

OPTIMISATION PK-PD D'UN AGENT CYTOTOXIQUE A VISÉE CÉRÉBRALE

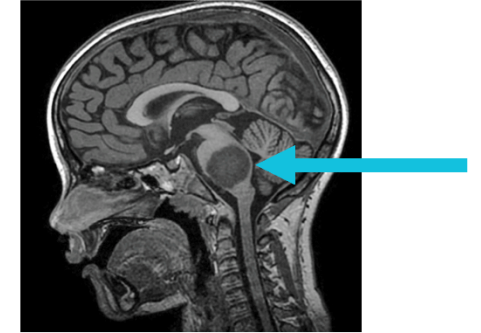
EVALUATION PRECLINIQUE A L'AIDE DU MODELE DE GLIOME PÉDIATRIQUE INFILTRANT DU TRONC CÉRÉBRAL

Laetitia Federici
Inserm UMR-S 1144

Optimisation Thérapeutique en Neuropsychopharmacologie -Pr LAPLANCHE J.-L.
Equipe 3 : Physiopathologie et cibles thérapeutiques de la barrière hémato-encéphalique -Pr DECLEVES X.
Sous la direction du Pr CISTERNINO S., Co-encadrant Dr AUVITY S.

Gliome Infiltrant du Tronc Cérébral

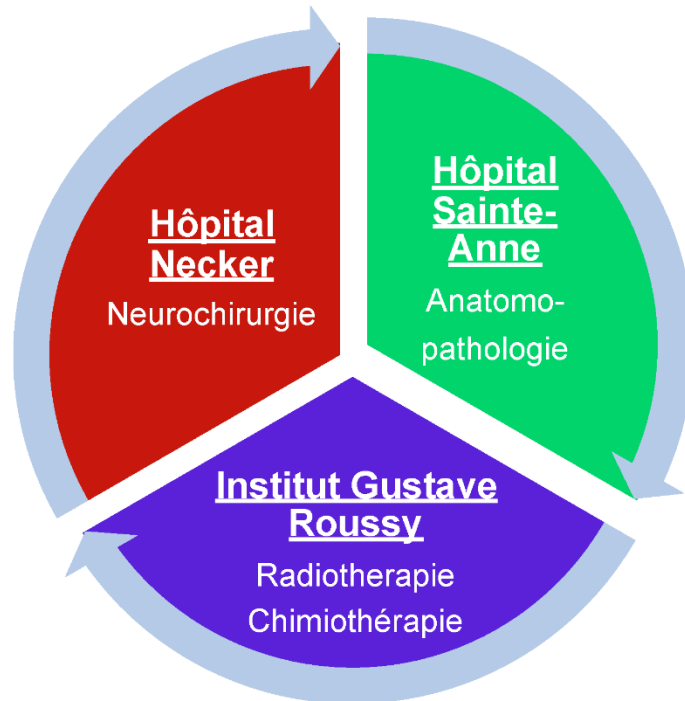
DIPG : *Diffuse Intrinsic Pontine Glioma*



- Tumeur pédiatrique
- Pronostic sombre Survie médiane 10 mois

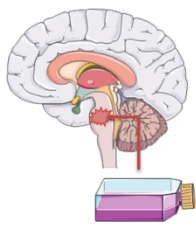
- Caractère infiltrant des cellules tumorales
- Anatomie du pont

- Standard : radiothérapie palliative
- Traitements locaux sans succès



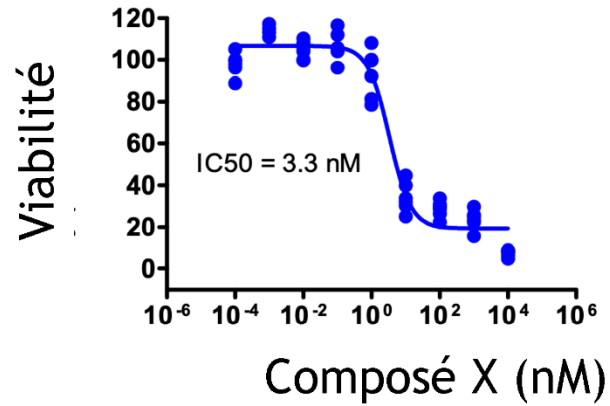
Chimiothérapie par voie systémique :

- Exposition globale du Système Nerveux Central (SNC)
- Problématique du passage à la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

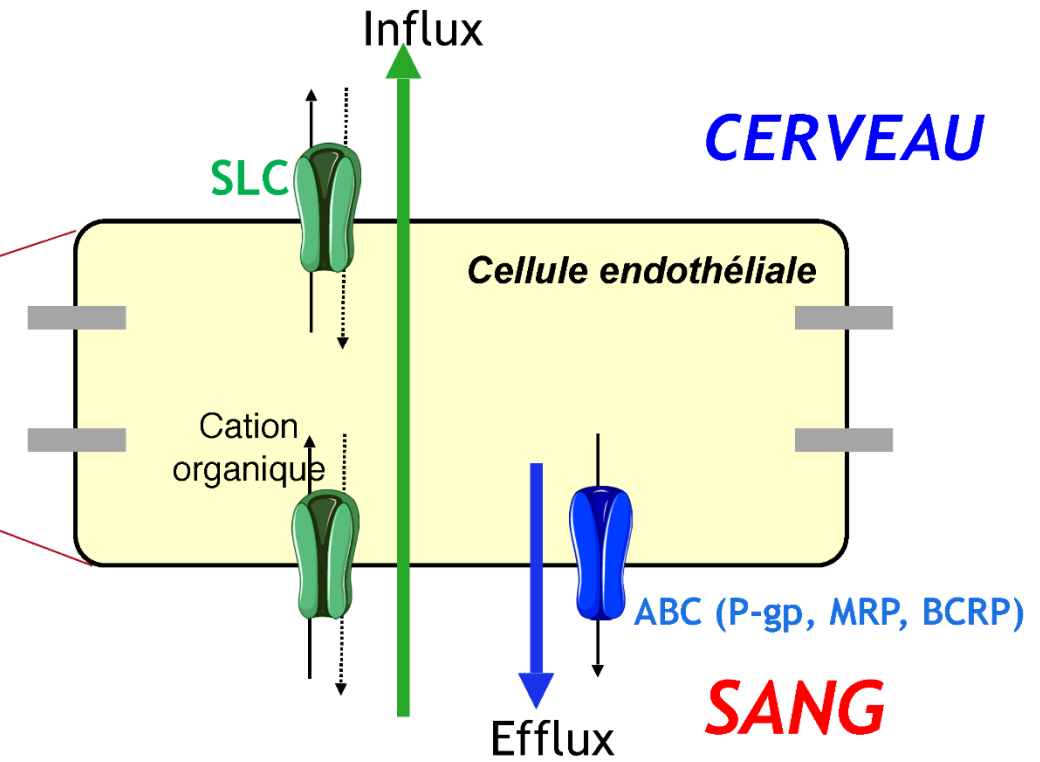
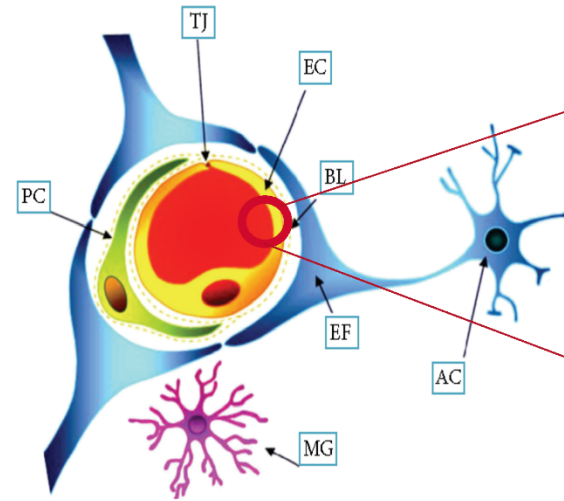
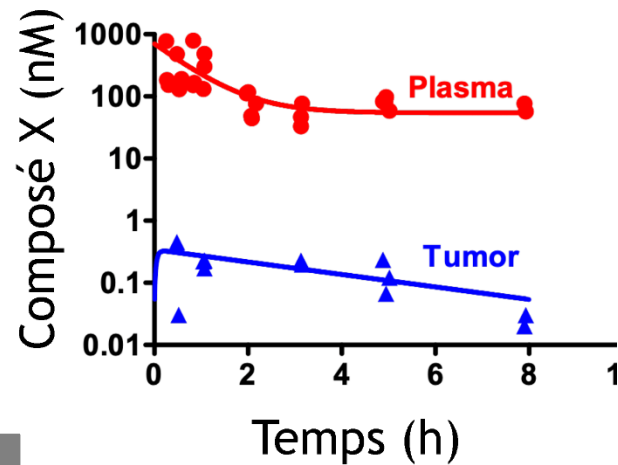


Cellules DIPG

Activité cytotoxique du composé X *in vitro*

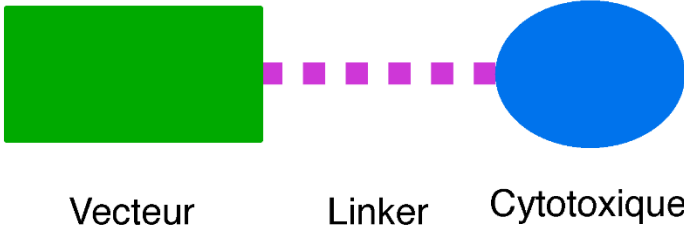


PK limitée *in vivo*



Pharmacophore
Activité cytotoxique

Target SLC + **Anti-target ABC**



Drug design *in silico*



Optimisation
Thérapeutique
en Neuropsychopharmacologie

Validation *in vitro*



Optimisation
Thérapeutique
en Neuropsychopharmacologie

Validation *in vivo*



Optimisation
Thérapeutique
en Neuropsychopharmacologie



Promouvoir l'influx SLC

Limiter l'efflux ABC

- **Modélisation de l'interaction substrat-transporteur : approche *in silico* (3D QSAR FLAP)**

Mesurer l'activité anti tumorale

Évaluer les paramètres PK des composés (5-10)

- **Cytotoxicité**
- **Perméabilité**
 - Influx SLC
 - Efflux ABC
- **Stabilité métabolique**

Preuve de concept de l'efficacité sur un modèle de xénogreffe orthotopique DIPG (1-3)

- **Pharmacocinétique** rat sain / DIPG
- **Pharmacodynamique : activité anti tumorale**
 - **Invasif**
 - **Non invasif** (microTEP)

Remerciements

