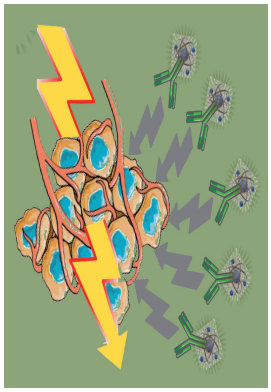
médecine/sciences 2016 ; 32 : 362-9

Radio-immunothérapie alpha

Principes et intérêts en immunité antitumorale

Jérémie Ménager[1-3]*, Jean-Baptiste Gorin[1-3]*, Nolwenn Fichou[1-3], Sébastien Gouard[1-3], Alfred Morgenstern[6], Frank Bruchertseifer[6], François Davodeau[1-3], Françoise Kraeber-Bodéré[1-5], Michel Chérel[1-4], Joëlle Gaschet[1-3,], Yannick Guilloux[1-3,**]**

> La radioimmunothérapie alpha (RITα) est une thérapie anticancéreuse vectorisée utilisant généralement un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène tumoral couplé à un émetteur de particules α. Les émetteurs α représentent un outil idéal pour éradiquer les tumeurs disséminées ou les métastases. De récentes données démontrent que les rayonnements ionisants, en plus de leur cytotoxicité directe, peuvent aussi induire une immunité antitumorale efficace. Les effets biologiques de l'irradiation pourraient donc être utilisés pour potentialiser la réponse à différents types d'immunothérapie, et ainsi ouvrir la voie au développement de nouvelles thérapies combinant RITα et immunothérapies. <



[1] Centre de Recherche en Cancérologie Nantes/Angers (CRCNA) - UMR 892 Inserm, 8, quai Moncousu, BP 70721, 44007 Nantes Cedex 1, France ;
[2] 6299 CNRS, Nantes, France ;
[3] Université de Nantes, Nantes, France ;
[4] Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain, France ;
[5] CHU Nantes, département de médecine nucléaire, Nantes, France ;
[6] European Commission, Joint research centre, Institute for transuranium elements, Karlsruhe, Allemagne.
* Ces auteurs ont contribué de façon égale à ce travail.
** Ces auteurs ont dirigé ce travail.
yannick.guilloux@univ-nantes.fr

La radioimmunothérapie

La radioimmunothérapie (RIT) est une radiothérapie vectorisée visant à placer une source radioactive directement au contact des cellules tumorales. Cette forme de thérapie offre la possibilité de traiter des maladies disséminées, des tumeurs localisées et/ou diffuses tout en minimisant l'exposition des tissus sains aux rayonnements ionisants avec une toxicité limitée. Le concept de radiomarquage d'un vecteur dirigé contre les cellules tumorales n'est pas nouveau. Il a en effet été décrit dès le début des années 1950 [1]. La RIT utilise ainsi un vecteur immunologique, comme un anticorps monoclonal (AcM), spécifique d'un antigène présent sur la tumeur ciblée, qui est couplé à un radionucléide (ou radioisotope) (*Figure 1*, partie supérieure), permettant d'obtenir un radioimmunoconjugué stable. Injecté au patient, ce composé radiopharmaceutique se fixe spécifiquement aux cellules tumorales pour les irradier. Cela permet ainsi de cibler potentiellement l'ensemble des sites tumoraux présents dans l'organisme (*Figure 1*, partie inférieure).

Les effets de la RIT dépendent des propriétés physiques, des caractéristiques chimiques et du comportement biologique, non seulement du vecteur mais aussi, du radionucléide. Le choix du radionucléide repose sur des considérations pratiques (le coût, la disponibilité, le type de techniques de radiomarquage et la facilité d'utilisation), le type d'émission du radioélément, le transfert d'énergie linéique (TEL : quantité d'énergie transférée au milieu par la particule incidente, par unité de longueur de la trajectoire en keV[1]/µm) et la demi-vie physique du radioisotope (durée nécessaire pour que la moitié des noyaux radioactifs d'une source se soient désintégrés) [2]. Cette dernière doit être, autant que possible, en adéquation avec la pharmacocinétique du vecteur utilisé, afin de délivrer la plus grande dose possible de radioactivité à la tumeur après l'injection. Une demi-vie trop courte entraînera un nombre élevé de désintégrations avant d'atteindre la cible. À l'inverse, une demi-vie trop longue engendrera un grand nombre de désintégrations du radionucléide pendant la phase d'élimination du vecteur, rendant le radioimmunoconjugué plus toxique. La demi-vie doit également être compatible avec les applications cliniques et la prise en charge du patient. Ainsi, le temps nécessaire au transfert du radionucléide du site de production jusqu'à l'hôpital,

[1] 1 keV (kiloélectronvolts) = 10^3 eV ; 1 MeV (megaélectonvolts) = 10^6 eV.

m/s n° 4, vol. 32, avril 2016
DOI : 10.1051/medsci/20163204014

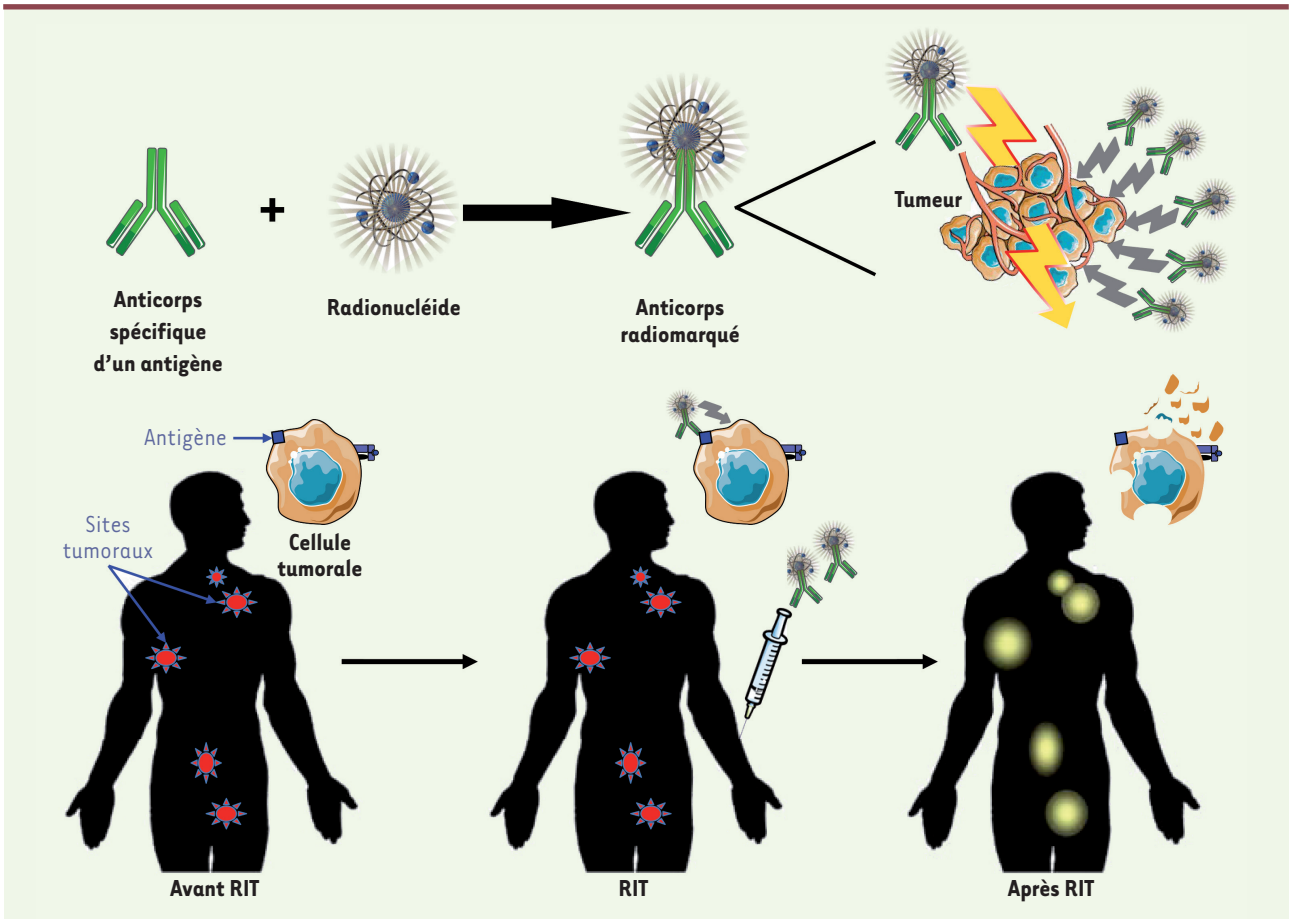


Figure 1. *Principe de la radioimmunothérapie (RIT).*

le radiomarquage du vecteur, mais aussi les questions relatives à la radioprotection et la gestion des déchets, sont des paramètres devant être pris en compte.

En radioimmunothérapie, trois types de sources radioactives sont utilisés.

• Les émetteurs de particules bêta (β^-)

Les particules β^- sont des électrons chargés négativement dotés d'une énergie de 30 keV à 2,3 MeV. Ils ont la capacité de réaliser un long parcours dans les tissus (50 µm à 12 mm). La RIT utilisant des émetteurs β^- a montré son efficacité en cancérologie, au niveau préclinique et en clinique. Elle a surtout montré son efficacité en hématologie, dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens où elle est devenue un traitement de référence en complément de la chimiothérapie [3-8]. À ce jour, les deux seules applications de la radioimmunothérapie homologuées par la FDA (*food and drug administration*, « agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux ») utilisent des émetteurs β^-. Il s'agit d'anticorps monoclonaux anti-CD20, un antigène exprimé à la surface des lymphocytes B, couplés soit à l'yttrium-90 (^{90}Y-Ibritumomab tiuxetan, Zevalin®) soit à l'iode-131 (^{131}I-tositumomab, Bexxar®). Ils sont utilisés dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. De nombreux autres essais cliniques ont déjà eu lieu et sont encore en cours pour tester l'efficacité de la RITβ dans le traitement de cancers hématologiques [9-11] et de cancers métastatiques [12-14].

• Les émetteurs de particules alpha (α)

Les particules α sont chargées positivement. Elles possèdent une masse et une charge égale à un noyau d'hélium (c'est-à-dire 2 protons + 2 neutrons). L'énergie des particules α émises par désintégration radioactive est comprise entre 5 et 9 MeV pour un trajet en ligne droite dans les tissus de l'ordre de 50 à 100 µm, ce qui correspond au diamètre de plusieurs cellules [15]. À ce jour, seul un émetteur de particule alpha, le chlorure de radium-223 (Xofigo®, anciennement appelé Alpharadin®) a reçu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues [16]. Comme nous le verrons par la suite, la RITα a cependant montré son efficacité au niveau préclinique dans des modèles immunocompétents mais son utilisation a également été testée au niveau clinique.

• **Les émetteurs d'électron Auger**

Ces particules ont une énergie faible (de quelques eV à 1 keV) et une portée limitée dans les tissus (de quelques fractions de nm jusqu'à 0,5 µm). L'énergie déposée par les électrons Auger est très localisée. Elle est délivrée dans une sphère de quelques nanomètres de diamètre autour du site de décroissance. Le ciblage final de l'émetteur doit, par conséquent, se réaliser dans un compartiment sensible de la cellule (comme le noyau dont la taille varie de 10 à 20 µm) car les électrons Auger sont hautement cytotoxiques lorsqu'ils se situent à proximité des molécules d'ADN. La RIT Auger reste à un stade de développement préclinique, essentiellement dans des modèles de xénogreffes chez des souris *nude* (dépourvues de système immunitaire) [17].

Cette revue sera consacrée uniquement à la RITα ainsi qu'aux différentes caractéristiques de cette modalité thérapeutique.

La radioimmunothérapie alpha (RITα)

Radiobiologie des particules α

Le court trajet dans la matière des particules α nécessite que les radionucléides qui les émettent soient délivrés dans une zone située à proximité des cellules cancéreuses afin que l'irradiation puisse être efficace. De par leur forte densité d'ionisation, les particules α sont susceptibles de provoquer de multiples lésions très proches les unes des autres sur l'ADN les rendant difficilement réparables *(Figure 2)*. La réparation cellulaire suite aux dommages causés par les particules α est en effet beaucoup moins efficace que pour d'autres formes de rayonnement, en raison de leur forte propension à induire des cassures double brin de l'ADN au sein d'agrégats complexes de différentes lésions au niveau de l'ADN, qui sont difficilement réparables par la cellule.

Une à trois particules α, traversant le noyau de la cellule cancéreuse, suffisent à la tuer. En comparaison, 1 000 à 5 000 particules β^- sont nécessaires pour parvenir à un effet semblable [19]. L'effet cytotoxique des particules α est peu sensible à l'hypoxie, au débit de dose de l'irradiation (c'est-à-dire à l'énergie absorbée par la matière par unité de masse et de temps) et à la prolifération des cellules cibles [15].

Les rayonnements α étant des particules chargées, le dépôt d'énergie, le long de leur parcours linéaire, présente un pic de Bragg[2] : la majeure partie de leur énergie est en effet délivrée à la fin de leur parcours au sein du tissu.

Étant donné que le trajet des particules α représente le plus souvent de trois à cinq fois le diamètre d'une cellule cancéreuse, leur effet est particulièrement adapté pour le traitement de petits agrégats de cellules néoplasiques. Les effets directs de l'irradiation α restent donc entièrement limités à la tumeur, préservant ainsi le tissu sain environnant [20].

L'ensemble de ces caractéristiques fait de la RITα une modalité thérapeutique prometteuse pour le traitement des cancers disséminés et les maladies résiduelles par rapport aux grosses tumeurs (*bulk*) qui sont de taille plus importante.

[2] La Courbe de Bragg représente l'évolution de la perte d'énergie des radiations ionisantes au cours de leur trajet dans la matière. Le pic de Bragg se produit juste avant que les particules ne s'arrêtent.

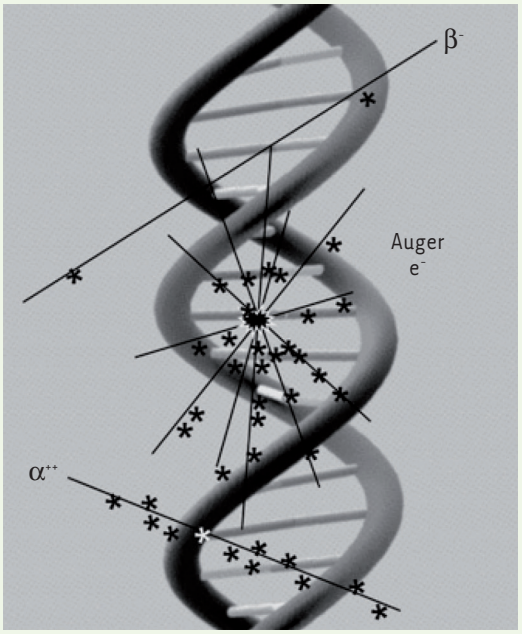


Figure 2. ***Répartition spatiale des ionisations au sein d'une molécule d'ADN pour une particule α, une particule β et un émetteur d'électrons Auger*** (d'après [18]) (© *the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc*).

Les radionucléides utilisés en RITα

Plus de 100 radioisotopes émetteurs de particules α ont été identifiés. Ce sont tous des éléments « lourds » ayant un numéro atomique supérieur à 82. Cependant, seule une petite partie d'entre eux est considérée comme étant utilisable comme agents thérapeutiques *(Tableau I)*. Cela est, en grande partie, dû à la faible disponibilité commerciale de ces sources d'émetteurs de particules α [21], à leur demi-vie (qui ne doit être ni trop longue, ni trop courte) ou encore à la nécessité de la mise en place d'un processus chimique permettant leur couplage au vecteur immunologique. Les radionucléides émetteurs de particules α sont soit produits par un générateur, comme le bismuth-213, l'actinium-225, le radium-223, le plomb-212 et le thorium-227, soit produits en cyclotron, comme l'astate-211. La production de ces radionucléides à partir d'un générateur est un processus complexe. Elle nécessite en effet un réacteur nucléaire car ces radioisotopes sont directement ou indirectement des produits de fission de l'uranium. La production par un générateur requiert, en premier lieu, la purification en plusieurs étapes du radioisotope père issu de la fission de l'uranium afin de pouvoir obtenir, après décroissance radioactive, le radionucléide fils d'intérêt. Ainsi, l'obtention de l'actinium-225 est réalisée grâce au générateur thorium-229/actinium-225 obtenu à la suite de l'extraction du thorium-229 [22].

Radionucléide	Z	Demi-vie	Énergie moyenne des particules α (en MeV)	Énergie maximale (en MeV)	Trajet moyen dans les tissus (en µm)
^{211}At	85	7,2 heures	5,9	7,45	67,5
^{212}Bi	83	60,6 minutes	6,05	8,78	40-100
^{212}Pb	82	10,6 heures	7,8	-	600
^{213}Bi	83	45,6 minutes	5,9	8,38	40-100
^{223}Ra	88	11,43 jours	5,7	7,59	≈ 60
^{225}Ac	89	10 jours	5,8	8,38	≈ 70
^{227}Th	90	18,7 jours	5,9	-	-

Tableau I. ***Émetteurs alpha potentiels pour une utilisation thérapeutique*** (d'après [19, 23, 24]). MeV : 10^6 électronvolts (eV) ; Z : numéro atomique. ^{211}At : Astate ; ^{212}Bi : Bismuth ; ^{212}Pb : Plomb ; ^{213}Bi : Bismuth ; ^{223}Ra : Radium ; ^{225}Ac : Actinium ; ^{227}Th: Thorium.

Essais cliniques de la radioimmunothérapie α

La première étude clinique de la RITα a été réalisée par l'équipe de Jurcic en 2002, au centre anticancéreux du Mémorial de Sloan-Kettering (New-York, États-Unis) [25]. Cette étude incluait 18 patients atteints soit de leucémie myéloïde aiguë, soit de leucémie myélomonocytaire chronique réfractaire ou ayant récidivé. Le traitement proposé consistait en l'injection par voie intraveineuse (iv) d'un anticorps anti-CD33 (*sialic acid binding Ig-like lectin 3, SIGLEC3*), spécifique des lignées myéloïdes, couplé au bismuth-213. Ce radioimmunoconjugué a permis un ciblage rapide, en 5 à 10 minutes, des zones leucémiques (moelle osseuse, foie et rate) et aucun autre organe n'a été irradié. Le rapport entre la dose absorbée par les sites tumoraux et le reste du corps était plus de 1 000 fois supérieur à ceux observés avec des émetteurs β^- utilisés dans les mêmes conditions. Sur les 18 patients traités, 14 ont montré une réponse partielle, et aucune toxicité extramédullaire ne fut observée. Cet essai a fourni la preuve de concept pour l'utilisation de la RITα dans le traitement de cancers disséminés. Les résultats cliniques des autres études utilisant des AcM ou peptides couplés au bismuth-213 sont résumés dans le *Tableau II*. D'autres essais cliniques ont été réalisés en utilisant différents émetteurs α (astate-211, actinium-225, plomb-212, *Tableau II*) et différents AcM ou peptides sélectionnés selon le type de cancers ciblés. Tous ces essais ont montré la faisabilité de la RITα comme thérapie anticancéreuse associée à une faible toxicité.

Radioimmunothérapie α et immunité antitumorale

Effets des rayonnements ionisants sur le système immunitaire

Jusqu'à très récemment, les effets thérapeutiques des rayonnements ionisants étaient entièrement attribués à leur activité cytotoxique directe sur les tumeurs [34]. Cependant, les données expérimentales cliniques et précliniques obtenues dans de nombreux types de cancer démontrent que la radiothérapie (RT) est également capable d'induire un effet antitumoral en dehors du champ d'irradiation de la cible. Cet effet, appelé effet *abscopal*, a été originellement décrit par R.J. Mole, en 1953. L'effet *abscopal* est un phénomène très rare en clinique. Toutefois, il a été documenté chez des patients porteurs d'une grande variété de tumeurs [35] et quelques travaux ont montré que cet effet reposait sur le développement d'une immunité antitumorale spécifique [36, 37].

D'autres effets antitumoraux indépendants de l'irradiation de la cible ont pu être caractérisés et plusieurs études ont mis en évidence les différents mécanismes par lesquels la radiothérapie stimulait le système immunitaire. Ils impliquent en particulier, le relargage d'antigènes associés aux tumeurs, la production de cytokines pro-inflammatoires, l'induction d'une mort cellulaire stimulant l'immunité ou encore un remodelage radioinduit des vaisseaux facilitant une infiltration efficace par les lymphocytes T (LT) au sein de la tumeur *(Figure 3)*. Bien que la radiothérapie soit traditionnellement utilisée pour détruire les cellules tumorales, une partie des cellules, localisées au sein de la masse tumorale, reçoivent des doses de rayonnement trop faibles pour induire leur destruction (un phénomène qui est accentué par la présence de zones hypoxiques). Un certain nombre d'études précliniques a montré que ces faibles doses de rayonnements sont cependant capables d'induire des changements phénotypiques dans les cellules tumorales, ce qui facilite leur reconnaissance et leur destruction par

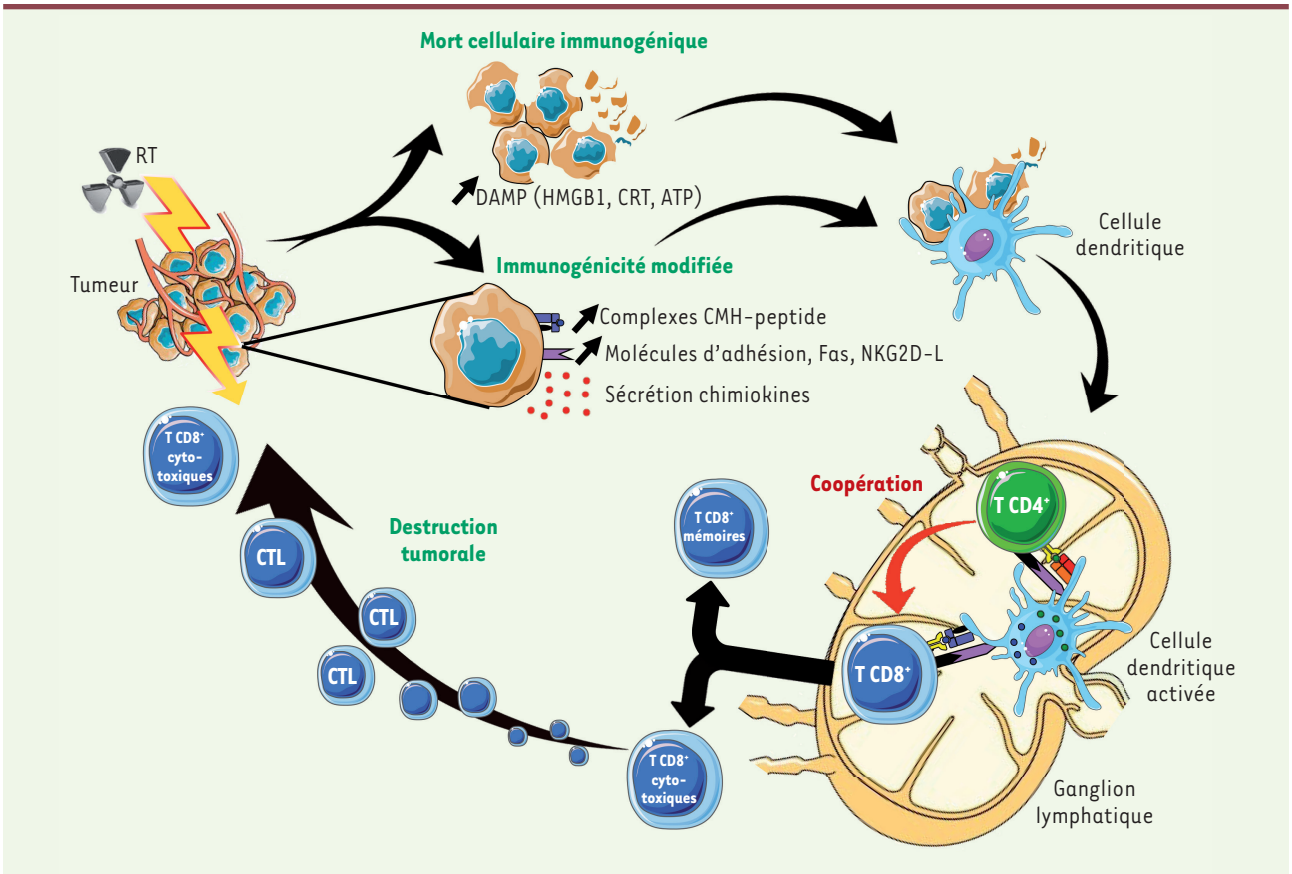


Figure 3. ***Les rayonnements ionisants agissent comme des agents modificateurs du microenvironnement tumoral afin de permettre au système immunitaire d'être efficace.*** La radiothérapie (RT) induit une mort cellulaire immunogène des cellules tumorales, caractérisée par la translocation de la calréticuline (CRT) à la surface des cellules mourantes, la libération de DAMP (*danger associated molecular pattern*), des protéines HMGB1 (*high-mobility group box 1*), Hsp-70 (*heat schock protein 70*) et de l'ATP. La CRT permet la phagocytose des cellules mourantes par les cellules dendritiques et sa liaison à des récepteurs dits « *scavenger* ». La protéine HMGB1 se lie au TLR4 (*toll like receptor 4*) et favorise la présentation croisée des antigènes de tumeur. Les cellules dendritiques activées migrent vers le ganglion lymphatique drainant, où ils activent les lymphocytes T (LT) naïfs spécifiques d'antigènes tumoraux en coopération avec des lymphocytes T CD4$^+$. Les lymphocytes T CD8$^+$ activés acquièrent des fonctions effectrices et vont circuler jusqu'à la tumeur, guidés par des chimiokines induites par les rayonnements. L'infiltration tumorale de ces LT CD8$^+$ cytotoxiques (CTL) est facilitée par la surexpression de VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) induite par les rayonnements sur l'endothélium vasculaire. Une fois dans la tumeur, les LT CD8 cytotoxiques vont interagir efficacement avec les cellules tumorales exprimant des niveaux élevés de CMH-I (complexe majeur d'histocompatibilité de type I), ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*), des ligands de NKG2D (*natural killer group 2D*), et Fas qui favorisent la formation de synapses immunologiques stables entre les cibles et les effecteurs afin de détruire les cellules tumorales. Les cellules tumorales tuées par les LT CD8$^+$ cytotoxiques deviennent à leur tour, une source d'antigènes pour la présentation croisée par les cellules dendritiques, alimentant ainsi le processus.

le système immunitaire et les LT [38]. À la surface des cellules tumorales, les molécules qui peuvent être modifiées par de telles doses de rayonnements ionisants correspondent aux antigènes associés aux tumeurs, aux molécules de CMH-I (complexe majeur d'histocompatibilité de type I), au récepteur proapoptotique Fas (ou CD95), aux ligands de NKG2D (*natural killer group 2D*), un récepteur des cellules NK (*natural killer*) impliquées dans l'immunosurveillance des cancers en particulier, à la molécule de costimulation B7-1 (CD80), et aux molécules d'adhésion LFA-3 (CD58 ou *lymphocyte function-associated antigen 3*) et ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) *(Figure 3)*.

Le cas des particules alpha

Peu d'études ont investigué les conséquences biologiques directes des particules α sur les cellules tumorales. Plus rares encore sont celles qui ont analysé l'effet des rayonnements α sur l'activation du système immunitaire. Toutefois, une approche de curiethérapie[3] utilisant des particules α a permis de mettre en

[3] Technique où la source radioactive scellée est placée à l'intérieur ou à proximité immédiate de la zone à traiter.

Anticorps radiomarqué	Indication thérapeutique	Résultats	Référence
^{225}Ac-HuM195 (^{225}Ac-lintuzumab ; anti-CD33)	Leucémie myéloïde aiguë	18 patients traités ; essai étendu à une étude multicentrique de phase I/II	Groupe Sheinberg http://clinicaltrials.gov/NCT00672165
^{211}At-ch81C6 (anti-tenascin)	Glioblastome	18 patients traités ; 14 ont survécu 12 mois ; pas de toxicité sévère	[27]
^{212}Pb-TCMC- trastuzumab (anti-Her2/neu)	Cancer des ovaires	3 patients traités ; étude en cours	Areva Med LLC NCT01384253
^{213} Bi-anti CD20	Lymphome B non hodgkinien	9 patients traités ; réponse chez 2 patients ; toxicité limitée chez 2 patients	Équipe Heeger *American Chemical Society meeting abstract*
^{213} Bi-HuM195 (anti-CD33)	Leucémie myéloïde aiguë	18 patients traités ; 14 réductions de blastes médullaires	[25]
		31 patients traités ; 31 réductions de blastes médullaires	[28]
^{213} Bi-9.2.27 (anti-NG2)	Mélanome	38 patients traités ; taux de réponse global de 50 %	[29, 30]
^{211}At-MX35-F(ab')$_2$	Cancer des ovaires	9 patients traités ; aucune toxicité significative	[31]
^{213} Bi-Substance P	Glioblastome	5 patients traités ; 2 améliorations de l'index de Barthel	[32, 33]

Tableau II. ***Liste des essais cliniques en RITα*** (d'après [22, 26]).

évidence une réponse immunitaire antitumorale après l'irradiation. Le propre de cette méthode, développée pour le traitement des tumeurs solides, est d'insérer la source radioactive (le radium-224) directement au niveau de la tumeur, ce qui libère continuellement les atomes émetteurs de particules α *in situ*. Les analyses effectuées à la suite de ce traitement à base de rayonnements α, pour évaluer la réponse immunitaire antitumorale, ont montré : (1) une plus grande résistance à la ré-inoculation d'une même souche tumorale (c'est-à-dire : l'inhibition de la croissance tumorale), (2) une diminution des métastases pulmonaires, et (3) un effet renforcé lorsque ces radiations sont combinées avec un immunostimulant, le CpG[4] [39, 40, 54] (➜).

(➜) Voir la Synthèse de A.F. Carpentier, *m/s* n° 1, janvier 2005, page 73

Notre équipe a étudié les effets du bismuth-213 sur l'immunogénicité d'un modèle d'adénocarcinome colique murin (MC-38), dans la souris immunocompétente C57BL/6 [41]. L'irradiation α de cellules tumorales par le bismuth-213 permet, dans notre modèle, l'induction d'une immunité antitumorale durable et spécifique. Cette immunité antitumorale dépend des LT, ce qui montre la mise en place d'une réponse immunitaire adaptative efficace. Les particules α induisent une mort cellulaire immunogène (stimulant le système immunitaire) des cellules tumorales. En effet, les cellules MC-38, irradiées, sécrètent des DAMP (*danger associated molecular pattern*) comme la protéine de choc thermique Hsp70 et HMGB1 (*high–mobility group box 1*), une protéine constitutive de la chromatine qui joue un rôle dans l'inflammation, comme cela se produit dans les mécanismes de mort immunogène [42, 43]. Ces DAMP permettent, entre autre, l'activation des cellules dendritiques pour le développement de l'immunité antitumorale dépendante des cellules T, ainsi que la mise en place d'une mémoire immunitaire [41]. Cette étude démontre de nouvelles propriétés sur le mécanisme d'action des particules α ainsi que de la RITα. Elle confirme l'intérêt de l'utilisation et du développement de ces rayonnements en thérapie anticancéreuse.

Des associations thérapeutiques possibles

L'irradiation par radiothérapie externe [44-46] ou par les émetteurs β^- [47, 48] permet la mise en place d'une réponse immunitaire antitumorale efficace lorsque celle-ci est combinée à des stratégies vaccinales ou à un transfert adoptif de LT (ACT) spécifiques de la tumeur. Collectivement, les études que nous avons citées montrent que les rayonnements ionisants, en particulier les particules α, peuvent être utilisés pour rendre les

[4] Les motifs CpG sont reconnus par le TLR9 (*toll-like receptor 9*).

cellules tumorales plus sensibles à la reconnaissance et à la destruction par les cellules du système immunitaire. Cette constatation est donc à la base de stratégies thérapeutiques qui associent irradiation de la tumeur et immunothérapie active ou passive. Il y a près de 40 ans, Milas *et al.* ont examiné la possibilité de stimuler le système immunitaire par l'administration de bactéries afin d'améliorer les effets antitumoraux de la radiothérapie [49]. En 2005, le groupe de Demaria a proposé le concept : « exploiter la RT pour aider l'immunothérapie » [50]. Malgré l'incrédulité initiale du monde médical, un nombre important d'études précliniques résumées dans la revue de Formenti *et al.* [51], qui combinent l'irradiation locale et l'immunothérapie, a démontré l'efficacité de ce concept de traitement combiné.

Que peut-on penser de l'utilisation des particules α en association avec d'autres stratégies thérapeutiques ? À la lumière du rôle antitumoral que peut générer l'irradiation par des particules α, il semble que tester des combinaisons thérapeutiques alliant RITα et diverses immunothérapies représente une voie d'investigation très intéressante. La RITα offre la possibilité de traiter des maladies disséminées ou résiduelles, tout en gardant une exposition acceptable des tissus sains aux rayonnements ionisants avec une toxicité limitée. Ainsi, par sa localisation, le myélome multiple (MM) représente un bon modèle pour étudier l'efficacité de ce type de traitement. Dans notre équipe, dans un modèle murin de MM syngénique et immunocompétent, la RITα a été réalisée. Elle a donné des résultats encourageants [52]. En effet, l'approche combinant RITα et transfert adoptif de LT spécifiques du MM, afin de potentialiser l'efficacité de ce traitement, montre que cette association permet une augmentation de la survie des souris par rapport à la RITα seule, ainsi qu'un accroissement de la survie sans rechute 200 jours après la greffe tumorale. Dans ce modèle, nous démontrons que les LT $CD8^+$ injectés présentent une meilleure persistance, une meilleure migration mais aussi une meilleure capacité de reconnaissance des cellules tumorales à la suite d'une RITα, soulignant la synergie de ces deux stratégies sur la potentialisation de la destruction tumorale. Cette synergie est confortée par la capacité de cette thérapie combinée à induire la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (IL-1α et IL-2) ainsi qu'à produire une augmentation de l'infiltrat par les cellules du système immunitaire, en particulier les LT, dans les ganglions lymphatiques ([53], J. Ménager *et al.*, travaux en cours de soumission).

De façon plus générale, les conséquences bénéfiques sur le système immunitaire de l'irradiation par des émetteurs de particules α et de la RITα, en l'occurrence au bismuth-213, permettent de nouvelles perspectives dans le traitement des cancers pour le développement de thérapies combinées utilisant la RITα couplée à l'immunothérapie active ou passive comme cela est réalisé pour la RT conventionnelle. ◊

SUMMARY

Alpha-Radioimmunotherapy: principle and relevance in anti-tumor immunity

Alpha-radioimmunotherapy (α-RIT) is a targeted anti-tumor therapy using usually a monoclonal antibody specific for a tumor antigen that is coupled to an α-particle emitter. α-emitters represent an ideal tool to eradicate disseminated tumors or metastases. Recent data demonstrate that ionizing radiation in addition to its direct cytotoxic ability can also induce an efficient anti-tumor immunity. This suggests that biologic effects on irradiated tissues could be used to potentiate immunotherapy efficacy and opens the way for development of new therapies combining α-RIT and different types of immunotherapy. ◊

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé grâce à l'appui financier des projet Labex IGO (n° ANR-11- LABX-0016-01) et Labex IRON (n° ANR-11-LABX-0018-01) financés par le programme « Investissements d'Avenir » du gouvernement français, géré par l'Agence nationale de recherche française (ANR). Ce travail a également été soutenu par des subventions de La Ligue contre le cancer, et du Conseil général des Pays de la Loire « Nucléaire Pour la Santé « (NucSan). JM et J-B G sont financés par le ministère français de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. AM et FB sont financés par la Commission européenne.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pressman D, Korngold L. The *in vivo* localization of anti-Wagner osteogenic sarcoma antibodies. *Cancer* 1953 ; 6 : 619-23.
2. Boswell CA, Brechbiel MW. Development of radioimmunotherapeutic and diagnostic antibodies: an inside-out view. *Nucl Med Biol* 2007 ; 34 : 757-78.
3. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, *et al.* 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 441-9.
4. Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, *et al.* Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma with [131I]anti-B1 (anti-CD20) antibody. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 459-65.
5. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, *et al.* Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1219-24.
6. Tomblyn M. Radioimmunotherapy for B-cell non-hodgkin lymphomas. *Cancer Control* 2012 ; 19 : 196-203.
7. Tomblyn MB, Katin MJ, Wallner PE. The new golden era for radioimmunotherapy: not just for lymphomas anymore. *Cancer Control* 2013 ; 20 : 60-71.
8. Ketterer N, Delaloye AB, Helg C, *et al.* Radio-immunothérapie du lymphome folliculaire: un pas vers la guérison ? *Bull Cancer* 2007 ; 94 : 799-806.
9. Pagel JM, Gooley TA, Rajendran J, *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation after conditioning with 131I-anti-CD45 antibody plus fludarabine and low-dose total body irradiation for elderly patients with advanced acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009 ; 114 : 5444-53.
10. Rose AC, Shenoy PJ, Garrett G, *et al.* A systematic literature review and meta-analysis of radioimmunotherapy consolidation for patients with untreated follicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012 ; 12 : 393-9.
11. Lindén O, Hindorf C, Cavallin-Ståhl E, *et al.* Dose-fractionated radioimmunotherapy in non-Hodgkin's lymphoma using DOTA-conjugated, 90Y-radiolabeled, humanized anti-CD22 monoclonal antibody, epratuzumab. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 5215-22.
12. Kramer K, Humm JL, Souweidane MM, *et al.* Phase I study of targeted radioimmunotherapy for leptomeningeal cancers using intra-Ommaya 131-I-3F8. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5465-70.
13. Gulenchyn KY, Yao X, Asa SL, *et al.* Radionuclide therapy in neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012 ; 24 : 294-308.
14. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, *et al.* Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 5182-91.

RÉFÉRENCES

15. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, *et al.* MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2010 ; 51 : 311-28.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, *et al.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 213-23.
17. Santoro L, Boutaleb S, Garambois V, *et al.* Noninternalizing monoclonal antibodies are suitable candidates for 125I radioimmunotherapy of small-volume peritoneal carcinomatosis. *J Nucl Med* 2009 ; 50 : 2033-41.
18. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2005 ; 46 (suppl 1) : 4S-12.
19. Kitson SL, Cuccurullo V, Moody TS, *et al.* Radionuclide antibody-conjugates, a targeted therapy towards cancer. *Curr Radiopharm* 2013 ; 6 : 57-71.
20. Mulford DA, Scheinberg DA, Jurcic JG. The promise of targeted {alpha}-particle therapy. *J Nucl Med* 2005 ; 46 (suppl 1) : S199-204.
21. Brechbiel MW. Targeted alpha-therapy: past, present, future ? *Dalton Trans* 2007 ; 43 : 4918-28.
22. Morgenstern A, Bruchertseifer F, Apostolidis C. Bismuth-213 and actinium-225 - generator performance and evolving therapeutic applications of two generator-derived alpha-emitting radioisotopes. *Curr Radiopharm* 2012 ; 5 : 221-7.
23. Huclier-Markai S, Alliot C, Varmenot N. Alpha-emitters for immuno-therapy: a review of recent developments from chemistry to clinics. *Curr Top Med Chem* 2012 ; 12 : 2642-54.
24. Pouget J-P, Navarro-Teulon I, Bardiès M, *et al.* Clinical radioimmunotherapy--the role of radiobiology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 720-34.
25. Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, *et al.* Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood* 2002 ; 100 : 1233-9.
26. Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted α-particle radiation therapy. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 530-7.
27. Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, *et al.* Clinical experience with alpha-particle emitting 211At: treatment of recurrent brain tumor patients with 211At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 30-8.
28. Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, *et al.* Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : 5303-11.
29. Raja C, Graham P, Abbas Rizvi SM, *et al.* Interim analysis of toxicity and response in phase 1 trial of systemic targeted alpha therapy for metastatic melanoma. *Cancer Biol Ther* 2007 ; 6 : 846-52.
30. Allen BJ, Singla AA, Rizvi SMA, *et al.* Analysis of patient survival in a Phase I trial of systemic targeted α-therapy for metastatic melanoma. *Immunotherapy* 2011 ; 3 : 1041-50.
31. Andersson H, Cederkrantz E, Bäck T, *et al.* Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of (211)At-MX35 F(ab')2 - a phase I study. *J Nucl Med* 2009 ; 50 : 1153-60.
32. Cordier D, Forrer F, Bruchertseifer F, *et al.* Targeted alpha-radionuclide therapy of functionally critically located gliomas with 213Bi-DOTA-[Thi8,Met(O2)11]-substance P: a pilot trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ; 37 : 1335-44.
33. Kneifel S, Cordier D, Good S, *et al.* Local targeting of malignant gliomas by the diffusible peptidic vector 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-glutaric acid-4,7,10-triacetic acid-substance p. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 3843-50.
34. Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Timeline. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 737-47.
35. Vacchelli E, Vitale I, Tartour E, *et al.* Trial watch: anticancer radioimmunotherapy. *Oncoimmunology* 2013 ; 2 : e25595.
36. Demaria S, Ng B, Devitt ML, *et al.* Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 862-70.
37. Shiraishi K, Ishiwata Y, Nakagawa K, *et al.* Enhancement of antitumor radiation efficacy and consistent induction of the abscopal effect in mice by ECI301, an active variant of macrophage inflammatory protein-1alpha. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 1159-66.
38. Demaria S, Formenti SC. Role of T lymphocytes in tumor response to radiotherapy. *Front Oncol* 2012 ; 2 : 95.
39. Keisari Y, Hochman I, Confino H, *et al.* Activation of local and systemic anti-tumor immune responses by ablation of solid tumors with intratumoral electrochemical or alpha radiation treatments. *Cancer Immunol Immunother* 2014 ; 63 : 1-9.
40. Confino H, Hochman I, Efrati M, *et al.* Tumor ablation by intratumoral Ra-224-loaded wires induces anti-tumor immunity against experimental metastatic tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2015 ; 64 : 191-9.
41. Gorin J-B, Menager J, Gouard S, *et al.* Antitumor immunity induced after α irradiation. *Neoplasia* 2014 ; 16 : 319-28.
42. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, *et al.* Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med* 2007 ; 13 : 54-61.
43. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, *et al.* Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annu Rev Immunol* 2013 ; 31 : 51-72.
44. Chakraborty M, Abrams SI, Coleman CN, *et al.* External beam radiation of tumors alters phenotype of tumor cells to render them susceptible to vaccine-mediated T-cell killing. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 4328-37.
45. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, *et al.* Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006 ; 203 : 1259-71.
46. Garnett CT, Palena C, Chakraborty M, *et al.* Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 7985-94.
47. Chakraborty M, Wansley EK, Carrasquillo JA, *et al.* The use of chelated radionuclide (samarium-153-ethylenediaminetetramethylenephosphonate) to modulate phenotype of tumor cells and enhance T cell-mediated killing. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 4241-9.
48. Chakraborty M, Gelbard A, Carrasquillo JA, *et al.* Use of radiolabeled monoclonal antibody to enhance vaccine-mediated antitumor effects. *Cancer Immunol Immunother* 2008 ; 57 : 1173-83.
49. Milas L, Hunter N, Withers HR. Combination of local irradiation with systemic application of anaerobic corynebacteria in therapy of a murine fibrosarcoma. *Cancer Res* 1975 ; 35 : 1274-7.
50. Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, *et al.* Combining radiotherapy and immunotherapy: A revived partnership. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 655-66.
51. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *J Natl Cancer Inst* 2013 ; 105 : 256-65.
52. Chérel M, Gouard S, Gaschet J, *et al.* 213Bi Radioimmunotherapy with an anti-mCD138 monoclonal antibody in a murine model of multiple myeloma. *J Nucl Med* 2013 ; 54 : 1597-604.
53. Ménager J, Gorin JB, Maurel C, *et al.* Combining α-radioimmunotherapy and adoptive T cell therapy to potentiate tumor destruction. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0130249.
54. Carpentier AF. Immunothérapie des cancers par oligonucléotides immunostimulants. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 73-7.

TIRÉS À PART
J. Ménager

m/s médecine/sciences

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2016

Abonnez-vous à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 422 dans ce numéro de *m/s*

