



WP1: Agent d'imagerie Moléculaire

Partenaires Publics:

CRNL, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon



CERMEP-imagerie du vivant



Hospices Civils de Lyon



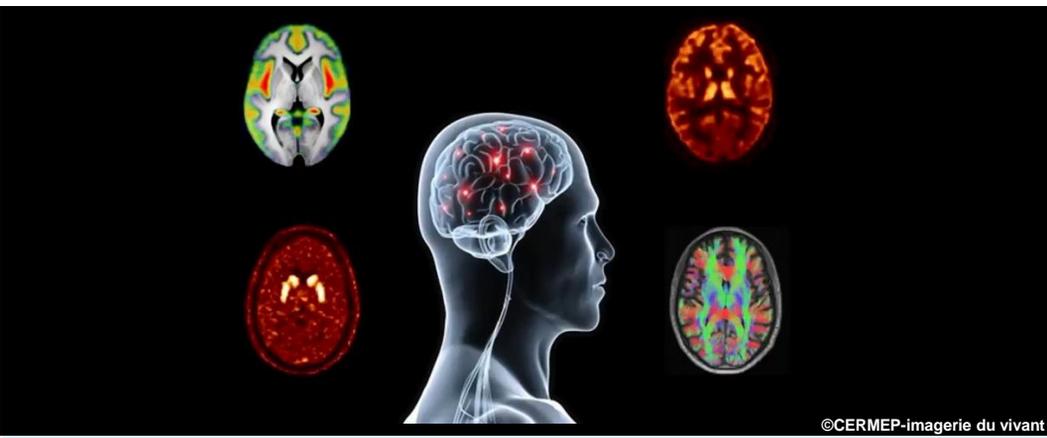
Partenaires Privés :

Neurolixis



Contact :

Luc Zimmer
luc.zimmer@univ-lyon1.fr



©CERMEP-imagerie du vivant

« First-in-man »

Les récepteurs à sérotonine 5-HT_{1A} sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques ainsi que dans des désordres neurologiques et psychiatriques (Verdurand & Zimmer, Neuropharmacology 2017). À l'heure actuelle, il existe plusieurs radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP des récepteurs 5-HT_{1A}, dont le [¹⁸F]-MPPF (Zimmer & Luxen, NeuroImage 2012). Cependant, il est à relever que ces radiotraceurs utilisés en clinique sont tous des antagonistes. En termes de pharmacologie, ils se fixent donc sur l'ensemble des récepteurs 5-HT_{1A}, c'est-à-dire ceux à haute affinité (couplés aux protéines G et transmettant un signal) et sur les récepteurs à basse affinité (non couplés aux protéines G et non fonctionnels).

Rapprochant de manière inédite la médecine nucléaire et la neuropharmacologie, notre équipe BIORAN (CRNL, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon) a proposé la première qu'un radiotraceur TEP agoniste permettrait de visualiser et quantifier spécifiquement les récepteurs 'fonctionnels' (Aznavour & Zimmer, Neuropharmacology 2007). Ainsi, un agoniste TEP des récepteurs 5-HT_{1A} permettrait une imagerie moléculaire inédite dans l'exploration des désordres neuropsychiatriques. L'imagerie in vivo d'un radiopharmaceutique agoniste comparée à celle d'un radiopharmaceutique antagoniste permettrait de quantifier localement le statut fonctionnel des récepteurs chez des patients, leur découplage au cours de l'évolution de leur pathologie, voire au cours de leur traitement.

Notre première tentative de développer un agoniste 5-HT_{1A} TEP remonte à 2003, mais avec un échec lors de son évaluation préclinique in vivo (Zimmer et al, Nucl Med Biol, 2003). D'autres équipes ont tenté de développer des molécules candidates (Columbia University et NIH, Bethesda) mais sans succès à ce jour. Nous avons repéré en 2008 des molécules agonistes 5-HT_{1A} initialement développées comme candidats-antidépresseurs par un laboratoire pharmaceutique. Une collaboration scientifique (mise à disposition des molécules et de leurs précurseurs) a été initiée aboutissant au radiomarquage et à l'exploration TEP préclinique chez l'animal au CERMEP du [¹⁸F]-F15599 (Lemoine et al, Eur J Nucl Med, 2010) puis du [¹⁸F]-F13714 (Lemoine et al, J Nucl Med 2012). En 2013, le dernier radiotraceur développé au CERMEP à partir du F13640 (dorénavant nommé NLX-112) a été le plus prometteur en termes de propriétés de radiopharmacologie et d'imagerie et nous a permis d'envisager son passage à l'homme.

L'objectif principal de notre étude de 'first-in-man' est de faire la preuve de concept chez le sujet sain que le binding TEP du [¹⁸F]-F13640 reflète la densité des récepteurs à sérotonine 5-HT_{1A} fonctionnels. A terme, ce nouveau radiopharmaceutique pourra être utilisé pour l'exploration de la physiopathologie de maladies neurologiques et psychiatriques.

Concrètement, notre protocole va se dérouler au CERMEP-Imagerie du Vivant chez 15 sujets (volontaires sains) répartis en deux groupes : un groupe de 5 témoins pour la détermination d'un modèle compartimental (avec prélèvements artériels durant l'acquisition TEP) ; une groupe de 10 témoins en test-retest (chaque sujet avec 2 examens TEP au [¹⁸F]-F13640 à 1 à 3 semaines d'intervalle).

FLI a été la première source de financement du projet et a permis son démarrage effectif (20 000 € couvrant les examens TEP). Le coût de l'étude de toxicologie préclinique réglementaire a été financé par l'équipe BIORAN du CRNL. Le coût de la promotion a été financé par une campagne de crowdfunding (cf <https://thellie.org/neuroimagerie>).