



CIRCI²NA
CANCER & IMMUNOLOGY



COMMUNIQUÉ

Date

Lundi 8 juillet 2024

De/From

Cédric Paquereau – Université d'Angers

Chargé de communication scientifique

06 11 60 32 91 | cedric.paquereau@univ-angers.fr

GLIOBLASTOME : UNE PISTE PROMETTEUSE POUR LUTTER CONTRE CE CANCER

Des chercheurs du CIRCI²NA (Université de Nantes, Université d'Angers, Inserm, CNRS) sont parvenus à guérir des souris atteintes de glioblastome, le plus agressif des cancers du cerveau. Le traitement, basé sur l'administration d'anticorps marqués d'un radioélément, a protégé sur le long terme les animaux, empêchant la progression et l'éventuelle rechute de la maladie. Leur découverte vient de faire l'objet d'une publication dans la revue *eBioMedicine*, publiée par The Lancet.

Le glioblastome (3 500 cas par an en France) représente un défi médical majeur en raison de son agressivité et de sa résistance aux traitements standards, qui reposent aujourd'hui sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, limitant la survie médiane à 15 mois. Face à cette situation, l'objectif actuel est de surpasser la résistance aux traitements standards et de traiter le glioblastome de manière plus ciblée pour protéger les tissus sains environnants.

Ces dernières décennies, les recherches se sont orientées vers des thérapies ciblées, notamment les radiothérapies utilisant des radionucléides émetteurs de particules alpha, qui sont très efficaces pour détruire les cellules tumorales tout en préservant les tissus sains grâce à leur faible portée.

HAUSSE DE LA SURVIE, PROTECTION À LONG TERME

Dans ce contexte, deux équipes du Centre de recherche en cancérologie et immunologie intégrée Nantes Angers (CIRCI²NA) ont uni leurs savoir-faire et développé un nouveau traitement ciblant une molécule de surface du glioblastome (syndecan 1, SDC1), basé sur un anticorps monoclonal marqué d'un isotope radioactif de l'astate, l'astate-211. Ce traitement a été administré directement dans le cerveau de souris ayant développé un glioblastome.

Les résultats obtenus par les équipes Gliad et Oncologie nucléaire sont particulièrement encourageants. Le ciblage précis de SDC1 a permis une rétention optimale de l'astate-211 dans le cerveau, minimisant ainsi les effets secondaires et permettant une administration à faible dose. Cette radiothérapie interne vectorisée alpha a conduit à l'élimination des tumeurs et à une amélioration des taux de survie (jusqu'à 70%). Le traitement a également induit une mémoire immunitaire, réduisant les risques de récurrence tumorale grâce à l'activation des cellules T mémoire.

Cette étude vient d'être publiée dans le dernier numéro de la revue du groupe The Lancet, *eBioMedicine*, qui met en lumière

Articles

Brain intratumoural astatine-211 radiotherapy targeting syndecan-1 leads to durable glioblastoma remission and immune memory in female mice



Laura Boudat^{1,2}, Sébastien Moutonnet-Lambert^{1,2,3}, Charlotte Roy^{1,2}, Romaric Eychenne^{1,2}, Sébastien Gaudin^{1,2}, Sylvain Anet¹, Nicolas Ouchani^{1,4}, Jérôme Deshayes^{1,2}, Aurélien Boutevin^{1,2}, François Lantier^{1,2}, François Hildebrand^{1,2}, Michel Chassagnon^{1,2} and Emmanuel Combarros^{1,2,5,6,7}

¹Université d'Angers, INSERM, CNRS, CIRCI²NA, F-49000, Angers, France
²Nantes Université, INSERM, CNRS, CIRCI²NA, F-44000, Nantes, France
³CIRI Nantes, Nantes Université, Service de radiologie nucléaire, F-44000, Nantes, France
⁴IRISA (Centre d'Imagerie Biomédicale Appliquée), Nantes Université, INSERM, CNRS, CIRCI²NA, F-44000, Nantes, France
⁵INSERM, Plateforme de Radiologie et d'Imagerie Expérimentales, Université d'Angers, SFR 4258, F-49000, Angers, France
⁶UPR 4807/INSERM, F-44310, Saint-Julien-la-Vallée, France
⁷INSERM, F-44000, Nantes, France
⁸UN Angers, Université d'Angers, F-49000, Angers, France
⁹Unité de Cancérologie de l'Onco, Service de radiologie nucléaire, F-44160, Saint-Mathurin, France
¹⁰IRISA (Plateforme d'Analyse Cellulaire et Moléculaire), Université d'Angers, SFR 4208, F-49000, Angers, France

Summary
Background Glioblastoma (GB), the most aggressive brain cancer, remains a critical clinical challenge due to its resistance to conventional treatments. Here, we introduce a biological targeted therapy (TAT) with the rat monoclonal antibody 9E7A targeting murine syndecan-1 (SDC1) coupled to the alpha-emitter radionuclide astatine-211 (²¹¹As/9E7-A).

Methods We orthotopically transplanted 50,000 GL261 cells of murine GB into the right striatum of syngeneic female C57BL/6 mice using stereotaxis. After MRI validation of tumour presence at day 11, TAT was injected at the same coordinates. Biodistribution, efficacy, toxicity local and systemic responses were assessed following application of this protocol. The 9E7A monoclonal antibody was labeled with radium-223 (²²³Ra) for identification and with astatine-211 (²¹¹As) for the other experiments.

Findings The ²¹¹As/9E7-A TAT demonstrated robust efficacy in reducing orthotopic tumours and achieved improved survival rates in the C57BL/6 mice reaching up to 70% with a minimal activity of 100 kBq. Targeting SDC1 ensured the cerebral retention of ²¹¹As over an optimal time window, enabling low-activity administration with a minimal toxicity profile. Moreover, TAT substantially reduced the occurrence of secondary tumours and provided resistance to new tumour development after contralateral rechallenge, mediated through the activation of central and effector memory T cells.

Interpretation The homologous ²¹¹As/9E7-A TAT stands as one of the most efficient TAT across all preclinical GB models. This study validates SDC1 as a pertinent therapeutic target for GB and underscores ²¹¹As/9E7-A TAT as a promising advancement to improve the treatment and quality of life for patients with GB.

Funding This work was funded by the French National Agency for Research (ANR) "France 2030 Investment Plan" Labex from (ANR-11-LABX-18-01). The SIMC-ILIAS (INCa-DGOS-INSERM-1801), the French program "Infrastructure d'Accès en Biologie-Santé" (France Life Imaging) (ANR-11-INBS-0016), the PSAJ of the ANR.

eBioMedicine
ISSN 2352-3964
Submitted online 24 June 2024
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.104924



François Hindré, Michel Chérel et Emmanuel Garcion sont les promoteurs de l'étude, et Loris Roncali (3^e sur la photo), l'auteur principal.

des découvertes prometteuses avant qu'elles ne soient testées cliniquement. Elle confirme que SDC1 est une cible thérapeutique pertinente pour le traitement du glioblastome et ouvre la voie à un futur essai clinique chez l'Homme. Les chercheurs envisagent également des combinaisons avec l'immunothérapie pour potentialiser les effets antitumoraux observés. Le traitement par la radiothérapie interne vectorisée alpha pourrait ainsi améliorer de manière significative la prise en charge des patients atteints de glioblastome en offrant une option thérapeutique plus efficace et moins toxique.

L'intégralité de l'étude est consultable en ligne :

[https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(24\)00237-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(24)00237-8/fulltext)

CONTACTS PRESSE

- Dr Emmanuel GARCION
emmanuel.garcion@univ-angers.fr
- Pr Michel CHÉREL
michel.cherel@univ-nantes.fr



À savoir

Le CRCI²NA a été créé en janvier 2022 par l'Inserm, le CNRS, l'Université de Nantes et l'Université d'Angers. Il est composé de 12 équipes de recherche dédiées à l'analyse des tumeurs en tant qu'écosystèmes composés de types cellulaires distincts, liés par des relations de coopération ou de compétition. Le projet global du CRCI²NA est d'explorer les interactions et les changements dynamiques des écosystèmes tumoraux au cours de la progression tumorale ainsi que les mécanismes de dissémination en réponse aux traitements.

Basée à Angers, **l'équipe Gliad** s'est spécialisée dans la recherche d'alternatives innovantes pour le traitement locorégional (dans le cerveau) des glioblastomes. Travaillant sur la résistance aux traitements, elle se focalise sur deux approches :

- 1) le développement de la radiothérapie interne vectorisée (application nouveaux radio-pharmaceutiques) combinée à la radiosensibilisation *in situ* ;
- 2) les implants interventionnels capables de modifier l'écosystème tumoral et/ou d'interférer avec le comportement des cellules tumorales (migration, différenciation, sensibilité aux signaux d'élimination) sur les tumeurs en place ou à partir de leurs cavités de résection.

Basée à Nantes, **l'équipe Oncologie nucléaire** développe des outils diagnostiques et thérapeutiques pour lutter contre le cancer en se concentrant sur la délivrance de radionucléides aux cellules cancéreuses et leurs effets biologiques. Avec l'identification de nombreux biomarqueurs pertinents, la médecine nucléaire propose des approches innovantes de thérapeutiques de précision et de théranostique en oncologie, utilisant des anticorps radiomarqués ou d'autres vecteurs. Cette équipe possède les compétences nécessaires pour concevoir de nouveaux produits radiopharmaceutiques et les valider depuis les évaluations précliniques jusqu'aux évaluations cliniques, notamment l'immuno-PET, et la thérapie radionucléide ciblée, utilisant notamment des émetteurs alpha.