

## Les nanobodies, nouvelle génération de médicament radiopharmaceutique en oncologie

Dr.GAMOUDA Hadjer<sup>1</sup>, Pr.GHANASSI Fatma Zohra<sup>1</sup>

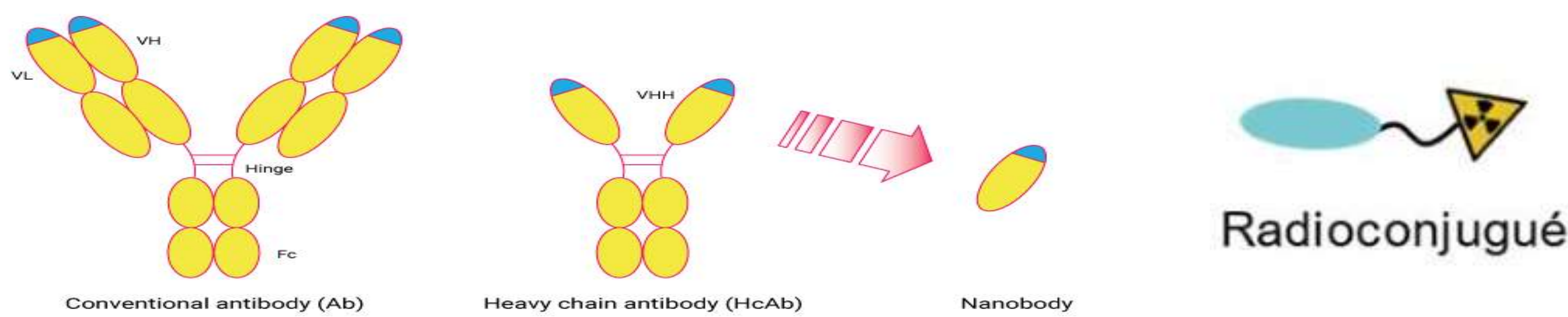
<sup>1</sup>Laboratoire de recherche en Pharmacie Galénique Industrielle LRPGI, Faculté de pharmacie, Université d'Alger1, Alger, Algérie.

**Résumé :** Les nanobodies sont des anticorps à domaine unique, capables de reconnaître des antigènes de façon spécifique avec une affinité comparable aux anticorps monoclonaux. Ils sont très modulables. En oncologie, leurs excellentes diffusion intratumorale les rends particulièrement intéressants pour des applications en tant qu'agent d'imagerie en scintigraphie mais aussi en tant qu'agent de radiothérapie interne vectorisée, on observe de plus en plus de nanobodies en essais cliniques et précliniques que ce soit pour le diagnostic ou la thérapie. D'autant plus que de nombreux moyens existent et permettent un radiomarquage aisée des nanobodies. Leur nombre toujours de plus en plus important les présentes comme une nouvelle génération de médicament radiopharmaceutique en oncologie.

**Mots-clés:** Nanobody, nanobodies, médecine nucléaire, oncologie, scintigraphie, radiothérapie interne vectorisée.

### I- Introduction :

Le cancer représente un défi mondial croissant. Les méthodes conventionnelles de diagnostic et de traitement présentent des risques et des limitations, soulignant ainsi l'importance du développement de nouvelles approches telles que la médecine personnalisée et les thérapies ciblées. Les nanobodies, de petits fragments d'anticorps à domaine unique variable (VHH) des heavy chain antibodies (HcAbs), sont générés après l'immunisation d'un organisme par l'antigène d'intérêt. Ils offrent divers avantages, notamment leur taille réduite, leur faible immunogénicité, leur facilité de radiomarquage, leur stabilité, leur courte demi-vie et leur potentiel en imagerie et thérapie nucléaire, notamment en oncologie. Leur diffusion intratumorale exceptionnelle, leur homogénéité de répartition, leur capacité à reconnaître spécifiquement les antigènes et à s'accumuler rapidement dans les tumeurs, ainsi que leur forte affinité de liaison et leur élimination efficace du sang, en font des candidats prometteurs en tant qu'agents d'imagerie et en radiothérapie interne vectorisée.



### II- Matériels et méthode:

Pour parvenir à nos objectifs, nous avons entrepris une recherche exhaustive dans les bases de données de PubMed sur les nanobodies en radiopharmacie et oncologie.

### III- Résultats et discussion:

Dans le domaine de la cancérologie, la littérature suggère que l'utilisation de nanobodies peut être aussi efficace, voire plus, que les anticorps, avec un niveau de toxicité et d'effets indésirables inférieur. Les nanobodies ont démontré leur potentiel pour améliorer la visualisation du cancer, l'administration de médicaments et les thérapies, grâce à leurs nombreux avantages. Il est envisageable de réaliser un examen de scintigraphie avec un nanobody en gardant le patient à l'hôpital seulement 24h, contre 96h avec un Anticorps. Les études ont conclu que l'utilisation de ces traceurs pourrait constituer une alternative crédible.

#### Les nanobodies agent de diagnostic

##### Essais cliniques

Nanobodies anti-Her2  
Cancer du sein

Nanobody anti-ligand PDL1  
Cancer du poumon

Nb 2RS-15d, couplé au gallium 68  
(68 Ga -2RS-15d)

Nb NM-02, couplé au technetium 99m  
(99m Tc NM-02)

Nb NM01 couplé au 99m Tc  
(99m Tc-NM01)

#### Résultats

- Excellente tolérance, aucune réaction indésirable post-injection;
- Aucun effet secondaire, irradiation globale acceptable;
- Une accumulation ciblée du traceur dans les tissus tumoraux primaires et métastatiques;
- Une corrélation entre le signal tumoral et l'expression de PDL1.

#### Références

- Hamers-Casterman C, Atarhouch T, et al. Naturally occurring antibodies devoid of light chains. Nature. 3 juin 1993;363(6428):446-8.
- Keyaerts M, et al. Phase I Study of 68Ga-HER2-Nanobody for PET/CT Assessment of HER2 Expression in Breast Carcinoma. Journal of Nuclear Medicine. 1 Janv 2016;57(1):27-33.
- Zhao L, et al. Development of a 99mTc-Labeled Single-Domain Antibody for SPECT/CT Assessment of HER2 Expression in Breast Cancer. Mol Pharmaceutics. 6 sept 2021;18(9):3616-22.
- Xing Y, et al. Early Phase I Study of a 99mTc-Labeled Anti-Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) Single-Domain Antibody in SPECT/CT Assessment of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med. sept 2019;60(9):1213-20.
- D'Huyvetter M, Vincke C, Xavier C, Aerts A, Impens N, Baatout S, et al. Targeted Radionuclide Therapy with A 177 Lu-labeled Anti-HER2 Nanobody. Theranostics. 2014;4(7):708-20.

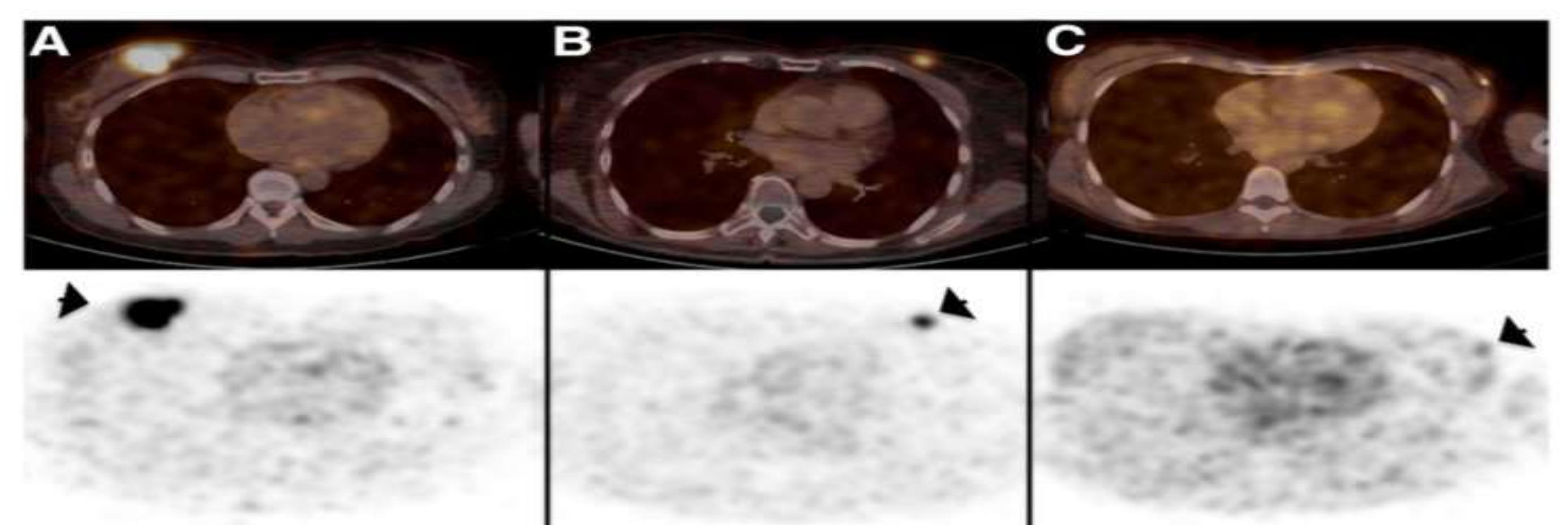


Figure 1: Fixation tumorale du 68 Ga-Her2-Nanobody chez des patientes atteintes de cancer du sein.

A) La plus forte absorption de traceur. C) aucune absorption.  
B) Une absorption modérée du traceur.

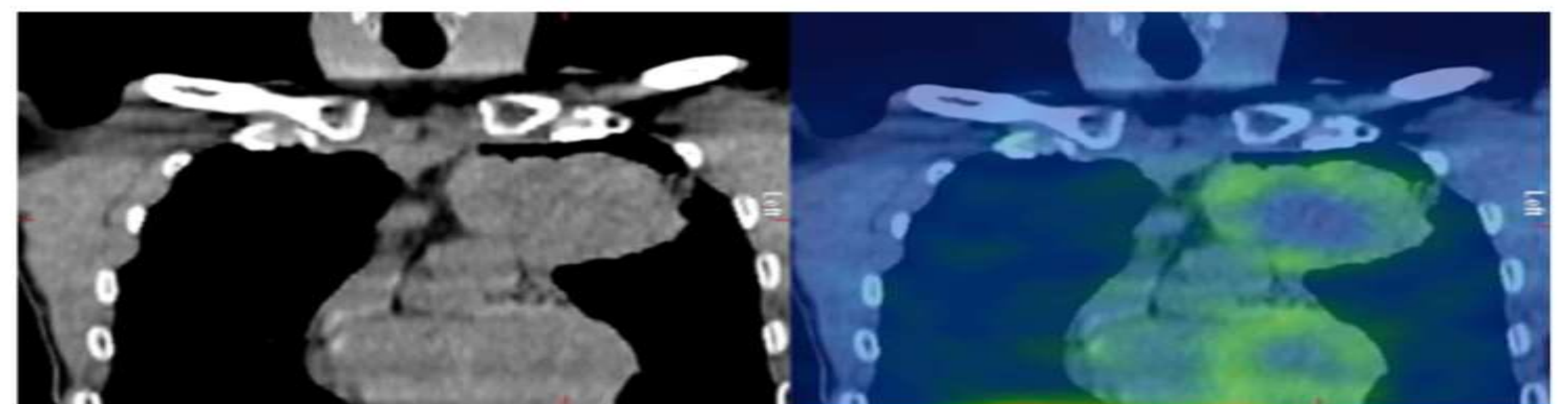


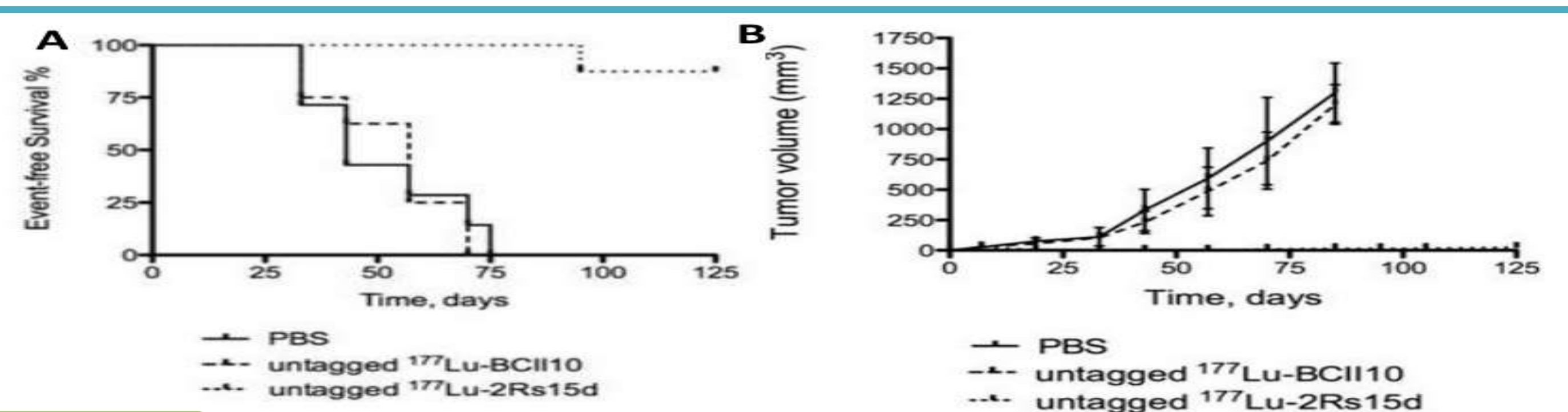
Figure 2: L'expression de PDL-1 via le nanobody 99m Tc-NM-01 chez un patient atteint d'un cancer du poumon.

#### Les nanobodies en radio immunothérapie RIT

Le nanobody 2-RS-15d anti-Her2 pour le diagnostic a également été testé dans des essais précliniques pour la RIT. Conjugué au lutétium 177, il a été évalué sur des souris xénotreffées avec une lignée de cancer du sein Skov 3.

Les résultats ont montré:

- ✓ Une inhibition de la croissance tumorale chez les souris traitées par rapport aux groupes témoins;
  - ✓ Une amélioration de la survie et une stabilisation du volume tumoral.
- Les résultats de ces essais de RIT ouvrent des perspectives très encourageantes pour leurs utilisations cliniques.



#### Conclusion:

Figure 3: RIT via le 177 Lu-2Rs15d

Les nanobodies offrent des solutions aux défis des thérapies traditionnelles grâce à leur spécificité d'antigènes tumoraux et leur diffusion intratissulaire. Ils peuvent pallier les effets secondaires des chimiothérapies et la longue demi-vie des anticorps monoclonaux. Certains nanobodies franchissent même la barrière hématoencéphalique, ouvrant des perspectives pour les thérapies ciblées des tumeurs cérébrales et des affections neurologiques. Ils représentent ainsi une nouvelle génération de médicaments radiopharmaceutiques en oncologie, en accord avec la médecine personnalisée et les thérapies ciblées.