

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**

Exigences différentes
lors de la production
et du CQ



Validation
pharmaceutique



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

Radionucléide

Molécule
vectrice



Ciblage → modification d'un mécanisme biologique

Analogue d'une molécule physiologique

Ligand de récepteur, agoniste antagoniste

...

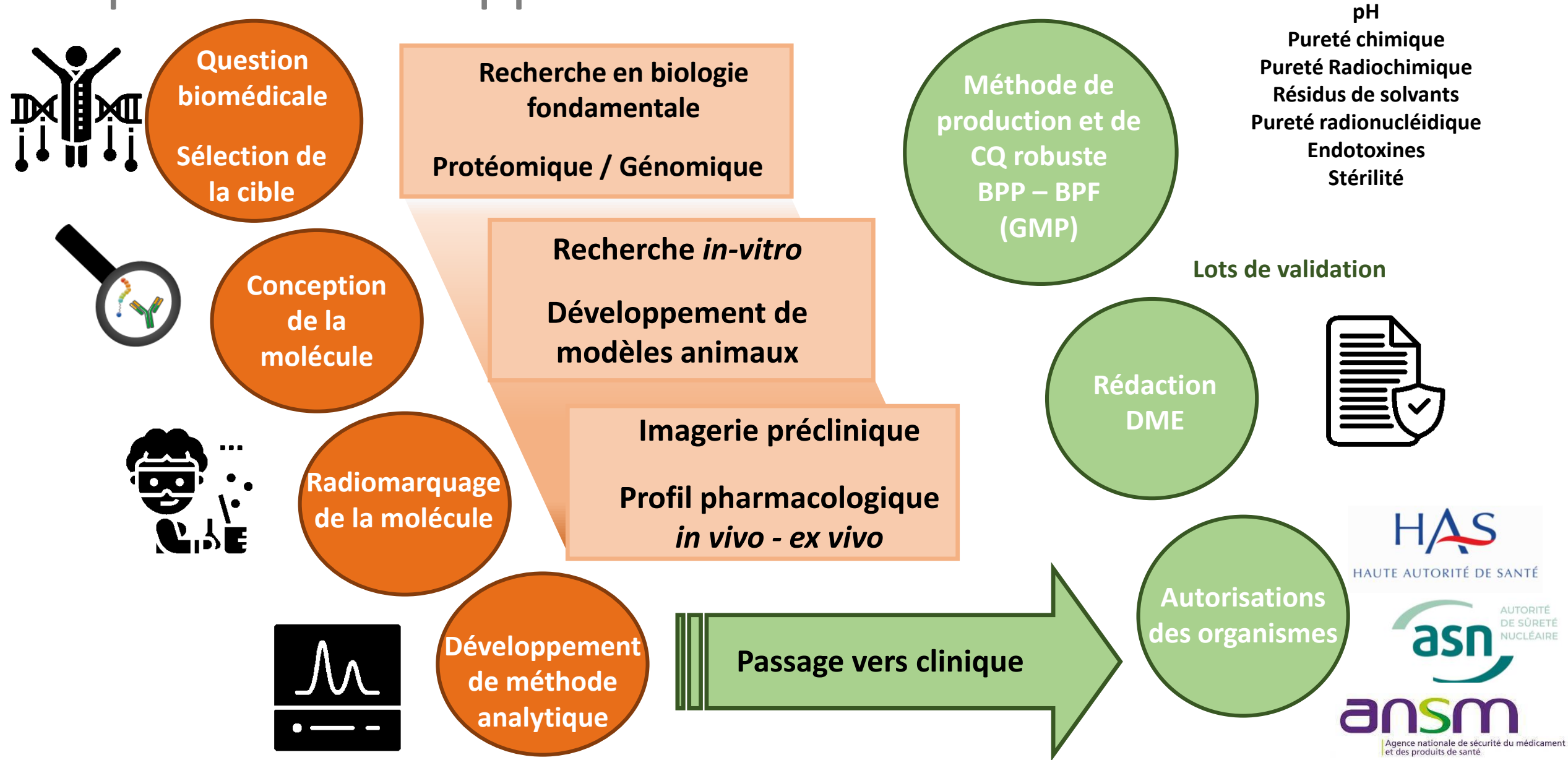
Imagerie



Détection



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

Dégradation 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
++

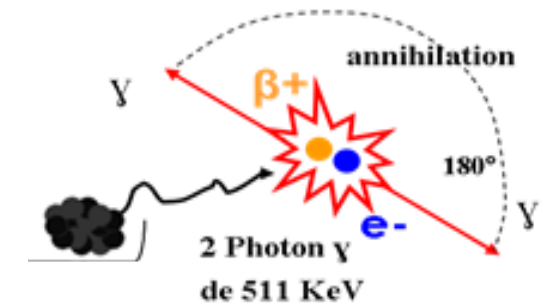
Radionucléide

Emetteur de positons / β^+

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



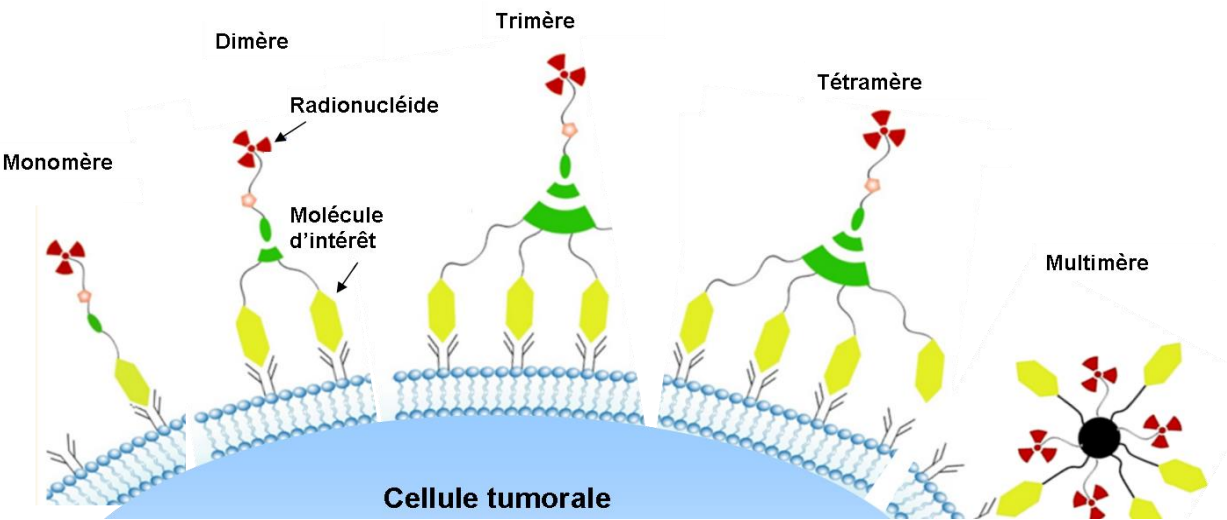
Pureté radionucléique/chimique mélange d'isotopes qui peuvent interférer dans le marquage

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

Prérequis: Radiotraceurs pour l'imagerie TEP

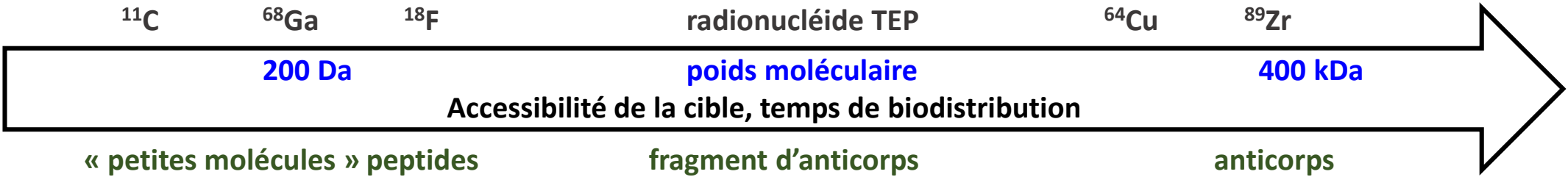
Molécule vectrice

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



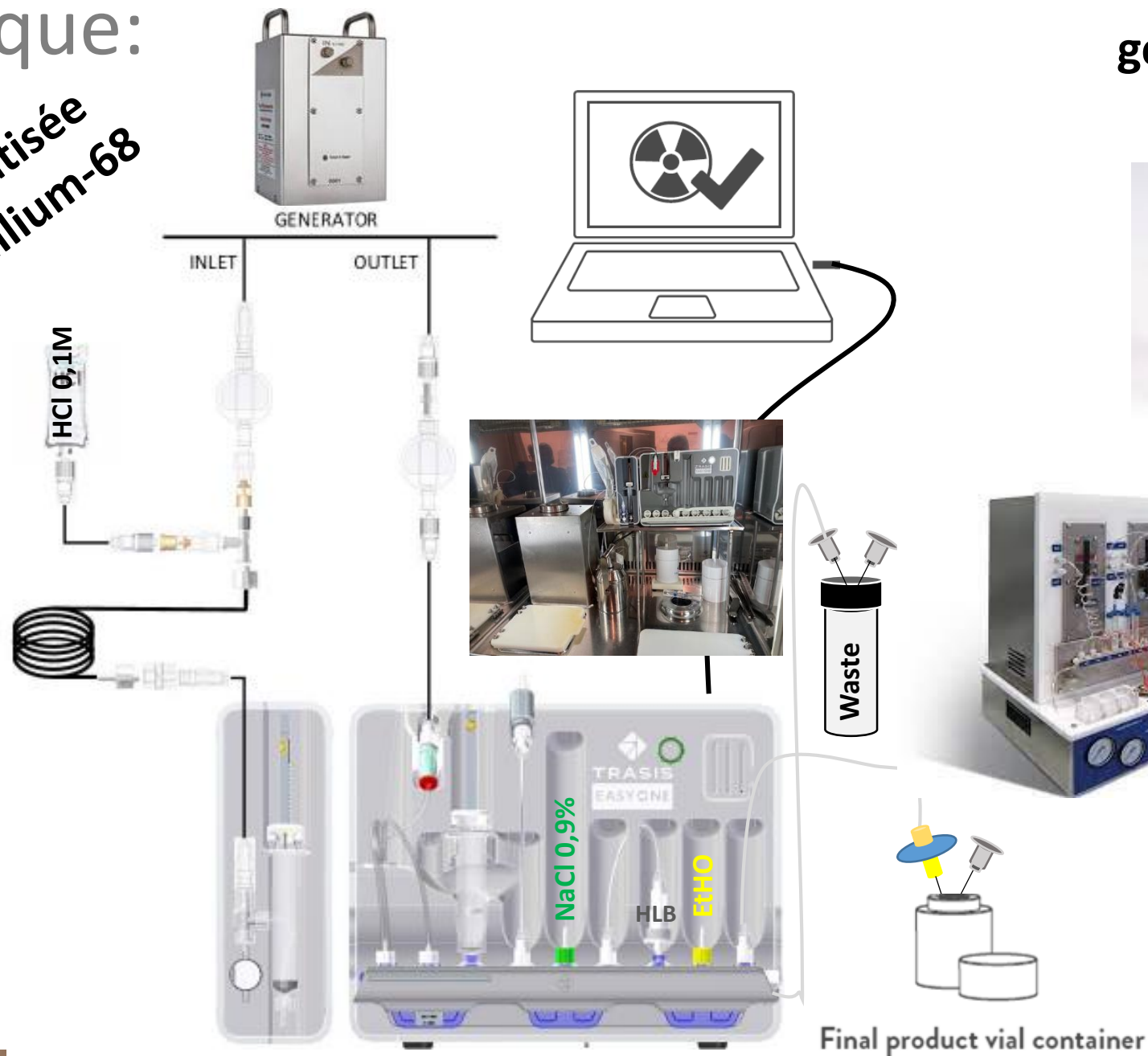
Radionucléide

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

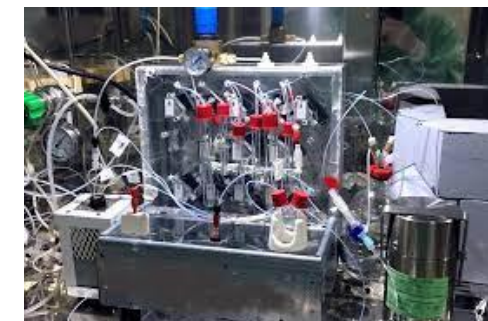


En pratique:

Synthèse automatisée
marquage au gallium-68



générateurs et modules



En pratique:

Cyclotron



Cyclone® KIUBE (18 MeV)
Proton up to 300µA

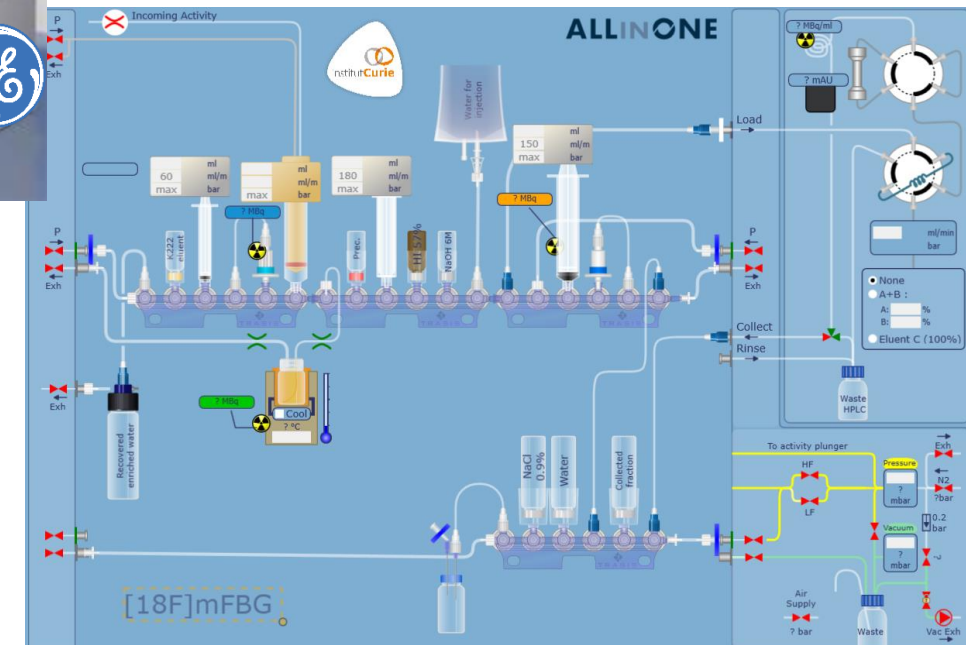
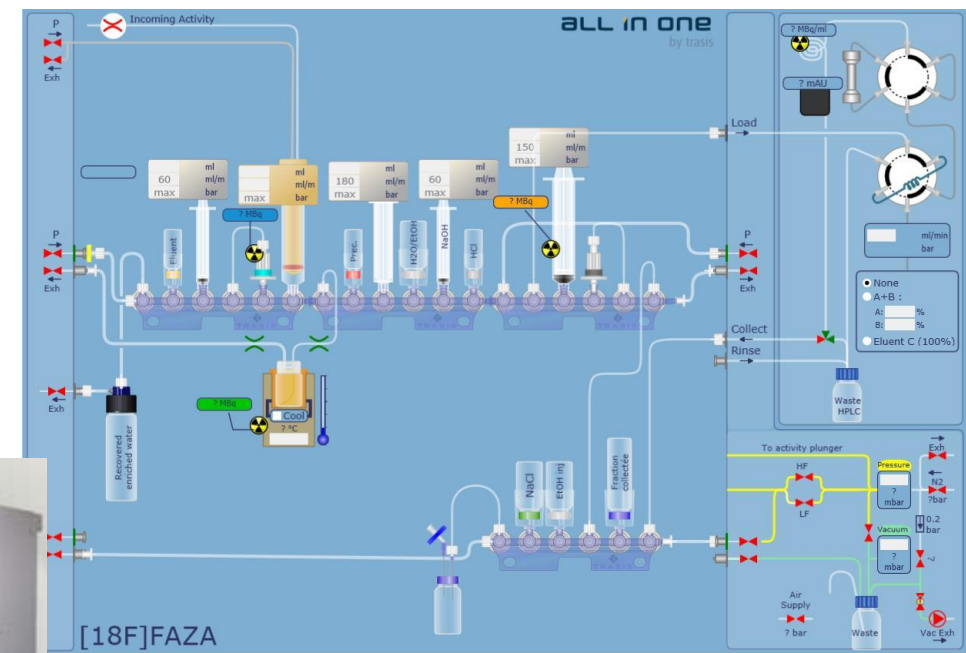
Cyclone® 30 (MeV)
Proton, deuteron & Alpha up to 1200µA

Cyclone® 70 (MeV)
Proton, deuteron & Alpha up to 1200µA

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

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

⁶⁸ Ge	⁸² Sr	¹²³ I
------------------	------------------	------------------



En pratique:

Paramètres de radiomarquage:

Quantité de précurseur

Temps

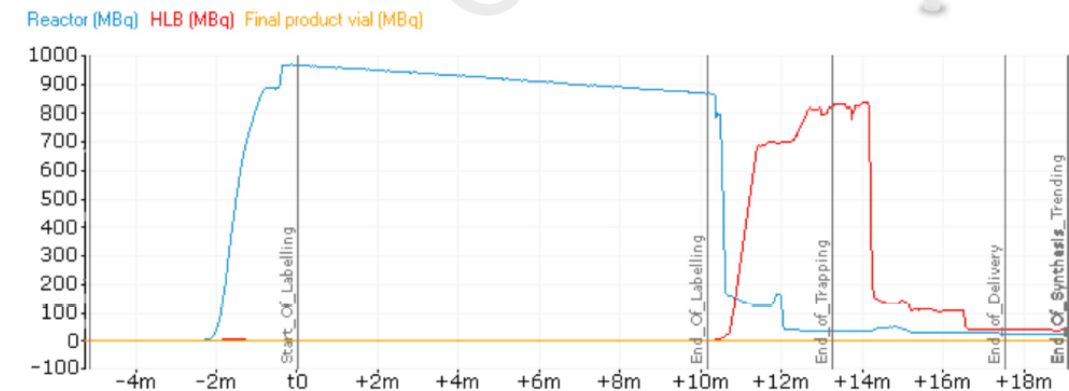
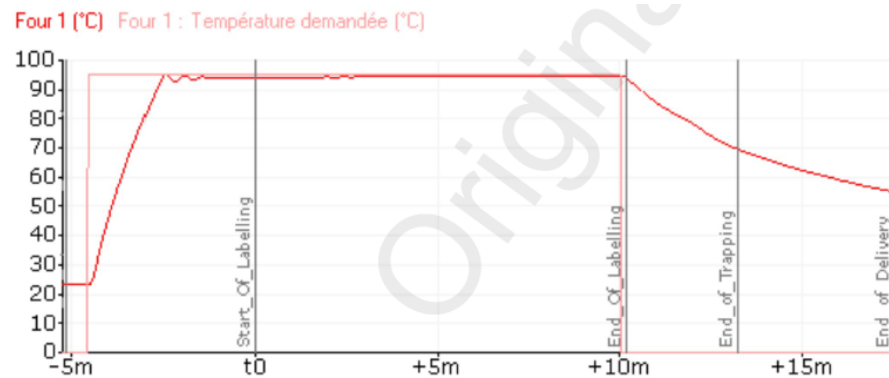
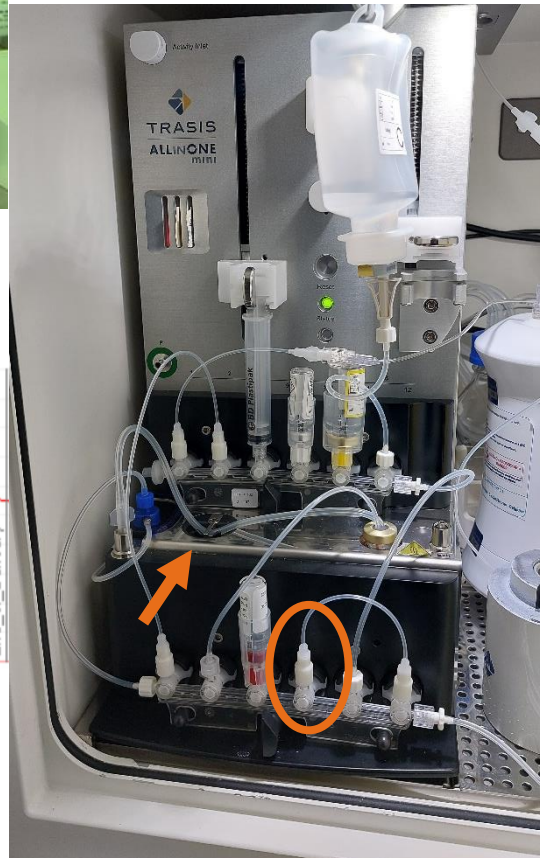
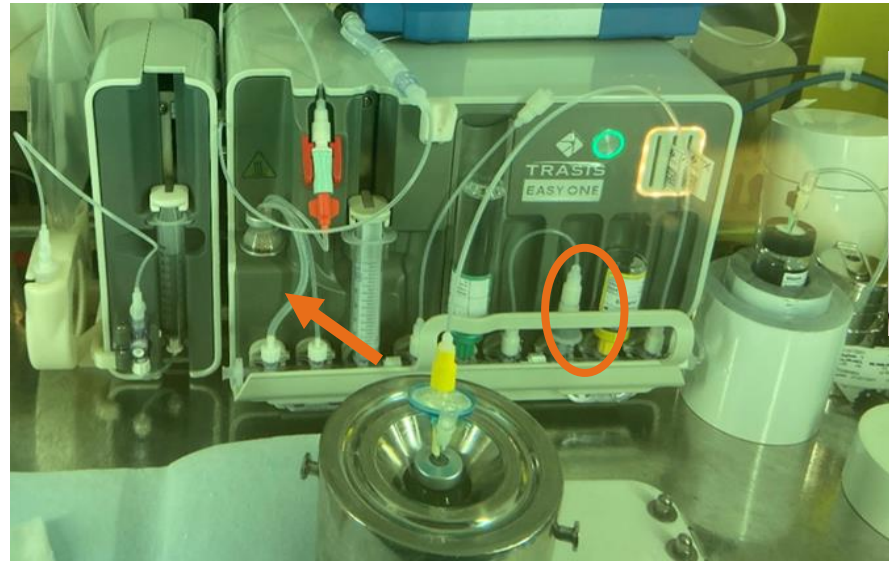
Température

pH

Purification

Formulation

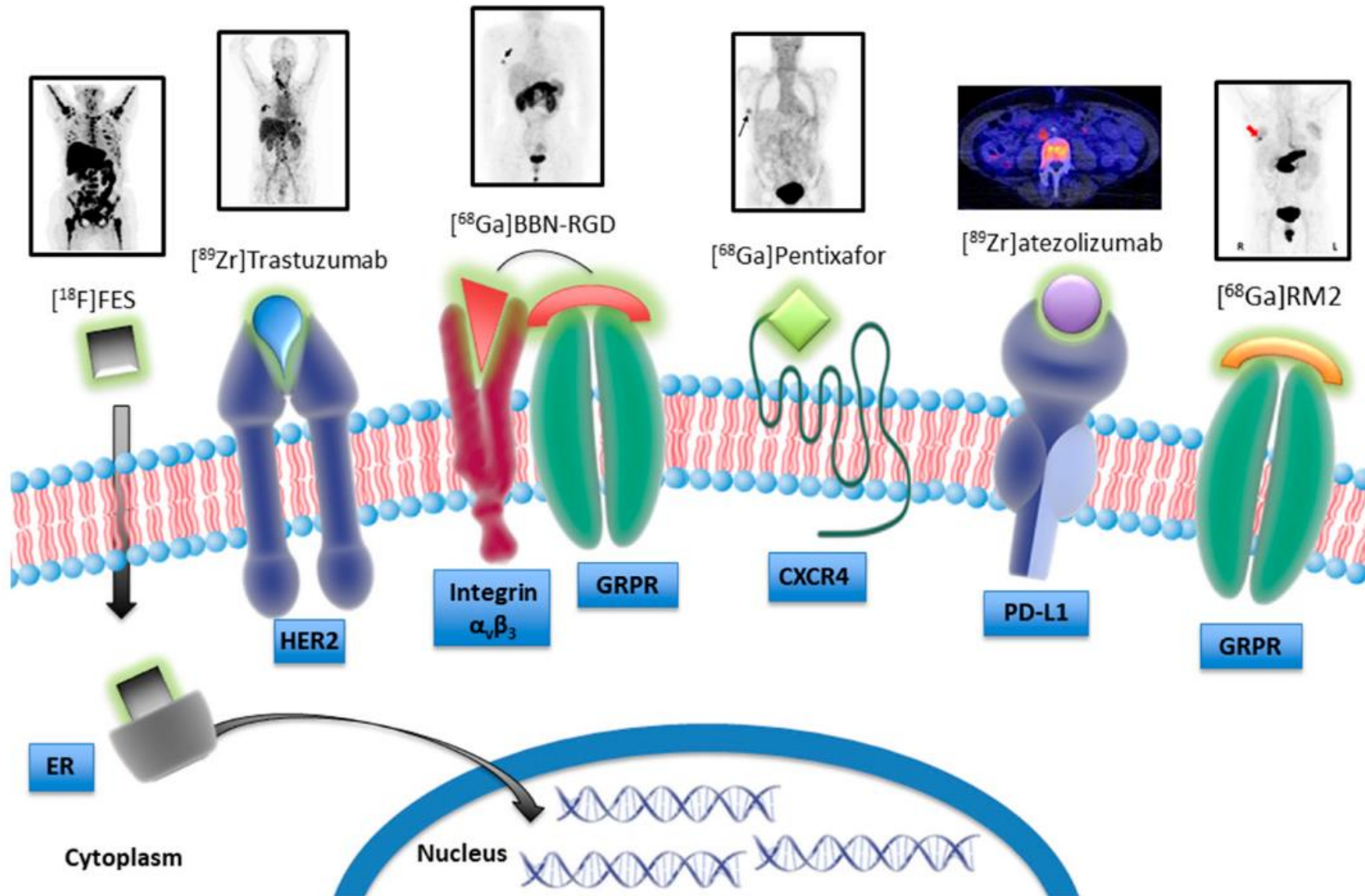
...



En pratique:

N°	Date	Générateur	n° lot Cassette	n° lot Kit	n°lot flacon precu	Test	opérateur	Results																	Labelling				
								Duré e (min)	A départ (GBq) (module)	HH (module)	MM (module)	ARHLB (fin synthè s e)	AR réacteur	HH	MM	A final (GB q)	HH (activimètre)	MM (activimètre)	RCY (%) (module)	% HLB	% Résidu réacteur	% dechet + cassette	A _H (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-BOGE18	OF14790 (ID :103)	OF13414	FAP-12-2104260101	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-12-2104260101	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-12-2104260101	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-12-2104260101	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-12-2104260101	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-12-2104260101	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-	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

Examples:



Merci de votre attention



Membres LITO St Cloud





AMM France:

- **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

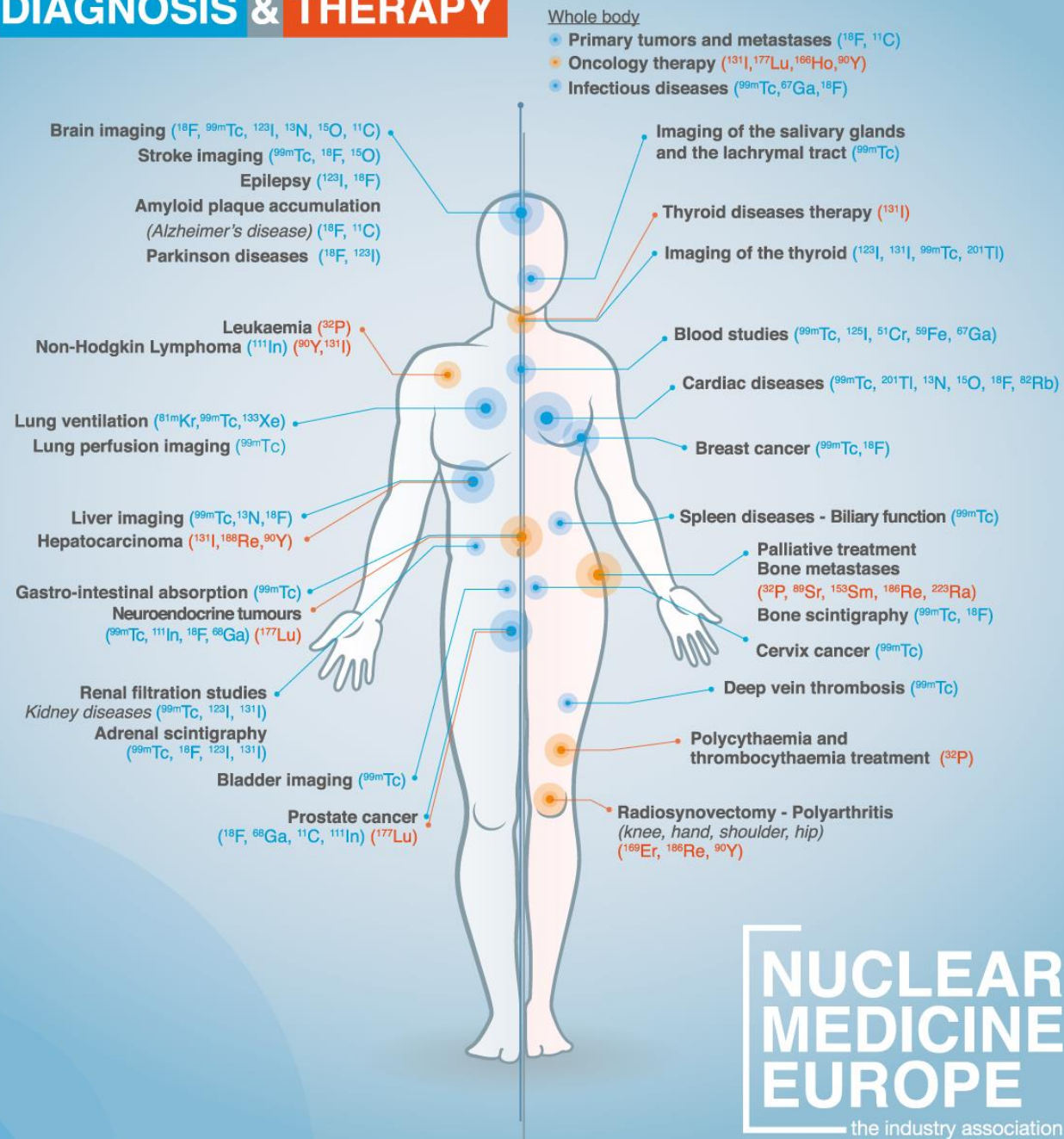
- **FET** => analogue tyrosine

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

DIAGNOSIS & THERAPY



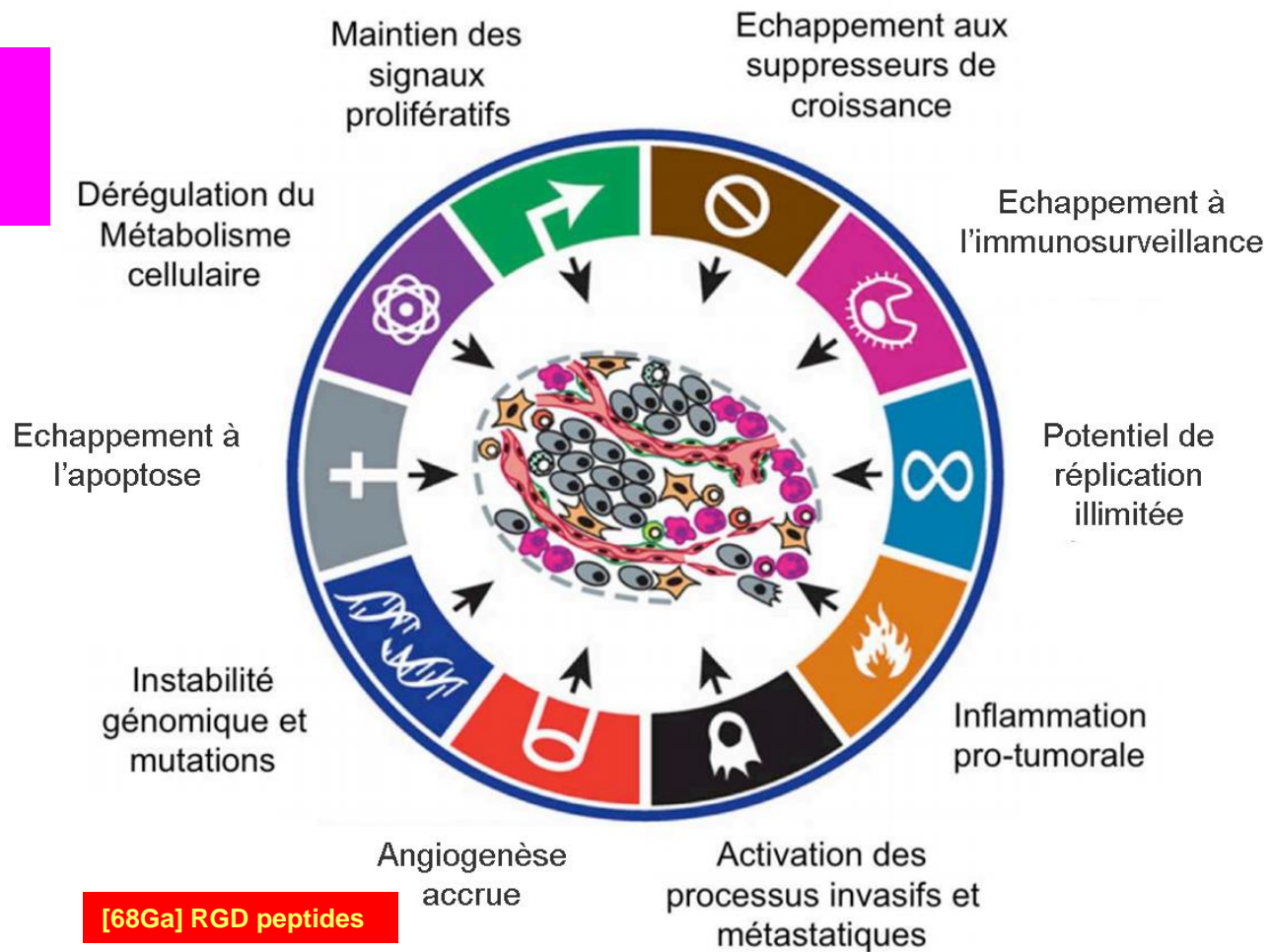
**NUCLEAR
MEDICINE
EUROPE**
the industry association

Les développements:

[¹⁸F]FLT fluorothymidine

Métabolisme du glucose [¹⁸F]FDG
Métabolisme lipidique [¹⁸F]Choline
Métabolisme des acides aminés [¹⁸F]FET;
[¹⁸F]DOPA (dihydroxyphénylalanine)
Hypoxie [¹⁸F]MISO

[¹⁸F]Annexine V



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)	¹⁸ F-FAU (1.8h)	1h	Renal	Intestines, gallbladder, kidneys, bladder	Cell surface molecules	Somatostatin receptor subtype 2 (hSSTR2)	⁶⁸ Ga-DOTATOC/ DOTATATE (1.1h)	1h	Renal	Brain, adrenal gland, spleen, stomach, tumours; Kidneys/bladder.
		¹²⁴ I-FIAU (4.2d)	1h	Renal	Intestines, gallbladder, thyroid, stomach, kidneys/bladder		Dopamine 2 receptor (D₂R)	¹⁸ F-FESP (1.8h)	3h	Renal and hepatobiliary	Pituitary gland, striatum; Liver, intestines, kidneys/bladder.
	Thymidine kinase mutants (hTK2)	¹⁸ F-L-FMAU (1.8h)	1h	Renal	Intestines, gallbladder, kidneys, bladder		Prostate specific membrane antigen (PSMA)	¹⁸ F-DCFPyL (1.8h)	15-30min	Renal	Prostate; Kidneys/bladder.
	Pyruvate kinase M2	[¹⁸ 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)	¹²⁴ I-anti-CEA scFv-Fc H310A (4.2d), [¹⁸ F]FB-T84.66 diabody (1.8h)	24h 1h	Renal Renal	Various cancers; Thyroid (radiodeiodination), kidneys/bladder.
Transporters	Sodium-iodide symporter (hNIS)	¹²⁴ I-iodide (4.2d)	2h	Renal	Salivary gland, thyroid, stomach, kidneys, bladder		anti-DOTA antibody fragment (DAbR1)	⁸⁶ Y-AABD (15h)	24h	Renal and hepatobiliary	Liver, intestine.
	Norepinephrine transporter (hNET)	¹⁸ F-MFBG (1.8h)	4h	Renal and hepatobiliary	Intestines, kidneys, bladder		Estrogen receptor α ligand binding domain (hERL)	¹⁸ F-FES (1.8h)	1h	Renal and hepatobiliary	Uterus, ovaries, mammary; Intestines, liver, kidneys/bladder.
		¹²⁴ I-MIBG (4.2d)	24h	Renal and hepatobiliary	Salivary gland, intestines, thyroid, kidneys, bladder		Membrane-anchored anti-PEG antibody	¹²⁴ I-PEG-SHPP (4.2d)	24h	Renal and hepatobiliary	Liver, thyroid (radiodeiodination), 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 Zr-anti-CD8-Ab (⁸⁹ Zr-IAB22M2C) ⁸⁹ Zr-anti-CD4-Ab	PET	Cell tracking
Macrophages (TAMs)	CD47	⁸⁹ Zr-anti-CD47-Ab	PET	Cell tracking
Neutrophils	CD11b/MHC-II	¹⁸ F-/ ⁶⁴ Cu anti-CD11b/MHC-II-Ab	PET	Cell tracking
T-lymphocyte labeling		⁸⁹ Zr-oxine	PET	Cell tracking
T-lymphocyte inhibition	PD-1	⁶⁴ Cu-Anti-PD-1-Ab	PET	Functional
T-lymphocyte inhibition	CTLA-4	⁶⁴ Cu-Anti-CTLA-4-Ab	PET	Functional
Immune cell proliferation	deoxycytidine kinase	¹⁸ F-L-FAC, -CFA	PET	Functional
T-lymphocyte activation	deoxyguanosine kinase	¹⁸ F-AraG	PET	Functional
T-lymphocyte activation	OX40	⁶⁴ Cu-DOTA-AbOX40	PET	Functional
T-cell effector function	INF γ	⁸⁹ Zr-anti-INF γ -Ab	PET	Functional
T-cell effector function	Granzyme B	⁶⁸ Ga-NOTA-GZP	PET	Functional

Les développements:

PET probes for nucleotide metabolism

