

Newsletter COMETE

N° 1 - Septembre 2025



COFINANCÉ
PAR L'UNION
EUROPÉENNE

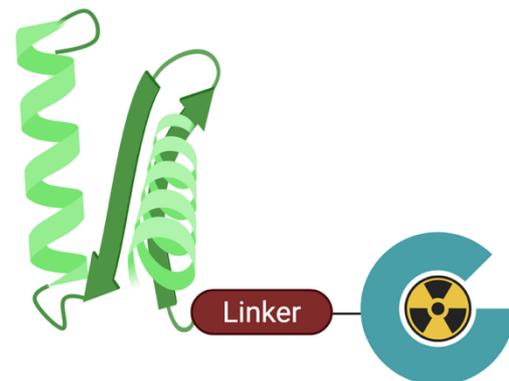
RÉGION
BOURGOGNE
FRANCHE
COMTÉ

Le projet de recherche COMETE est un projet transdisciplinaire impliquant trois partenaires (OPM, CGFL, ICMUB) qui a pour ambition d'amener jusqu'au stade clinique des radiopharmaceutiques innovants pour la prise en charge de patients atteints de cancers digestifs métastatiques et résistants. Il s'agit d'un projet innovant qui répond à un besoin sociétal fort, puisqu'il implique le développement de nouvelles molécules radiothéragnostiques, associant des propriétés diagnostiques et thérapeutiques, pour une prise en charge personnalisée. Il est financé par le Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) à hauteur de 7,8 M€.

Principe et intérêt de la radiothéragnostique

Cette stratégie repose sur l'administration d'un radiopharmaceutique (Figure 1) qui cible spécifiquement une molécule associée à la tumeur, permettant ainsi d'irradier les cellules cancéreuses de l'intérieur, quel que soit leur site dans l'organisme. Particulièrement prometteuse pour le traitement des cancers disséminés, cette approche a démontré son efficacité dans certaines indications (cancer de la prostate et tumeurs neuroendocrines), avec des effets secondaires souvent moindres que ceux observés avec d'autres thérapies systémiques.

Elle offre également la possibilité de développer un agent compagnon diagnostique en associant la même molécule vectrice à un isotope émetteur détectable en imagerie TEP. Cette approche théranostique permet d'anticiper l'efficacité, la pertinence et le dosage de l'agent thérapeutique pour chaque patient, en fonction de sa biodistribution, ouvrant ainsi la voie à une médecine plus personnalisée.



Chélateur

Radiométal

Figure 1 : Schéma d'un radiopharmaceutique. Il est constitué de quatre éléments : une protéine vectrice spécifique d'une cible tumorale, un linker (ou espaceur) assurant la flexibilité et la stabilité de l'ensemble, un chélateur permettant la coordination stable du radionucléide, et enfin un isotope radioactif, utilisé à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

de radiomarquage (^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{89}Zr , ^{111}In , ^{177}Lu , ^{225}Ac , ^{161}Tb , etc.). Le laboratoire est entièrement équipé pour la synthèse et l'analyse de protéines conjuguées, et les experts en radiochimie de l'ICMUB ont accès aux locaux du service de médecine nucléaire du CGFL, pour développer les procédures de radiomarquage.

Présentation du consortium

Oncodesign Precision Medicine (OPM)

Fondée à Dijon en 1995 par le Dr Philippe Genne sous le nom d'Oncodesign SA, la société s'est scindée en deux entités distinctes en septembre 2022 : Oncodesign Precision Medicine (OPM), cotée sur Euronext Growth, et Oncodesign Services (ODS). OPM est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de solutions diagnostiques et thérapeutiques contre les cancers résistants et métastatiques. Forte d'une longue expérience en Drug Discovery, OPM a récemment mené trois molécules issues de sa technologie Nanocyclix® en essais cliniques de phase I, dont une à visée diagnostique dans le domaine des radiothéranostiques. La plateforme OncoSNIPER, qui utilise des outils d'intelligence artificielle pour identifier et valider des cibles biologiques, est mobilisée dans le cadre du projet COMETE.

L'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB)

L'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB – UMR CNRS 6302) regroupe environ 130 chercheurs et se distingue par son expertise en chimie organique, organométallique et chimie de coordination. L'un de ses axes principaux est dédié au développement de radiopharmaceutiques pour l'imagerie et les applications théranostiques (équipe RITM). Ses travaux portent notamment sur les chélateurs de radiométaux, les sondes multimodales, la recherche d'outils chimiques avancés pour la bioconjugaison à des peptides, des anticorps, des fragments ou des nanoparticules et les protocoles

Centre Georges-François Leclerc (CGFL)

Le Centre Georges-François Leclerc est le seul établissement de Bourgogne-Franche-Comté ayant une activité exclusivement dédiée aux soins, à la recherche et à la formation en cancérologie, ainsi qu'à l'accompagnement des patients et de leurs proches.

L'équipe IMATHERA, intégrée au département de médecine nucléaire du CGFL, dispose des infrastructures et expertises nécessaires pour le radiomarquage et la production expérimentale de radiopharmaceutiques à visée préclinique et clinique. Forte d'une vingtaine de membres aux profils complémentaires (chercheurs, enseignants-chercheurs, chefs de projets, radiochimistes, radiophysiciens, techniciens), cette unité multidisciplinaire couvre l'ensemble de la chaîne de l'imagerie moléculaire. Elle combine des compétences en radiochimie, biologie préclinique et imagerie *in vivo* dans des modèles de pathologies humaines, principalement en oncologie. Les recherches sont menées dans un espace de 1000 m² équipé de technologies avancées pour l'imagerie morphologique, fonctionnelle et moléculaire (SPECT, PET, CT, IRM, optique), ainsi que pour la radiothérapie externe et interne.



L'équipe COMETE lors de la conférence de presse de lancement du projet le 6 juin 2024 au CGFL.

Avancées des Travaux de Recherche

Sélection et validation de la cible

Une première cible d'intérêt (cible 1) a été identifiée et validée grâce à une surexpression marquée et spécifique dans les tissus de patients atteints d'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) (Figure 1E), en comparaison avec les tissus normaux et les tissus adjacents non tumoraux (Figure 1A). L'analyse de son expression à la surface des cellules tumorales, selon les stades (développement de la maladie et dissémination), montre une forte présence à différents stades du PDAC (Figure 1D), y compris dans les formes avancées et métastatiques. Ce phénomène n'est pas retrouvé selon les grades de la maladie (apparence des cellules cancéreuses, Figure 1C). L'analyse de l'expression des gènes codants pour la cible 1 dans les tissus primaires et métastatiques, naïfs ou traités avec du FOLFIRINOX (FFX, traitement de référence du PDAC) montre que le niveau d'expression de la cible 1 est similaire dans toutes les conditions (Figure 1 B). Ces résultats valident la cible comme étant une cible stable au long de la maladie, permettant de traiter les patients à plusieurs stades de la maladie.

Plusieurs outils biologiques et modèles précliniques sont désormais utilisés pour poursuivre les étapes de validation préclinique.

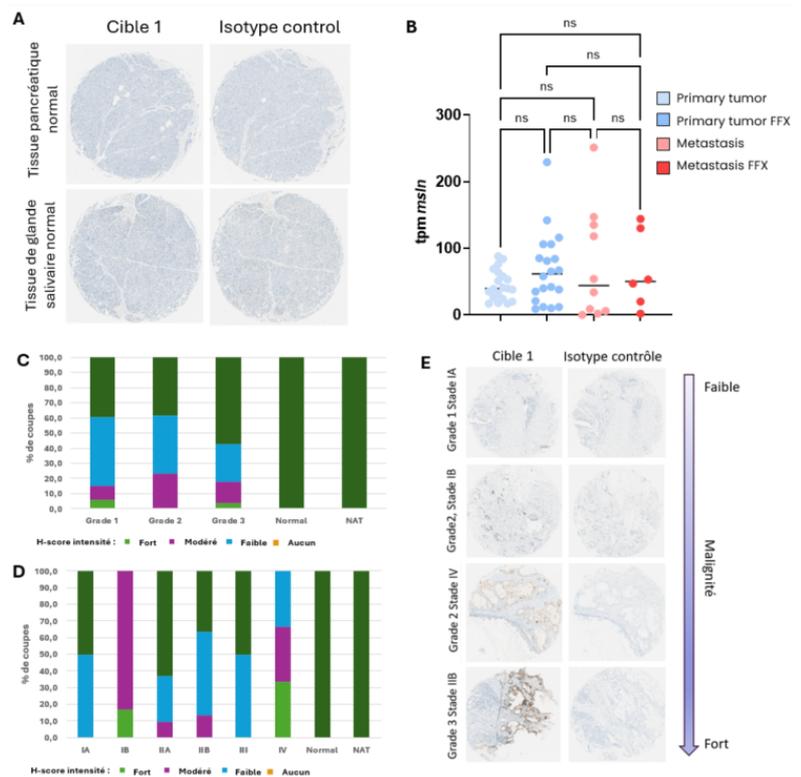


Figure 1: Expression de la cible dans les tissus d'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) humain.

Chimie et bioconjugaison

Un radiopharmaceutique performant doit présenter une stabilité optimale, tant au cours de sa préparation qu'une fois administré *in vivo*, afin de garantir son efficacité et sa sécurité. Dans cette optique, l'ICMUB évalue différents types de liens (linker) de conjugaison permettant d'attacher de manière stable la molécule radioactive à la protéine vectrice. Trois fonctions de bioconjugaison ont été sélectionnées pour l'instant ; les conjugués correspondants ont été synthétisés et soumis à une série de tests *in vitro* incluant des essais d'hydrolyse, de stabilité plasmatique, de radiomarquage et de radiolyse. Parallèlement, des recherches sont en cours pour explorer d'autres stratégies de conjugaison innovantes.

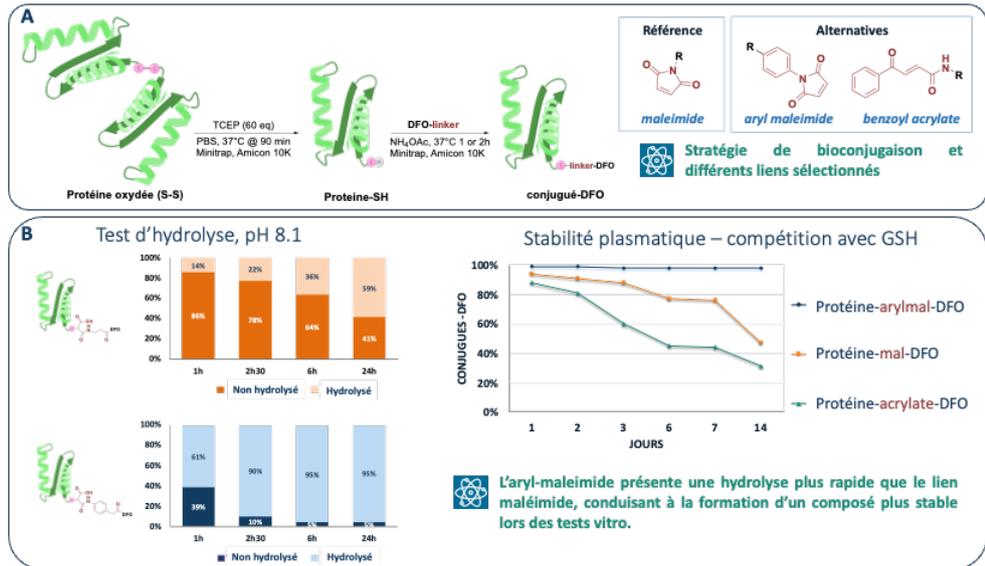


Figure 3: **A.** Stratégie de bioconjugaison avec les différents linkers.
B. Exemples de tests réalisés pour comparer la stabilité des différents linkers.

Évaluation d'un modèle *vivo*

Une fois la cible validée, l'équipe IMATHERA a entamé le développement d'un modèle *in vivo*. Pour cela, différentes lignées cellulaires exprimant la cible ont été mises en culture, et des tests de croissance tumorale ont été réalisés. Les xénogreffes obtenues ont ensuite été analysées afin de confirmer le niveau d'expression de la cible par immunohistochimie, immunofluorescence et cytométrie en flux. Après sélection des lignées cellulaires les plus pertinentes, les premiers tests d'imagerie SPECT *in vivo* ont été menés à l'aide d'anticorps commerciaux radiomarqués, dans le but d'optimiser le modèle animal qui servira à l'évaluation des radioconjugués. La Figure 4 montre une bonne accumulation de l'anticorps dans la tumeur avec une intensité maximale 48h après injection (Figure 4A-B). La compétition avec l'anticorps « froid » (déplacement) empêche l'accumulation du produit « chaud » dans la tumeur, montrant la spécificité de l'anticorps pour la cible 1 (Figure 4B-C). Une forte accumulation dans la rate est aussi notable, probablement due au fond génétique des souris ayant des rates atrophiées (Figure 4C). Des prochaines expériences précliniques sont prévues utilisant des souris avec des fonds génétiques différents afin de réduire l'accumulation dans la rate.

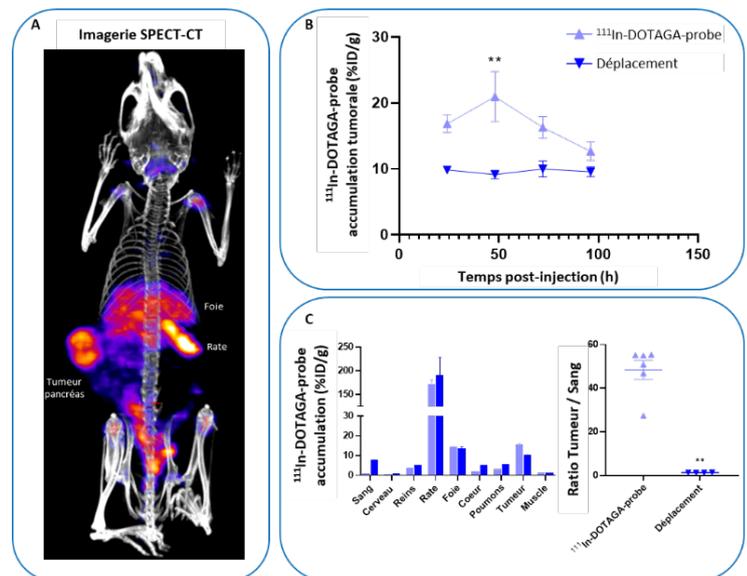


Figure 4 : Ciblage *in vivo* des tumeurs pancréatiques par un anticorps spécifique de la cible 1. **A.** Image SPECT/CT représentative à 48h post-injection de l'anticorps marqué. **B.** Quantification du signal SPECT à 24h, 48h, 72h et 96h post-injection de l'anticorps marqué ou de l'anticorps froid (déplacement). **C.** Comptage-gamma du signal radioactif ex vivo à 96h dans les organes (panel gauche) et ratio du signal tumeur/sang à 96h (panel droite).