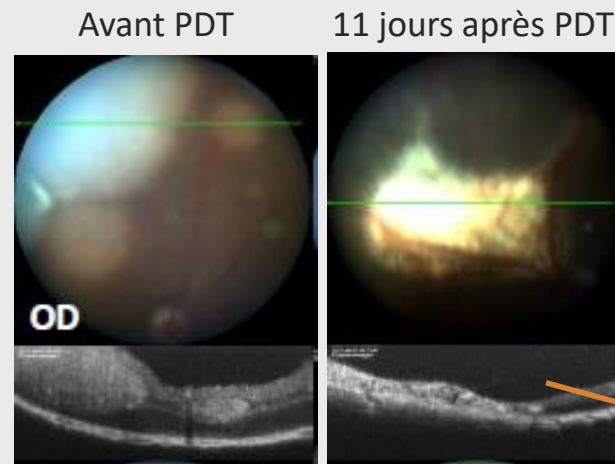
Biodistribution:

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)

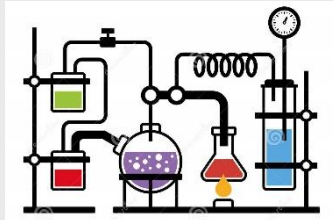
- Fond d'œil
- OCT (optical coherence tomography)



Rats : greffe orthotopique Rb (IC- PDX Rb200)

✓ Mise au point de ce modèle de tumeurs in situ





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 les toxicités (génétoxicité, toxicité cutanée...)
- ✓ Etablir la PK avec les nouvelles formulations galéniques,
- ✓ 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



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) Dr Olivier Madar (Radiopharmacologie) Jérémie Weber (DVPI) Philippe Maillard (Chimiste)
St Cloud	
IC Valorisation	
U1196	

Partenaires industriels

(accord de confidentialité)

Laboratoires Synth-Innove (fabrication du photosensibilisateur)
Drugabilis (conditionnement-formulation du photosensibilisateur)
Quantel médical (laser clinique)
Institut Pasteur de Lille (études réglementaires précliniques)

