**Contribution aux exercices de prospective 2020-2030**

***Contribution to the 2020-2030 prospective reflection***

**Sciences Nucléaires et Vivant**

*Nuclear Science and Health*

**Description détaillée de la contribution**

*Detailed description of contribution*

**Indiquer les objectifs scientifiques (2 pages max. avec figures)**

***Please indicate science objectives (2 pages max. including figures)***

* **Caractérisation physico-chimique et biologique des échantillons, interactions des rayonnements ionisants avec le vivant**

1. *Compréhension de l’EBR et des spécificités de la réponse tumorale aux ions de TEL élevé (paradigme « bombardier-furtif »)*

Nos résultats ont permis d’établir que la distribution spatiale des radicaux libres oxygénés (RLO) à l’échelle nanométrique serait responsable des différences de réponse biologique observées entre l'hadronthérapie et la radiothérapie photonique et de proposer le paradigme du « bombardier furtif » afin d’expliquer la meilleur efficacité biologique et clinique des ions carbone (Wozny et al., Cancers 2019) : - des simulations Monte-Carlo (à 10-12s) montrent que les RLO sont distribués de façon prépondérante dans les traces des ions carbone, alors qu’ils sont répartis de façon dense et homogène en réponse aux rayons X ; - au niveau biologique, l'effet Bombardier se produit lorsque les cibles moléculaires de l'irradiation par les ions carbone se trouvent dans les traces de RLO (comme par exemple les lésions complexes et irréparables de l’ADN, l’absence d’effet oxygène…) tandis que l’effet furtif, observé pour les cibles en dehors des traces, correspond à la non-activation des mécanismes de défense et de survie cellulaire (voies de signalisation, processus d’invasion-migration cellulaire…).

Notre objectif est de confirmer ce paradigme en élargissant nos études à d’autres ions (protons, hélium…) et d'autres cibles biologiques comme par exemple le métabolisme protéique (granules de stress, activité du protéasome, stress du réticulum) et les mécanismes de réparation de l’ADN. Si les résultats se confirment ils démontreront que l’irradiation par particules de haut TEL comme les ions carbone présente un intérêt biologique très supérieur à la technique de radiothérapie photonique la plus avancée basé, sur le seul principe de la distribution locale de dose (moins de récidives, de métastases, d’angiogénèse…).

Nous étudierons par ailleurs, dans un modèle métastatique de tumeur ORL chez la souris, les effets de la combinaison d’une irradiation par photons, protons et ions carbone à l’immunothérapie en termes de régression tumorale, de survie et de mécanismes biologiques.

1. *Validation expérimentale du modèle Nanox® et dosimétrie biologique*

L'efficacité plus élevée des ions par rapport à la radiothérapie conventionnelle est quantifiée par l'efficacité biologique relative (EBR). Afin d’optimiser la prédiction de cette EBR pour la délivrance du traitement, deux modèles biophysiques, le LEM et le MKM, ont été développés. Le modèle NanOx a été développé par l’équipe afin d’estimer plus précisément l’EBR et palier à certaines imprécisions des deux modèles préexistants. Ce modèle a déjà été confronté aux données expérimentales acquises sur cellules irradiées avec des faisceaux d'ions mono-énergétiques et les prédictions obtenues sont très encourageantes. Il est maintenant important de tester les prédictions de NanOx dans des modèles de pic de Bragg étalé comparables à la clinique (collaboration avec Subatech (Arronax), CNAO (Italie…). Des courbes de survie cellulaire (D10, EBR, alpha,...) et des paramètres biologiques (cassures d’ADN…) viendront implémenter le modèle.

1. *Evaluation de l’effet sensibilisant à la radiothérapie des nouvelles générations de nanoparticules AGuiX® (différents métaux, ciblage actif)*

Nos travaux antérieurs ont permis de faire la preuve de concept *in vitro* et *in vivo* de l’effet sensibilisant à l’irradiation photonique conventionnelle et par ions carbone des nanoparticules de Gadolinium (AGuIX®) et d’élucider les mécanismes moléculaires mis en jeu. Ces données ont conduit à la réalisation d’une première clinique concluante au CHU de Grenoble, associant ces nanoparticules à la radiothérapie dans le traitement des métastases cérébrales (Phase 1) et deux études de phase 2 sont actuellement en cours. Une optimisation chimique de ces nanoparticules est poursuivie en parallèle afin d’augmenter la dose locale en combinaison à la radiothérapie ainsi que le ciblage tumoral. Un nouveau procédé de synthèse a ainsi été développé et breveté (EP17305701) par l’équipe d’O. Tillement permettant de chelater à la surface des nanoparticules des métaux de différents numéro atomiques comme l’Yttrium (Z=39) ou le bismuth (Z=83), sans changer la structure de la nanoparticule. Des expériences menées dans des modèles de cellules tumorales et pré-cliniques permettront d’établir l’effet du numéro atomique du métal sur la sensibilisation à la radiothérapie photonique. Par ailleurs l’amélioration du ciblage tumoral par des nanobodies (brevet en cours) sera évalué dans les mêmes modèles.

1. *Validation clinique de biomarqueurs prédictifs de la réponse tumorale à la radio-chimiothérapie*

Le cancer ORL représente notre principal modèle d’étude car il présente une radiorésistance associée au développement de récidives loco-régionales et de métastases. Nous testons donc différents marqueurs biologiques permettant de prédire la population de patients non-répondeurs à la radiothérapie sur biopsie tumorale (foci -H2AX, expression génique par Nanostring®, CD44…) ou sang circulant (cellules tumorales circulantes) dans le but d’améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

\*

**Merci de renvoyer ce document à** [PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR](mailto:PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR) **avant le   
1er novembre 2019**

**Please send this document to** [PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR](mailto:PROSP2020-GT10-COPIL-L@IN2P3.FR) **before   
november 1st, 2019**