

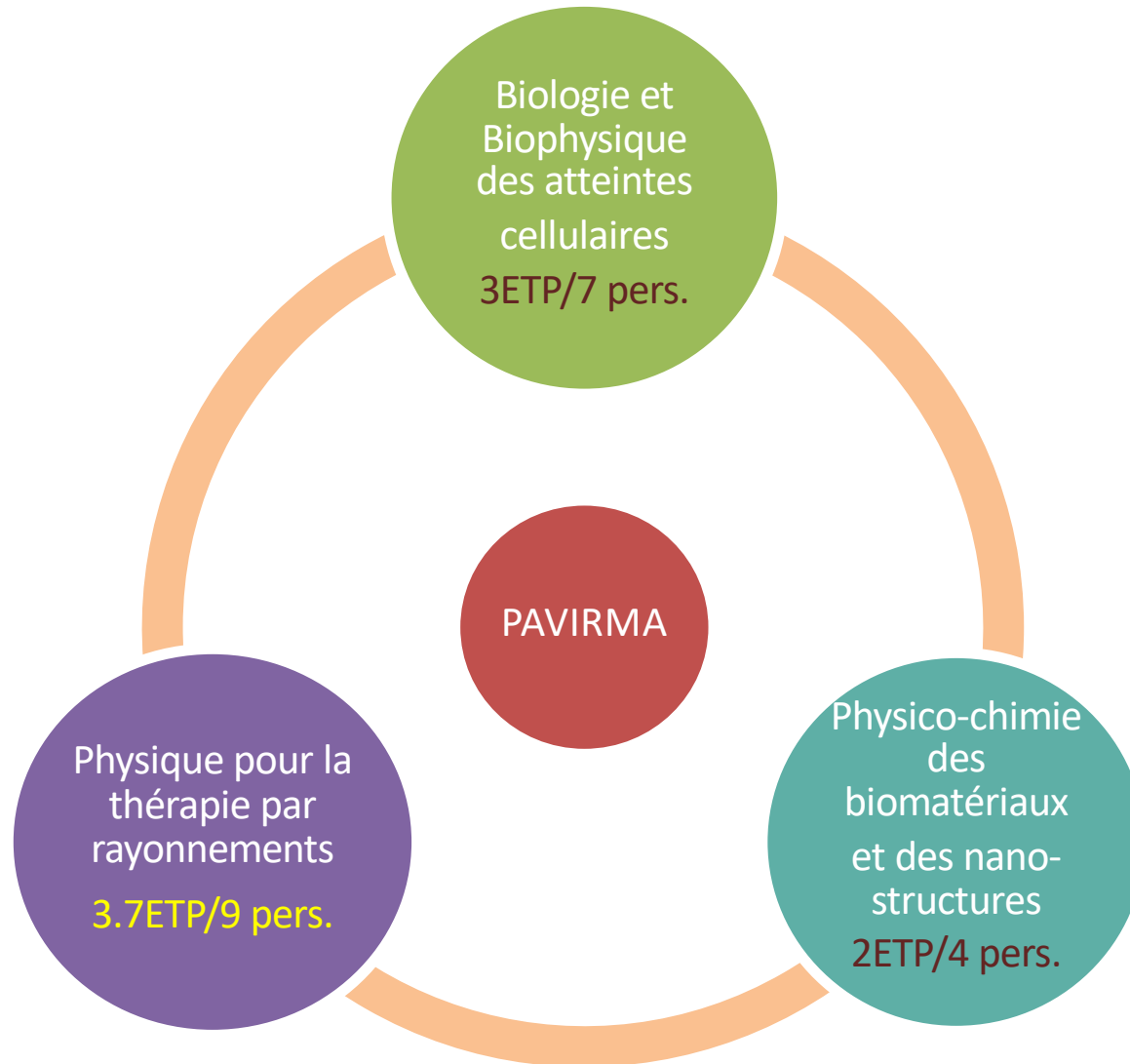
# Equipe SANTE

## Prospectives

*Journée de Prospectives, Marand, 11/07/18*

<http://see.ucaweb.new.uca.fr>

# L'équipe Santé du LPC



# Communication – Collaboration - Soutien

---

- Communication
  - Réunions/Workshops réguliers
    - Réunions d'équipe (1/mois)
    - Séminaires « internes » (1/trimestre)
    - Séminaires « externes »
- Collaboration
  - Niveau régional -> LabEx PRIMES (reconduction 2019)
  - Niveau national -> GdR Mi2b
  - Niveau international -> Collaborations GATE, ENSAR2-MediNet
- Soutien
  - Masters projets IN2P3:
    - Modélisation du Vivant sous Irradiation: GATE
    - CONDORH: contrôle de dose en ligne
    - IFI: bioverres
  - Intégration des activités Biologie/Biophysique et nanostructures dans des masters projets

## Partenariats:

LabEx PRIMES

Institut MitoVasc (Angers)

Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire INSERM U1065 (Nice)

Université de Göteborg (Suède)

## Financements:

AFM téléthon (début juillet 2018)

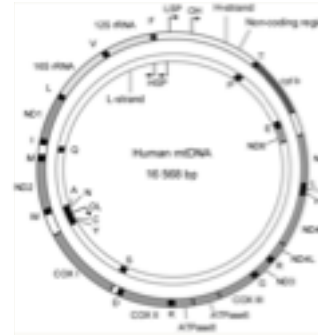
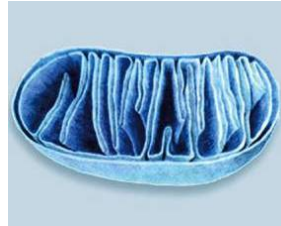
LabEx PRIMES

UCA

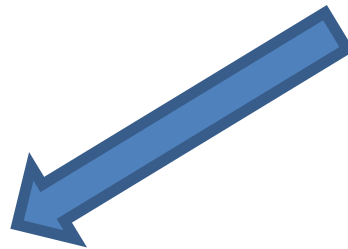
# BIOLOGIE ET BIOPHYSIQUE DES ATTEINTES CELLULAIRES

- Maintenance de l'ADN mitochondrial: une approche biologique
- La biophysique : une approche complémentaire aux études biologiques et une opportunité pour le site
- Radiosensibilisation cellulaire : compréhension des mécanismes, développement de nouvelles approches

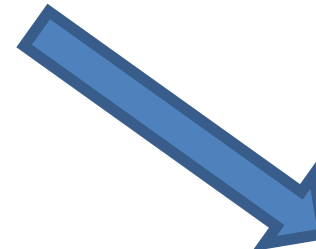
# Maintenance de l'ADN mitochondrial: une approche biologique



**ADNmt : stabilité et variabilité dans des conditions physiologiques et pathologiques**



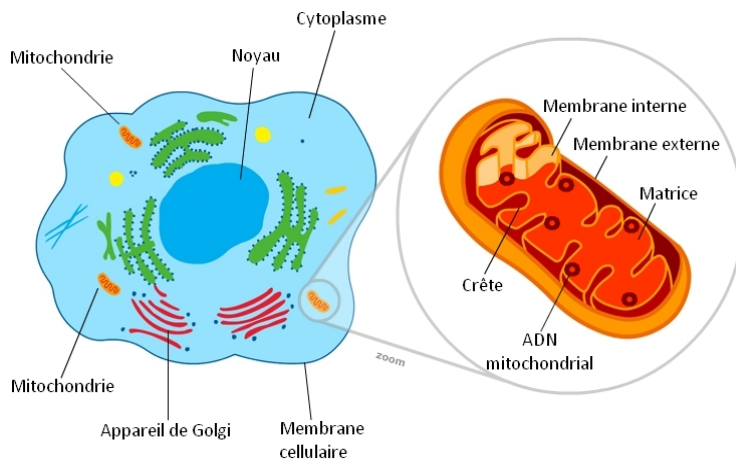
**Réponses mitochondriales aux dommages (CDB)**



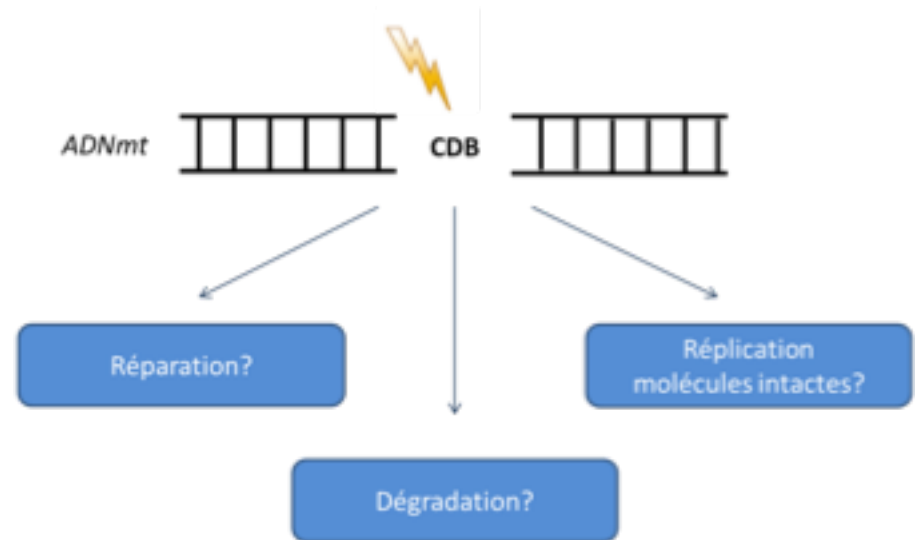
**Mécanistique de la réplication de l'ADNmt: focus sur quelques protéines  
→ Relation structures-fonction**

# Objectifs

**Les mitochondries : organites responsables de la production d'énergie qui possèdent leur propre ADN**



**Quels mécanismes sont mis en place suite à des cassures double-brin de l'ADNmt ?**

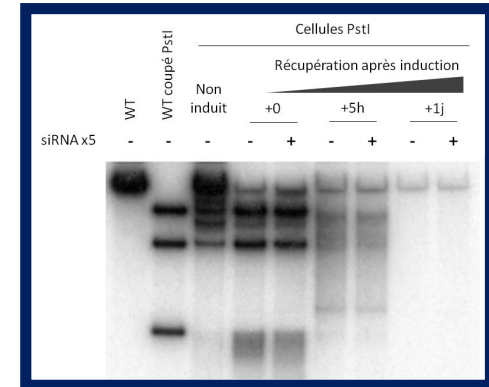
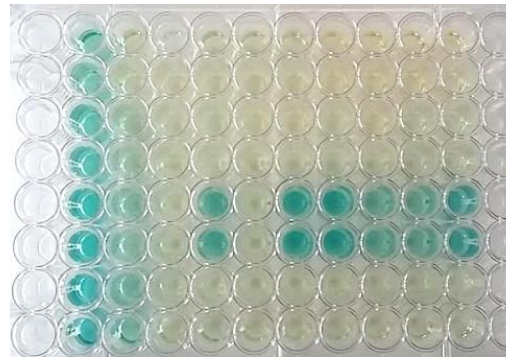
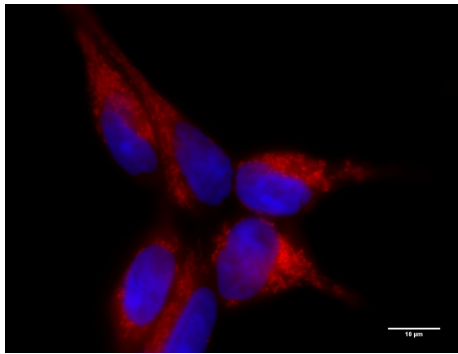


**1. Réponse cellulaire aux CDBmt**

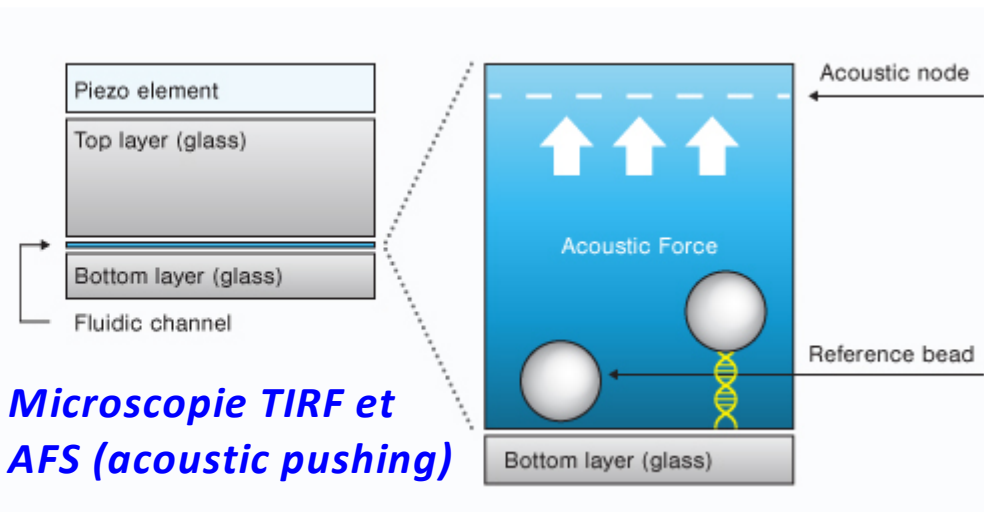
**2. Les acteurs de la maintenance de l'ADNmt**

# Approches combinées

*Techniques de biologie cellulaire, biologie moléculaire et biochimie*



*Techniques de biophysique*



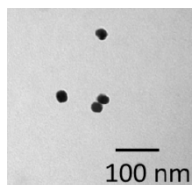
Travail à l'échelle de la molécule unique

Développement / Upgrade d'instruments par physiciens

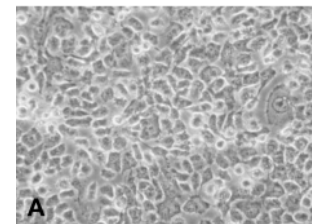
# Radiosensibilisation cellulaire: un projet original, intégré et fédérateur

- **Compétences multiples au niveau du laboratoire**

- Physicochimistes
- Biologistes
- Modélisateurs
- Irradiateur X (PAVIRMA)

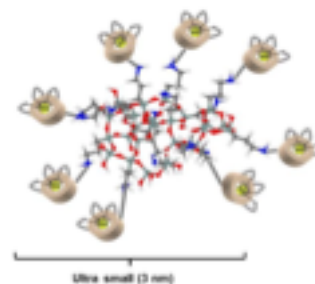


Production de nanoparticules



- **Radiosensibilisation des tumeurs**

- Modèles cellulaires variés (prostate, ...)
- Approches 2D
- Ciblage mitochondrial
- Fonctionnalisation à façon des NP Au



Complémentation possible avec d'autres NP (AGuIX...)

Design de la meilleure combinaison

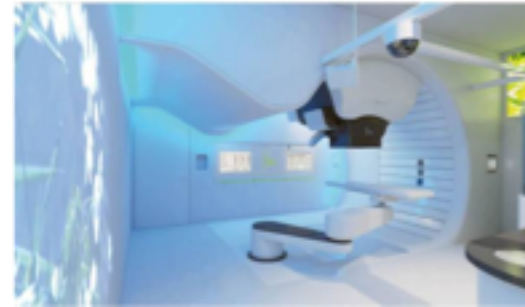
Validation biologique

Modélisation

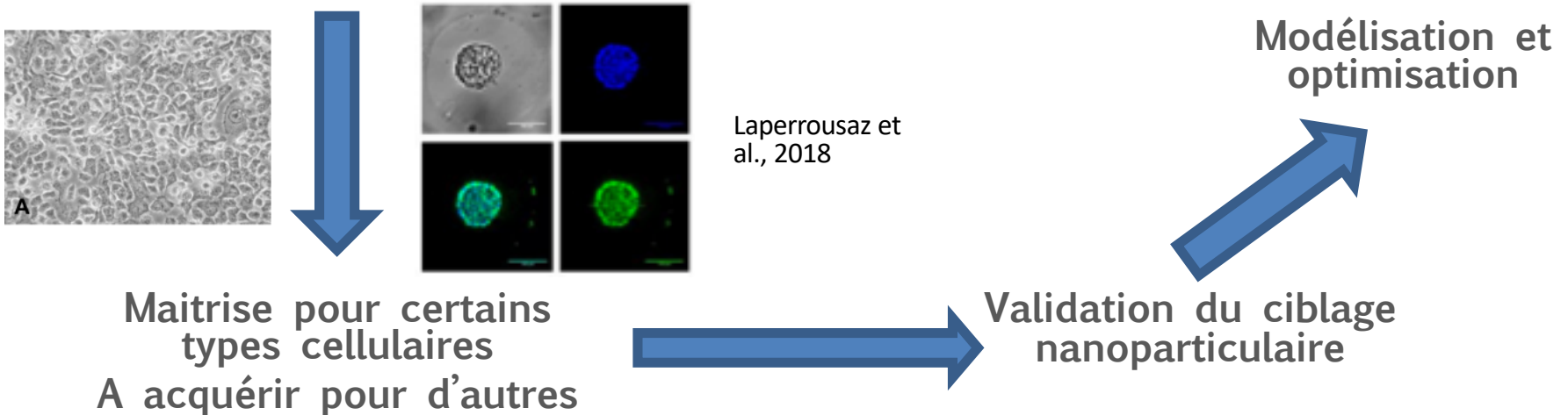


# Ouverture du projet

- Passage irradiations en protons
  - CAL Nice
  - Ligne 65 MeV



- Passage à des modèles cellulaires complexes
  - Cultures cellulaires 3D



## Partenariats:

INSERM UMR 1240 (Clermont-Fd)

Centre de lutte contre le cancer Jean Perrin (Clermont-Fd)

Centre Antoine Lacassagne (Nice)

IPNL (Lyon) – LabEx PRIMES ([www.primes.universite-lyon.fr](http://www.primes.universite-lyon.fr))

Collaboration OpenGATE ([www.opengatecollaboration.org](http://www.opengatecollaboration.org))

GDR Mi2b

## Financements:

IN2P3 – Masters Projets

ANR A-SPECT

Projet CaP

ENSAR2 - MediNet

# PHYSIQUE POUR LA THÉRAPIE PAR RAYONNEMENTS

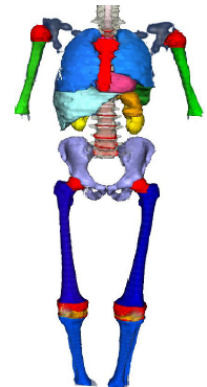
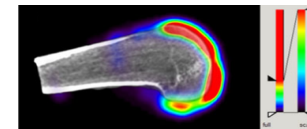
- De la dosimétrie à la quantification de l'efficacité biologique des rayonnements par modélisations/simulations en préclinique et clinique
- Contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP)

# Dosimétries précliniques et cliniques en RT vectorisée

- **Mélanome:** ICF01012 marqué à l'iode 131 chez le lapin, transfert clinique chez l'homme en septembre 2018

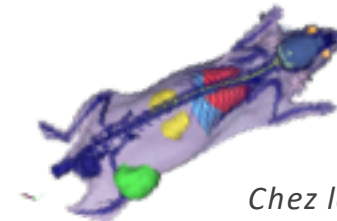


- **Arthrose:** projet ANR A-SPECT: 99mTc-NTP 15-5 pour cibler les protéoglycanes comme des acteurs majeurs dans les voies de l'arthrose



*Chez l'homme*

- **Cancer du côlon:** Projet MelCoMab, anticorps anti-tetraspanine8 marqué à l'yttrium 90 et lutétium 177

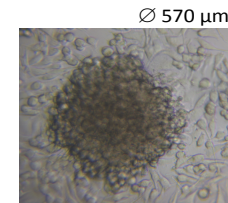
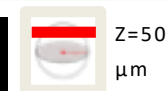
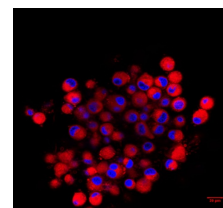


*Chez la souris*



# Etudes de l'effet potentialisant des NP sous rayonnements

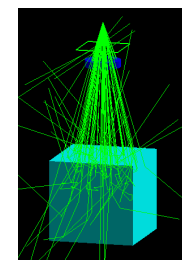
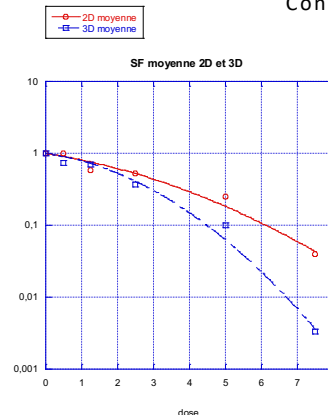
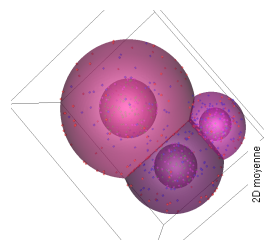
- Modèles cellulaires 2D et 3D



Sphéroïde J3  
Coloration cellmask 1h + DAPI x40  
Confocal Leica SPE

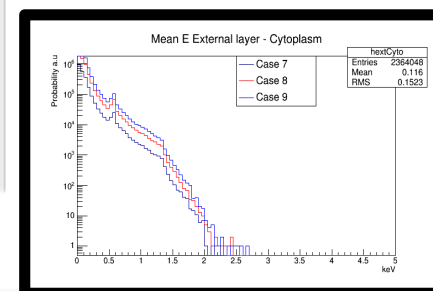
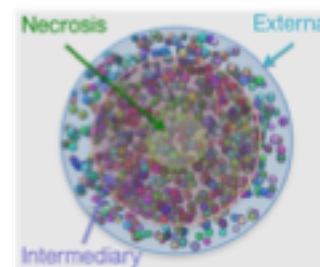
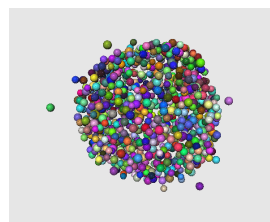
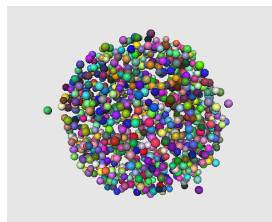
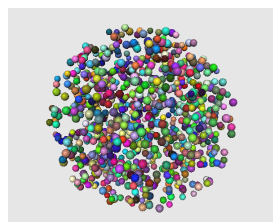
SkMel28 à J6

- Irradiation RX basse énergie



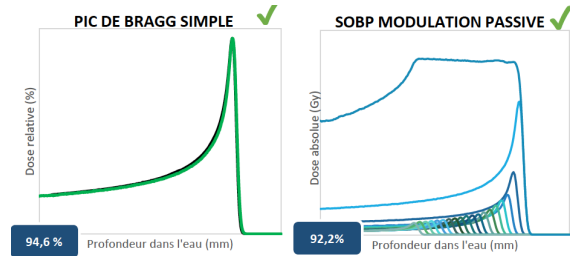
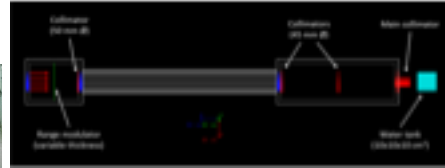
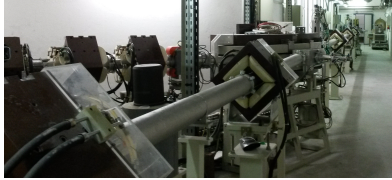
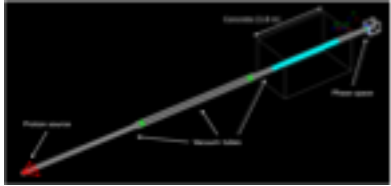
- NP AGuIX Gadolinium,
- NP Au

- Analyse des dépôts d'énergie aux organelles (noyau, cytoplasme, mitochondrie...)

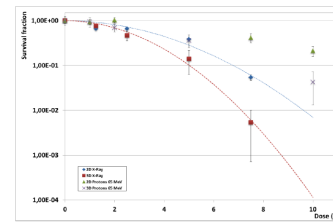
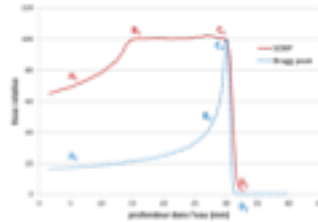
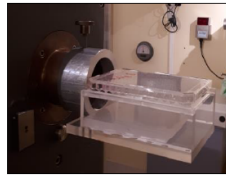
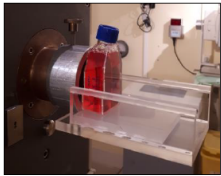


# Prédiction de l'efficacité biologique en hadronthérapie (protons et ions Carbone)

- Modélisation MediCyc (65 MeV) et ProteusOne (235 MeV) du Centre Antoine Lacassagne



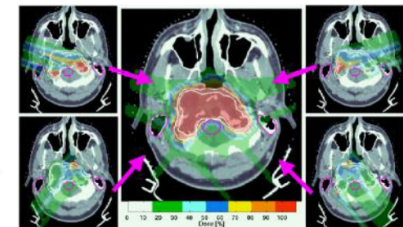
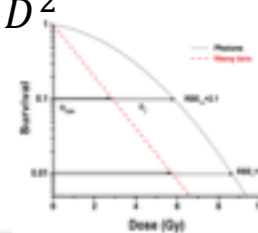
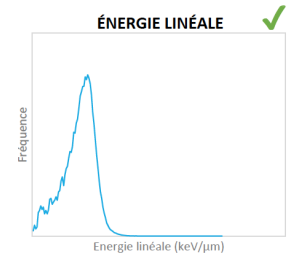
- Irradiations cellulaires



- Modèles biophysiques intégrés et à valider
  - Calcul de l'énergie spécifique moyenne délivrée par voxels
  - Modèle MKM / modèle NanOx (IPNL)

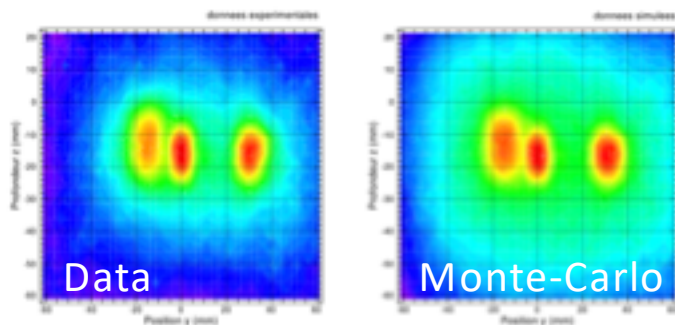
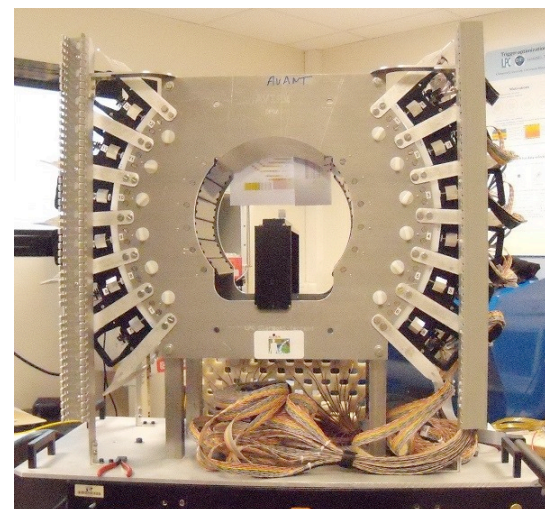
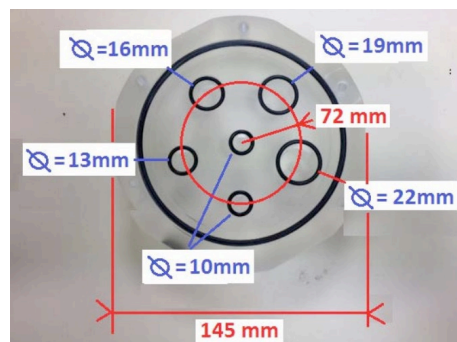
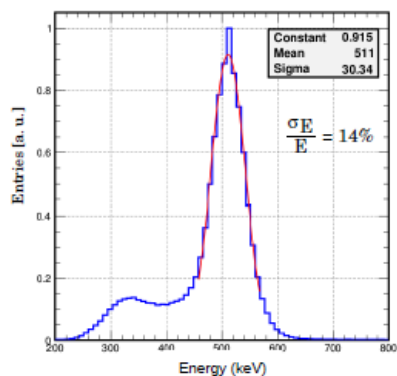
$$S = e^{(-\langle L_n \rangle)} \quad \langle L_n \rangle = (\alpha_0 + \beta Z_{1D}^* D) + \beta D^2$$

- Prédiction de la dose biologique



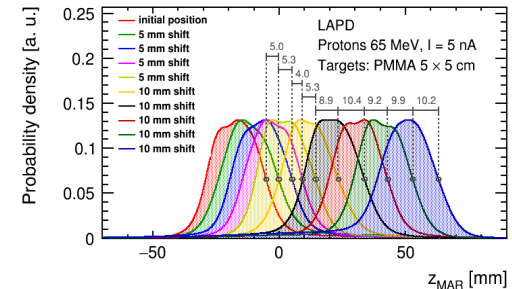
# Contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP)

- Thèse Arnaud Rozes, soutenue le 16/9/2016 : Construction et premières caractérisations d'un détecteur dédié à la mesure de l'activité  $\beta^+$  induite lors des traitements d'hadronthérapie, en vue de leur contrôle balistique.
  - 1 - Construction du DPGA
  - 2 - Expériences de validation (GANIL - CPO - HIT - CJP)
  - 3 - Premiers tests d'algorithmes de reconstruction (MLEM ; approche minimale)

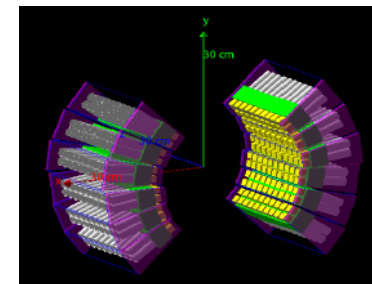
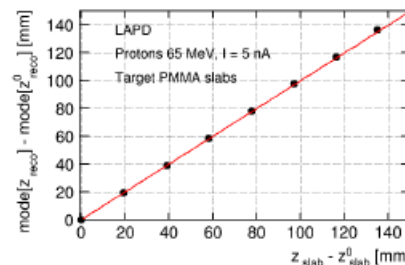
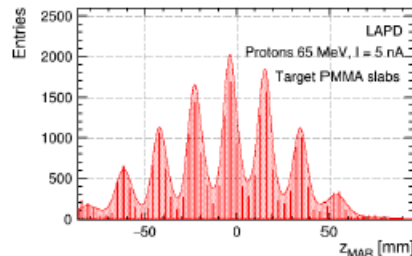
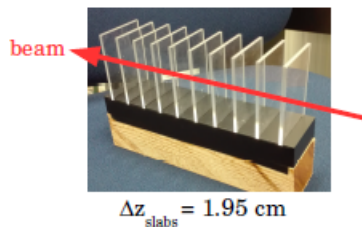


# Contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP)

- Thèse A. Bongrand : DPGA en faisceau à Nice
  - DPGA installé à Nice fin 2016; nouveau soft DAQ PC (Go): 3/2017-> 1er tests ligne 65 MeV
  - A.B. + E. Busato : test méthode approche minimale
  - A Bongrand : Simulation G4 10.3
  - A.B. + D Lambert : acquisition  $\mu$ TCA



• Proton beam @ 65 MeV (PMMA target)  $\Rightarrow$  transverse extension of a few cm ( $2.5 \times 3.8$  cm)



- Cours terme (1 an): comparaison simulation-données 65 MeV;
- 2-3 ans :
  - acquisition  $\mu$ TCA rapide;
  - accord de collaboration avec le CAL;
  - prise de données 230 MeV (test mécanique pour installation DPGA sur gantry 230 MeV possible fin 2018), comparaison simulation-données, test algorithme min. app.
- Plus long terme, dépendant 1) engagement des physiciens 2) soutien technique.

Partenariats:

CENBG (Bordeaux)

INRA (Theix)

CEMHTI (Orléans)

CIRIMAT (Toulouse)

Université de Wollongong (Australie)

Financements:

IN2P3 – Master Projet IFI

Projets Région : BIOSTEON - COMBOSS

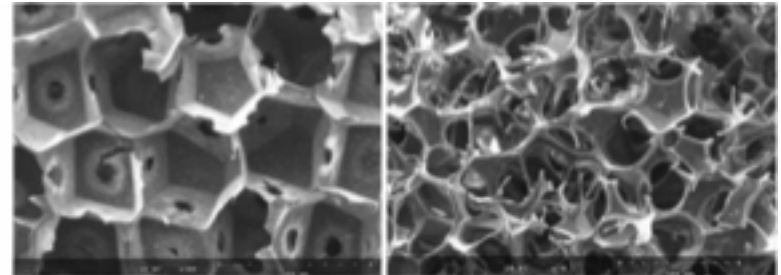
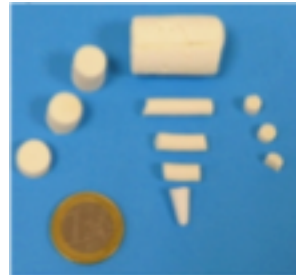
# PHYSICO-CHIMIE DES BIOMATERIAUX ET DES NANOSTRUCTURES

- Elaboration et caractérisation de biomatériaux
- Nanostructures



# Imagerie chimique et développement de biomatériaux pour le comblement osseux

- Synthèse de scaffolds hybrides polymères / bioverres bioactifs à porosité contrôlée.
  - Développement de l'impression 3D directe
  - Dopage en éléments traces ou en protéines d'intérêt biologique.
- Imagerie chimique quantitative par micro et nano-faisceaux d'ions.
  - Etude de l'interface scaffolds hybrides/milieus vivants : bioactivité



- Transfert vers l'industrie : COMBOSS
  - Transfert de l'ensemble du portefeuille de brevets via un contrat de Licence et via un partenariat industriel

# Design de ligand pour la fonctionnalisation de NPs

---

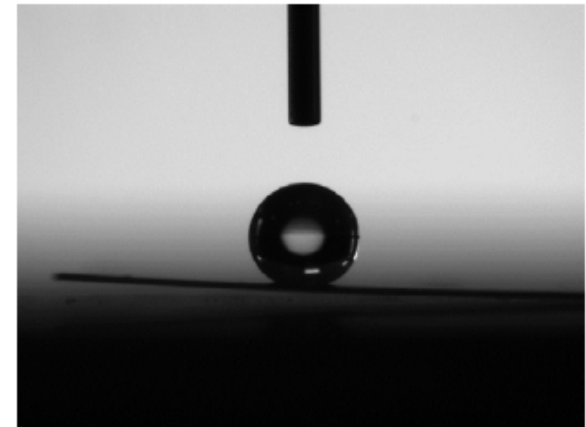
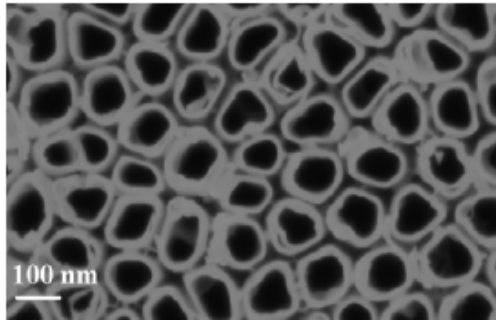


NPs Au  
Plasmoniques

NPs Au  
Fonctionnalisées

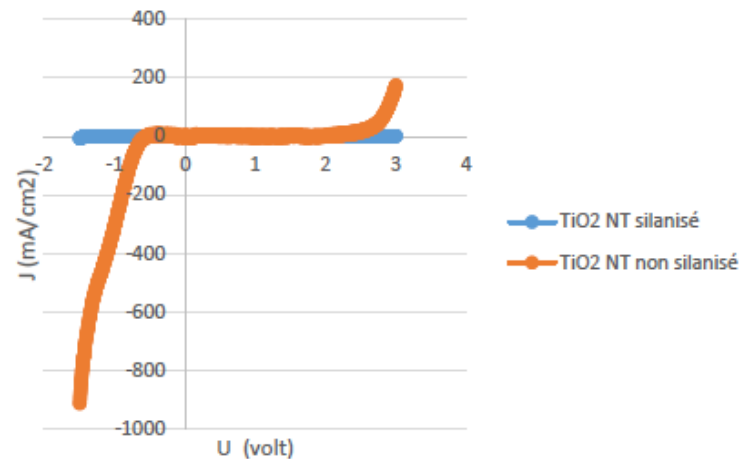
NPs Au Greffées  
Fluorophores

# Surfaces nanostructurées antibactériennes, autonettoyantes, super hydrophobes et résistantes à la corrosion



+

trichloro(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl) silane



---

# PAVIRMA

# PAVIRMA

---

- Opérationnel depuis 2013
- + de 500 irradiations
- Agrégation de différentes thématiques:
  - Radiobiologie au LPC
  - Modélisation physique pour la santé au LPC
  - Radiobiologie avec LMTV U990 INSERM
  - Chimie (ICCF),
  - Thermoluminescence au LPC,
  - Starts-up
- Relocalisation de PAVIRMA
  - Trouver une nouvelle implantation (irradiateur + équipements bio)
  - Abandon de l'utilisation -> impact très négatif sur nos activités

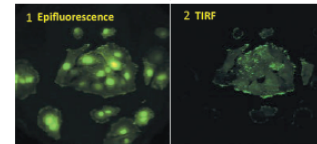
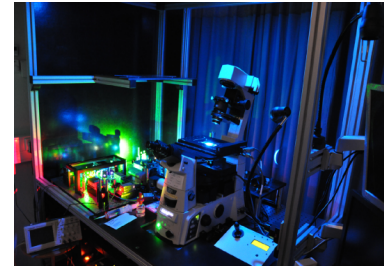


*Irradiateur X  
Xrad 320*

# PAVIRMA II

- **Projet scientifique fédérateur**
  - Nouvelles capacités du TIRF à développer
  - Méthodes nucléaires spécifiques pour le générateur de neutrons
  - Upgrade de l'irradiateur X -> IGRT
  - Support exceptionnel pour l'enseignement

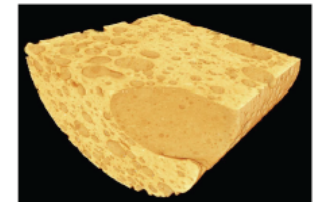
*Microscopie TIRF*



Expression de la protéine SH2 dans des cellules épithéliales  
détection par 1) Epifluorescence et 2) TIRF



*Nanotomographe RX  
Type Zeiss Xradia*



*Générateur de neutrons  
(Sodern Genie 16 – 2.5 MeV)*

# SWOT

## FORCES

- Visibilité aux niveaux local, régional et international
- Originalité de certaines approches: étude de la mitochondrie
- Savoir-faire et expérience reconnue en photo-détection
- Valorisation importante de l'élaboration et de la caractérisation de biomatériaux
- Production scientifique continue et régulière
- Adossement au Master PTR-IPM

## OPPORTUNITES

- Compétences complémentaires (biologie, physique, physico-chimie) à forte valeur ajoutée -> actions interdisciplinaires
- Emergence d'une activité en biophysique

## FAIBLESSES

- Permanents par projet --- avec EC +++
- Financement récurrent par l'IN2P3 très faible, dépendance des AAP
- Faible visibilité biologie fondamentale et physico-chimie à l'IN2P3
- Absence de rattachement du pôle à d'autres instituts ou EPST
- Dépendance forte PAVIRMA II
- Activité en instrumentation

## MENACES

- Echec de la mise en place de PAVIRMA II,
- Vieillesse irradiateur XRAD320,
- Disparition de l'activité d'instrumentation à moyen terme,
- Une compétition accrue entre les équipes françaises et au sein de la collaboration GATE