

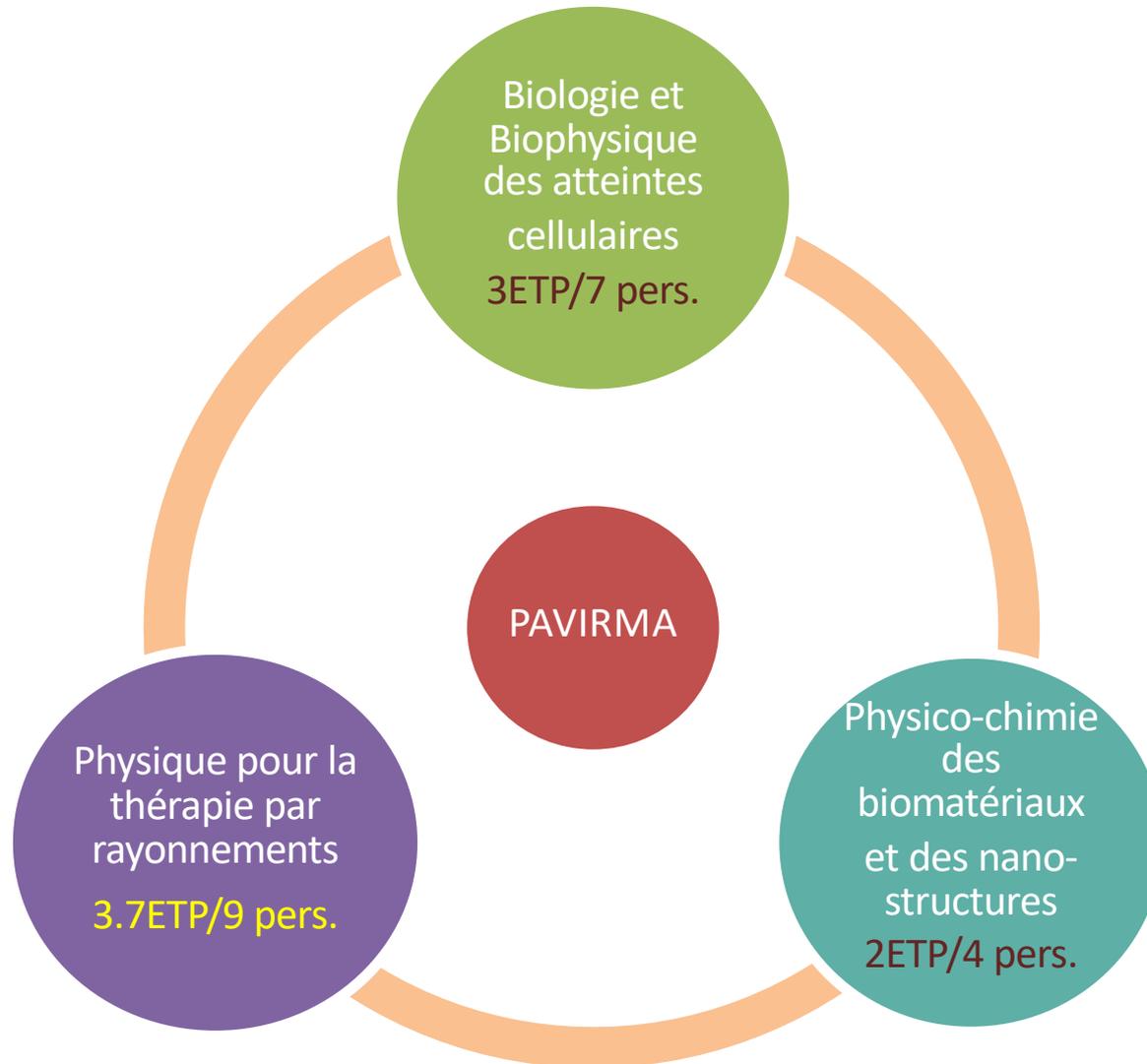
Equipe SANTE

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)

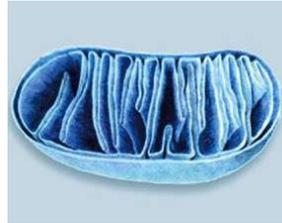
LabEx PRIMES

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



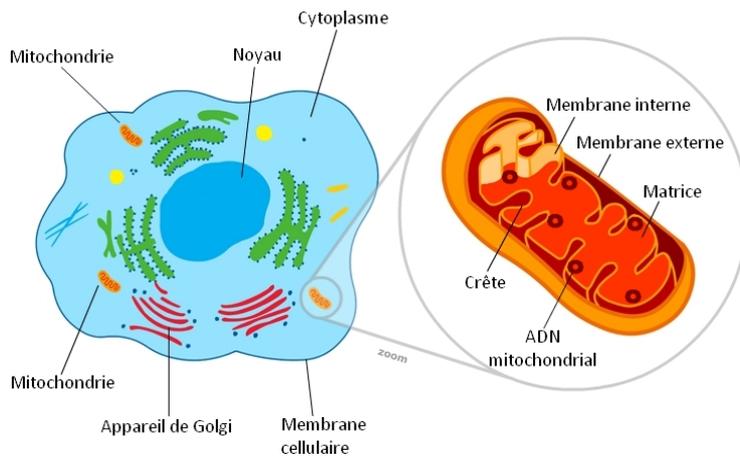
ADNmt : stabilité et variabilité dans des conditions physiologiques et pathologiques

Réponses mitochondriales aux dommages (CDB)

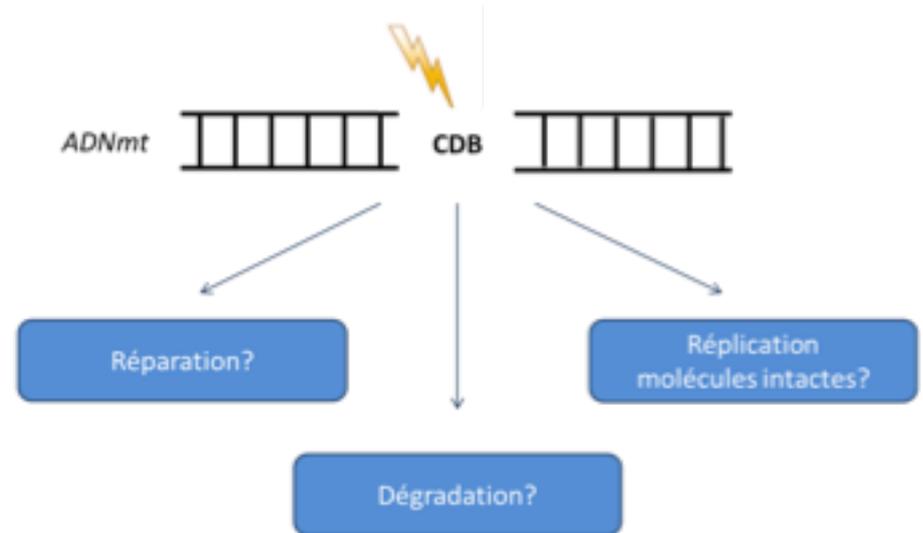
**Mécanistique de la réplication de l'ADNmt: focus sur quelques protéines
→ Relation structures-fonction**

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 ?

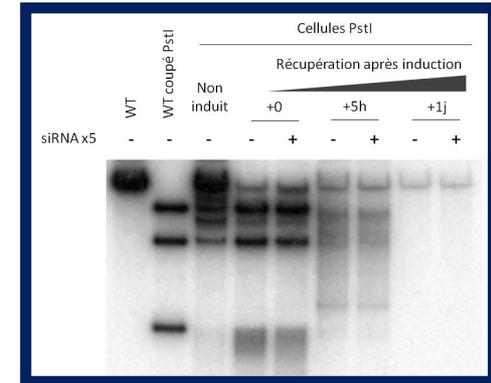
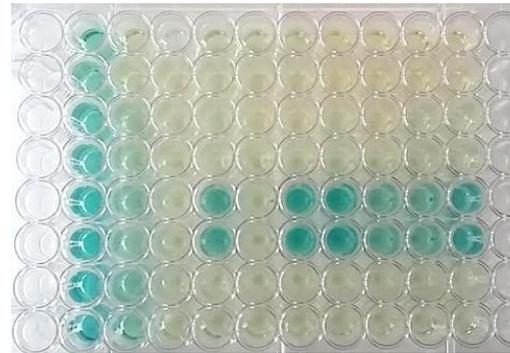
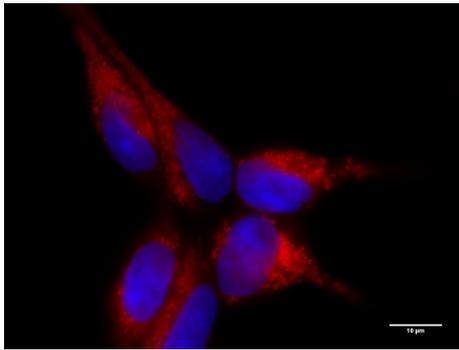


1. Réponse cellulaire aux CDBmt

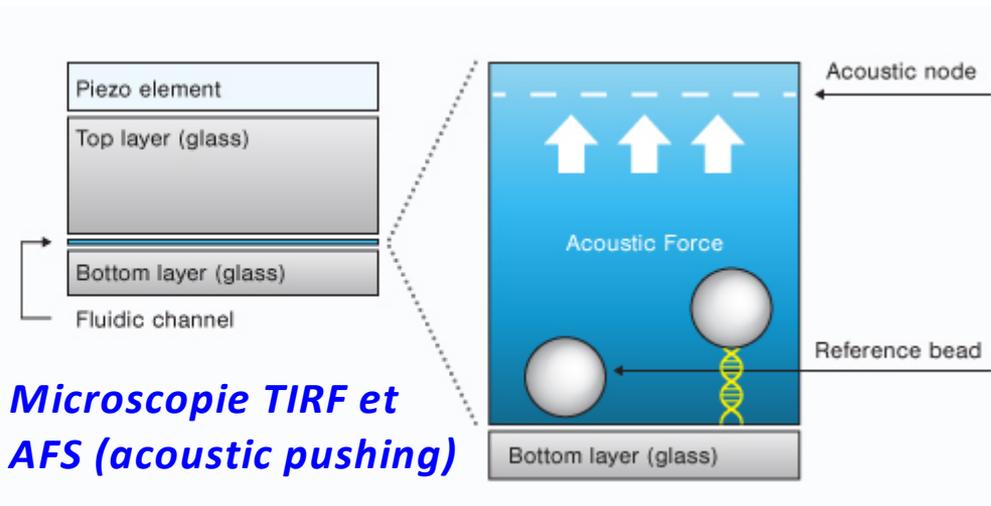
2. Les acteurs de la maintenance de l'ADNmt

Approches combinées

Techniques de biologie cellulaire, biologie moléculaire et biochimie



Techniques de biophysique



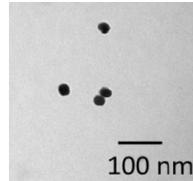
Travail à l'échelle de la molécule unique

Développement / Upgrade d'instruments par physiciens

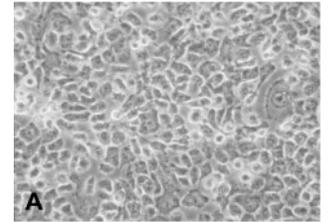
Radiosensibilisation cellulaire: un projet original, intégré et fédérateur

- **Compétences multiples au niveau du laboratoire**

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

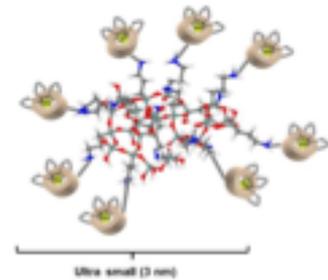


Production de nanoparticules



- **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

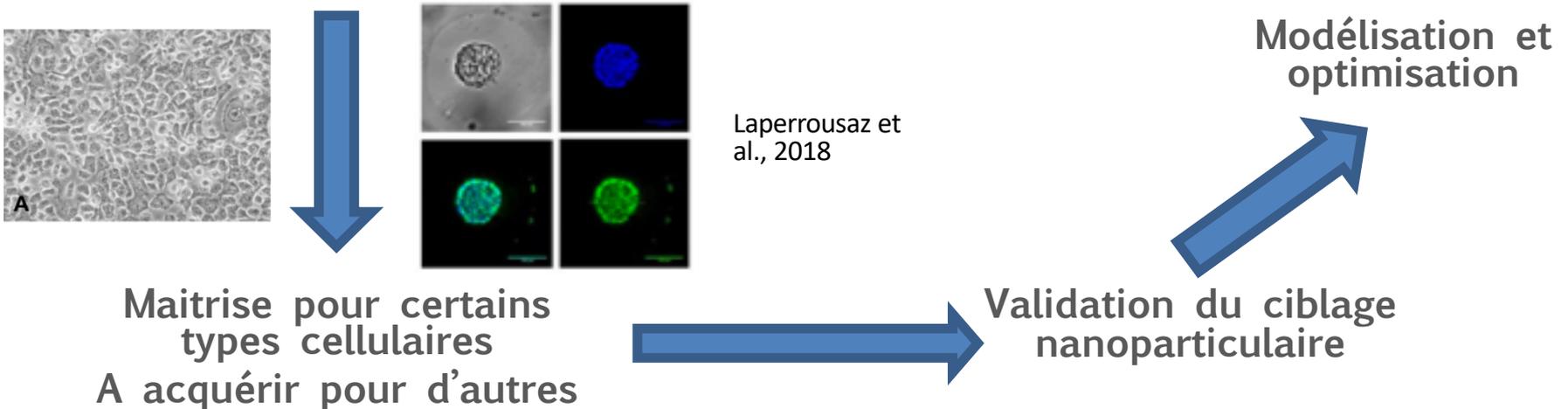
Modélisation

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)

Collaboration OpenGATE (www.opengatecollaboration.org)

GDR Mi2b

Financements:

IN2P3 – Masters Projets

ANR A-SPECT

Projet CaP

ENSAR2 - MediNet

PHYSIQUE POUR LA THÉRAPIE PAR RAYONNEMENTS

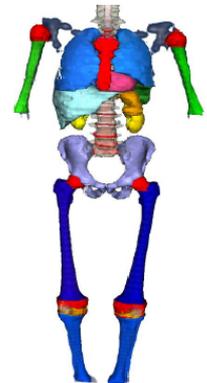
- De la dosimétrie à la quantification de l'efficacité biologique des rayonnements par modélisations/simulations en préclinique et clinique
- Contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP)

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

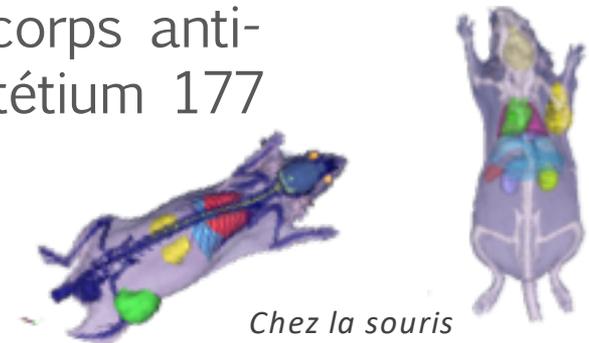


- **Arthrose:** projet ANR A-SPECT: 99mTc-NTP 15-5 pour cibler les protéoglycanes comme des acteurs majeurs dans les voies de l'arthrose



Chez l'homme

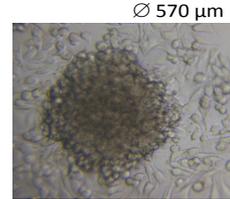
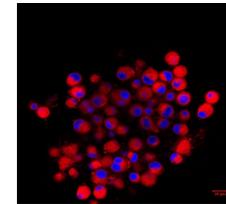
- **Cancer du côlon:** Projet MelCoMab, anticorps anti-tetraspanine8 marqué à l'yttrium 90 et lutétium 177



Chez la souris

Etudes de l'effet potentialisant des NP sous rayonnements

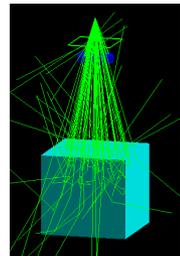
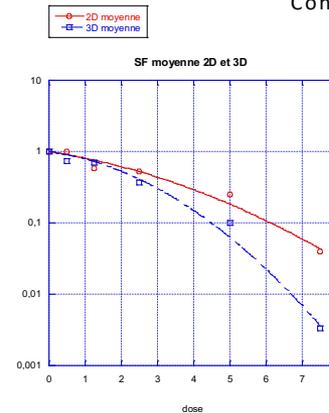
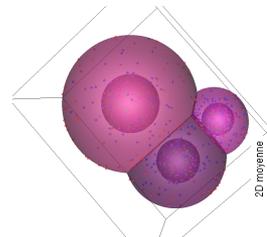
- Modèles cellulaires 2D et 3D



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

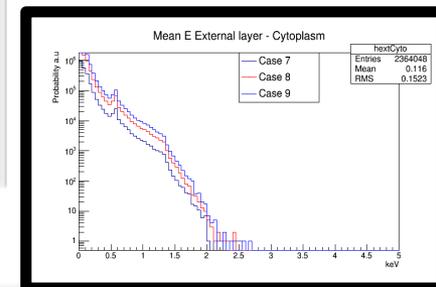
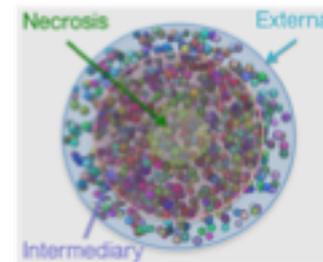
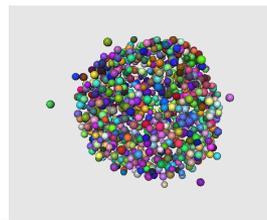
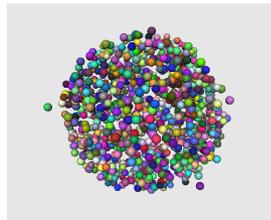
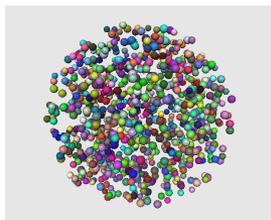
SkMel28 à J6

- Irradiation RX basse énergie



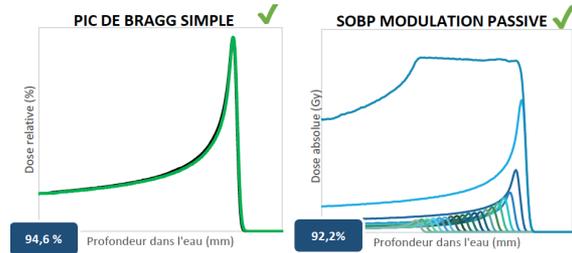
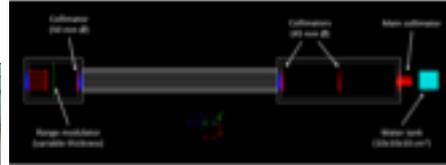
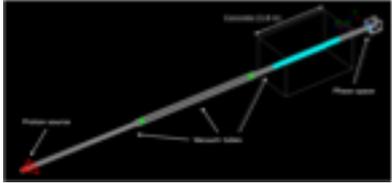
- NP AGuIX Gadolinium,
- NP Au

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

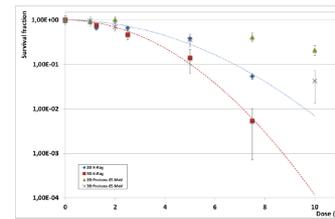
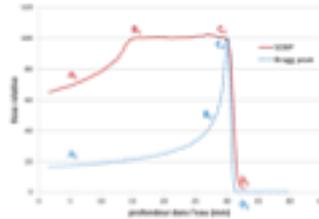
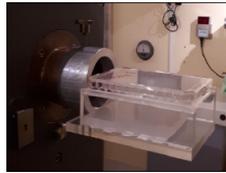
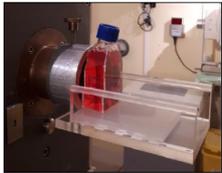


Prédiction de l'efficacité biologique en hadronthérapie (protons et ions Carbone)

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



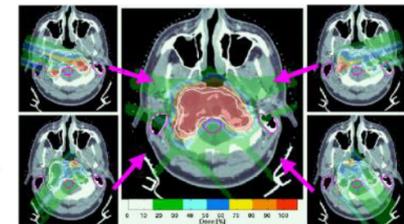
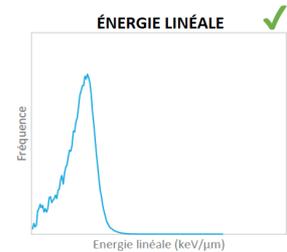
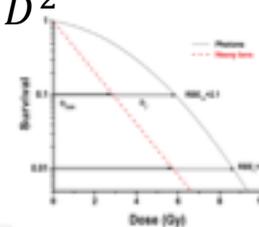
- Irradiations cellulaires



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

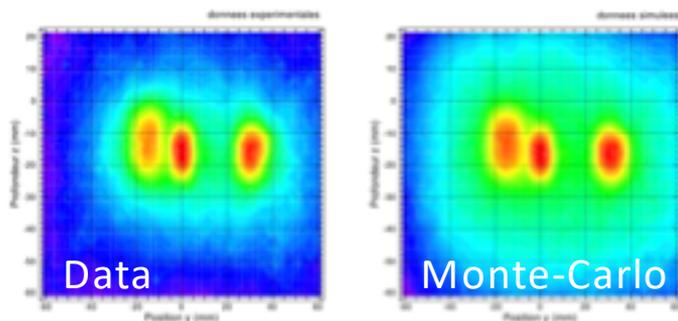
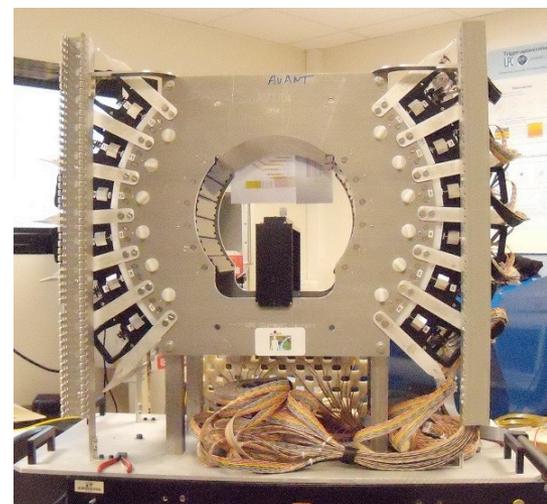
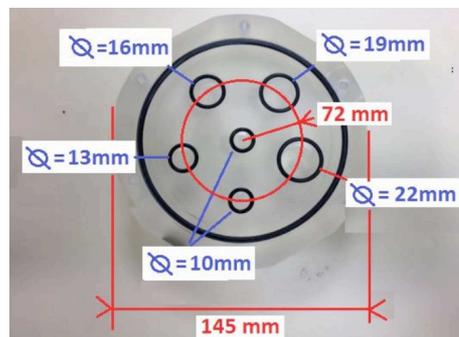
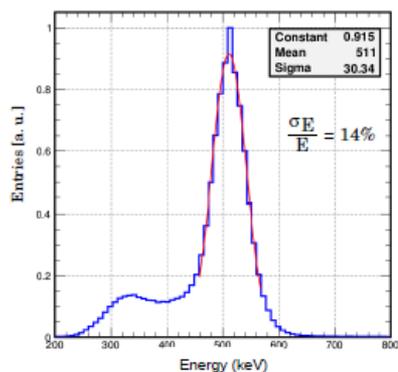
$$S = e^{(-\langle L_n \rangle)} \quad \langle L_n \rangle = (\alpha_0 + \beta Z_{1D}^* D) D + \beta D^2$$

- Prédiction de la dose biologique



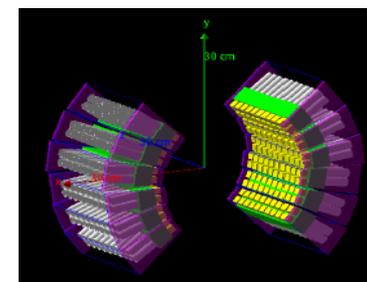
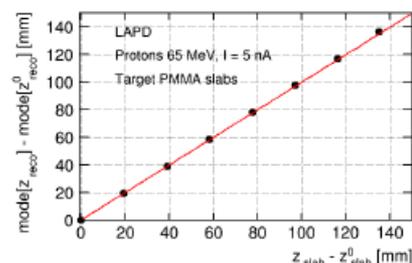
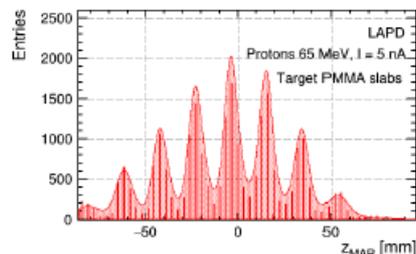
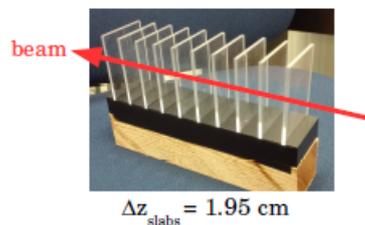
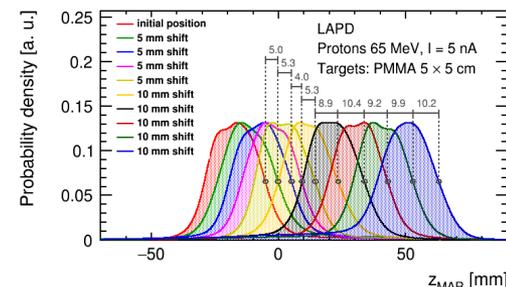
Contrôle en ligne de la balistique des traitements par Tomographie par émission de positrons (in beam TEP)

- Thèse Arnaud Rozes, soutenue le 16/9/2016 : Construction et premières caractérisations d'un détecteur dédié à la mesure de l'activité β^+ 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 μ TCA
- Proton beam @ 65 MeV (PMMA target) \Rightarrow transverse extension of a few cm (2.5×3.8 cm)



- Cours terme (1 an): comparaison simulation-données 65 MeV;
- 2-3 ans :
 - acquisition μ 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

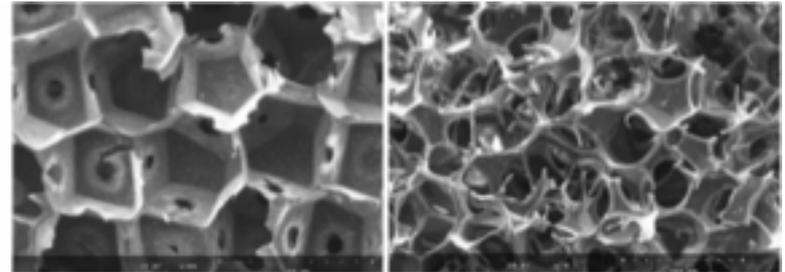
Projets Région : BIOSTEON - COMBOSS

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

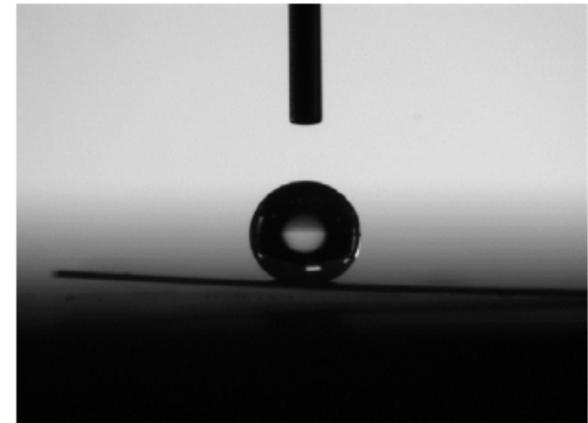
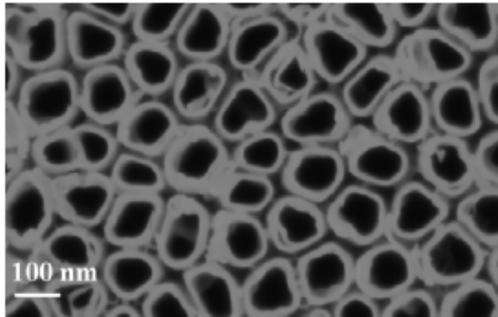


NPs Au
Plasmoniques

NPs Au
Fonctionnalisées

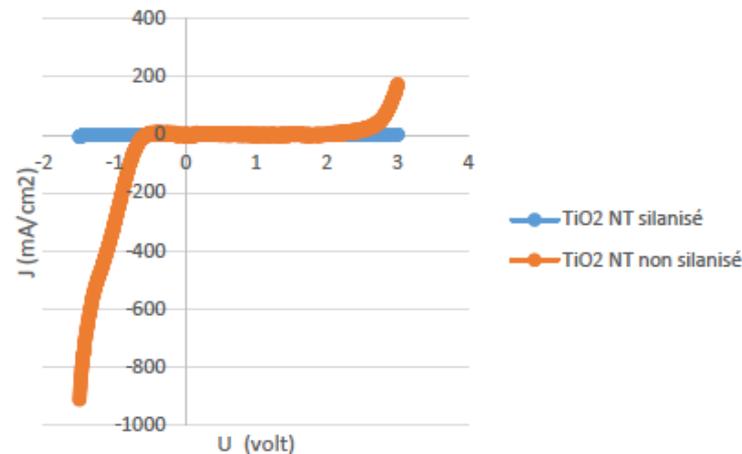
NPs Au Greffées
Fluorophores

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

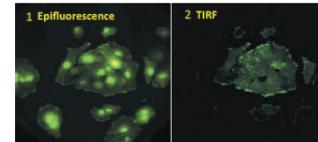
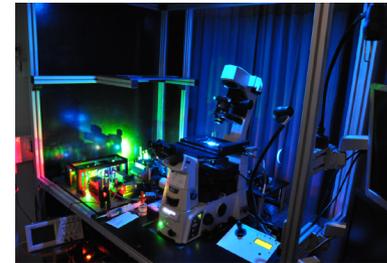


*Irradiateur X
Xrad 320*

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

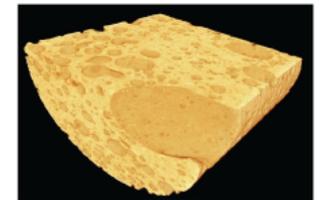
Microscopie TIRF



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