



IN2P3

Institut national de physique nucléaire
et de physique des particules

Institut national de physique nucléaire et de
physique des particules



Imagerie Moléculaire et Radiobiologie

Présentation de l'équipe

2 professeurs : Patrice Laquerriere (PU), Alessio Imperiale (PU-PH)

3 chercheurs : David Brasse (DR), Frédéric Boisson (CR),
Laurent Daeffler (CR INSERM)

10 ITAs:

3 BAP A

B Jessel (AI),
L Thomas (IR),
E Santiago (AI)

2 BAP B

A Ouadi (IR),
P Marchand (IR)

4 BAP C

V Bekaert (IR),
C Fuchs (IE),
J Wurtz (IR),
N Chevillon (IR)

1 BAP E

J-M Gallone (IR)

4 HDRs

3 doctorants: Abdellatif El-Jaafari (2022-, Cifre), Alexandra Dahmane (2022-, bourse ministérielle), Gaël Simonin (2021-, bourse ministérielle)

2 post-docs: Debora Giovagnoli (2020-2022, 24 mois), **Adrien Hourlier** (2020-, 28 mois)

1 ITA non-permanent : **Pauline Lafoux** IR (2022-2024, University)

Activités

Nos activités de recherche se situent dans un contexte multidisciplinaire avec pour objectif d'améliorer **les techniques et les méthodes** pour **une meilleure compréhension des processus moléculaires** lors des investigations diagnostiques et thérapeutiques.

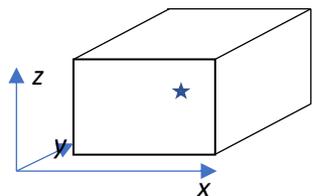
- ✓ **Quels sont les concepts instrumentaux pour améliorer les résultats des images précliniques en TEP et TEMP ?**
- Performance intrinsèque (résolution spatiale, synchronisation, sensibilité, capacité de taux de comptage); Module de détection, électronique de lecture, approches de reconstruction
- Impact sur les biomarqueurs paramétriques

- ✓ **L'utilisation de molécules radiomarquées pour la caractérisation multiparamétrique d'une pathologie peut-elle être un indicateur précoce de l'efficacité thérapeutique dans une approche personnalisée ?**
- ✓ Radio-labeled molecules development
- ✓ Molecular Caractérisation moléculaire de tumeurs (HCC, Neuroendocrine, sein, Gliome)

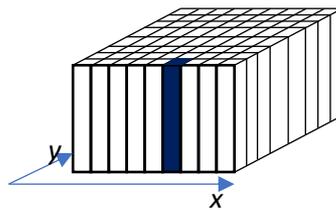
Activités

✓ Concepts instrumentaux

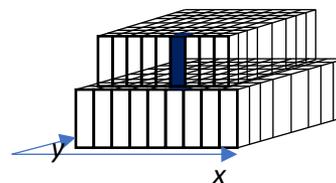
Différentes approches



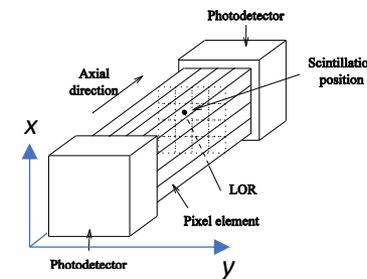
Cristal monolithique



Simple "layer"



Double "layer"

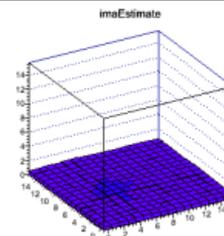
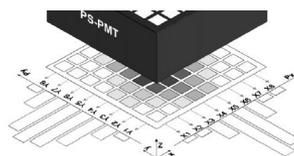


Orientation axiale

Amélioration de l'efficacité de détection et de la résolution spatiale

➤ Augmentation du nombre de voies de lecture

Réseau de résistance



Réduction du nombre de voies (jusqu'à 8)

Boisson F, et al. Description and properties of a resistive network applied to emission tomography detector readouts, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research*, A 872 (2017) 100–106.

Activités

✓ Instrumentation TEP

➤ Cristal monolithique : projet JackPET



Determination of the interaction position in 3D
Large solid angle -> High detection efficiency

BUT limited count rate capability due events pile-up in the bloc

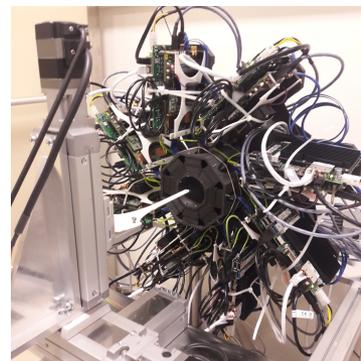
➤ Simple “layer” : projet digiPET (*financement région/ Eurometropôle avec Inviscan*)

Etat de l'art



IRIS, Inviscan

Résolution spatiale: 1,2 mm
Efficacité de détection: 9%



Performances

Résolution spatiale: 0.8 mm
Efficacité de détection : 6%

Activités

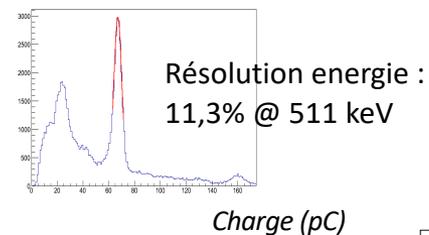
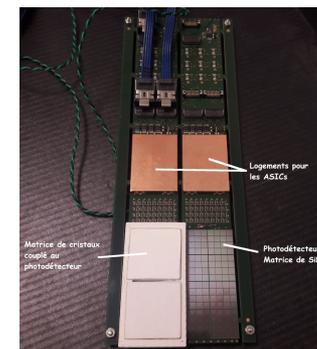
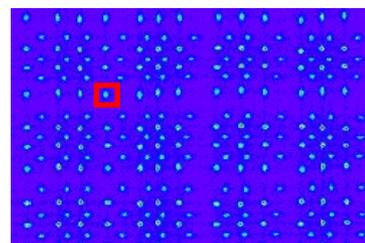
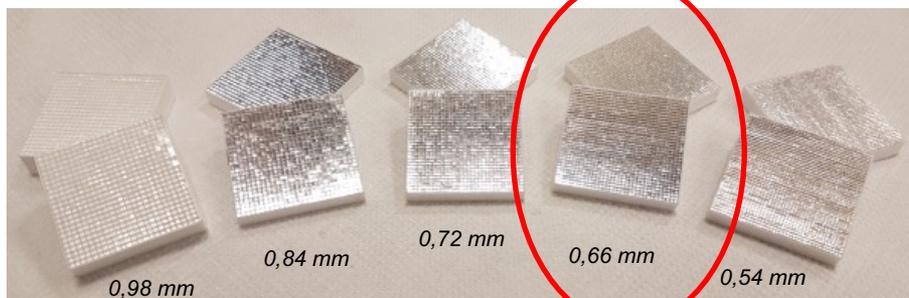
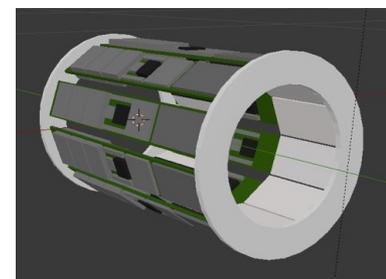
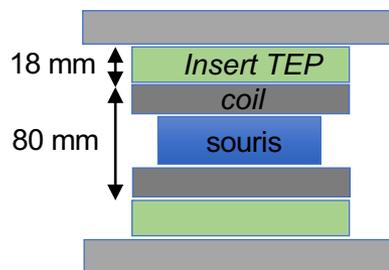
✓ Instrumentation TEP

➤ Double "layer" : projet I2MT (co-financement CPER avec Icube)

Objectives:

Compatibilité IRM
(7T Brucker)

Imagerie cérébrale -> haute résolution

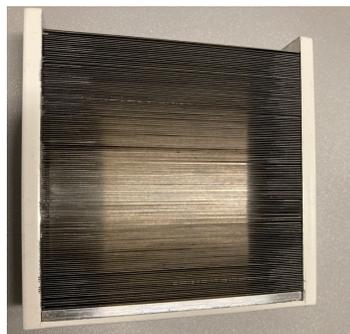


Activités

✓ Développements Instrumentaux en imagerie SPECT

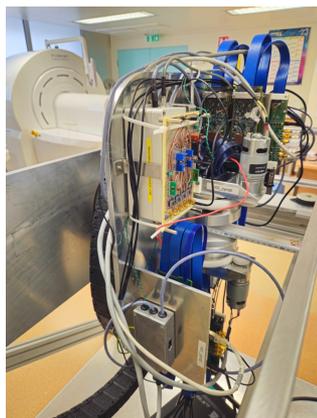
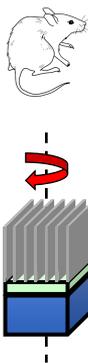
Objectif : le triptique “resolution / efficacité / champ de vue”

Une collimation à lames parallèles

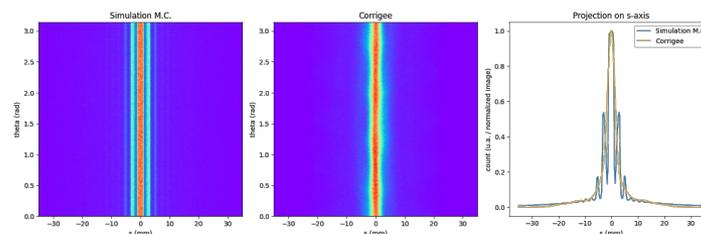


Accroissement de l'efficacité
Jusqu'à 1%

Nécessité du passage 1D -> 2D (-> 3D)



Nécessité d'une spin rotation
Reconstruction dédiée



Matrice de reconstruction MC
Ajustements nécessaires

Activités

- ✓ Développements de DAQs : une nouvelle électronique de lecture simple et compacte

Conception et étude d'un nouveau type de convertisseur analogique QTC (charge to time converter)

Particularité:

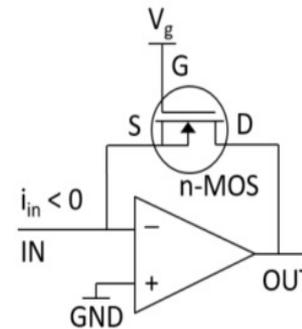
- Convertisseur continu (non-gated) à partir de 3 composants discrets seulement

Réalisation:

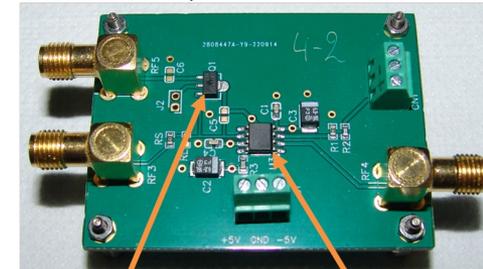
- ✓ 20 cartes de test mono-voie conçues et fabriquées
- ✓ Bancs de test réalisés avec PMT et émulateur
- ✓ Un poster des résultats du QTC à la conférence IEEE NSS MIC 2023

Perspectives:

- Un article de revue en cours de rédaction
- Sophistication du QTC pour réduire le temps mort
- Conception d'un système d'acquisition complet multi-voies avec photodétecteur H9500 et CDC (Charge Division Circuit).

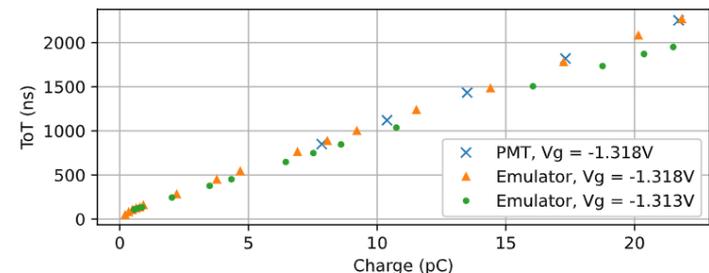


MOSFET QTC implementation on a PCB



n-MOSFET LND150
SOT89 Package
(2.4 × 4.5 mm)

AOP AD8038
SOIC-8 Package
(4 × 5 mm)



Activités

- ✓ Développements de DAQs : une nouvelle électronique de lecture simple et compacte

Conception de la partie numérique :

Particularité:

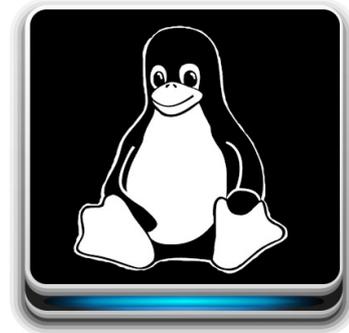
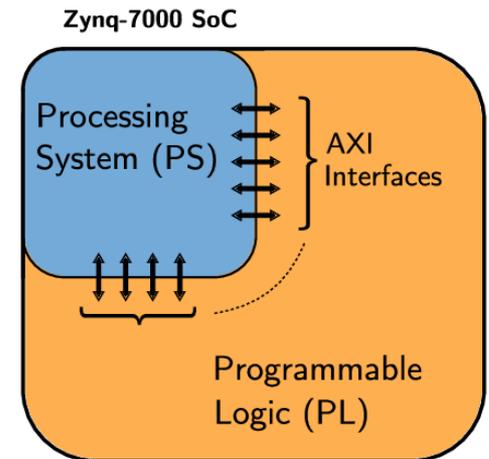
- Utilisation de la souplesse et la puissance d'un **SoC FPGA** (partie logique et partie processeur)
- Implémentation d'un **TDC** (time to digital converter) sur la **PL**. Il permet de **paralléliser** la récupération des données de charge
- Implémentation d'un **OS Linux embarqué** sur la PS pour programmer simplement le transfert des données par TCP/IP

Réalisation:

- ✓ Conception et simulation du TDC sur Vivado
- ✓ Construction d'un Linux embarqué sur mesure

Perspectives:

- Tester la capacité du système à transférer les données par TCP/IP **en temps réel**
- **Présentation** du concept à l'école technologique des électroniciens en **octobre 2024**.
- Conception et test pour du **multi-voies**

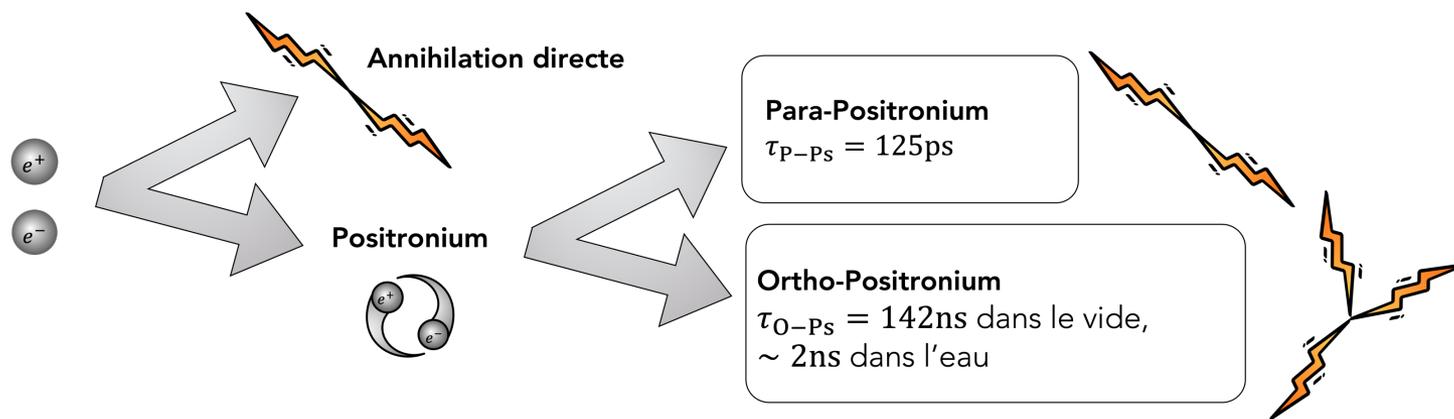


Activités

✓ Le positronium en biologie

Nouvelle sonde physique pour l'imagerie

• Ortho-positronium :



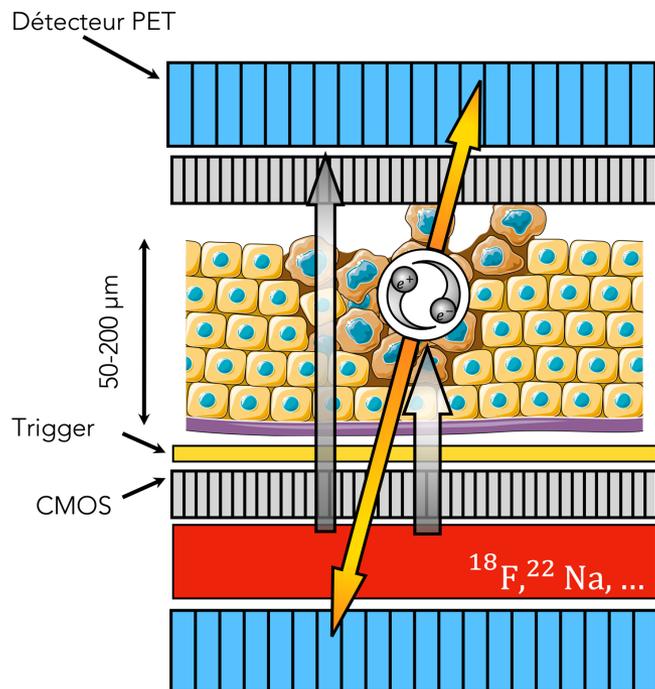
- τ_{O-Ps} sensible au vide à l'échelle moléculaire : sonde fondamentale pour étudier un matériau
- Cartographier le temps de vie de O-Ps \Rightarrow évaluer l'état physico-chimique des tissus
- Utilisation d'isotopes (β^+, γ) e.g. ^{44}Sc
 \Rightarrow Emission des 2 γ d'annihilation + un γ prompt
- Mesure courante en physique des matériaux
- Revue dans TRPMS : Utilisation de l'O-Ps en biologie? possibilité d'une imagerie?

Publication :

- A. Hourlier et al., IEEE TRPMS , acceptée mars 2024
"Experimental uses of positronium and potential for biological applications"

Activités

✓ Imagerie du positronium



- **Imagerie** $2\gamma\tau_{0-Ps}$: isotopes β^+ usuels (^{18}F)
- Imagerie par **transmission de positons**

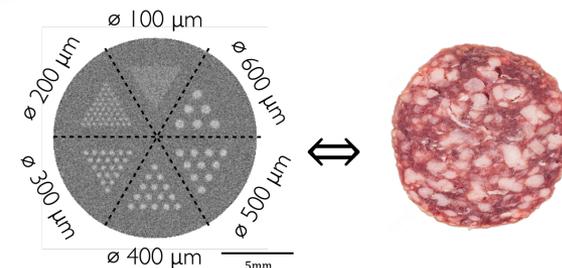
Soumission ERC Starting Grant 2022

Imagerie TEP

- Bonne maîtrise de la technologie dans l'équipe
- Résolution $\sim 300 \mu m$

Imagerie par Transmission e^+

- Simulation muscle+tissu adipeux
- Résolution spatiale $\sim 200 \mu m$



- Capable de séparer des tissus biologiques

Mesure de τ_{0-Ps}

- Stage de Lucía Victoria Victoria (M2 PRIDI)
- Cahier des charges des différentes couches pour la mesure de τ_{0-Ps}

Activités

✓ PRECy : Plateforme de Radiobiologie Expérimentale auprès de CYRCé



Ligne d'irradiation PRECy
Laboratoire de biologie cellulaire

Objectif de la plateforme : mieux comprendre les effets du rayonnement proton sur le vivant :

- Irradiations *in vitro* (cultures cellulaires)
- Irradiations *in vivo* (petit animal)

Équipements disponibles :

- Ligne d'irradiation proton
- Matériel d'anesthésie et système de contention
- Laboratoires de biologie pour la culture cellulaire

Axes de recherche :

- Validation dosimétrique de la ligne d'irradiation
- Premières études de radiobiologie
- Développement de l'instrumentation pour les plateformes précliniques

Et bien évidemment développement des protocoles pour les projets scientifiques extérieurs



Activités

✓ PRECy : Plateforme de Radiobiologie Expérimentale auprès de CYRCé

Validation dosimétrique de la ligne d'irradiation :

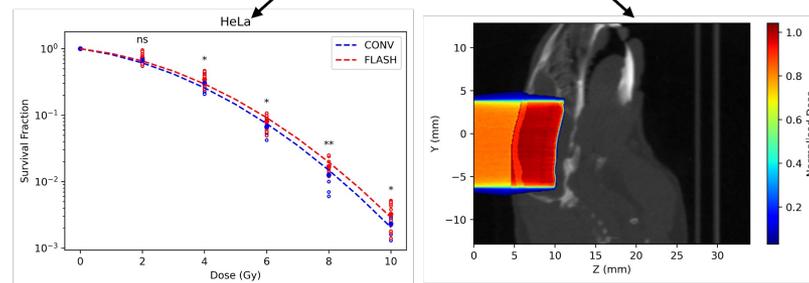
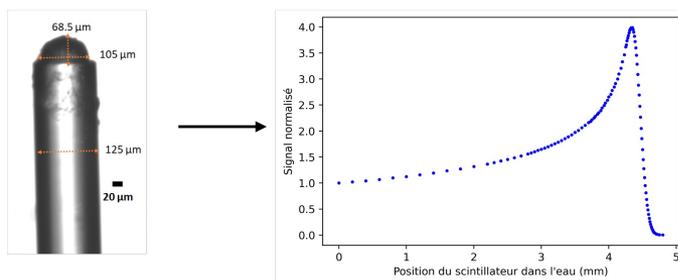
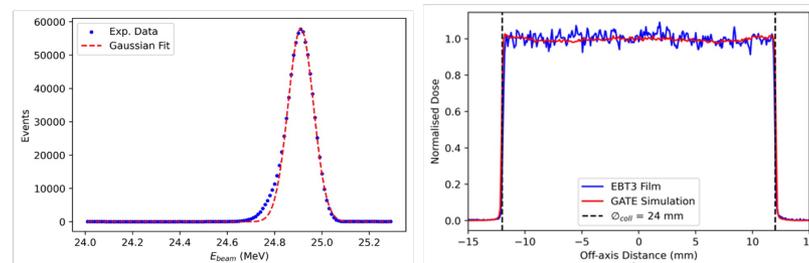
- Caractérisation du faisceau (Énergie, stabilité, etc.)
- Développement d'un protocole de contrôle de la
- Validation d'une simulation GATE de la ligne d'irradiation

Premières études de radiobiologie *in vitro* :

- Développement et validation des protocoles d'irradiation
- Étude de l'effet du TEL et du débit de dose *in vitro*
- Premières études *in vivo* (collaboration avec Cycéron, Caen)

Développement de l'instrumentation pour les plateformes précliniques

- Caractérisation d'un microdosimètre à base de scintillateur inorganique
- (collaboration avec une équipe du CiNaM, Marseille)
- Étude préliminaire d'un mini *ridge-filter* pour le FLASH *in vivo*



Activités

✓ **Projet ANR PROTOVEC (ANR-21-CE17-0055-01) 3 années, termine 31 /03/2025**

IMR

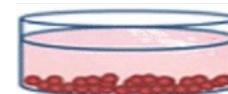
- Marc ROUSSEAU
- Estelle SANTIAGO
- Patrice MARCHAND
- Lionel THOMAS
- Bruno JESSEL
- Patrice LAQUERRIERE
- Frédéric BOISSON
- Audrey ZAMORA (Post-doc ANR)
- Laurent DAEFFLER



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
HEIDELBERG

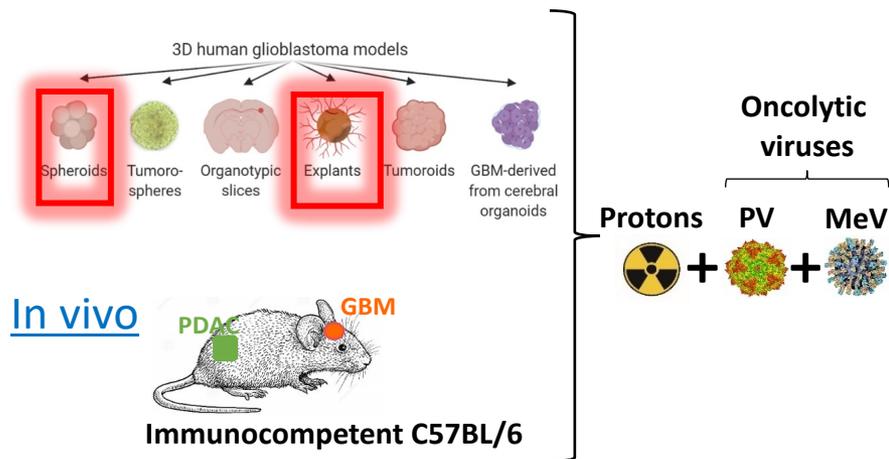
getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Heidelberg
Thoraxklinik-Heidelberg
Deutsche Krebshilfe

In vitro/ex vivo



Human/rodent GBM/PDAC cultures

- Guy UNGERECHTS**
- Mathias LEBER
- Katia DITTUS
- Jean ROMMELAERE
- Assia ANGELOVA



Plateforme Cyrcé

- Michel PELLICOLI
- Jacky SCHULER

1) Immunostimulation

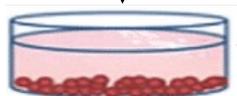
2) Oncosuppression

Budget: 286 956, 32 €

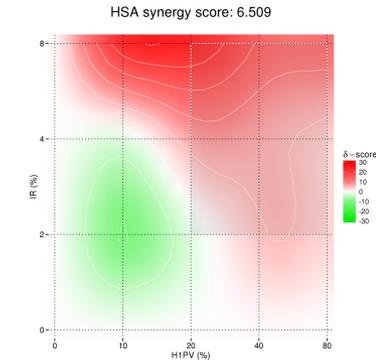
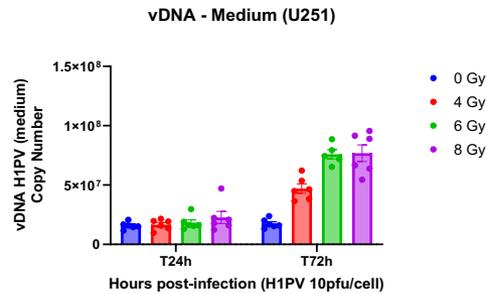
Activités

✓ Projet ANR PROTOVEC

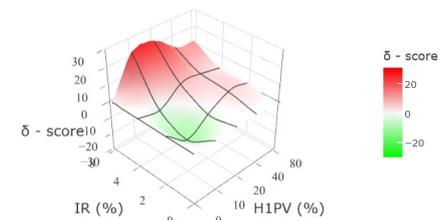
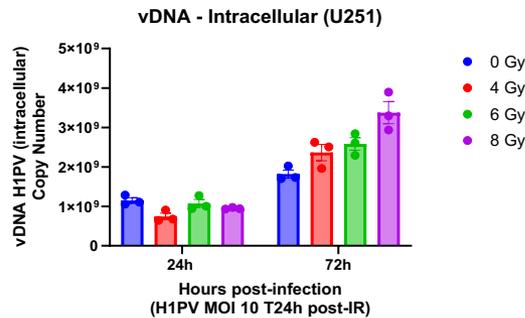
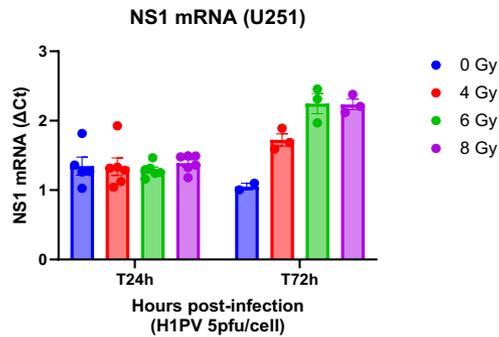
Protons 24h H-1PV



Glioblastome humain Lignée U251



Synergie



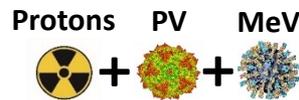
Glioblastome de souris Lignée GL261

In vivo



Immunocompetent C57BL/6

Oncolytic viruses



1) Immunostimulation

2) Oncosuppression

Activités (radiochimie + études précliniques)

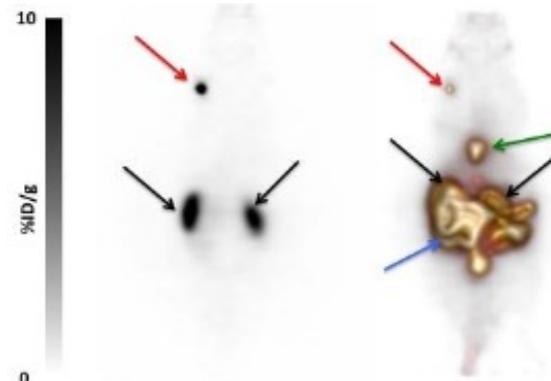
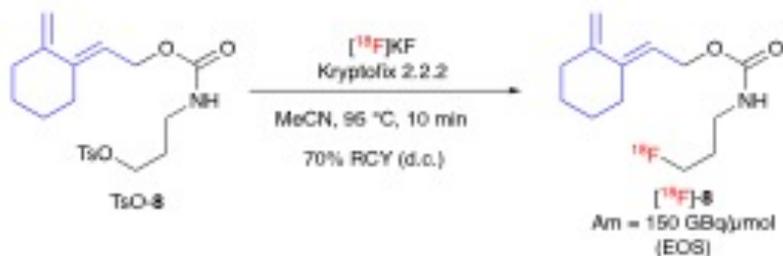
✓ Radiomarquage de peptides (F-18)

- 1) Syntheses of conventional radiotracers: FLT, FMISO, ML-10, FET....
- 2) Automation of Processes

Recent work:

Radiolabelling of peptides by (3+2) and (4+2) cycloadditions (fully automated, 11 peptides)
Up to 5 GBq of ready to inject [¹⁸F]-Peptide (up to 500 MBq/mL)
Molar activity 40-100 GBq/micromol.

Chimie clic (Hetero-Diels-Alder) pour le marquage indirect au 18F



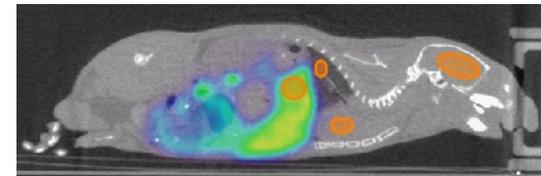
Maujean T, Marchand P, et al., Hetero-Diels-Alder click reaction of dithioesters for a catalyst-free indirect ¹⁸F-radiolabelling of peptides. 2022, *Chem. Commun.*,58

Activités (radiochimie + études précliniques)

✓ Radiomarquage de NanoClusters (Cu-64)

Nanoclusters de cuivre : premier traitement de la maladie orpheline pédiatrique de Menkes

- ✓ La maladie de Menkes est une maladie génétique pédiatrique orpheline dont l'issue est fatale dans la petite enfance (moins de 3 ans) et qui est principalement due à une neurodégénérescence sévère.
- ✓ Déficience du transporteur de cuivre, l'ATPase7A, dans l'intestin et la barrière hémato-encéphalique, qui induit une grave carence multisystémique en cuivre avec une diminution spectaculaire de l'activité de toutes les cuproprotéines



Activités (radiochimie + études précliniques)

✓ Radiomarquage de NanoClusters (Cu-64)

- *Appel d'offres Métallo-Mix-AAP 2021 (MITI CNRS)*
- Des nanoclusters de cuivre (CuNC) basés sur un sel de cuivre, de l'histidine et de l'acide ascorbique ont été synthétisés, caractérisés et testés sur des souris Moblo (modèle de désactivation du transporteur ATPase7A) et testés sur des souris Moblo (modèle knock down pour le transporteur ATPase7A).
- Transférer la synthèse des CuNC préalablement réalisée à CITHEFOR vers l'IPHC pour obtenir la **synthèse** des CuNC radiomarquées au ⁶⁴Cu
- Caractérisation physicochimique des CuNC par le laboratoire MONARIS (MER, HR-MET, EELS, IR, XPS)
- Monitoring de la biodistribution des CuNC radiomarquées

IPHC

UMR7178, CNRS, IN₂P₃
Université de Strasbourg
Mr David Brasse
Mr Ali Ouadi



MONARIS

UMR8233, CNRS, INC
Sorbonne Université
Mme Alexa Courty
Mr Benoit Tremblay
Mr Bruno Madebène



CITHEFOR

EA 3452, Université de Lorraine
Mme Boudier Ariane
Mr Igor Clarot
Mr Benjamin Creusot



NGERE

U1256, INSERM, Université de Lorraine, CHU Brabois Enfants
Pr François Feillet
Pr Jean-Louis Guéant
Mr Jean-Marc Alberto
Mme Audrey Malarde



Collaborations

Collaborations locales

Unités INSERM et CNRS

- Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (U 964)
- Etablissement Français du Sang (U 949)
- De l'homéostasie tissulaire au cancer et à l'inflammation (U 682)
- NanoMédecine régénérative Ostéoarticulaire et Dentaire (U 977)
- Laboratoire de Biophotonique et de pharmacologie (UMR7213)
- Laboratoire de Bioluminescence et Pathologies (UMR 7213)
- Laboratoire d'innovation thérapeutique (UMR 7200)
- Biotechnologie et signalisation cellulaire (UMR 7242)
- ICANS
- iCube (UMR 7357)
- Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg (UMR 1121)
- Institut de Chimie de Strasbourg (UMR 7177)

Collaborations Nationales

- ✓ Centre Interdisciplinaire de Nanoscience de Marseille UMR 7325
- ✓ Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale UMR 1101 (Brest)
- ✓ Laboratoire de physique des deux infinis Irène Joliot-Curie UMR 9012 (Orsay)
- ✓ Subatech UMR 6457 (Nantes)

Collaborations internationales

- ✓ Hopitaux Universitaires de Genève

Partenaires industriels

Inviscan, Streb&Weil, Posifit, ACSI, Nancyclotep, Laetoli

Supports

ANR, INCa, Région Grand-Est, MI-CNRS

Collaborations

Projets de recherche actuels (hors financements IN2P3)

- ✓ Projet MITI
 - COPPERNIC en collaboration avec Nancy (maladie de Menkès)
- ✓ ISOTOP 2020 and 2 PRIME 80
 - ZrpNET
 - Thèse en co-direction avec INC (2022-2025)
- ✓ ITI IMS research call
 - Projet de 2 ans (collaboration avec 5 autres équipes IMS)
- ✓ ANR
 - TEP-O-TEP et Tramet (collaboration avec le DEPE)
 - PRCI Protovec avec l'Allemagne

Valorisation et partenariats industriels

Partenariat non-académique

- ✓ Contrats et projets de recherche collaborative avec plusieurs partenaires non académiques (Inviscan SAS, Posifit et GlobalMorphoPharma)
- ✓ Finalisation du transfert de nos développements sur la production automatisée d'un radiotracteur (111-PBR) dédié à l'imagerie TEP de la neuro-inflammation à la société Posifit, ce qui permettra son utilisation dans des études cliniques.

Valorisation

- ✓ Transfert de License à la société Inviscan SAS
- ✓ Génération de prestations en imagerie (dentaire, stents, etc.)

Perspectives

✓ Perspectives en instrumentation

- ✓ Développement d'un prototype d'insert TEP pour l'IRM (CPER I2MT)
- ✓ Développement FPGA et DAQs
- ✓ Finalisation d'un SPECT Préclinique
- ✓ Instrumentation Clinique (dédié cerveau et résolution TOF)

✓ Perspectives d'études précliniques et translationnelles

- ✓ ISOTOP 2020 and 2 PRIME 80 (89Zr and glioblastoma)
- ✓ MITI, COPPERNIC projet (Menkès, objectif d'une phase 1 clinique)
- ✓ Approches de thérapie alpha (production & imagerie)
- ✓ Renforcement du transfert et de la valorisation (instrumentation et approches translationnelles)