



# Un nouveau modèle murin pour l'étude de l'effet abscopal après radiothérapie interne vectorisée du mélanome métastatique

Marine Delmas<sup>1,2</sup>, PhD student

Benjamin Chaussin<sup>1</sup>, Christopher Montemagno<sup>3</sup>, Jérôme Durivault<sup>3</sup>, Sophie Besse<sup>1</sup>, Philippe Auzeloux<sup>1</sup>, Michel D'Incan<sup>1,4</sup>, Jacques Rouanet<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> UMR1240 INSERM, Université Clermont Auvergne, 58, rue Montalembert, 63005 Clermont-Ferrand, France ; <sup>2</sup> Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, 63011 Clermont-Ferrand, France ; <sup>3</sup> Département de biologie médicale, Centre Scientifique de Monaco, 8 Quai Antoine 1<sup>er</sup>, 98000 Monaco, Monaco ; <sup>4</sup> Service de Dermatologie et d'Oncologie Cutanée, CHU Estaing, 1 place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France

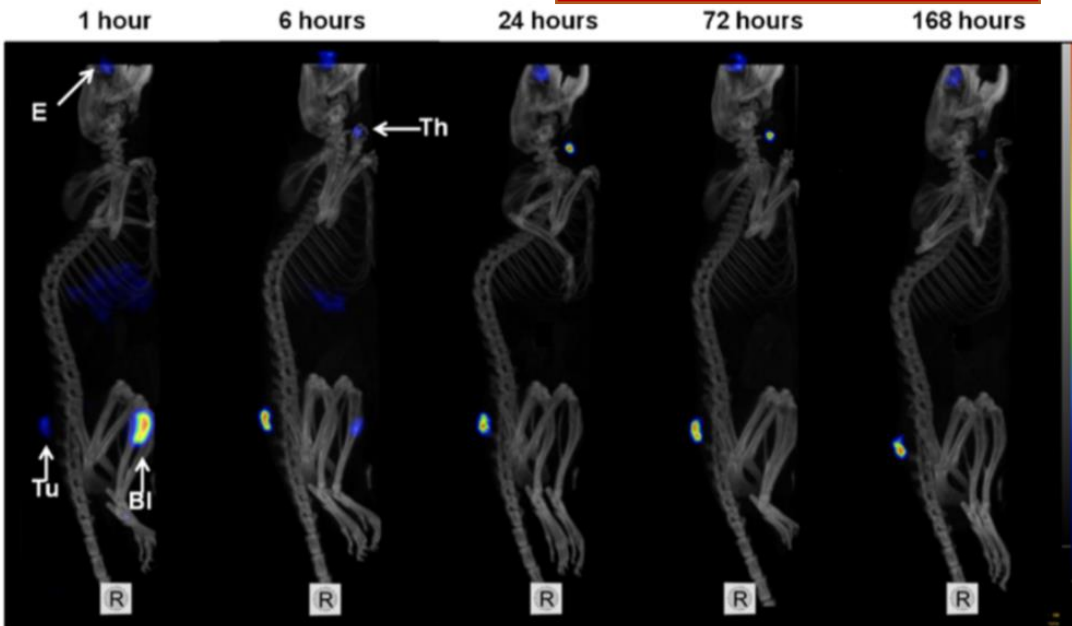


# Radiothérapie interne vectorisée (RIV)

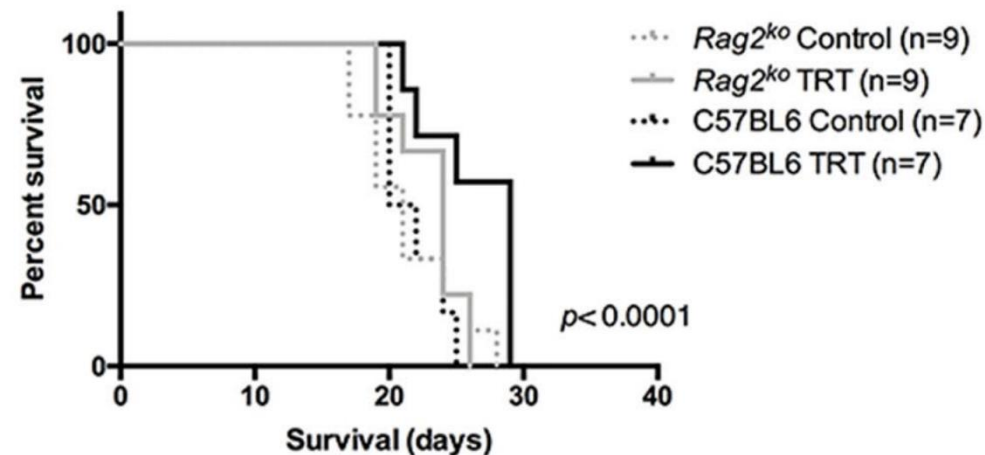
Ciblage spécifique des cellules tumorales via un radiopharmaceutique



**Essai clinique [<sup>131</sup>I]ICF01012 de phase I MELRIV1**  
 Thivat et al. BMC Cancer (2022)



Akil et al. Cancers, 2021

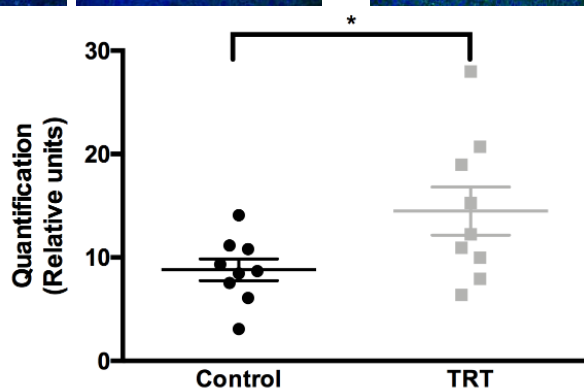
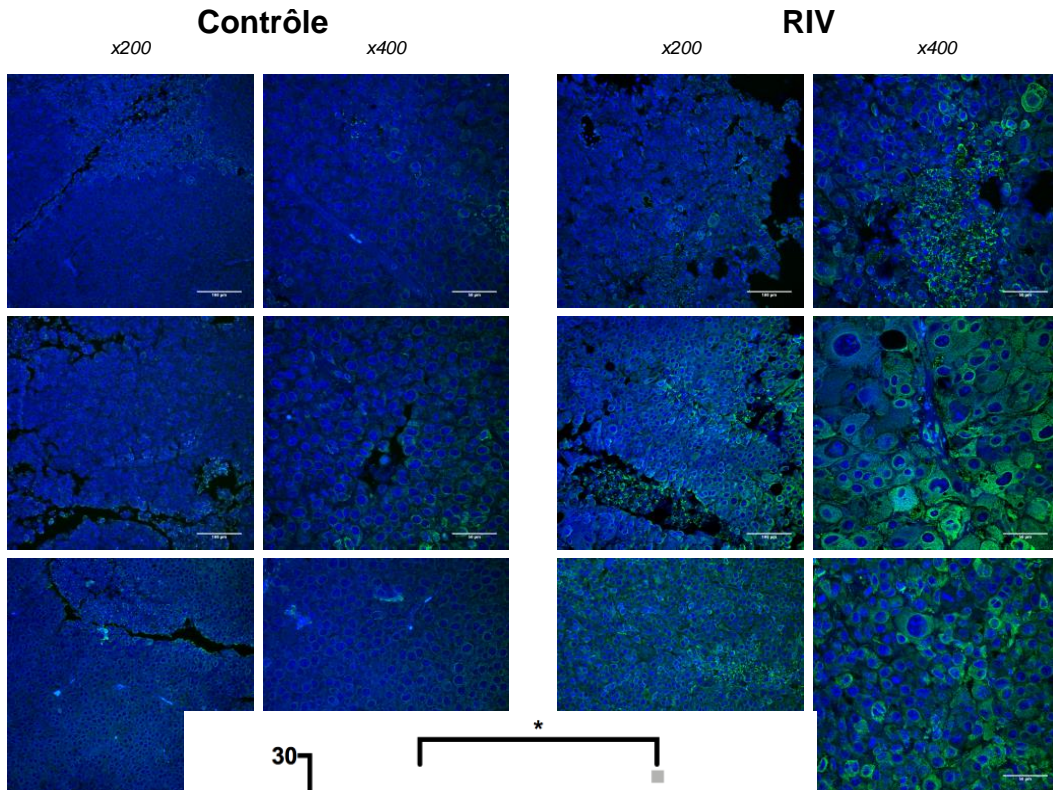


Rouanet et al, Cancer Immunology Immunotherapy, 2020

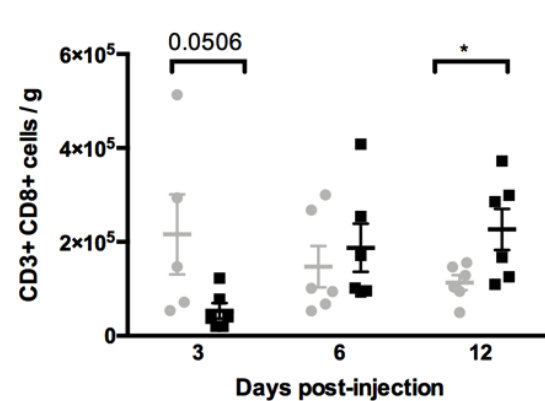
- Accumulation rapide et persistante de [<sup>131</sup>I]ICF01012 dans la tumeur pigmentée
- Augmentation significative de la survie des souris RIV par rapport au groupe témoin

- Efficacité de [<sup>131</sup>I]ICF01012 dépend du système immunitaire pour être pleinement efficace

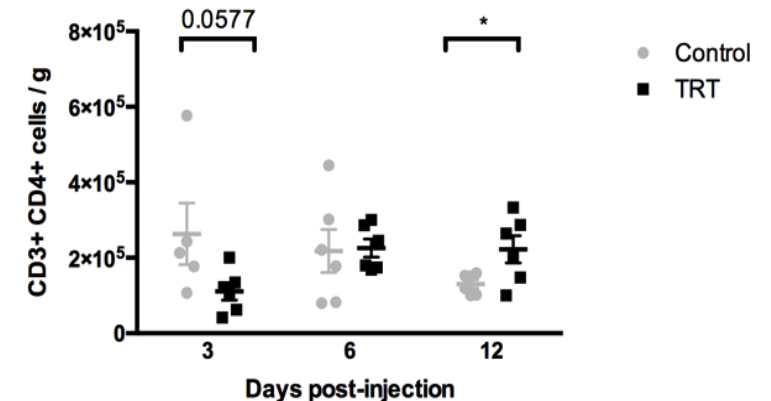
## Calréticuline



## Lymphocytes T CD8<sup>+</sup>



## Lymphocytes T CD4<sup>+</sup>

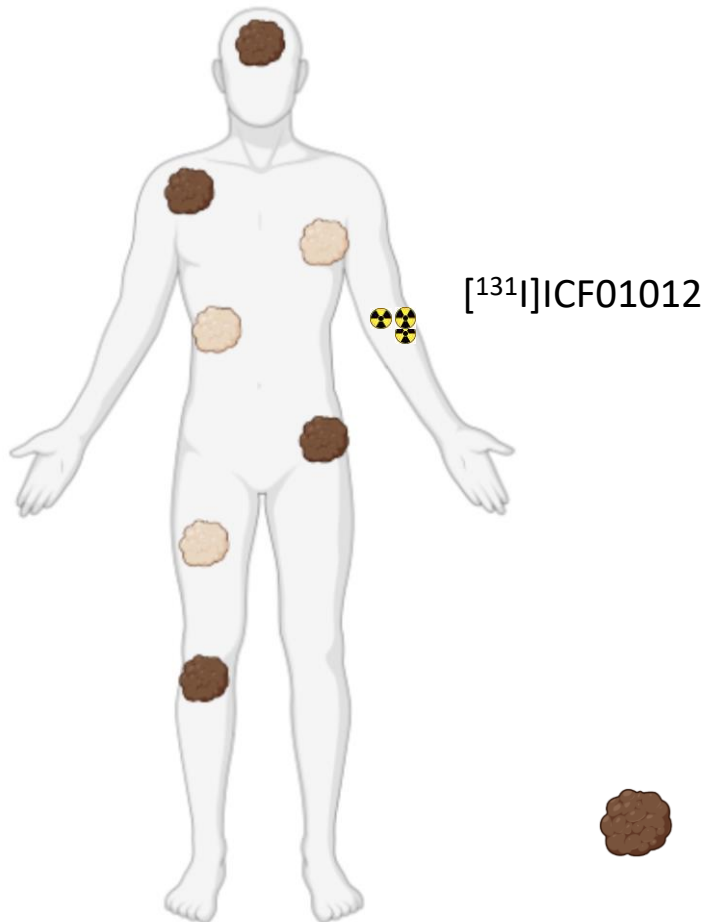


- [<sup>131</sup>I]ICF01012 semble induire une mort cellulaire immunogène
- [<sup>131</sup>I]ICF01012 augmente l'infiltrat lymphocytaire dans les tumeurs

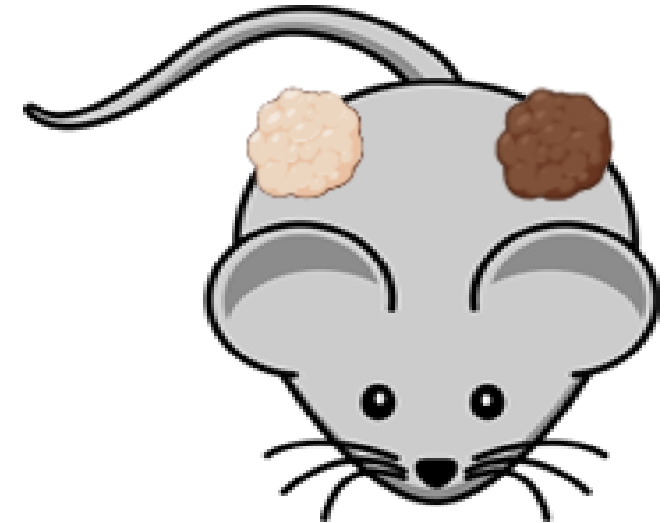
**[<sup>131</sup>I]ICF01012 stimule une réponse immunitaire antitumorale**

Phénomène de régression de métastases situées à distance du site irradié

→ Présence de métastases **pigmentées** et **non pigmentées** chez les patients



Modèle pré-clinique



Comparaison de l'effet du traitement sur la croissance de tumeurs **pigmentées** et **non pigmentées**

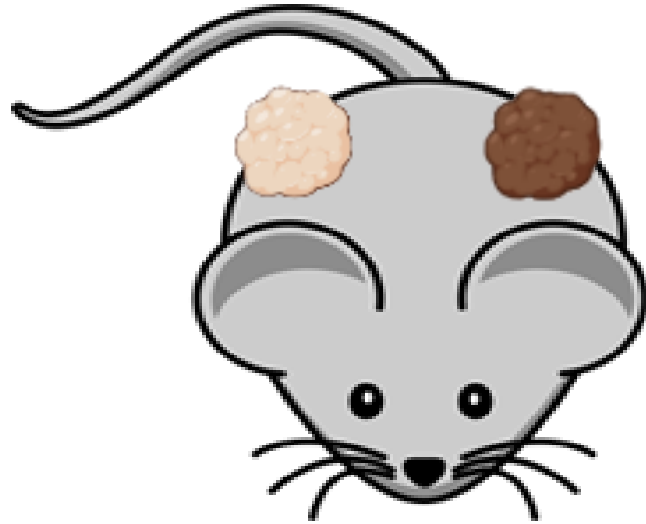


Métastases pigmentées



Métastases non pigmentées

# Objectifs



**Développement d'un modèle murin double tumeur, pigmentée et non pigmentée pour étudier l'effet abscopal après RIV avec [ $^{131}\text{I}$ ]ICF01012**

# Plan expérimental

## Caractérisation des modèles



Modèle pigmenté :  
C57BL6/B16-OVA

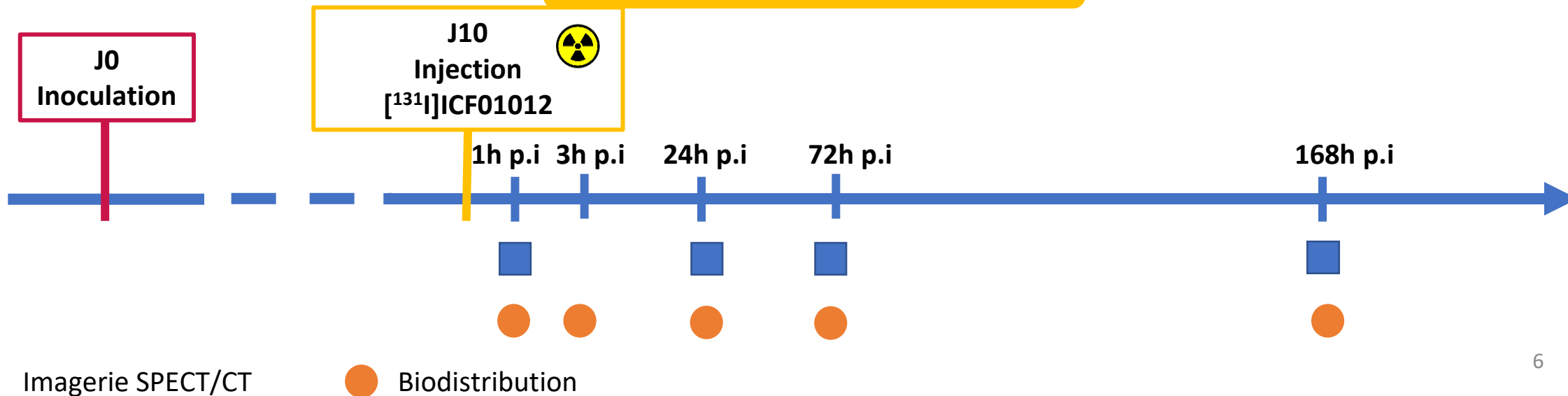


Modèle non pigmenté :  
C57BL6/B16-OVA mTYR-/-

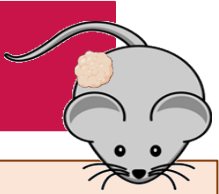
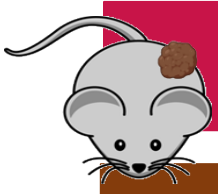


Modèle double tumeur :  
C57BL6/B16-OVA + B16-OVA mTYR-/-

## Irradiations des souris



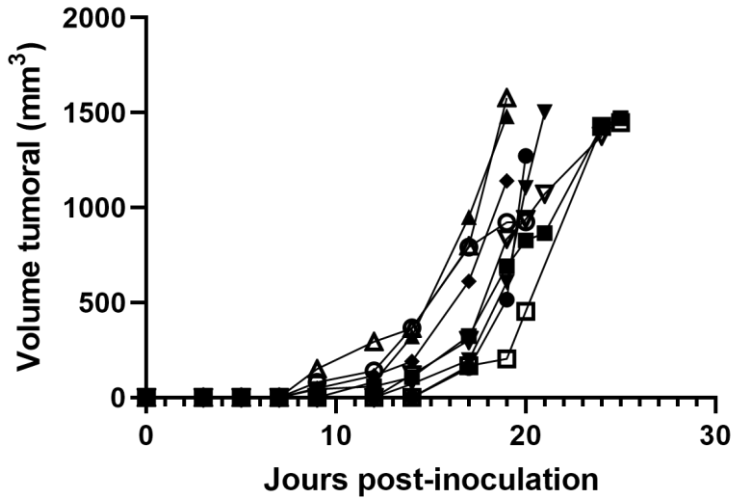




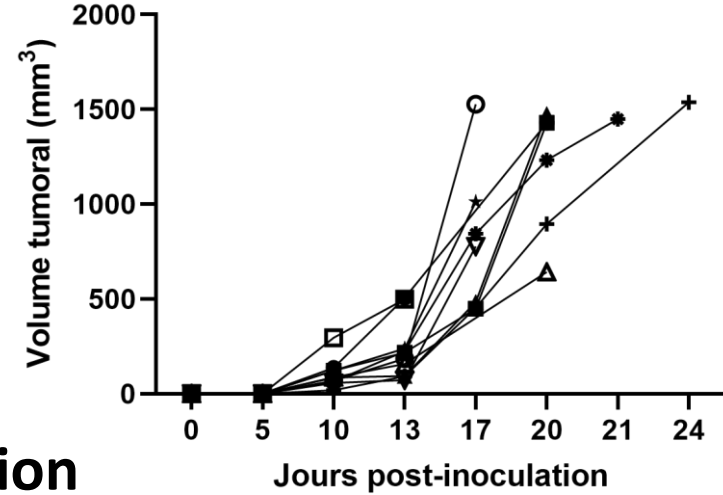
## Modèle pigmenté CR57BL6/B16-OVA

## Modèle non pigmenté C57BL6/B16-OVA mTYR-/-

### Croissance tumorale (n=10)

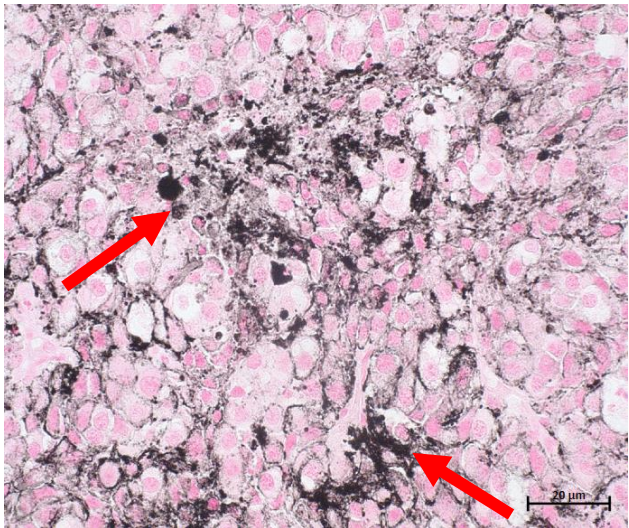


Temps de doublement (jours) :  $2,3 \pm 0,7$

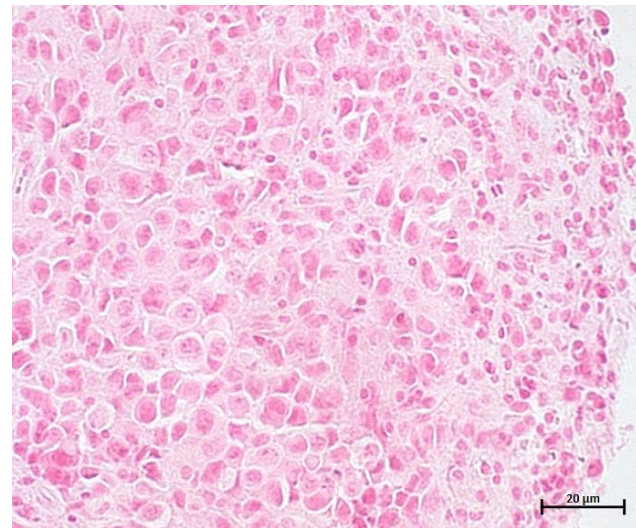


Temps de doublement (jours) :  $2,5 \pm 0,5$

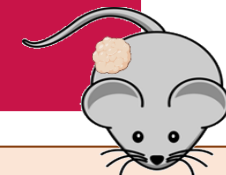
### Pigmentation



Présence de pigmentation



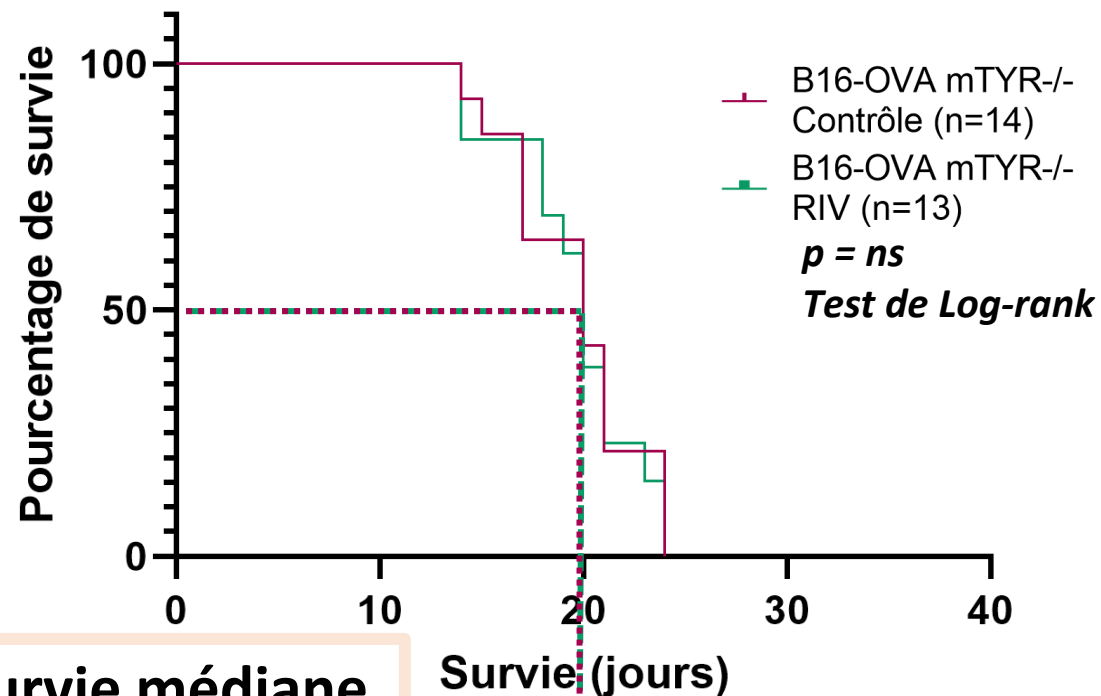
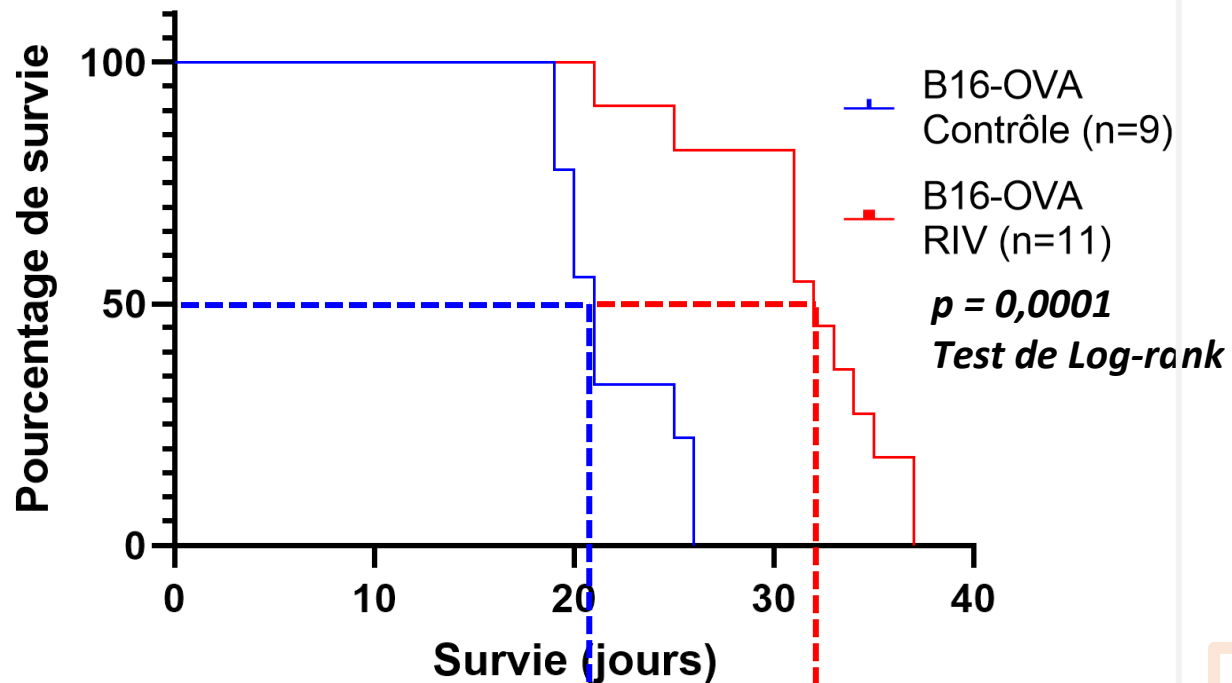
Absence de pigmentation



## Modèle pigmenté CR57BL6/B16-OVA

## Modèle non pigmenté C57BL6/B16-OVA mTYR-/-

### Etude de survie (injection 18,5 MBq/100 $\mu\text{L}$ )



Augmentation de la survie dans le groupe RIV pigmenté

21 jours 32 jours

Survie médiane identique avec et sans RIV dans le modèle non pigmenté.

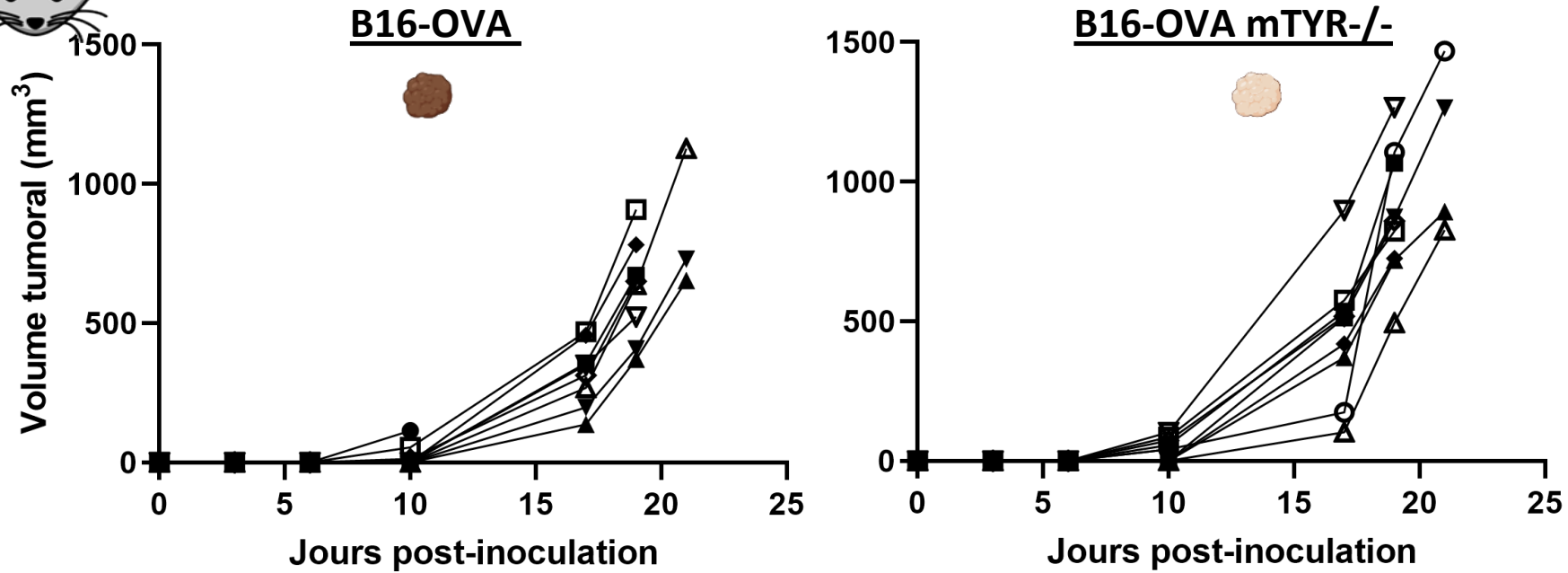
20 jours





## Modèle double tumeur pigmentée et non pigmentée

### Croissance tumorale (n=10)



#### Temps de doublement (jours)

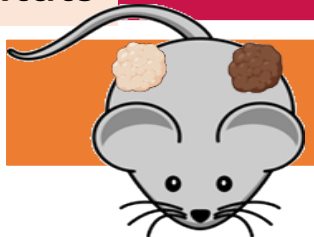
B16-OVA

B16-OVA mTYR<sup>-/-</sup>

2,4 ± 0,3

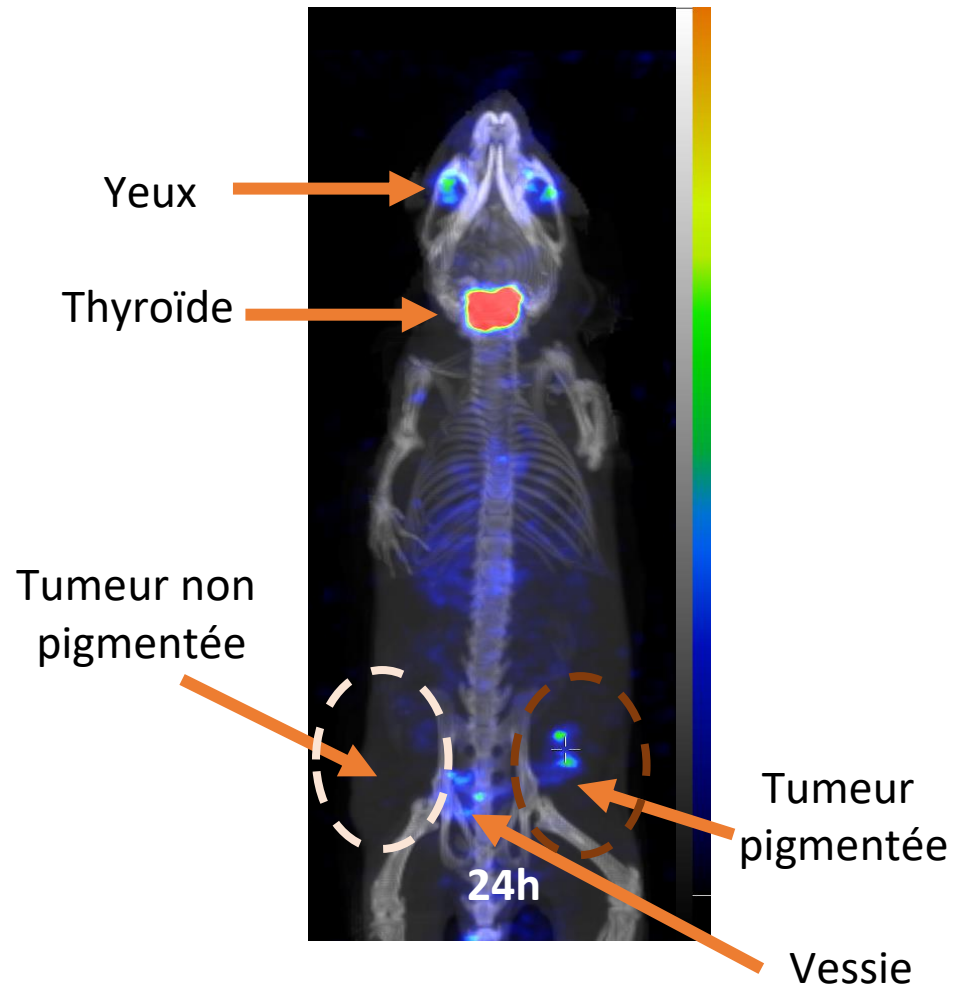
2,5 ± 0,5

Validation modèle murin double tumeur, pigmentée et non pigmentée

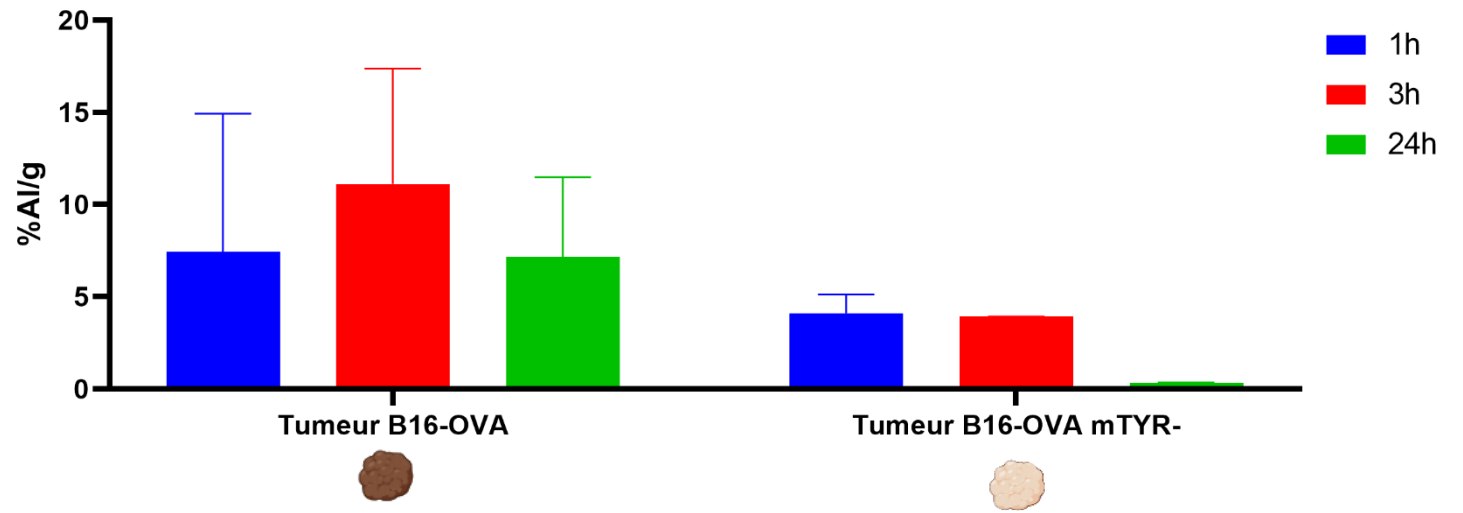


## Modèle double tumeur pigmentée et non pigmentée

### Imagerie SPECT/CT



### Biodistribution (n=3 par temps) (injection 1 MBq/100 $\mu\text{L}$ )

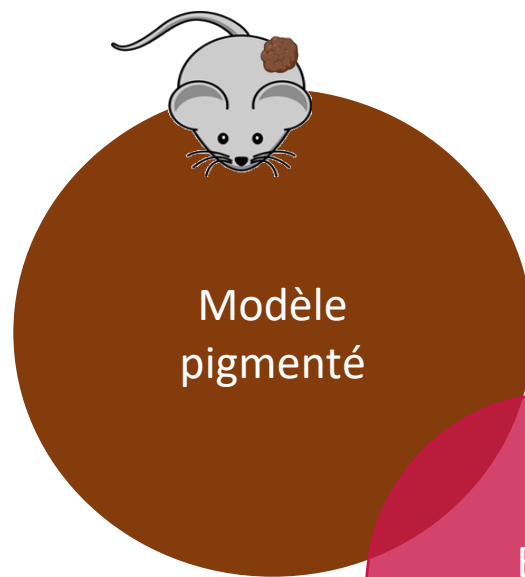


**Captation spécifique d' $[^{131}\text{I}]\text{ICF01012}$  dans la tumeur pigmentée et aucune dans la tumeur non pigmentée**

# Discussion et conclusion

## Modèle pigmenté :

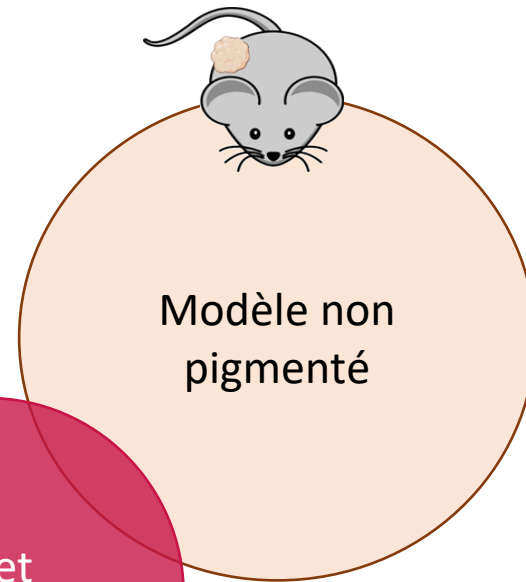
- Validation du modèle
- [<sup>131</sup>I]ICF01012 augmente la survie médiane



Modèle pigmenté

## Modèle non pigmenté

- Validation du modèle
- Pas d'efficacité [<sup>131</sup>I]ICF01012

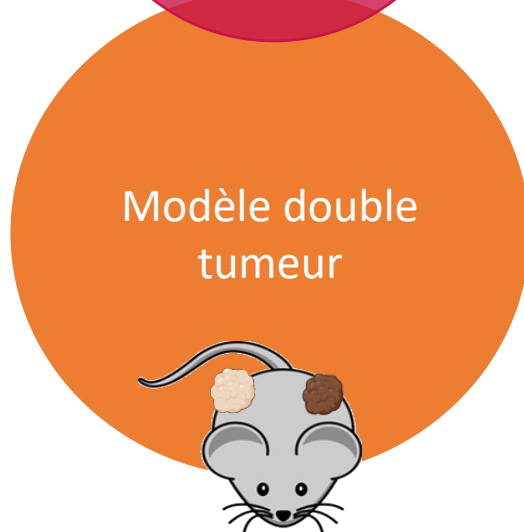


Modèle non pigmenté

Effet  
abscopal

## Modèle double tumeur

- Validation du modèle murin double tumeur pigmentée et non pigmentée
- Captation [<sup>131</sup>I]ICF01012 dans la tumeur pigmentée et aucune dans la tumeur non pigmentée (résultats préliminaires)



Modèle double tumeur

- Etude de survie sur le modèle double tumeur : Possibilité d'un effet abscopal ?

Biologie :

B. CHAUSSIN (Doctorant)

S. BESSE (Assistante Ingénieur)

N. HARISMENDY (Stagiaire Master 2)

UMR 1240 IMOST

Radiochimie :

Dr P. AUZELOUX

UMR 1240 IMOST



Dr C. MONTEMAGNO  
J. DURIVault

Directeurs de thèse :

**Dr J. ROUANET**

Pr M. D'INCAN

*Service de Dermatologie et d'Oncologie  
Cutanée*

