

ETUDE PAR IMAGERIE EN SPECTROMETRIE DE MASSE DE LA DISTRIBUTION ET DU METABOLISME DE L'OXALIPLATINE DANS DES TUMEURS HUMAINES PRELEVEES APRES CHIP

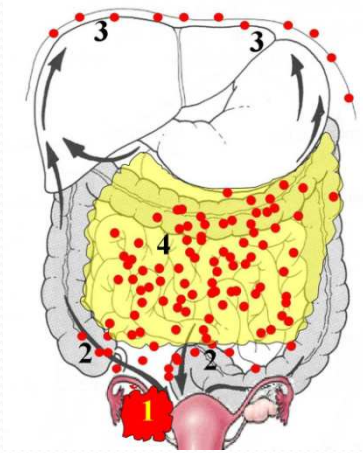
Amina BOUSLIMANI
IRCM Montpellier

Equipe: Bases moléculaires de la résistance aux traitements anti-tumoraux



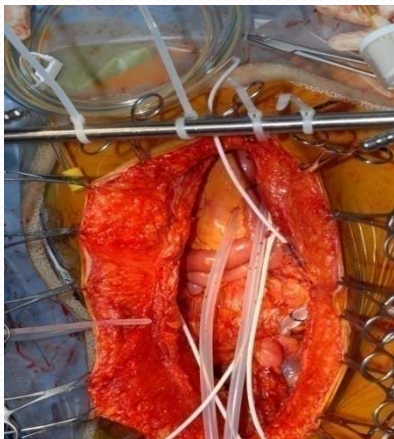
Carcinose péritonéale / CHIP

- Carcinose péritonéale



- Extension de la tumeur dans la cavité abdominale.

- Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP)



- Maladie microscopique.
- Hyperthermie (42-43 °C).
- Oxaliplatine (460 mg/m²).

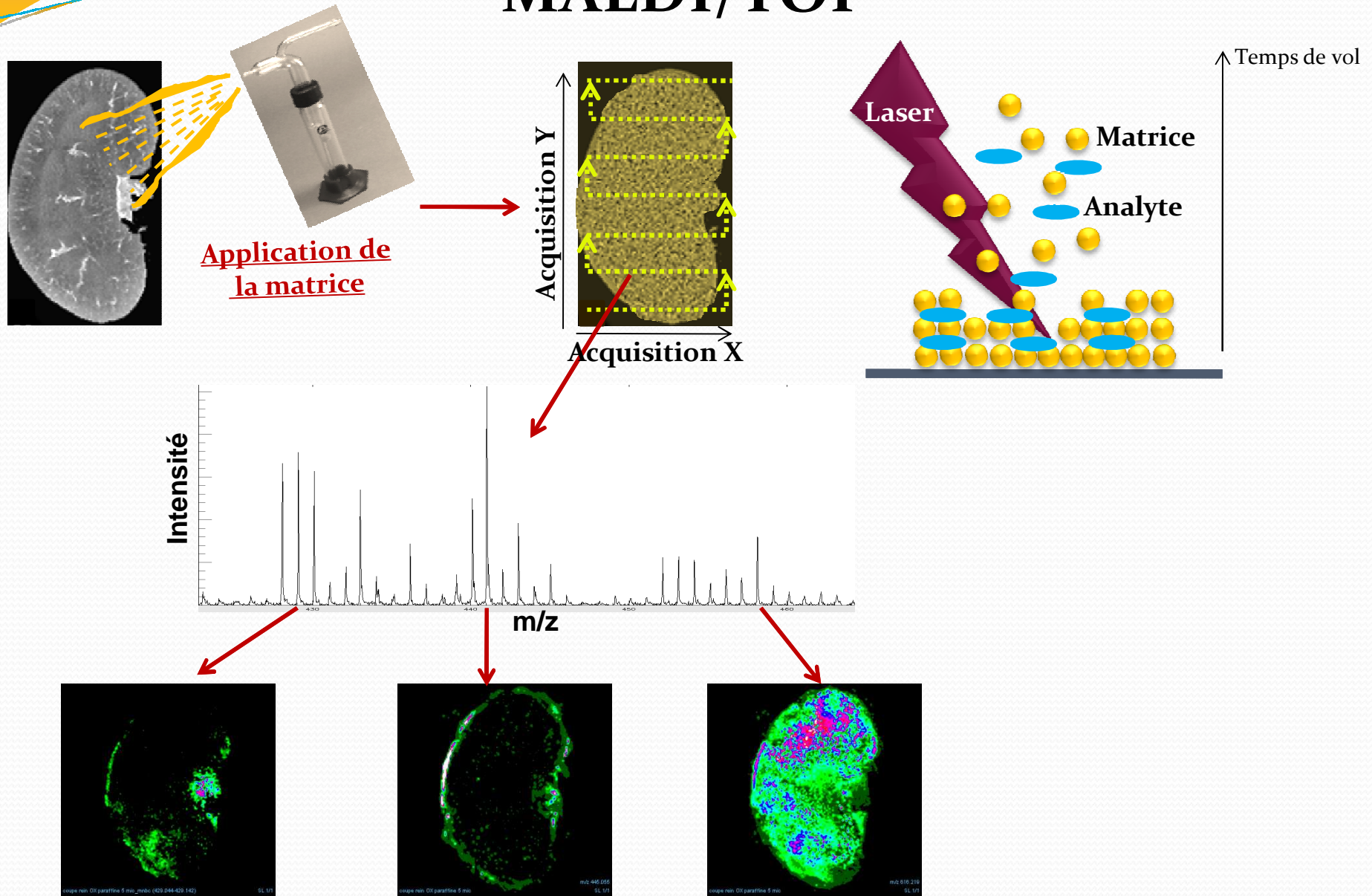
➔ Pénétration de l'oxaliplatine dans les tumeurs ?



**1/ Etude de la pénétration de l'oxaliplatine dans
les tumeurs humaines, traitées CHIP**

Imagerie par Spectrométrie de masse

MALDI/TOF



Résultats: Mise au point

Reins de rat -> Traitement CHIP (Solution Oxaliplatine chauffée à 42°C)

Distribution des dérivés de l'oxaliplatine

Max
Min

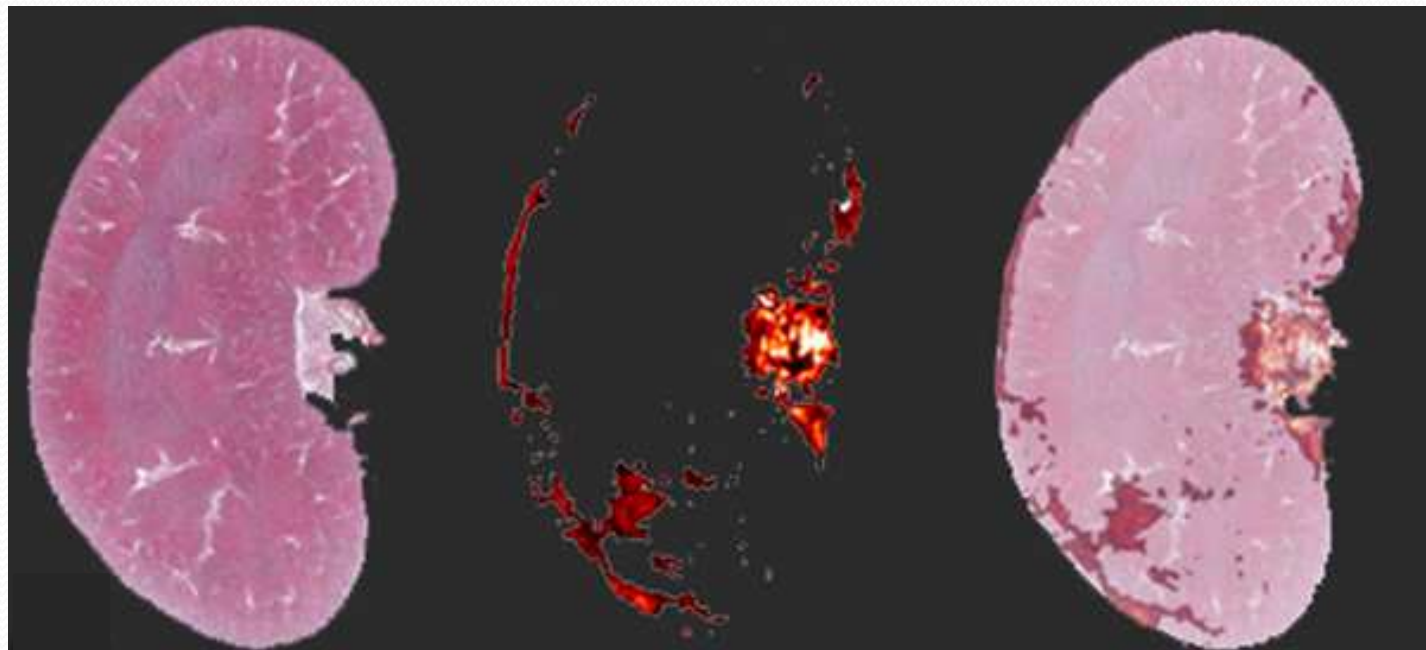


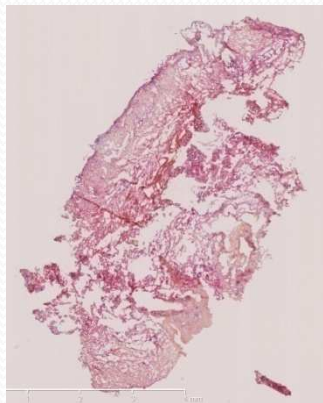
Image histologique

Image ionique
Oxaliplatine - Cystéine
m/z 428

Superposition

➔ Détection de l'oxaliplatine et ses métabolites dans les tissus.

Résultat: Application clinique de l'Imagerie par spectrométrie de masse

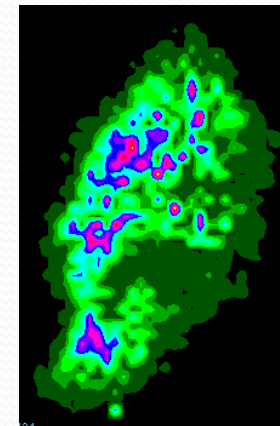


1/ Coupe de tissu 5 µm
Analyse **histologique**



2/ Coupe de tissu 10 µm
Imagerie MALDI

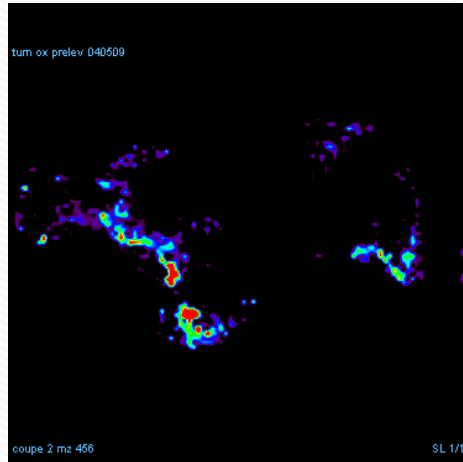
- Imagerie MALDI.



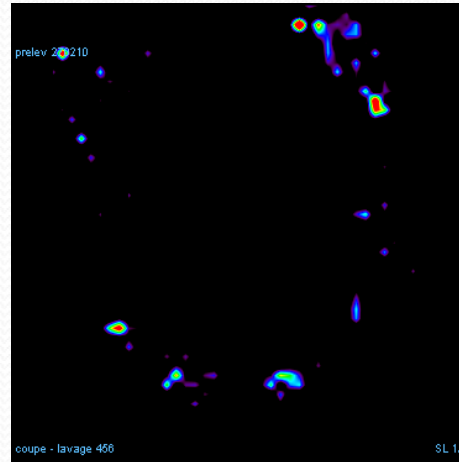
Analyse de la distribution
de l'oxaliplatine

Résultat: Application clinique de l'Imagerie par spectrométrie de masse

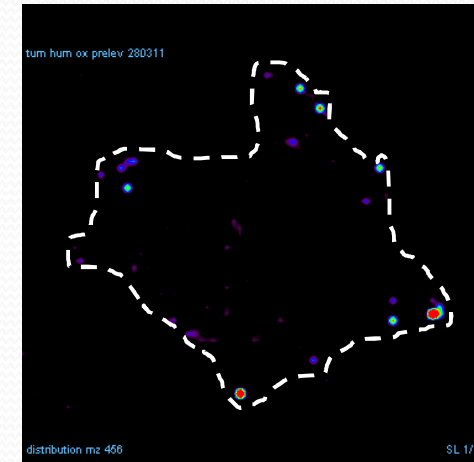
Prélèvement 1



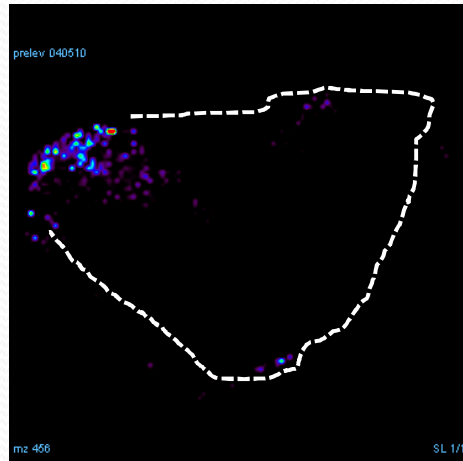
Prélèvement 2



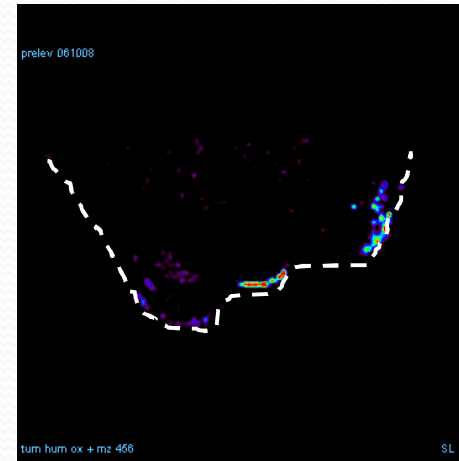
Prélèvement 3



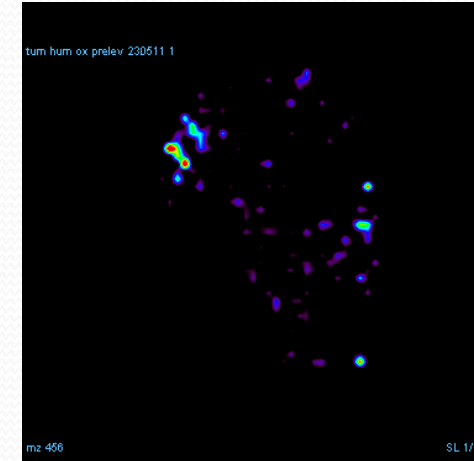
Prélèvement 4



Prélèvement 5

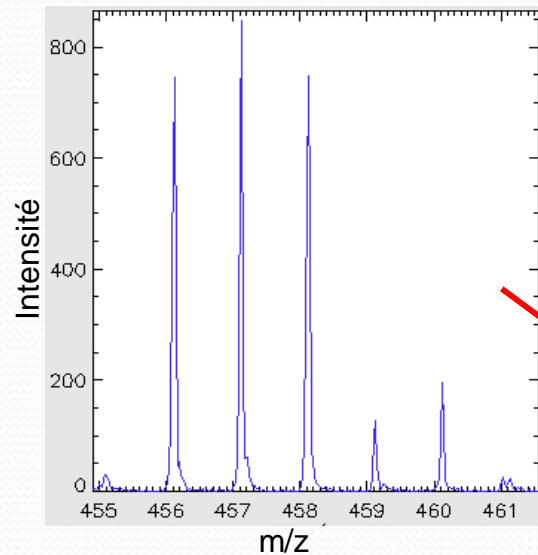


Prélèvement 6

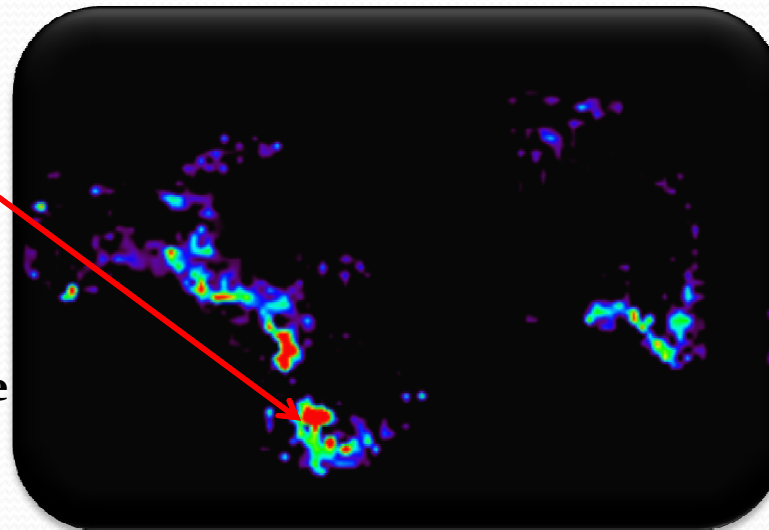


Distribution périphérique de l'oxaliplatine dans des tumeurs humaines prélevées après traitement CHIP

Résultat: Application clinique de l'Imagerie par spectrométrie de masse



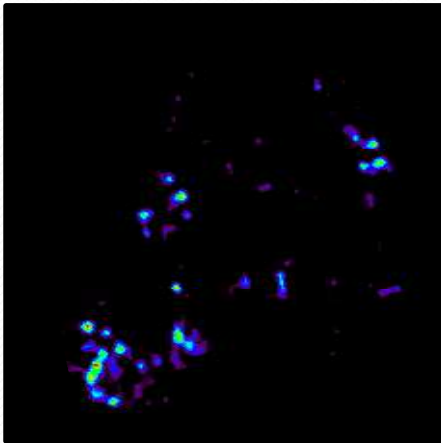
Métabolite Oxaliplatine-Méthionine
(Ox-Met) m/z 456 -> 460



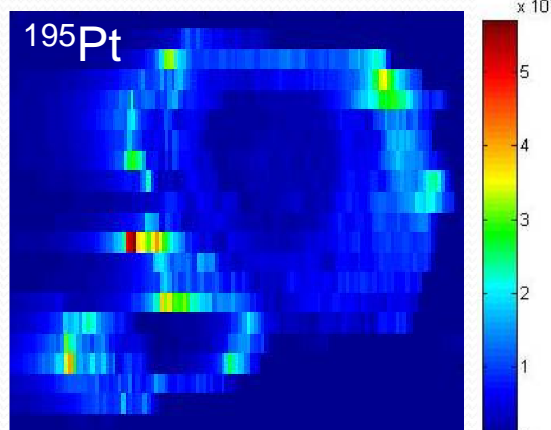
Ox-Met: le seul métabolite présent dans les tumeurs ?

Résultat: Etude de la distribution de l'oxaliplatine dans les tumeurs traitées CHIP par ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)

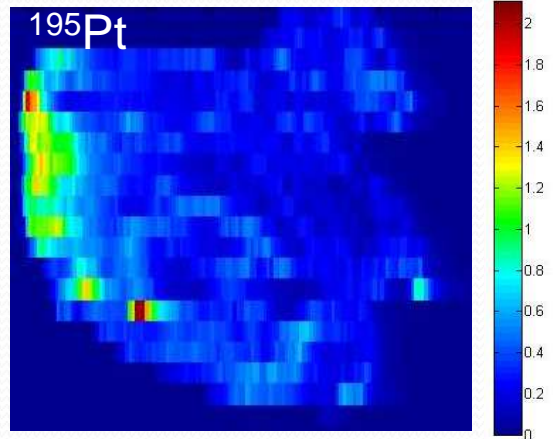
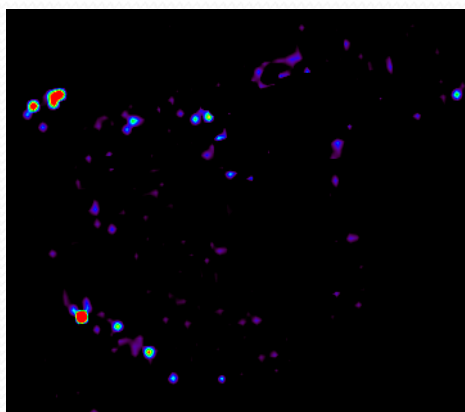
Imagerie MALDI



Imagerie ICP-MS



Max
Min



Le métabolite Ox-Met est le seul métabolite présent dans les tumeurs

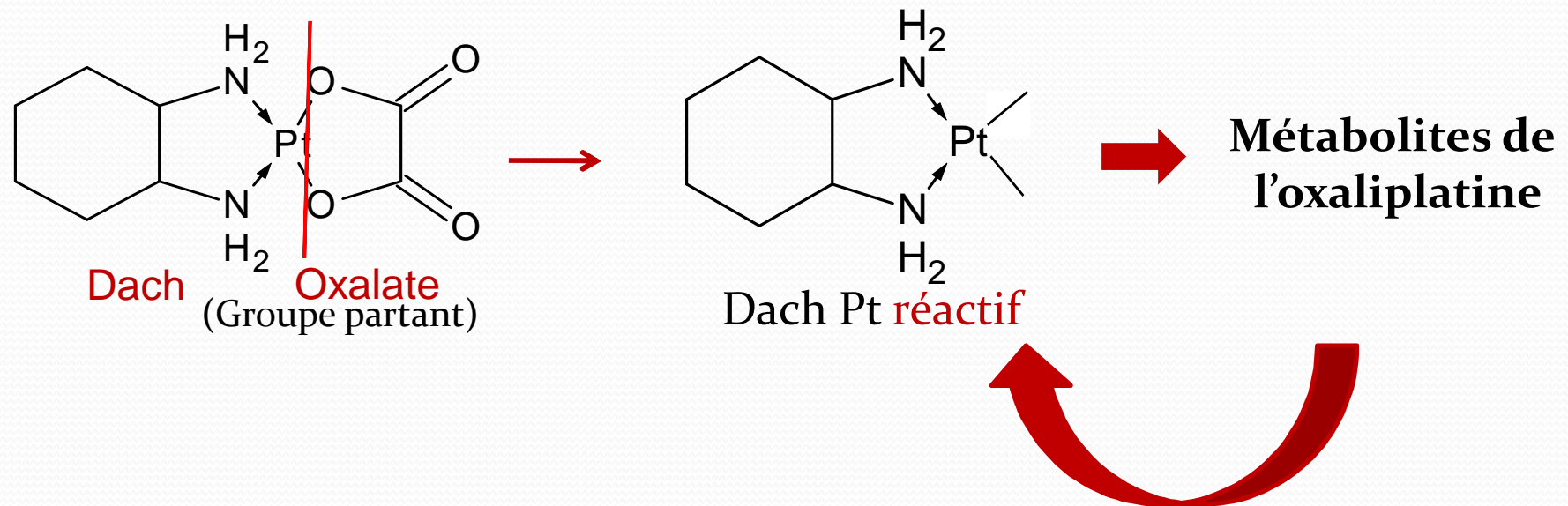


Rôle dans la toxicité de l'oxaliplatine ?

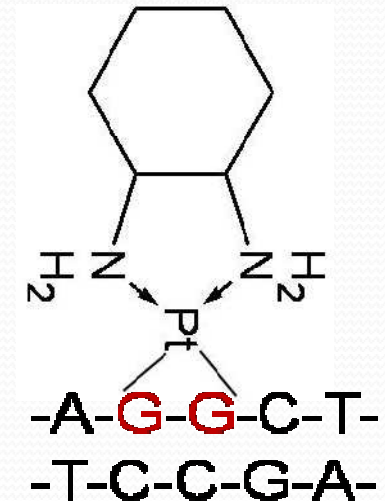
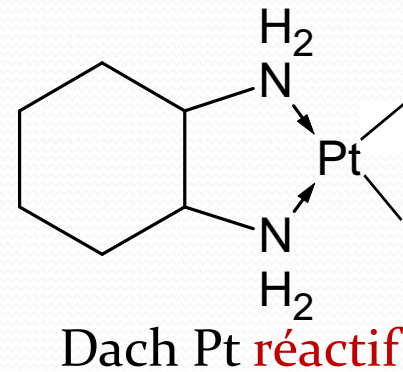
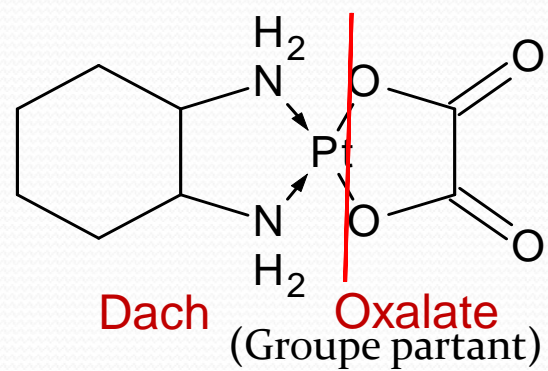
Distribution périphérique du métabolite Ox-Met

Distribution périphérique du Platine

Réactivité de l'oxaliplatine

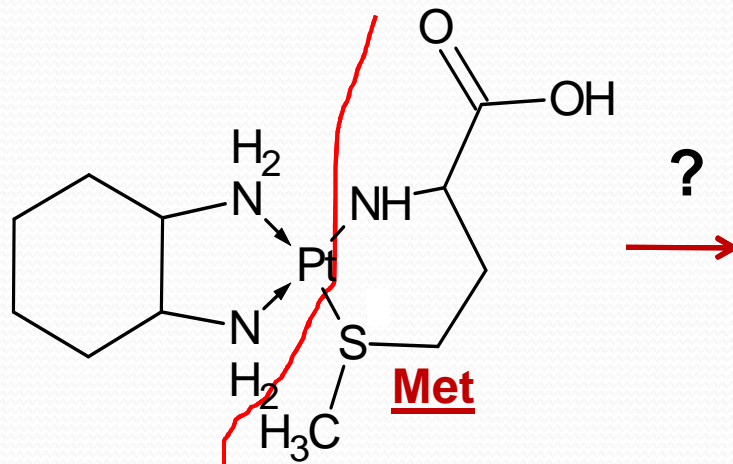


Réactivité de l'oxaliplatine

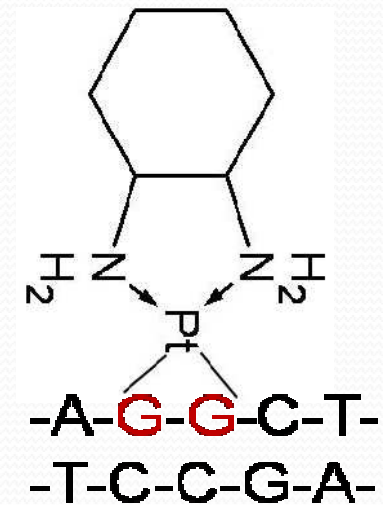
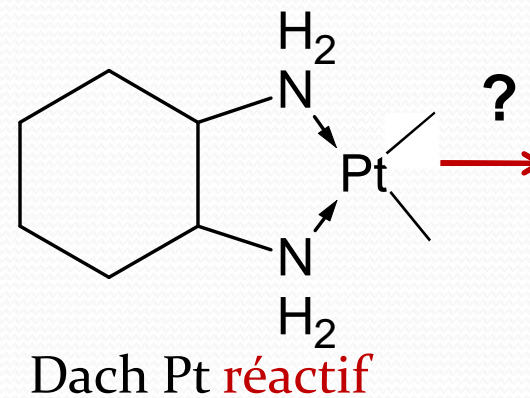


Réactivité de l'oxaliplatine

En présence de Méthionine:



Métabolite: Oxaliplatine-Methionine
(Ox-Met)



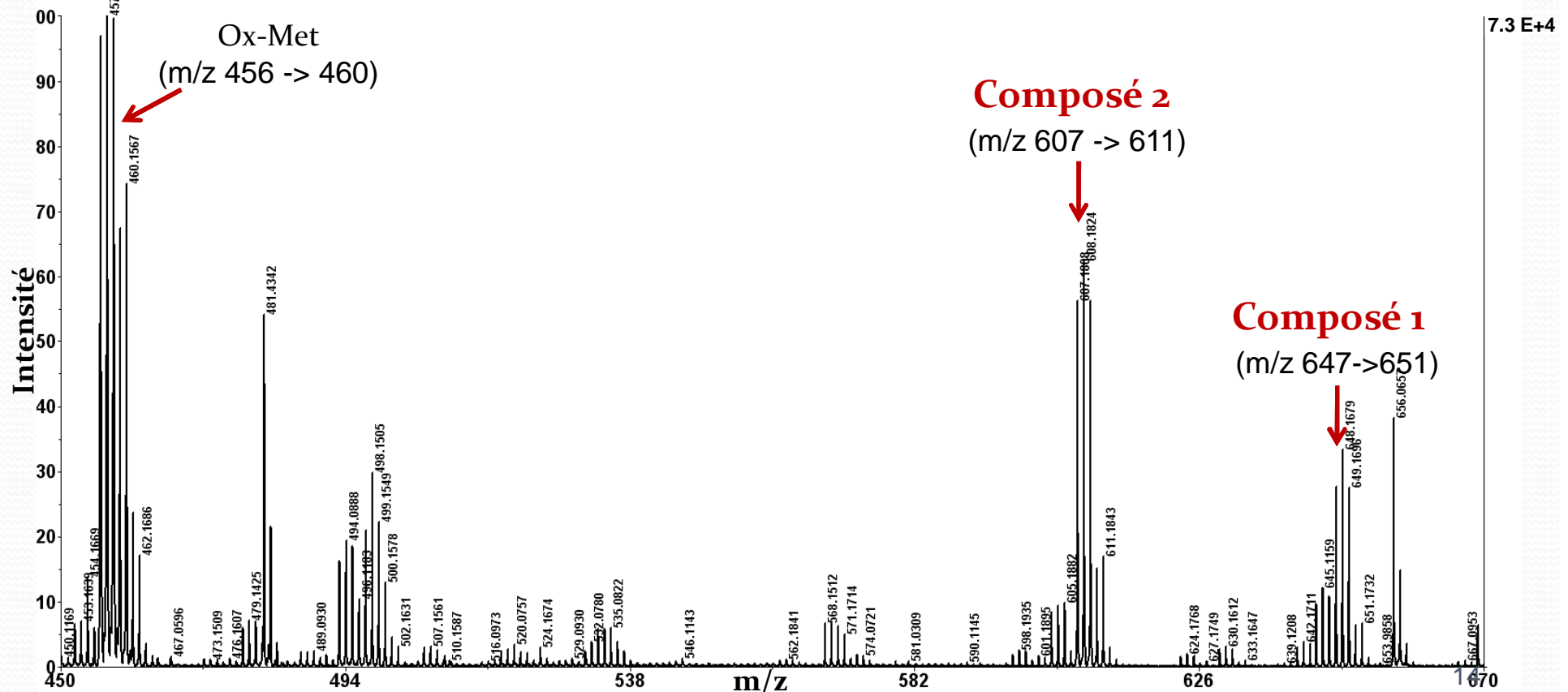


2/ Etude de la toxicité du métabolite Ox-Met

Résultat: Toxicité du métabolite Ox-Met

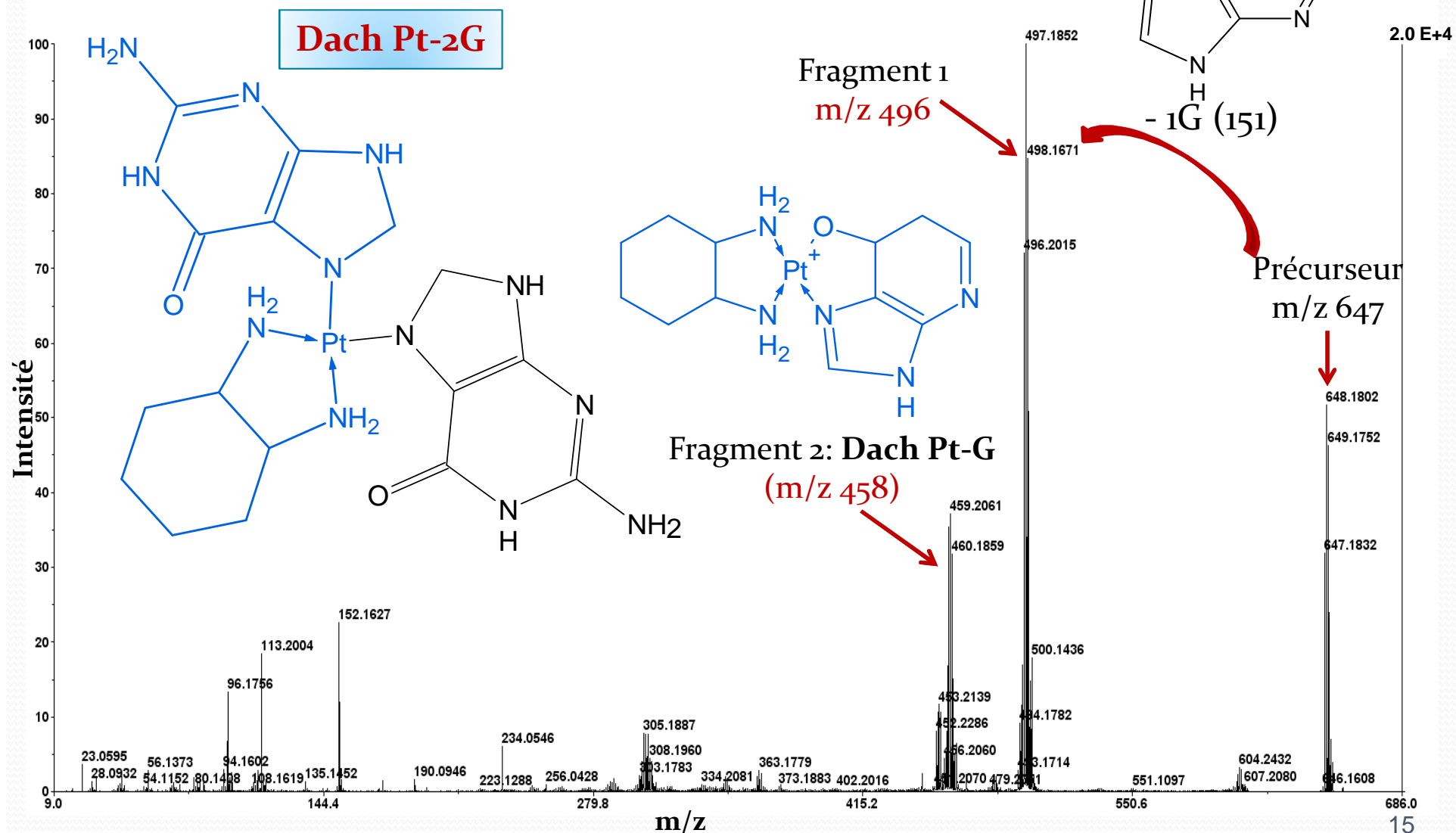
- Interaction avec la base cible Guanine:
 - a) Spectrométrie de masse MALDI/TOF:
 - Mélanges: Ox-Met (0.8 mM) + G (3.3 mM)
 - Cinétique de réaction: Temps 0 - 96h

Spectre de masse MS du mélange Ox-Met + G 48h après incubation

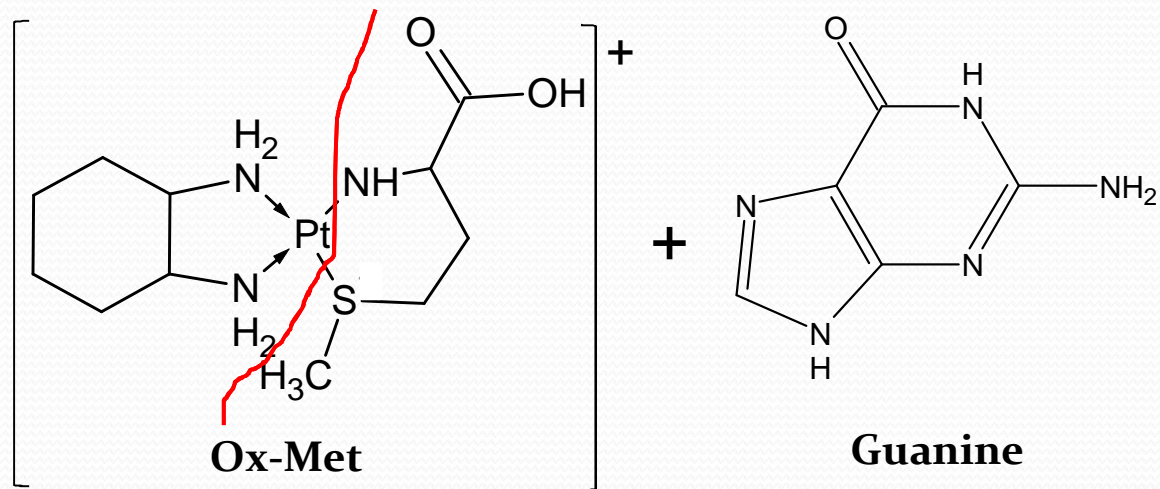


Résultat: Toxicité du métabolite Ox-Met

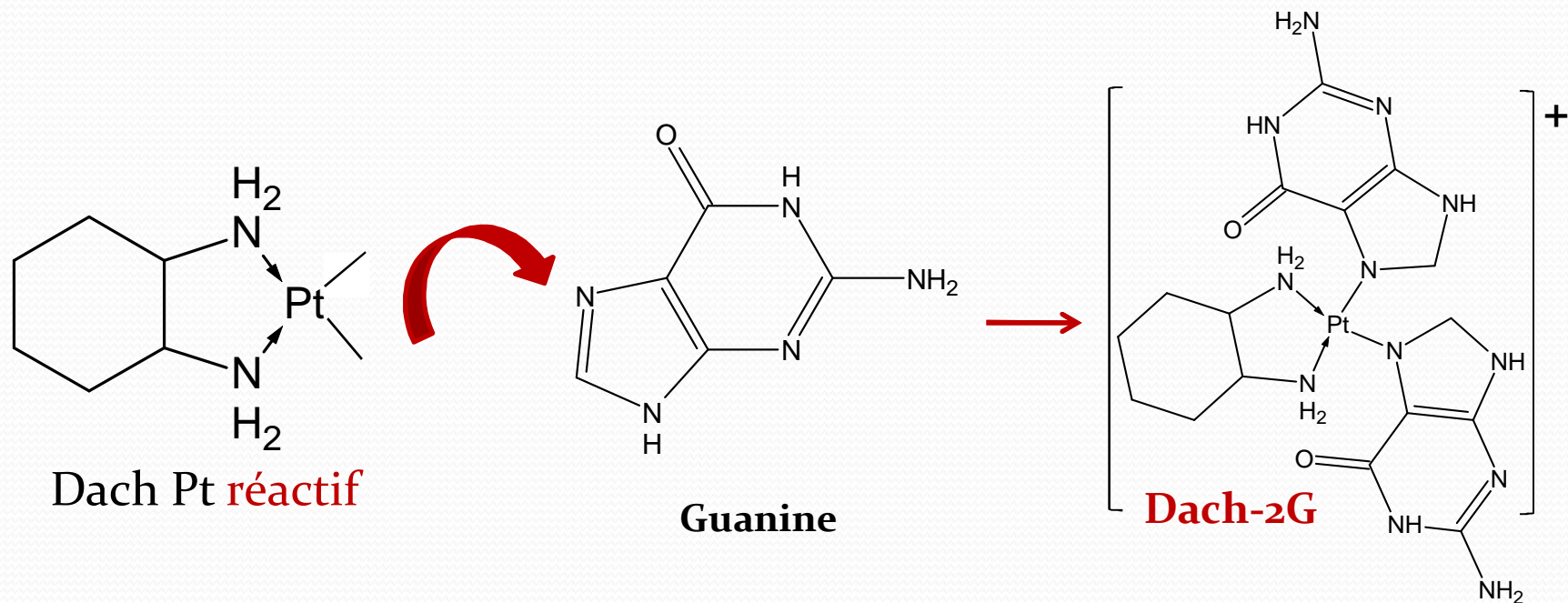
Fragmentation MS/MS du composé à m/z 647 (1)



Résultat: Toxicité du métabolite Ox-Met



Résultat: Toxicité du métabolite Ox-Met

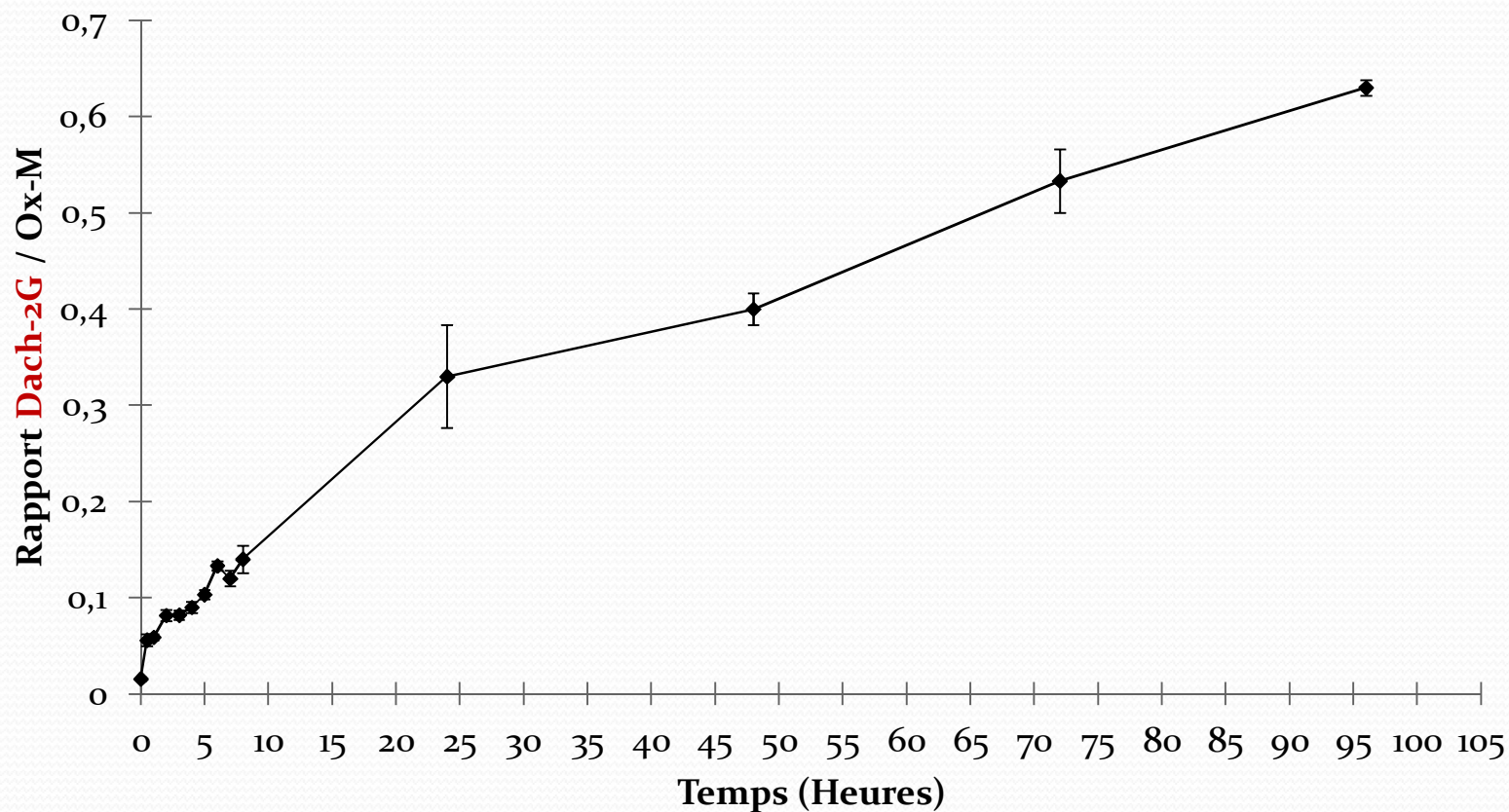


Conclusion: Le métabolite Ox-Met peut libérer la partie Réactive « **Dach-Pt** » et interagir avec la guanine.

Résultat: Toxicité du métabolite Ox-Met

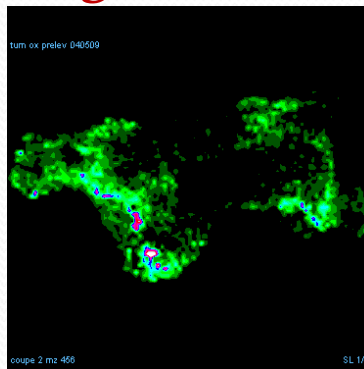
- Cinétique de réaction du composé 1 (T 0 -T 96h):

Cinétique de formation du composé (1) **Dach-2G** (m/z 647)



Conclusion Générale

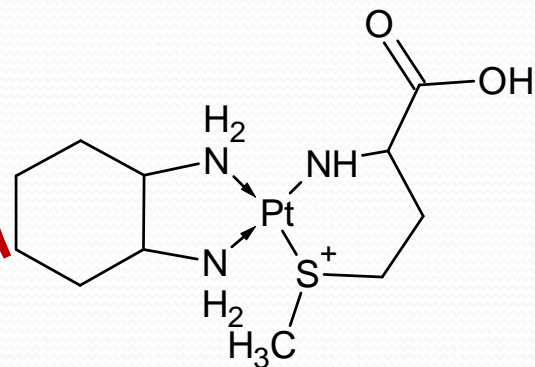
Imagerie MALDI



- 1- Distribution **périphérique** du médicament.
- 2- Détection exclusive du métabolite **Ox-Met**.

3- Le métabolite Ox-Met peut interagir avec la guanine.

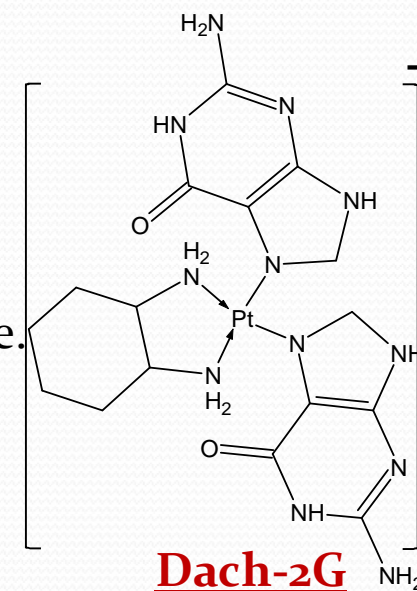
Nouvelle voie de toxicité ?



Métabolite Ox-Met

?

-A-G-G-C-T-
-T-C-C-G-A-



Dach-2G



- Equipe Pierre Martineau:
- **Christian LARROQUE**
- **Nicole BEC**
- **Elsa MAZUC**
- **Annick CAUSSE**
- **Vincent DENIS**
- **Salomé PAILLAS**
- **Gautier ROBIN**
- **Céline GONGORA**
- **Maguy DEL-RIO**
- **Nadia VIE**
- **Piona DARIAVACH**
- **Marc YCHOU**

Remerciements:



Service oncopharmacologie

Frédéric PINGUET

Service Chirurgie digestive:

François QUENET.

Service anatomie pathologie