

Discipline : Radiochimie

Sujet : Imagerie et amélioration des traitements du cancer de la prostate

Acronyme : ZiP

Mots clés : PSMA, Zirconium, Late-imaging, Dosimetry, Prostate cancer

Direction de thèse : Bohn Pierre

Unité de recherche : Laboratoire AIMS

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral établissement

Contact : pierre.bohn@univ-rouen.fr

Le récepteur au PSMA est surexprimé sur les cellules cancéreuses du cancer de la prostate. Le PSMA est une petite molécule comportant un résidu urée qui cible le récepteur au PSMA et dont le couple ligand-récepteur s'internalise dans la cellule. Le PSMA est actuellement radiomarqué par du fluor-18 ou du gallium-68 à des fins d'imagerie de la maladie (diagnostic, suivi, prérequis avant thérapie), il peut aussi être marqué au lutécium-177 ou à l'actinium-225 à des fins de traitement thérapeutique de la maladie.

A l'heure actuelle, on observe certaines difficultés d'interprétation d'image pour les molécules marquées au fluor ou au gallium (fixations non pathologiques dans les os ou absence de fixation dans les tissus pathologiques). Ceci est essentiellement dû au fait que la période des éléments radioactifs (110 et 68 min) ne permet pas d'images tardives où la clairance des fixations non-pathologiques auraient eu lieu et où la fixation auraient pu avoir lieu dans les tissus pathologiques. L'élément zirconium-89 possède une période de 78 h et permet les images tardives (3 à 5 jours après injection). L'image est plus facile à interpréter et corrèle mieux avec les éléments thérapeutiques dont les périodes sont de 7 à 10 jours. Toutefois, les verrous sont que (1) le zirconium est difficile à complexer dans les cages DOTA ou DOTAGA du PSMA et que (2) il n'y a pas encore d'autorisation de mise sur le marché par l'agence sanitaire compétente. Nous avons l'expérience en chimie et en pharmacie pour lever ces verrous. Notre plateau technique est agréé par les autorités compétentes en matière nucléaire. La thèse portera sur le marquage radioactif et l'évaluation de nouveaux PSMA pour l'imagerie et la thérapie.

The PSMA receptor is overexpressed on prostate cancer cells. PSMA is a small molecule with a urea residue that targets the PSMA receptor and whose ligand-receptor pair internalizes into the cell. PSMA is currently radiolabeled with fluorine-18 or gallium-68 for disease imaging purposes (diagnosis, monitoring, pre-requisite before therapy), and can also be labeled with lutetium-177 or actinium-225 for therapeutic treatment of the disease.

At present, fluorine- or gallium-labelled molecules are sometimes difficult to image (non-pathological uptake in bone or absence of uptake in pathological tissue). This is essentially due to the fact that the half-life of the radioactive elements (110 and 68 min) does not allow for late images where clearance of non-pathological fixations would have taken up and where fixation could have taken up in pathological tissues. The zirconium-89 element has a half-life of 78 h and enables late images (3 to 5 days after injection). The image is easier to interpret and correlates better with therapeutic elements whose periods are 7 to 10 days. However,

the drawbacks are that (1) zirconium is difficult to complex in PSMA's and (2) there is as yet no marketing authorization from the relevant health agency. We have the chemical and pharmaceutical experience to overcome these difficulties. Our technical facilities are approved by the relevant nuclear authorities. The thesis will focus on the radioactive labeling and evaluation of new PSMA's for imaging and therapy.