

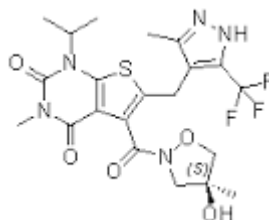
Unité Mixte de Recherche U1240 "Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostiques", Inserm, Université d'Auvergne, 58 rue Montalembert, BP 184 – 63005 Clermont-Ferrand cedex

Directeur de thèse: Dr Emmanuel Moreau (emmanuel.moreau@udamail.fr)

Co-directeur de thèse : Dr Eric Debiton (eric.debiton@udamail.fr)

"Synthèse d'inhibiteurs iodés et fluorés des récepteurs MCT1/MCT4"

La plupart des tumeurs solides produisent de l'énergie via la glycolyse, même dans des conditions de tension élevée en oxygène ("glycolyse aérobie", aussi connu comme l'effet Warburg). L'utilisation de cette voie métabolique induit une production accrue de lactate, responsable de l'acidification extracellulaire du micro-environnement tumoral, favorisant l'invasion tumorale et supprimant la réponse immunitaire anticancéreuse. Le transport (exportation ou importation) de lactate à travers la membrane plasmique est médié par une famille de transporteurs d'acides monocarboxyliques (MCT) qui assure l'homéostasie du pH intracellulaire. Quatre membres (MCT1-MCT4) ont à ce jour été caractérisés comme les symporteurs de lactate et/ou d'acides carboxyliques. La surexpression de MCT1 et/ou MCT4 a récemment été démontrée dans certains cancers (neuroblastome, cancers du côlon, du poumon, de la prostate et du sein). En général, CD147 est également co-exprimée avec MCT1 et MCT4. Toutefois, le rôle de cette triade dans les tumeurs est loin d'être totalement élucidé et leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques commence seulement à être exploré. Un inhibiteur spécifique de MCT1 (AZD 3965) est actuellement en essai clinique de phase I / IIa au Royaume-Uni. Par ailleurs, l'implication pathologique de MCT4 a principalement été évaluée pour des carcinomes colorectaux, pulmonaires et est associée à un mauvais pronostic dans les carcinomes mammaires triple négatifs.



AZD3965

Le but de notre projet est de développer des molécules radioiodées ou radiofluorées ayant une très bonne affinité et spécificité pour MCT1 et/ou MCT4. Ces radiotraceurs doivent permettre de la visualisation l'expression de MCT1 et/ou MCT4 par imagerie SPECT ou TEP afin de permettre aux cliniciens de prévoir la réponse des tumeurs imagées à un éventuel traitement à base d'inhibiteurs de ces transporteurs et d'améliorer la prise en charge des patients concernés.

Références:

Pinheiro C, Reis RM, Ricardo S, Longatto-Filho A, Schmitt F, and Baltazar F. Expression of monocarboxylate transporters 1,2, and 4 in human tumours and their association with CD147 and CD44. 2010. J. Biomed. Biotech. 2010, 169-175.

Polanski R, Hodgkinson CL, Fusi A, Nonaka D, Priest L, Kelly P, Trapani F, Bishop PW, White A, Critchlow SE, Smith PD, Blackhall F, Dive C, and Morrow CJ. Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. 2013. Clin. Cancer Res. 20, 926-937.

Doyen J, Trastour C, Ettore F, Peyrottes I, Toussant N, Gal J, Ilc K, Roux D, Parks SK, Ferrero JM, and Pouysségur J. 2014. Biochem. Biophys. Res. Com. 451, 54-61.