

Les peptides de venins : des outils biologiques émergents pour l'imagerie du cancer pulmonaire

(Ingénierie des Protéines et Cibles Thérapeutiques)



Baudat Romain 1, Evelyne Benoit 1, Mathilde Keck 1, Pascal Kessler 1, Denis Servent 1

1 : CEA, Institut des sciences du vivant Frédéric Joliot, Département Médicaments et Technologies pour la Santé (DMTS), Service d'Ingénierie Moléculaire pour la Santé (SIMoS)

De nombreux cancers, incluant les cancers pulmonaires non à petites cellules (CPNPC), sont associés à une perturbation des mécanismes due à un dysfonctionnement et/ou une surexpression de nombreux canaux ioniques tels que certains sous-types de canaux sodium (Na V 1.7), potassium (K Ca 3.1), de canaux ASIC (acid sensing ion channels) ou encore de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nACh α 7, nACh α 9/ α 10). Bien que les approches d'imagerie (radiographie, CT-scan, TEP-scan) soient couramment utilisées dans la caractérisation des cancers pulmonaires, certaines limitations nécessitent le développement de nouvelles sondes d'imagerie plus spécifiques des cibles moléculaires surexprimées au sein des adénocarcinomes pulmonaires. Les toxines peptidiques sont connues pour agir sélectivement et avec une forte affinité sur certains canaux ioniques surexprimés dans les cellules cancéreuses. Le développement de nouveaux agents d'imagerie des CPNPC consistera donc à exploiter les propriétés pharmacologiques des toxines peptidiques et s'articulera autour de trois axes de recherche : (1) la synthèse chimique de ces toxines permettant leur marquage par chimie « click », à l'aide de sondes fluorescentes ou radioactives, (2) la validation fonctionnelle des toxines marquées à l'aide de techniques électrophysiologiques afin de s'assurer du maintien de leurs propriétés pharmacologiques, et (3) la preuve de concept par l'imagerie *in vitro* de lignées d'adénocarcinomes et *in vivo* de souris xénotransplantées afin de valider la spécificité et la qualité des toxines marquées. La mambalgine, toxine ciblant les canaux ASICs a été synthétisée avec et sans fluorochrome. La surexpression des protéines Na V 1.7, α 7 et α 9 dans les lignées cellulaires cancéreuses pulmonaires ont été validées. De plus, des acquisitions microscopiques avec les toxines marquées ont validé leur expression membranaire. Ces résultats encouragent le couple toxine marquée/ canal ionique comme outil d'imagerie pour le cancer pulmonaire.

