

# ImageTox : Des Toxines comme agents d'imagerie sélectifs de Biomarqueurs de cancers pulmonaires

---

## Introduction

Les canaux ioniques et les récepteurs-canaux activés par un ligand sont présents dans un très grand nombre de cellules excitables ou non-excitables où ils jouent un rôle physiologique majeur chez les mammifères. Ils contrôlent en particulier la communication et l'homéostasie cellulaire et leur rôle dans la régulation des processus tumoraux a été très largement reporté, que ce soit dans la prolifération, la migration ou l'invasion tumorale, l'angiogenèse ou l'apparition de métastases<sup>1</sup>. Des variations importantes de l'expression de gènes codant pour des canaux ioniques ont été mises en évidence dans divers types de cancers, conduisant à des changements d'activités de ces canaux et à des comportements cellulaires anormaux associés aux processus tumoraux. Un nouveau domaine de recherche sur cette thématique a même vu le jour récemment, «l'oncocanalopathie»<sup>1</sup>. En particulier, certains canaux ioniques sont fortement exprimés dans différents types de cellules cancéreuses, y compris des métastases, alors qu'ils sont indétectables dans les tissus à partir desquels ces tumeurs ont été générées<sup>2,3</sup>.

De façon intéressante, les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC), qui représentent environ 85% des cancers pulmonaires, sont associés à une surexpression d'une grande diversité de canaux ioniques et récepteurs-canaux, tels que certains sous-types de canaux sodium dépendants du potentiel ( $\text{Na}_v1.7$ ), de canaux potassium activés par le calcium ( $\text{KCa3.1}$ ), de canaux calcium dépendants du potentiel ( $\text{Ca}_v2.2$ ), de canaux sensibles au pH (ASIC) ou de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine ( $\alpha 7$ ,  $\alpha 9\alpha 10$ ,  $\alpha 3\beta 2$ )<sup>4,5,6,7</sup>. En cancérologie, les approches d'imagerie (radiographie, CT-scan, TEP) jouent un rôle majeur dans la caractérisation anatomique des cancers pulmonaires, leur classification ou l'identification précoce de nodules pulmonaires isolés<sup>8</sup>. L'utilisation d'une imagerie TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est par exemple primordiale dans le bilan pré-opératoire d'un cancer broncho-pulmonaire, dans le bilan d'extension après biopsie pulmonaire, dans l'évaluation thérapeutique d'un traitement ou l'apparition éventuelle de métastases. Cependant, cet examen présente certaines limites, notamment liées au fait qu'un certain nombre d'adénocarcinomes (brochioloalvéolaire) se caractérisent par une faible capture du glucose et ne sont donc pas détectés par le  $^{18}\text{F}$ -FDG ou au fait que le  $^{18}\text{F}$ -FDG se fixe aussi sur des tissus inflammatoires ou des lésions infectieuses, entraînant un marquage non-sélectif parfois important. **Dans ce contexte, le développement de sondes d'imagerie spécifiques de certaines cibles fortement exprimées au sein des adénocarcinomes représente un objectif particulièrement pertinent.**

Les toxines peptidiques présentes dans les venins d'animaux venimeux constituent une librairie naturelle de millions de molécules, sélectionnées au cours de l'évolution pour leur capacité à se fixer avec une forte affinité et une grande sélectivité sur leurs cibles moléculaires et, en particulier, sur une large diversité de canaux ioniques. Plusieurs milliers de ces toxines ont été décrites dans la littérature depuis ces quarante dernières années. La taille relativement modeste de ces peptides (quelques dizaines de résidus), la capacité de pouvoir les synthétiser et les modifier chimiquement de façon contrôlée, et leurs propriétés pharmacocinétiques (clearance rapide), en font des candidats particulièrement prometteurs pour l'imagerie de biomarqueurs tumoraux. Un exemple remarquable de ce type d'application est la chlorotoxine de scorpion qui est actuellement en développement (phase 2) pour des applications d'imagerie du glioblastome<sup>9,10</sup>. En ce qui concerne les CPNPC, une grande diversité de canaux ioniques a été mise en évidence dans ces cellules et de nombreuses toxines spécifiques de ces canaux ont été identifiées et étudiées, plusieurs au niveau de notre laboratoire.

## Objectifs

Le sujet de thèse proposé visera à exploiter les propriétés pharmacologiques uniques de toxines peptidiques vis-à-vis de canaux ioniques exprimés au niveau des CPNPC et de développer des agents d'imagerie utiles dans le suivi de ces pathologies. Le projet de recherche s'appuiera sur les expertises des laboratoires partenaires et s'articulera autour de 3 axes successifs :

- 1- Synthèse chimique des toxines les plus pertinentes (basée sur la connaissance de l'expression de leur canal cible dans les CPNPC) et dont la synthèse est la mieux maîtrisée. Les toxines ciblant les canaux  $\text{Na}_v1.7$  et les ASIC seront sélectionnées dans un premier temps. La

fonctionnalisation de ces toxines permettra leur marquage par chimie « click » à l'aide de diverses sondes fluorescentes, TEP ou SPECT : *SIMoS*

2- Validation fonctionnelle des toxines marquées à l'aide de techniques électrophysiologiques ou de liaison radioactive afin de s'assurer du maintien de leurs propriétés pharmacologiques (affinité et profil de sélectivité) : *SIMoS*

3- Imagerie

- Sur lignées cellulaires d'adénocarcinomes (A549, H1975, H23...) et lignées contrôles : Evaluation par microscopie de fluorescence de la capacité des différentes toxines/sondes à marquer les canaux cibles. Les toxines pourront être administrées seules ou co-administrées (toxines ciblant différents types et sous-types de canaux et marquées avec différents fluorophores) permettant des études de colocalisation renforçant la spécificité du marquage des CPNPC : *SIMoS*.
- Sur modèle animal (souris) : xenogreffé, PDX (Patient Derived Xenograft) : Evaluation par imagerie de fluorescence (tomographie de fluorescence) (*SIMoS*) et imagerie TEP/SPECT : *SHFJ-BioMaps*.

Si cette démarche nous permet de valider certaines des toxines en tant qu'agents d'imagerie d'adénocarcinomes, alors des études pourront être entreprises par la suite afin d'identifier, à partir des collections propres de l'équipe, de nouvelles toxines libres de droit, pour de futures exploitations.

#### **Références**

- <sup>1</sup> doi:10.1152/physrev.00044.2016;    <sup>2</sup> doi:10.3390/cancers7020813;    <sup>3</sup> doi:10.1016/bs.apha.2015.12.006;  
<sup>4</sup> doi:10.1242/jcs.130013;    <sup>5</sup> doi:10.1177/1010428317705750;    <sup>6</sup> doi:10.1016/j.bbcan.2021.188629;  
<sup>7</sup> doi:10.1111/bph.13954;    <sup>8</sup> doi:doi:10.3390/toxins7041079,    <sup>9</sup> doi:10.3390/toxins7041079;  
<sup>10</sup> doi:10.1093/neuros/nyz125

---

#### **Candidat**

Le candidat (école d'ingénieur, universitaire, pharmacien) devra avoir de solides connaissances générales en pharmacologie/sciences du médicament et être intéressé par un sujet à l'interface chimie-biologie nécessitant de produire des ligands d'intérêt (synthèse peptidique), de les caractériser fonctionnellement (électrophysiologie) et d'étudier leur imagerie *in vivo* (fluorescence, TEP).

---

#### **Contacts**

CEA/DMTS/*SIMoS*

Directeur de thèse : D. Servent - [denis.servent@cea.fr](mailto:denis.servent@cea.fr)

Encadrant : E. Benoit - [evelyne.benoit@cea.fr](mailto:evelyne.benoit@cea.fr)

CEA/SHFJ/*BioMaps*

Partenaire : C. Truillet - [charles.truillet@universite-paris-saclay.fr](mailto:charles.truillet@universite-paris-saclay.fr)

---