

# Développement de radiotraceurs / radiopharmaceutiques en TEP

Claire Provost  
Département de Radiopharmacologie  
Dirigé par le Dr **Olivier Madar**

# Définitions:

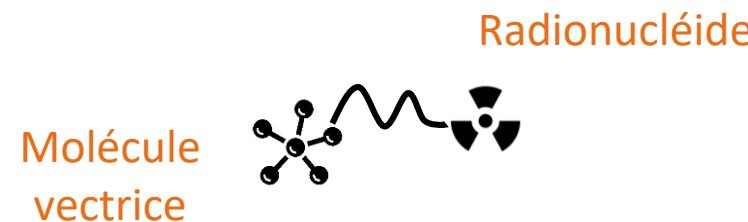
Radiotraceur → Recherche

Radiopharmaceutique → Clinique

=

**médicament** (loi 92-1279 du 11 décembre 1992) **MRP**

Traceur radioactif → sous forme de « trace » pas d'effets pharmaco



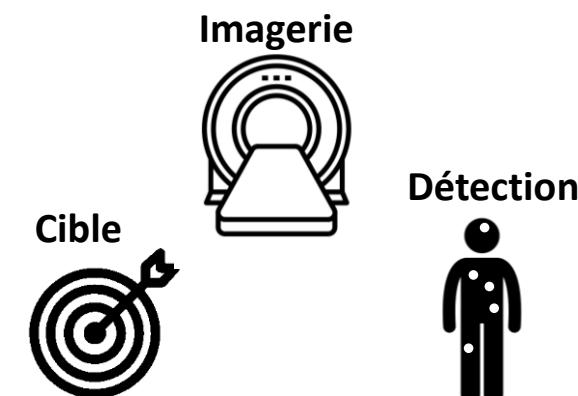
Ciblage → modification d'un mécanisme biologique

Analogue d'une molécule physiologique

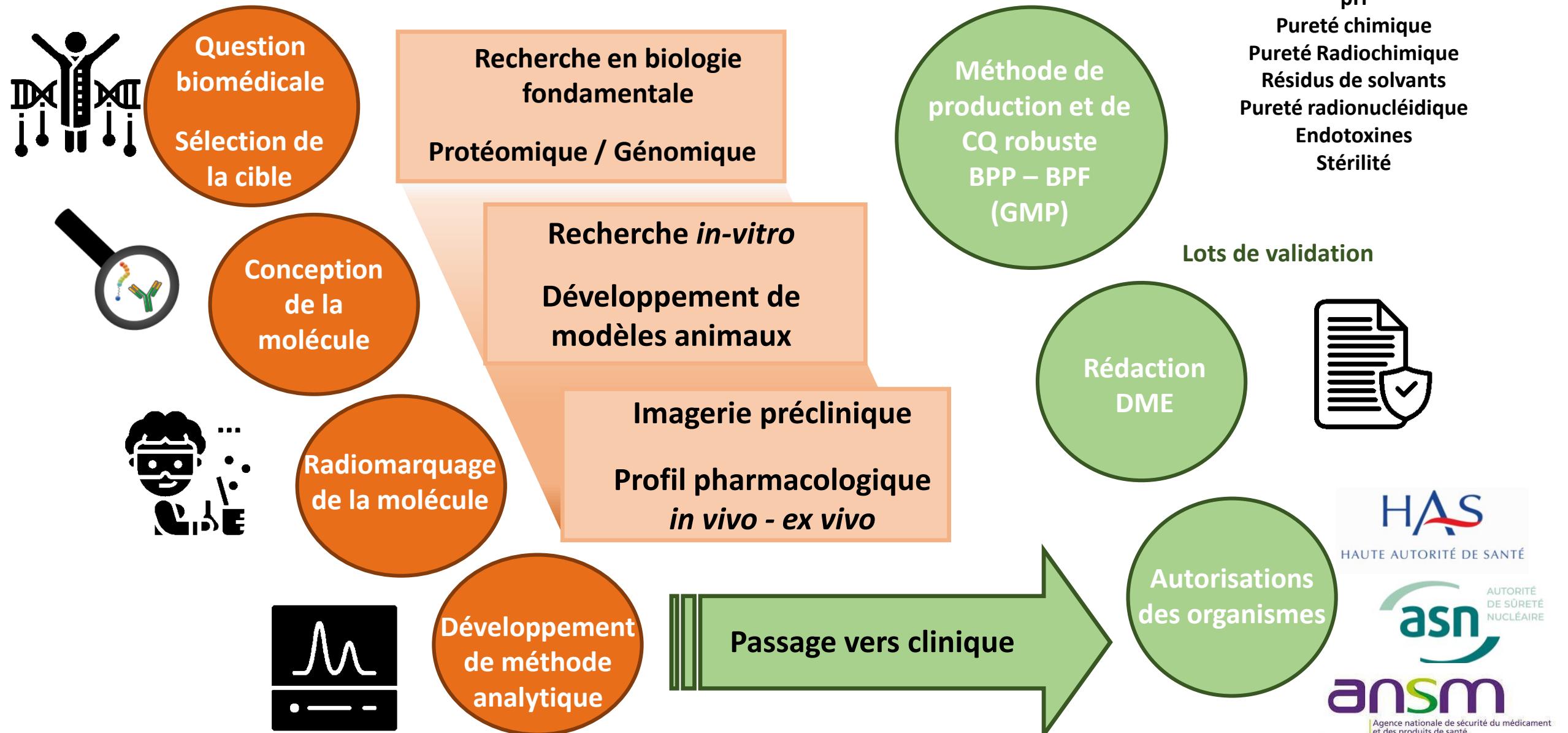
Ligand de récepteur, agoniste antagoniste

...

*Exigences différentes  
lors de la production  
et du CQ*



# Etapes du développement:



# Prérequis:

## Molécule vectrice

**Affinité / Spécificité** in vivo élevées pour la cible (même après radiomarquage), interaction stable. Potentiel de liaison densité de récepteur disponible et affinité du ligand agoniste / antagoniste

**Structure chimique** compatible avec le radiomarquage

**Cinétique de liaison aux cibles** compatible avec la durée entre injection et imagerie

**Dégénération** in vivo, pas de métabolites radioactifs pas de compétition avec le radiotraceur

**Activité spécifique** élevée, quantité de molécule radiomarquée

**Fixation non spécifique** faible, rapport « signal sur bruit » le plus élevé possible

*Détection*

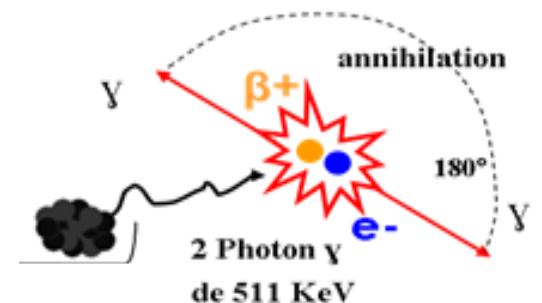
## Radionucléide

### **Emetteur de positons / $\beta^+$**

Détection du signal → Photons en coïncidence détectés par une caméra TEP = Localisation du lieu d'émission et donc la concentration

### **Demi-vie**

Compatible avec la cinétique de liaison aux cibles



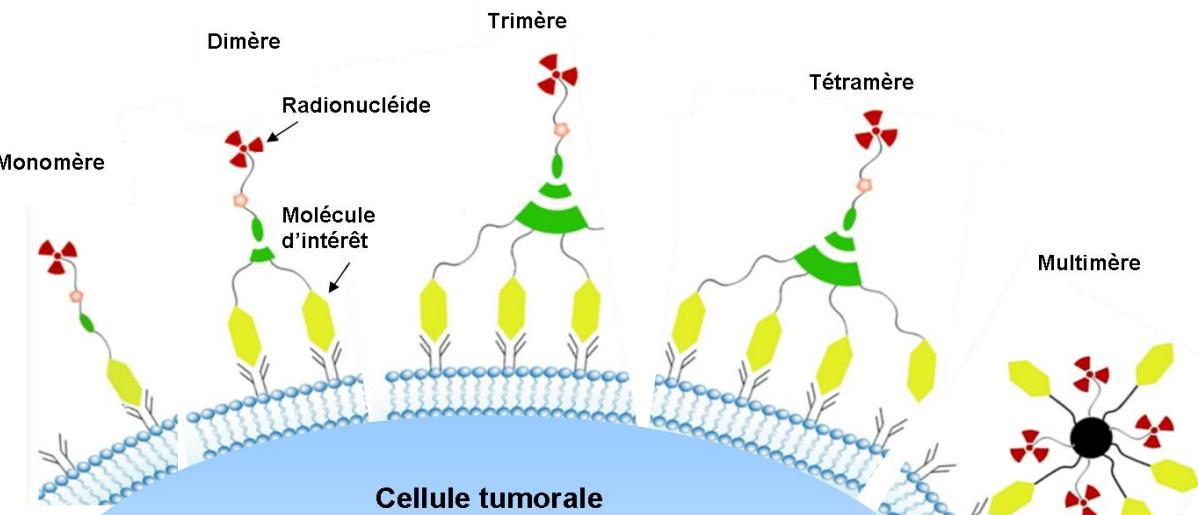
**Pureté radionucléique/chimique** mélange d'isotopes qui peuvent interférer dans le marquage

**Nature de l'isotope fils** caractéristiques de l'élément formé par décroissance du radionucléide père → dose absorbée

# Prérequis: Radiotraceurs pour l'imagerie TEP

## Molécule vectrice

Pour améliorer l'affinité de liaison et la rétention tumorale → peptides multimériques



$^{11}\text{C}$

$^{68}\text{Ga}$

$^{18}\text{F}$

radionucléide TEP

200 Da

poids moléculaire

$^{64}\text{Cu}$

$^{89}\text{Zr}$

400 kDa

Accessibilité de la cible, temps de biodistribution

« petites molécules » peptides

fragment d'anticorps

anticorps

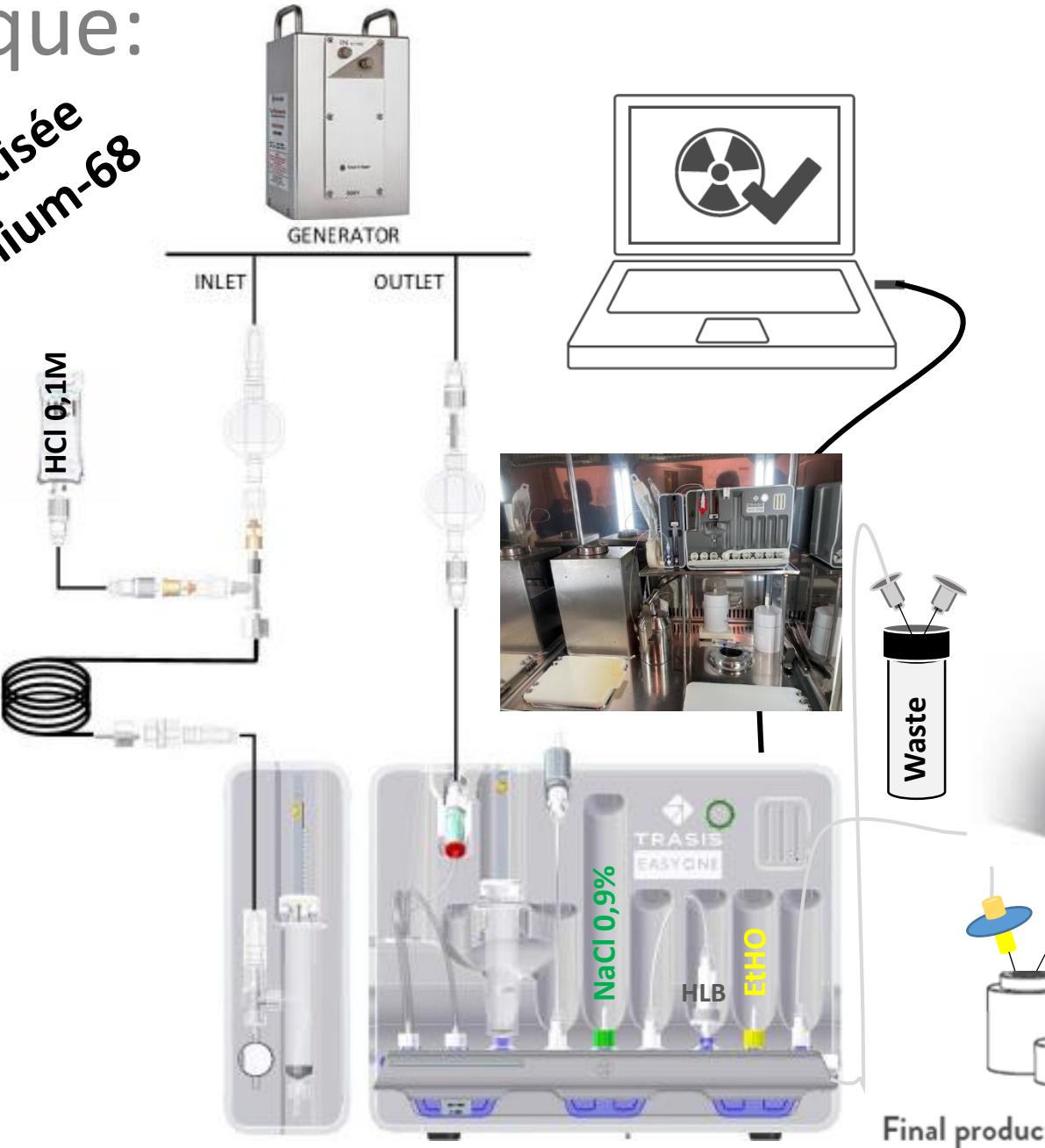
## Radionucléide

### Radionucléides émetteurs de positons

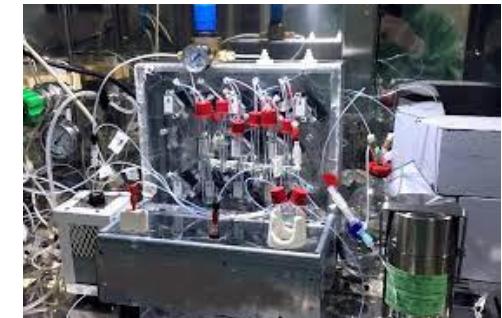
Radionucléide utilisé	Radionucléide fils	Demi-vie	% $\beta^+$	Emax $\beta^+$ (MeV)	production
$^{82}\text{Rb}$	$^{82}\text{Kr}$	78 sec	96	3.15	générateur
$^{15}\text{O}$	$^{15}\text{N}$	123 sec	100	1.74	cyclotron
$^{13}\text{N}$	$^{13}\text{C}$	9.96 min	100	1.20	cyclotron
$^{11}\text{C}$	$^{11}\text{B}$	20.4 min	99	0.96	cyclotron
$^{68}\text{Ga}$	$^{68}\text{Zn}$	<b>1.13 h</b>	<b>88</b>	<b>1.83</b>	<b>générateur</b>
$^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}$	<b>1.83 h</b>	<b>97</b>	<b>0.63</b>	<b>cyclotron</b>
$^{44}\text{Sc}$	$^{44}\text{Ca}$	3.97 h	95	1.47	générateur/ cyclotron
$^{64}\text{Cu}$	$^{64}\text{Zn}$	12.7 h	19	0.65	cyclotron
$^{76}\text{Br}$	$^{62}\text{Cu}$	16.1 h	100	1.90	cyclotron
$^{89}\text{Zr}$	$^{89}\text{Y}$	3.27 j	99	0.91	cyclotron
$^{124}\text{I}$	$^{62}\text{Cu}$	4.18 j	22	1.50	cyclotron

# En pratique:

Synthèse automatisée  
marquage au gallium-68



générateurs et modules

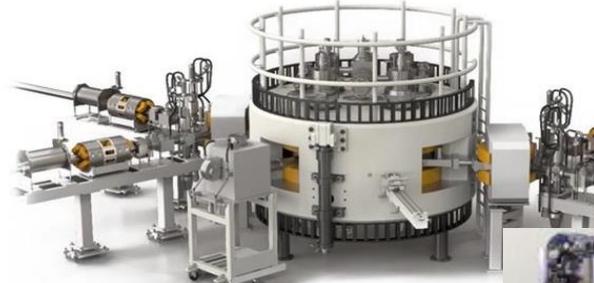


# En pratique:

## Cyclotron



Cyclone® KIUBE (18 MeV)  
Proton up to 300 $\mu$ A



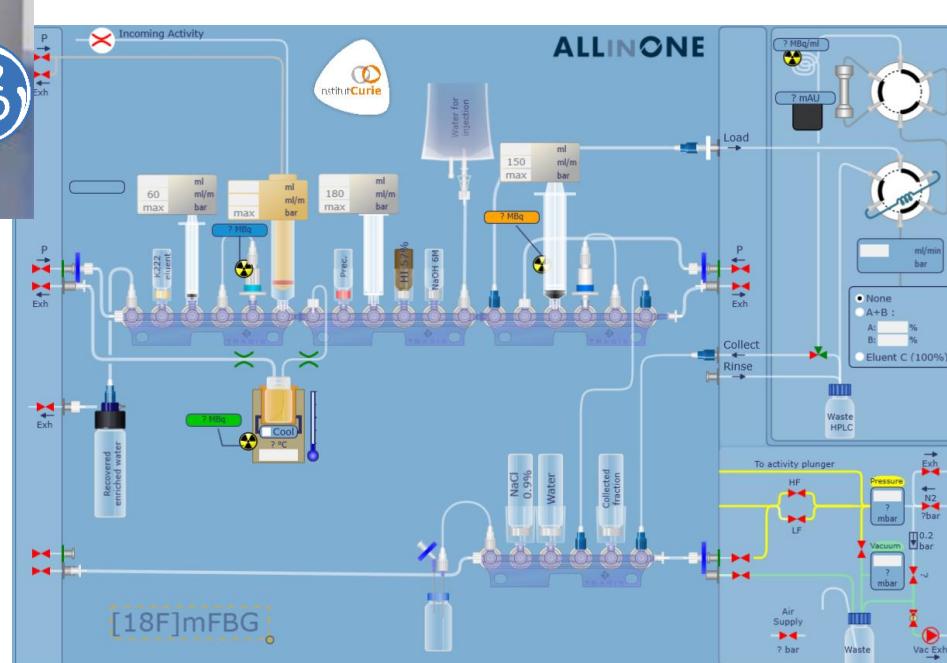
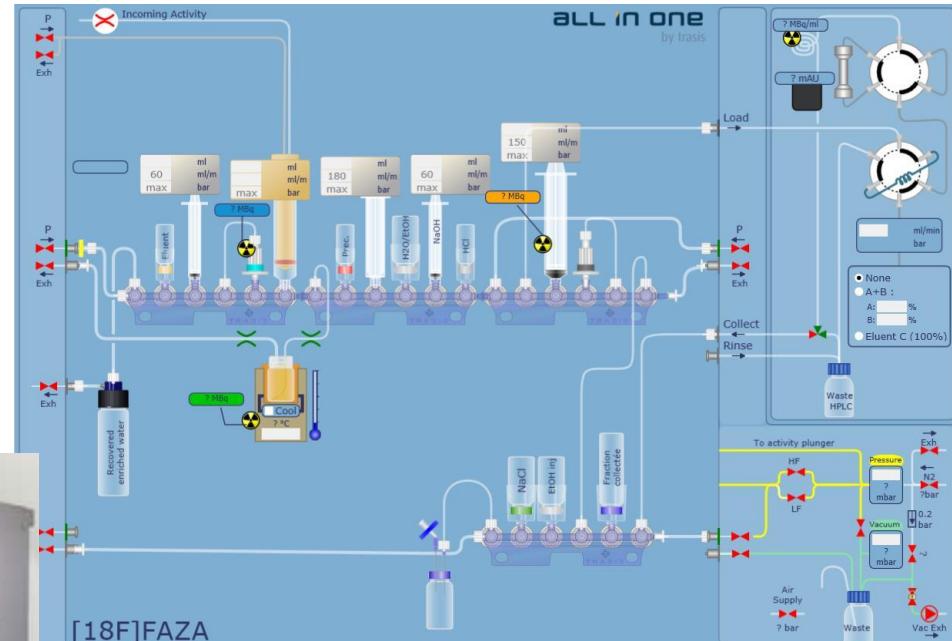
Cyclone® 30 (MeV)  
Proton, deuteron & Alpha up to 1200 $\mu$ A



Cyclone® 70 (MeV)  
Proton, deuteron & Alpha up to

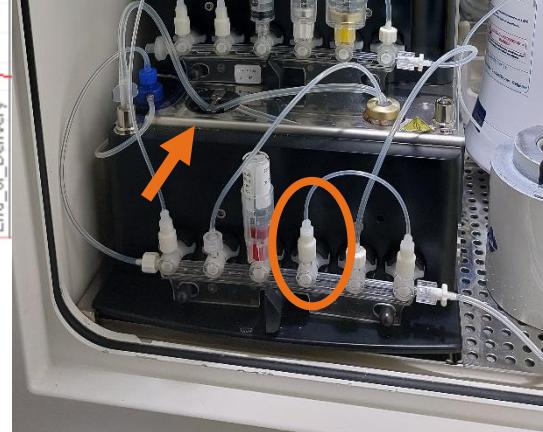
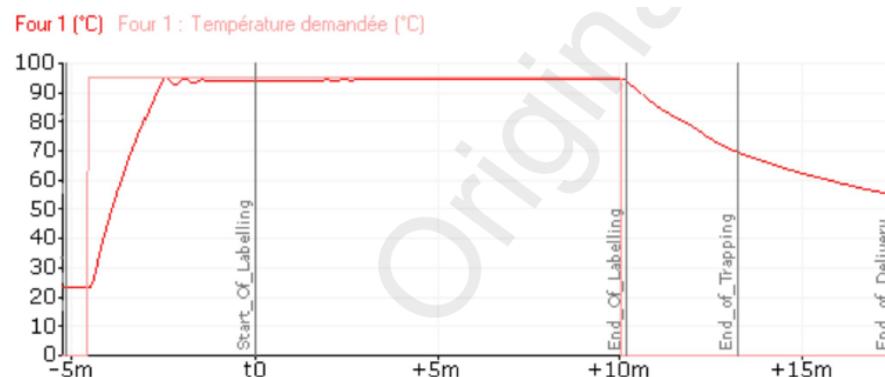
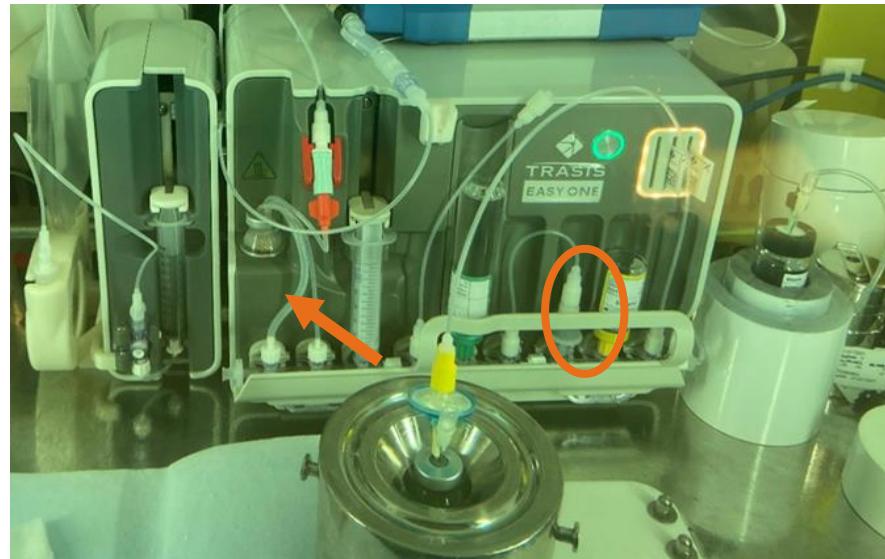
18F	11C	13N	99Tc
68Ga	89Zr	64Cu	123I

68Ge	211At	123I
225Ac	111In	201Tl

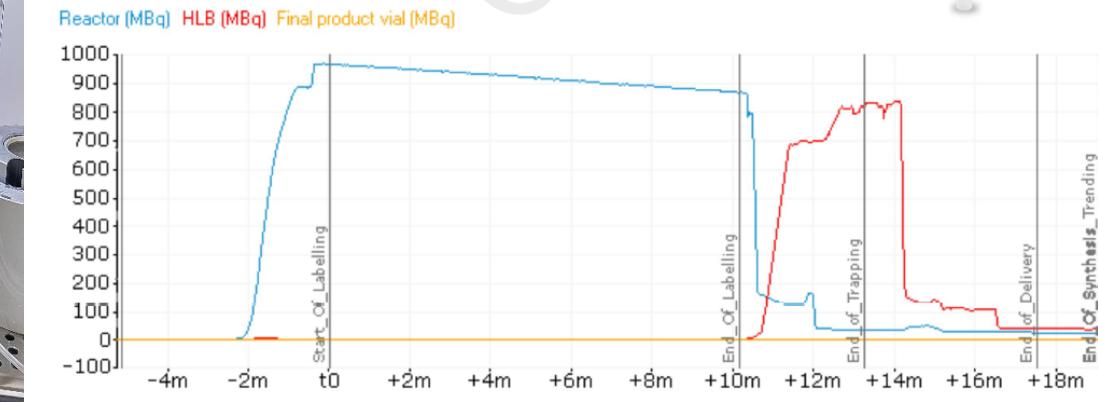


# En pratique:

# Paramètres de radiomarquage:



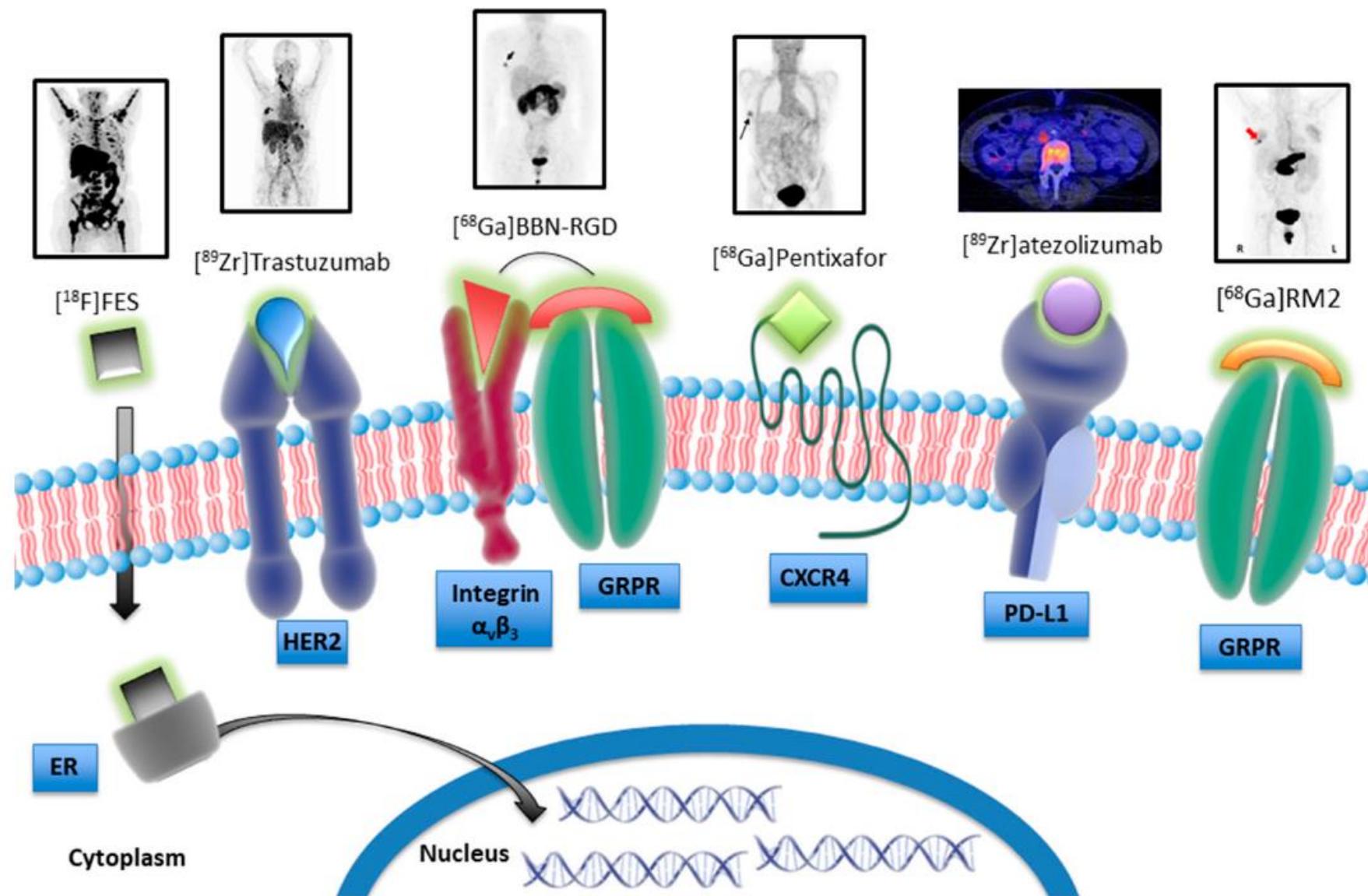
Quantité de précurseur  
Temps  
Température  
pH  
Purification  
Formulation



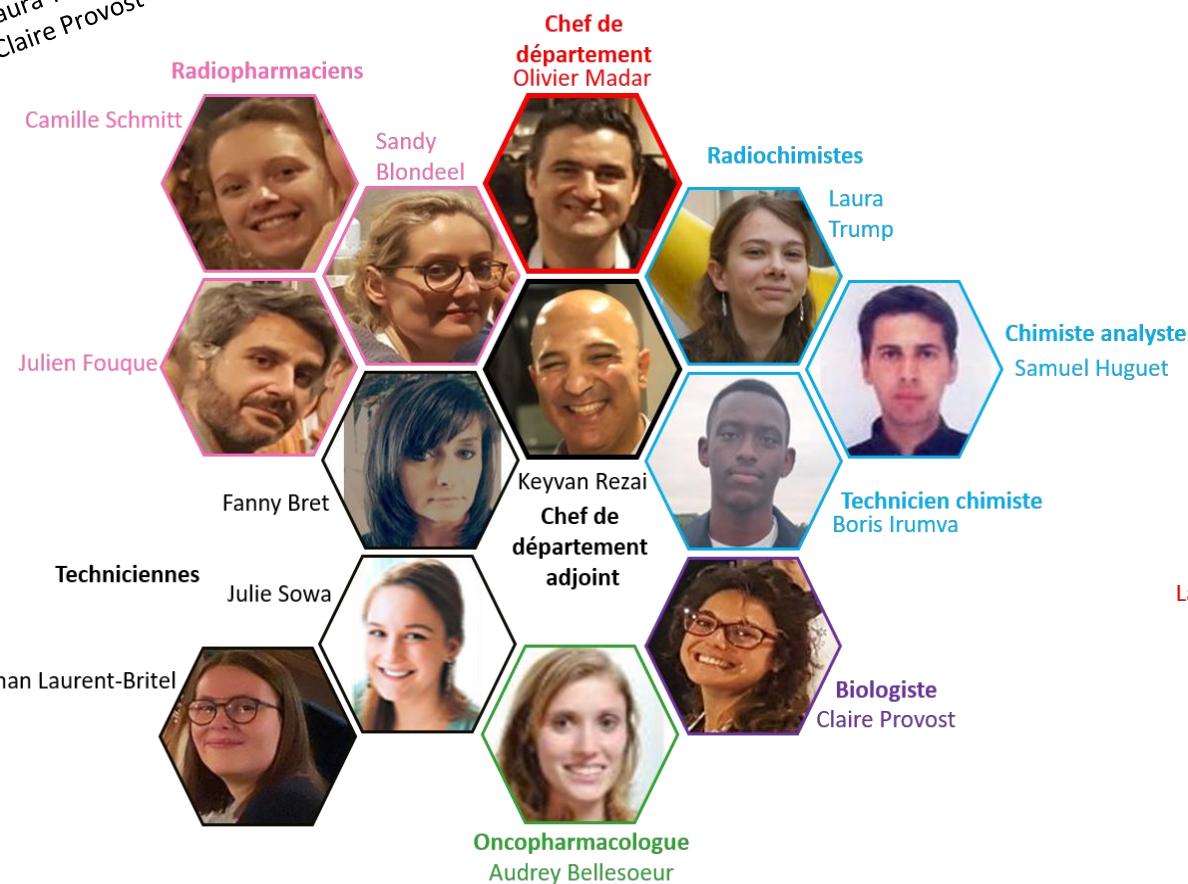
# En pratique:

N°	Date	Générateur	n° lot Cassette	n° lot Kit	n° lot flacon précur	Test	opérateur	Results															Labelling			Cartouc e				
								Duré e (min)	A départ (GBq) (module)	HH (module)	MM (module)	AR HLB (fin synthè s e)	AR réacteur	HH	MM	A final (GB q)	HH (activimètre)	MM (activimètre )	RCY (%) (module)	% HLB	% Résidu réacteur	% dechet + cassette	A <sub>M</sub> (MBq/μmol)	V final (mL)	Test filtre	Reaction buffer	T (C)	Duration (min)		
28	14/01/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:244)	OF13414	OF8394	50μg précurseur non GMP dernier flacon + 3,60mg AA	CP	19	0,9661	15	21	0,0353	0,0213	15	40	0,7	15	42	86,4%	4,4%	2,7%	6,5%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
29	19/01/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:243)	OF13414	OF8394	50μg précurseur non GMP dernier flacon + AS	CP	19	1,023	10	56	0,0436	0,0292	11	15	0,7	11	16	83,9%	5,2%	3,5%	7,5%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
30	21/01/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:241)	OF13414	OF8394	50μg précurseur non GMP dernier flacon + AS	CS	19	1,018	9	35	0,0362	0,0235	9	54	0,7	9	55	84,0%	4,3%	2,8%	8,9%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
31	21/01/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:235)	OF13414	OF8394	50μg précurseur non GMP dernier flacon + AS	CS	19	0,9308	13	35	0,0458	0,0281	13	54	0,6	13	55	83,9%	6,0%	3,7%	6,5%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
32	21/01/2022	EZ-HOGE18	OF14790 (ID:103)	OF13414	FAP-12-21042601 01	50μg GMP + AS	CP	19	0,6097	15	12	0,0169	0,0147	15	31	0,4	15	33	87,6%	3,4%	2,9%	6,1%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
33	28/01/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:202)	OF13414	FAP-12-21042601 01	50μg GMP+ AS	CS	19	0,9938	9	42	0,0383	0,0269	10	1	0,7	10	2	84,6%	4,7%	3,3%	7,4%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
34	02/02/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:25)	OF13414	OF8394	50μg précurseur non GMP dernier flacon + AS 8,86	CS	19	0,9805	10	26	0,0346	0,0299	10	45	0,7	10	46	85,2%	4,3%	3,7%	6,8%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
35	04/02/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:26)	OF13414	FAP-12-21042601 01	50μg GMP + AS	CS	19	1,009	8	55	0,0388	0,0281	9	14	0,7	9	15	86,5%	4,7%	3,4%	5,5%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
36	09/02/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:205)	OF13414	FAP-12-21042601 01	50μg GMP + AS	CS	19	0,964	10	25	0,0392	0,025	10	44	0,7	10	44	83,7%	4,9%	3,1%	8,2%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
37	11/02/2022	EZ-HOGE25	OF14790 (ID:204)	OF14314	FAP-12-21042601 01	50μg GMP + AS	CS	19	0,97	13	17	0,0342	0,0202	13	37	0,7	13	37	85,9%	4,3%	2,5%	7,2%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
38	15/03/2022	EZ-BPG08	OF14790 (ID:153)	OF14314	FAP-12-21042601 01	50μg GMP + AS	CS	19	1,474	14	2	0,0525	0,0322	14	21	1,1	14	22	88,3%	4,3%	2,7%	4,7%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
39	13/04/2022	EZ-BPG08	OF14790 (ID:157)	OF14314	FAP-12-21042601 01	50μg GMP + AS	CS	19	1,384	10	41	0,0483	0,03	11	0	0,99	11	1	87,4%	4,2%	2,6%	5,7%			10	PASS	Acetate sodium	95	10	HLB
40																														

# Exemples:



# Merci de votre attention



## Membres LITO St Cloud





- **FDG** => analogue du glucose

**Indications:** oncologie, cardiologie, neurologie, maladies infectieuses et inflammatoire

- **FDOPA** => analogue d'un AA

**Indications:** oncologie tumeur cérébrale primitive (phéochromocytome, paragangliome), neurologie (Parkinson)

- **FCH** => précurseur phospholipides

**Indications:** oncologie cancer de la prostate, restadification des récidives

- **FNA** => Fluorure de sodium

**Indications:** altération de l'activité ostéoblastique, oncologie localisation des métastases osseuses

- **Ga-Edotreotide** => analogue somatostatine

**Indications:** oncologie surexpression des SSTR, tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques

- **B-amyloïdes** => rouge Congo / thioflavine S

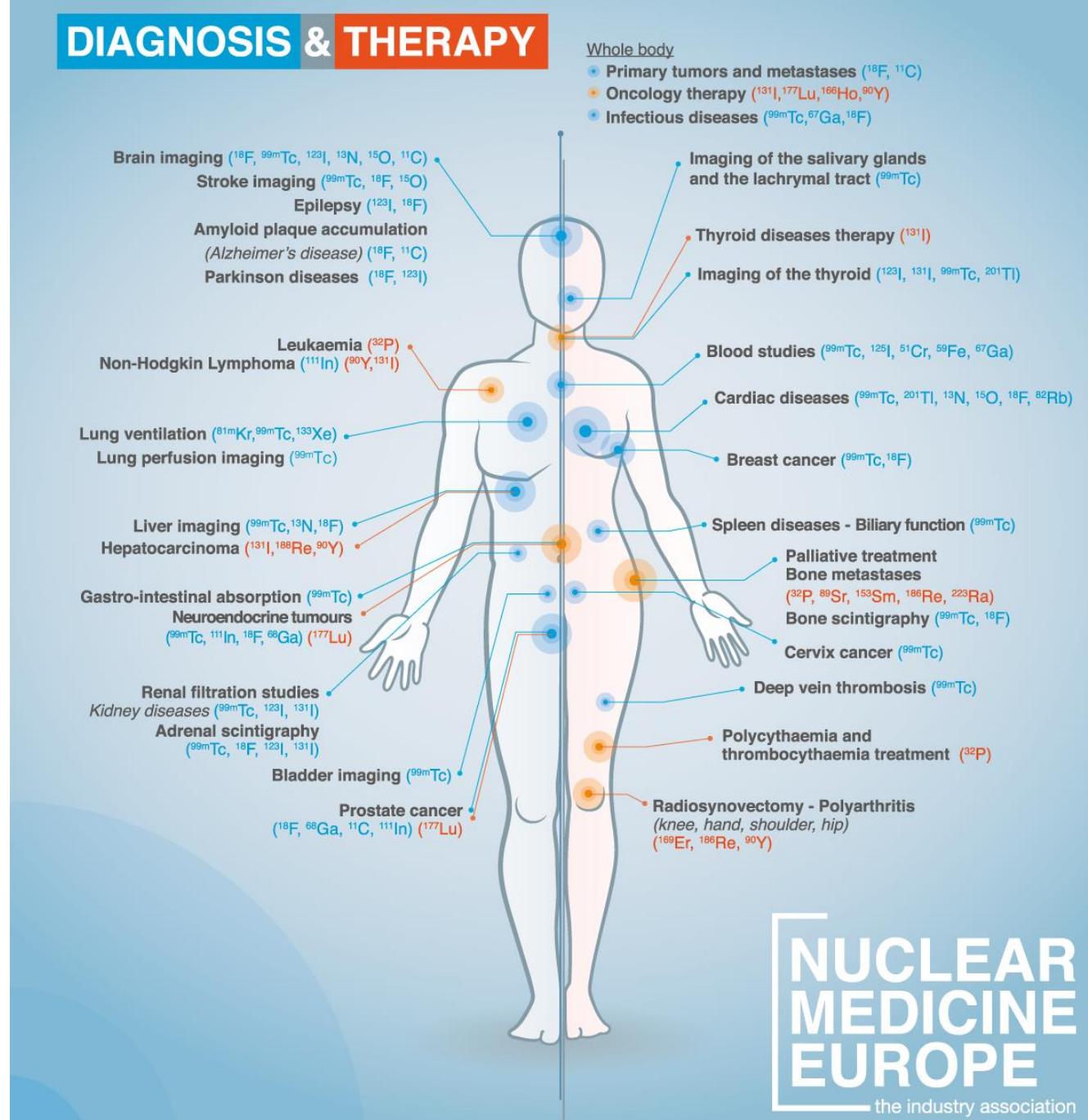
**Indications:** Alzheimer

- **FET** => analogue tyrosine

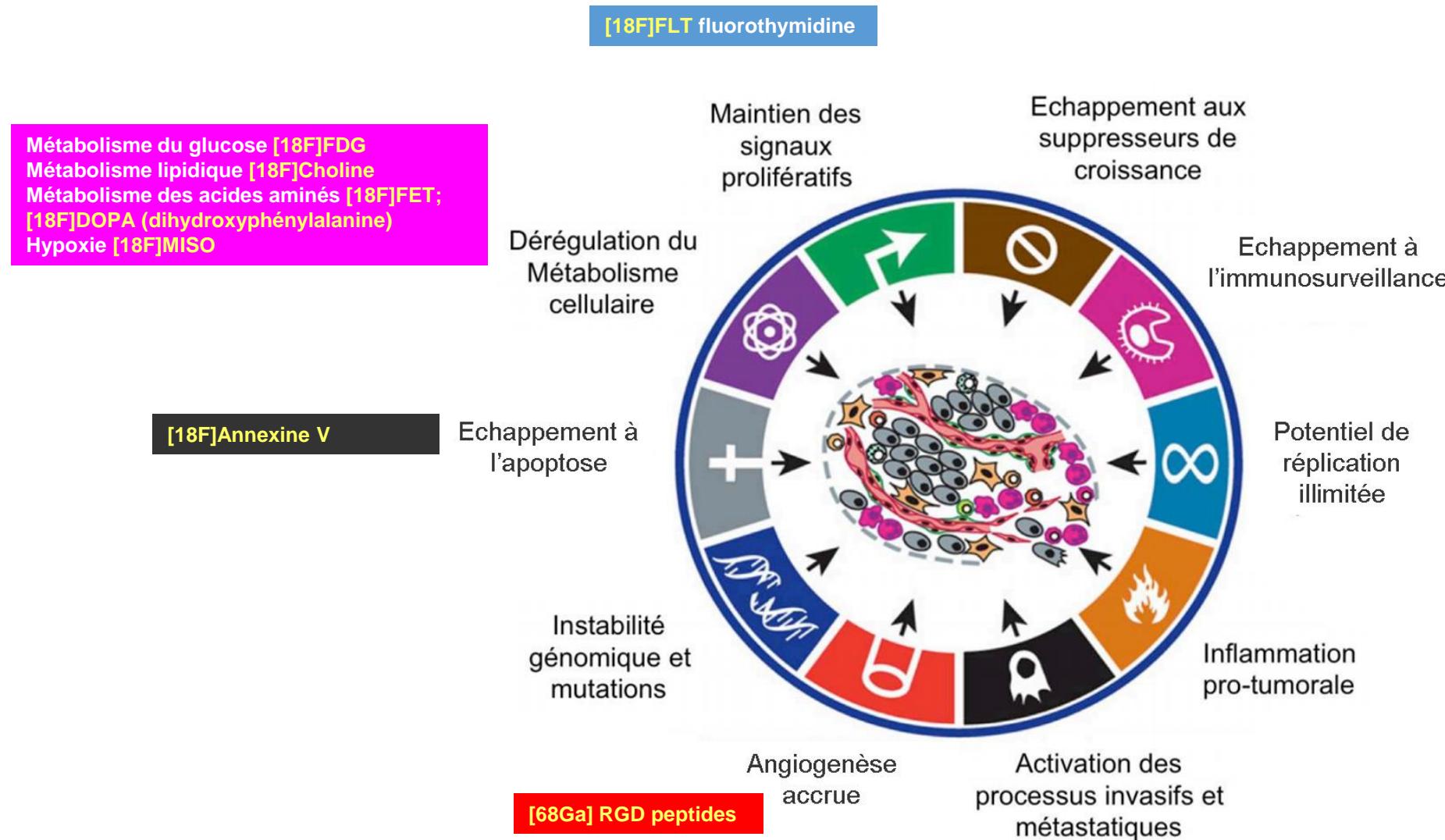
**Indications:** oncologie gliome

- **FES** => analogue oestrogène

**Indications:** caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs oestrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des oestrogènes



# Les développements:



# Les développements:

## Human PET Reporter Genes

	Reporter gene	Probe (half-life)	Optimal probe distribution time	Main probe excretion route	Reporter/Probe overlap with normal tissue(s)	Reporter gene	Probe (half-life)	Optimal probe distribution time	Main probe excretion route	Reporter/Probe overlap with normal tissue(s)	
Enzymes (trapping probe)	Deoxycytidine kinase mutants (hdCK)	<sup>18</sup> F-FEAU (1.8h)	1h	Renal	Intestines, gallbladder, kidneys, bladder	Cell surface molecules	Somatostatin receptor subtype 2 (hSSTr2)	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC/ DOTATATE (1.1h)	1h	Renal	Brain, adrenal gland, spleen, stomach, tumours; Kidneys/bladder.
		<sup>124</sup> I-FIAU (4.2d)	1h	Renal	Intestines, gallbladder, thyroid, stomach, kidneys/bladder		Dopamine 2 receptor (D <sub>2</sub> R)	<sup>18</sup> F-FESP (1.8h)	3h	Renal and hepatobiliary	Pituitary gland, striatum; Liver, intestines, kidneys/bladder.
	Thymidine kinase mutants (hTK2)	<sup>18</sup> F-L-FMAU (1.8h)	1h	Renal	Intestines, gallbladder, kidneys, bladder		Prostate specific membrane antigen (PSMA)	<sup>18</sup> F-DCPPyL (1.8h)	15-30min	Renal	Prostate; Kidneys/bladder.
	Pyruvate kinase M2	[ <sup>18</sup> F]DASA-23 (1.8h)	30min	Renal and hepatobiliary	lung, fat, retina, pancreatic islets; cells w high rate of DNA synthesis		Carcino-embryonic antigen (CEA)	<sup>124</sup> I-anti-CEA scFv-Fc H310A (4.2d), [ <sup>18</sup> F]FB-T84.66 diabody (1.8h)	24h	Renal	Various cancers; Thyroid (radiodeiodination), kidneys/bladder.
Transporters	Sodium-iodide symporter (hNIS)	<sup>124</sup> I-iodide (4.2d)	2h	Renal	Salivary gland, thyroid, stomach, kidneys, bladder		anti-DOTA antibody fragment (DAbR1)	<sup>89</sup> Y-AABD (15h)	24h	Renal and hepatobiliary	Liver, intestine.
	Norepinephrine transporter (hNET)	[ <sup>18</sup> F]BF4- (1.8h)	45min	Renal	Salivary gland, intestines, kidneys, bladder		Estrogen receptor α ligand binding domain (hERL)	<sup>18</sup> F-FES (1.8h)	1h	Renal and hepatobiliary	Uterus, ovaries, mammary; Intestines, liver, kidneys/bladder.
		<sup>18</sup> F-MFBG (1.8h)	4h	Renal and hepatobiliary	Salivary gland, intestines, thyroid, kidneys, bladder		Membrane-anchored anti-PEG antibody	<sup>124</sup> I-PEG-SHPP (4.2d)	24h	Renal and hepatobiliary	Liver, thyroid (radiodeiodination), kidneys/bladder.
		<sup>124</sup> I-MIBG (4.2d)	24h	Renal and hepatobiliary	Salivary gland, intestines, thyroid, kidneys, bladder						

### IMPORTANT CONSIDERATIONS

- Endogenous reporter expression
- Tracer excretion route

# Les développements:

## Nuclear probes for *in vivo* cell tracking

Immune Cell Compartment/Function	Molecular Target	Imaging Agent	Modality	Cell tracking/ Functional
Cytotoxic T-lymphocytes	CD4/8	$^{89}\text{Zr}$ -anti-CD8-Ab ( $^{89}\text{Zr}$ -IAB22M2C) $^{89}\text{Zr}$ -anti-CD4-Ab	PET	Cell tracking
Macrophages (TAMs)	CD47	$^{89}\text{Zr}$ -anti-CD47-Ab	PET	Cell tracking
Neutrophils	CD11b/MHC-II	$^{18}\text{F}$ -/ $^{64}\text{Cu}$ anti-CD11b/MHC-II-Ab	PET	Cell tracking
T-lymphocyte labeling		$^{89}\text{Zr}$ -oxine	PET	Cell tracking
T-lymphocyte inhibition	PD-1	$^{64}\text{Cu}$ -Anti-PD-1-Ab	PET	Functional
T-lymphocyte inhibition	CTLA-4	$^{64}\text{Cu}$ -Anti-CTLA-4-Ab	PET	Functional
Immune cell proliferation	deoxycytidine kinase	$^{18}\text{F}$ -L-FAC, -CFA	PET	Functional
T-lymphocyte activation	deoxyguanosine kinase	$^{18}\text{F}$ -AraG	PET	Functional
T-lymphocyte activation	OX40	$^{64}\text{Cu}$ -DOTA-AbOX40	PET	Functional
T-cell effector function	INF $\gamma$	$^{89}\text{Zr}$ -anti-INF $\gamma$ -Ab	PET	Functional
T-cell effector function	Granzyme B	$^{68}\text{Ga}$ -NOTA-GZP	PET	Functional

# Les développements:

## PET probes for nucleotide metabolism

