Est-ce que l'on s'engage sur les mécanismes d'action thérapeutique des nanoparticules?

Thérapies innovantes basées sur « l'activation » d'éléments radiosensibilisants

Groupe Physique Médicale

Journées de prospectives du LPSC : 1er juin 2015

Sommaire

Introduction : limites de la radiothérapie et thérapies innovantes

I. Pourquoi les nanoparticules?

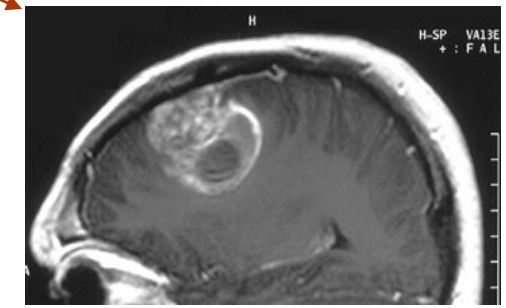
(Orateur : Rachel Delorme – groupe Physique Médicale)

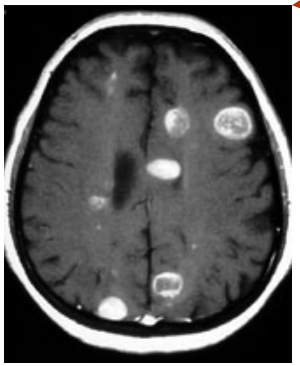
II. Accelerator-Based Neutron Capture Therapy (AB-NCT)

(Orateur : Véronique Ghetta – groupe Physique des Réacteurs)

Radiothérapie : limites

- Cancer : ~400 000 cas diagnostiqués /an en France, la moitié traités par radiothérapie RX
- Limites : pas de réelle efficacité curative pour certains cancers avec les traitements actuels :
  - Tumeurs agressives, radiorésistantes (glioblastomes)
  - Tumeurs non-localisées (ex. métastases multiples)



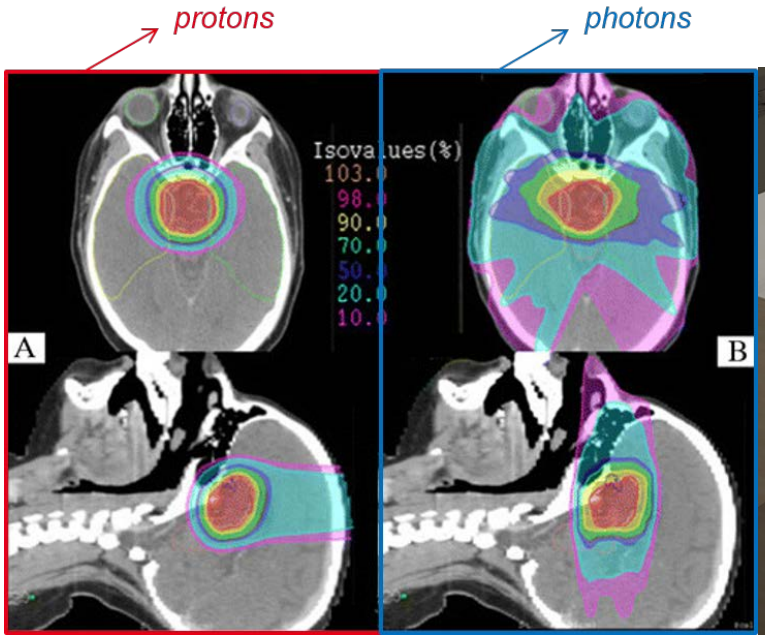


→La toxicité au tissu sain limite la dose

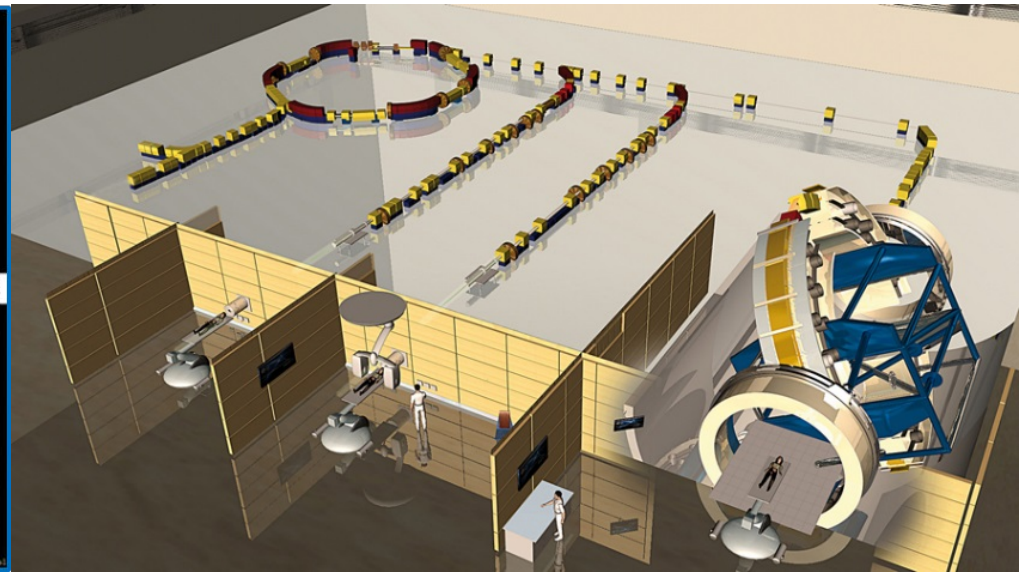
Nécessité de développer de nouvelles approches de traitement.

Thérapies innovantes

- Comment améliorer l'efficacité du traitement
  - En jouant sur la balistique de l'irradiation :
    - Amélioration des techniques d'irradiation RX
    - Hadronthérapie *(cher et peu disponible)*



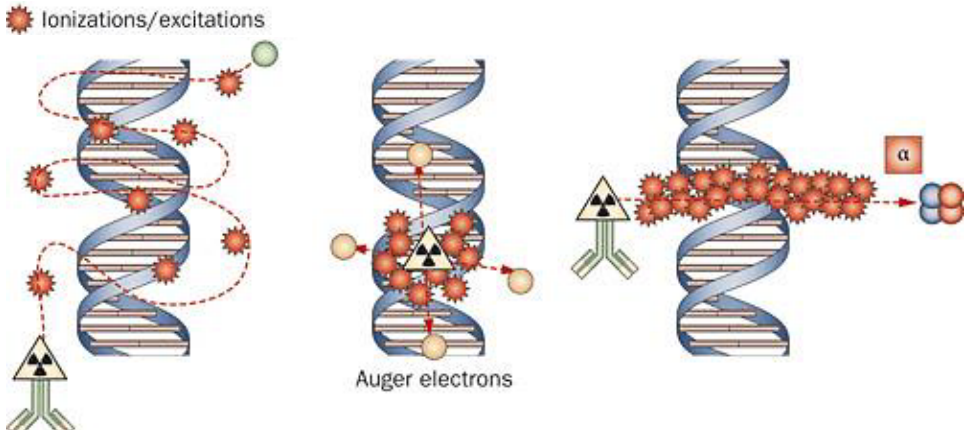
Comparaison plans de traitement : protons vs photons



Centre de carbone-thérapie de Heidelberg (Allemagne)

Thérapies innovantes

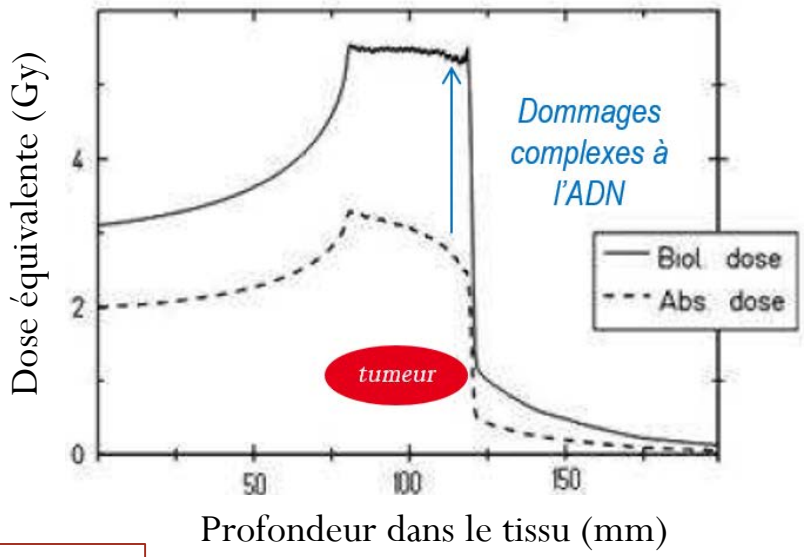
- Comment améliorer l'efficacité du traitement :
  - En jouant sur la balistique de l'irradiation :
  - En jouant sur la radiobiologie :
    - Particules de **haut TEL** *(Transfert d'Energie Linéique, keV/µm)* { Hadronthérapie (carbones, protons…)



Bas TEL — β : 0,2 keV/µm

Haut TEL — *Auger e-* : 4-26 keV/µm

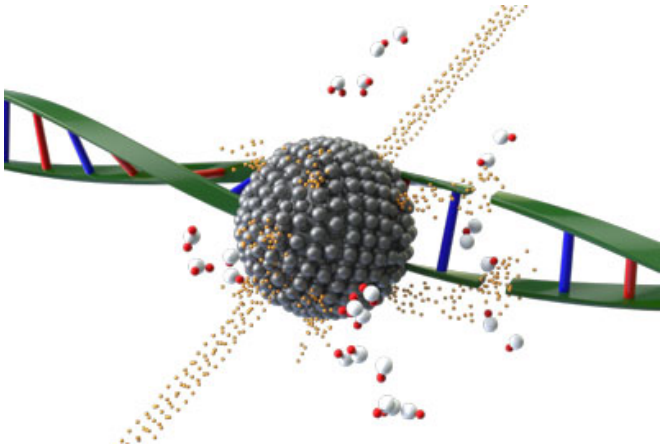
Très haut TEL — α : 50-230 keV/µm



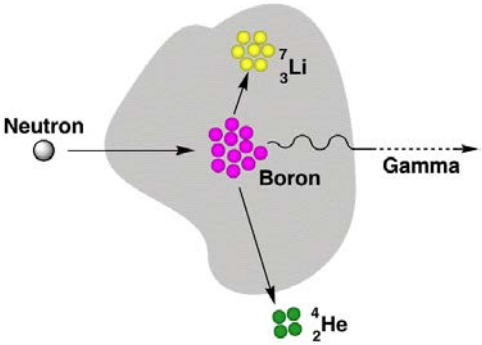
→ Conséquence : une dose identique déposée par différentes particules mène à des effets biologiques différents!

Thérapies innovantes

- Comment améliorer l'efficacité du traitement :
  - En jouant sur la balistique de l'irradiation :
  - En jouant sur la radiobiologie :
    - Particules de **haut TEL**
    - Combinaison **irradiation** *(RX, neutrons…)* / **élément « radiosensibilisant »**



Photoactivation de nanoparticules



Capture Neutronique

→ *Les dommages sont localisés dans les cellules cancéreuses*

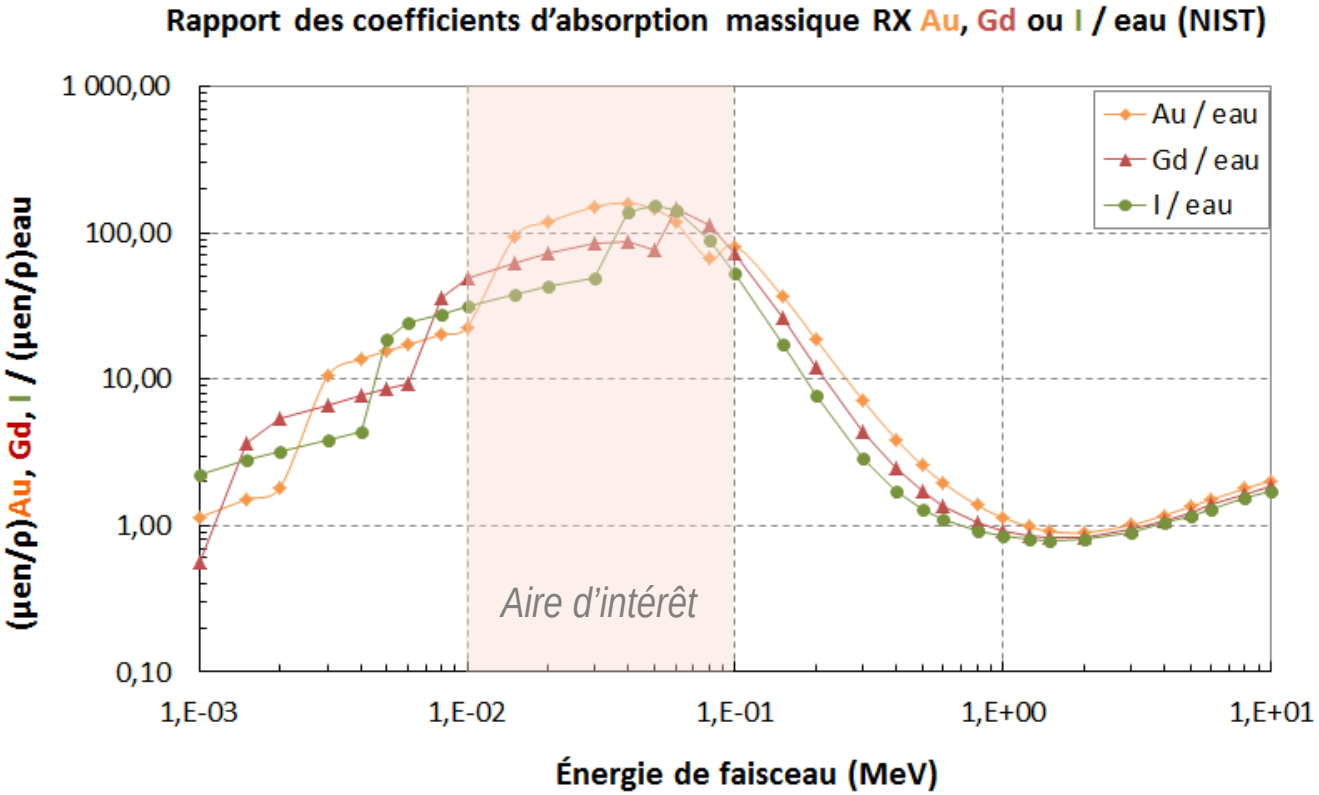
Thérapies innovantes

- Difficultés / challenges :
  - S'assurer de la spécificité de localisation de l'élément radiosensibilisant → vectorisation *(transport sélectif des molécules vers les cellules cancéreuses)*
  - Connaître précisément cette localisation → imagerie de haute résolution
  - Comprendre les mécanismes d'action thérapeutique → Simulation
  - Optimiser les faisceaux pour augmenter l'effet thérapeutique souhaité → Développements techniques

Nanoparticules

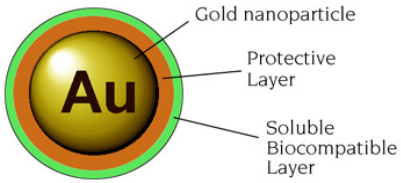
Nanoparticules + RX

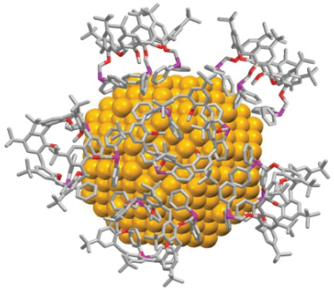
- Pourquoi les nanoparticules métalliques?
  - Augmentation des sections efficaces d'interaction



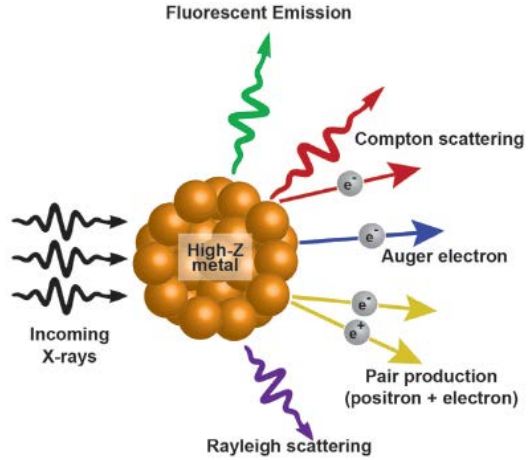
Nanoparticules + RX

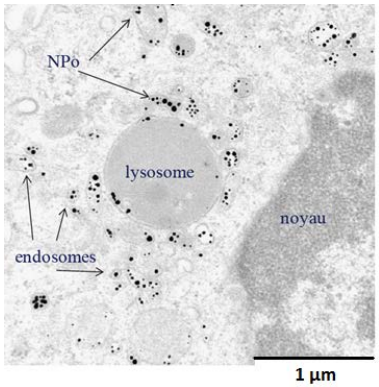
- Pourquoi les nanoparticules métalliques?
  - Augmentation des sections efficaces d'interaction
  - Fonctionnalisation possible + concentration de l'élément lourd

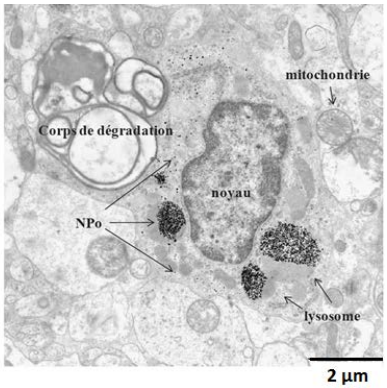




Fonctionnalisation de la surface des NP (ligands biocompatibles, récepteurs spécifiques, fluorophores…)





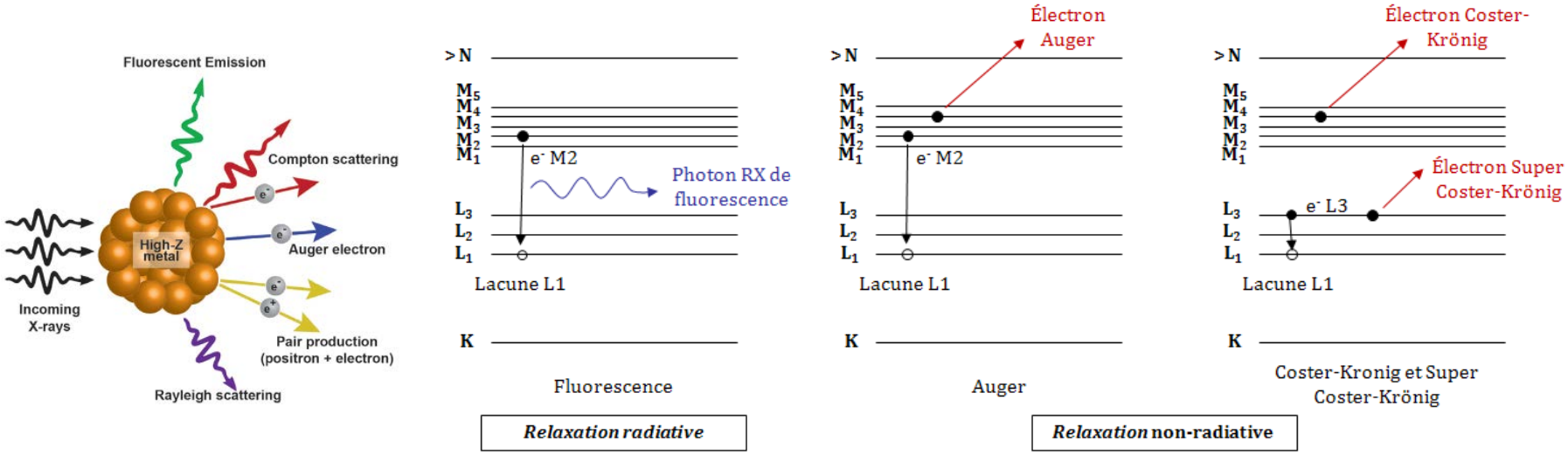


Concentration de l'élément lourd dans un objet de taille nanométrique
→ production massive d'électrons

Nanoparticules + RX

- Pourquoi les nanoparticules métalliques?
  - Augmentation des sections efficaces d'interaction
  - Fonctionnalisation possible + concentration de l'élément lourd

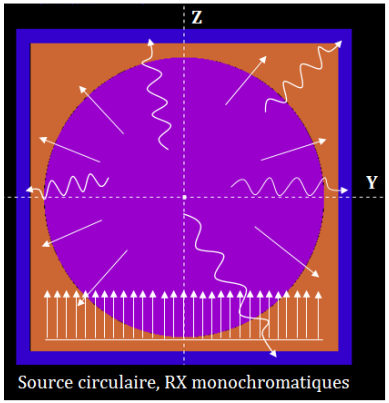
  →Production de particules de haut TEL *(e- de basse énergie)*

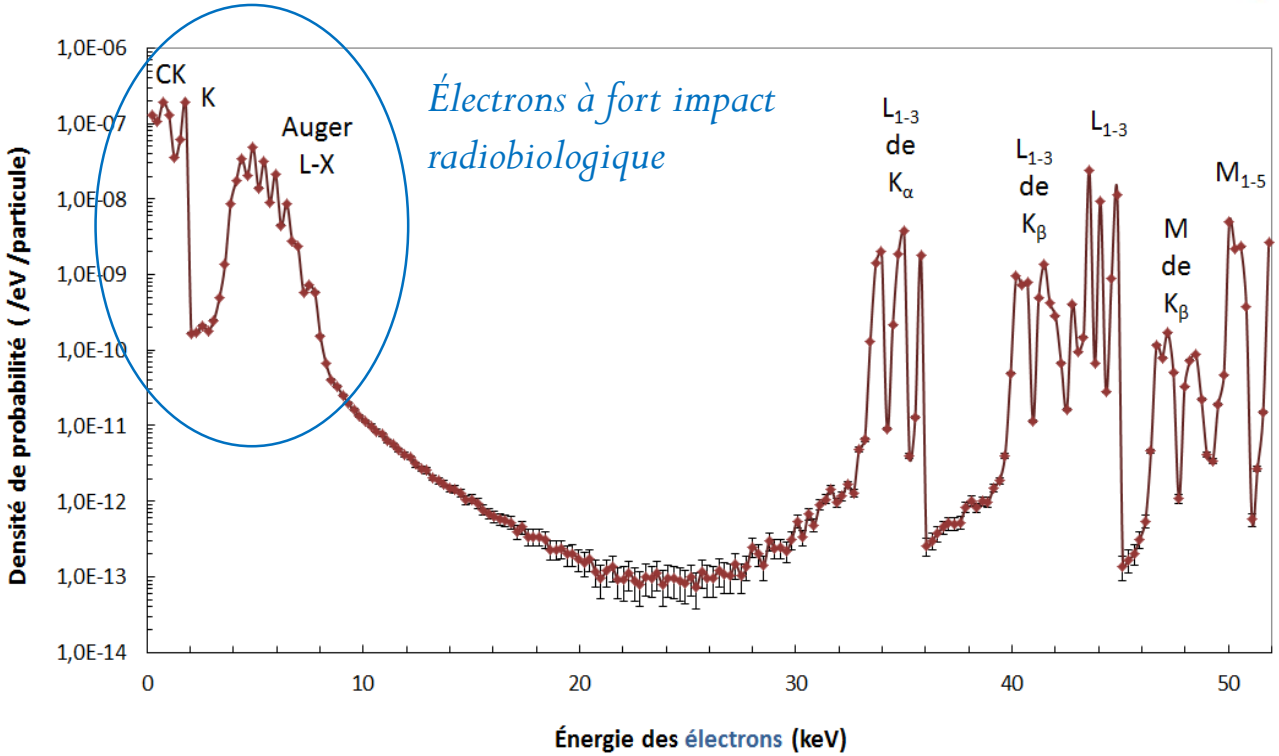


Cascades de relaxations atomiques

Nanoparticules + RX

- Pourquoi les nanoparticules métalliques?





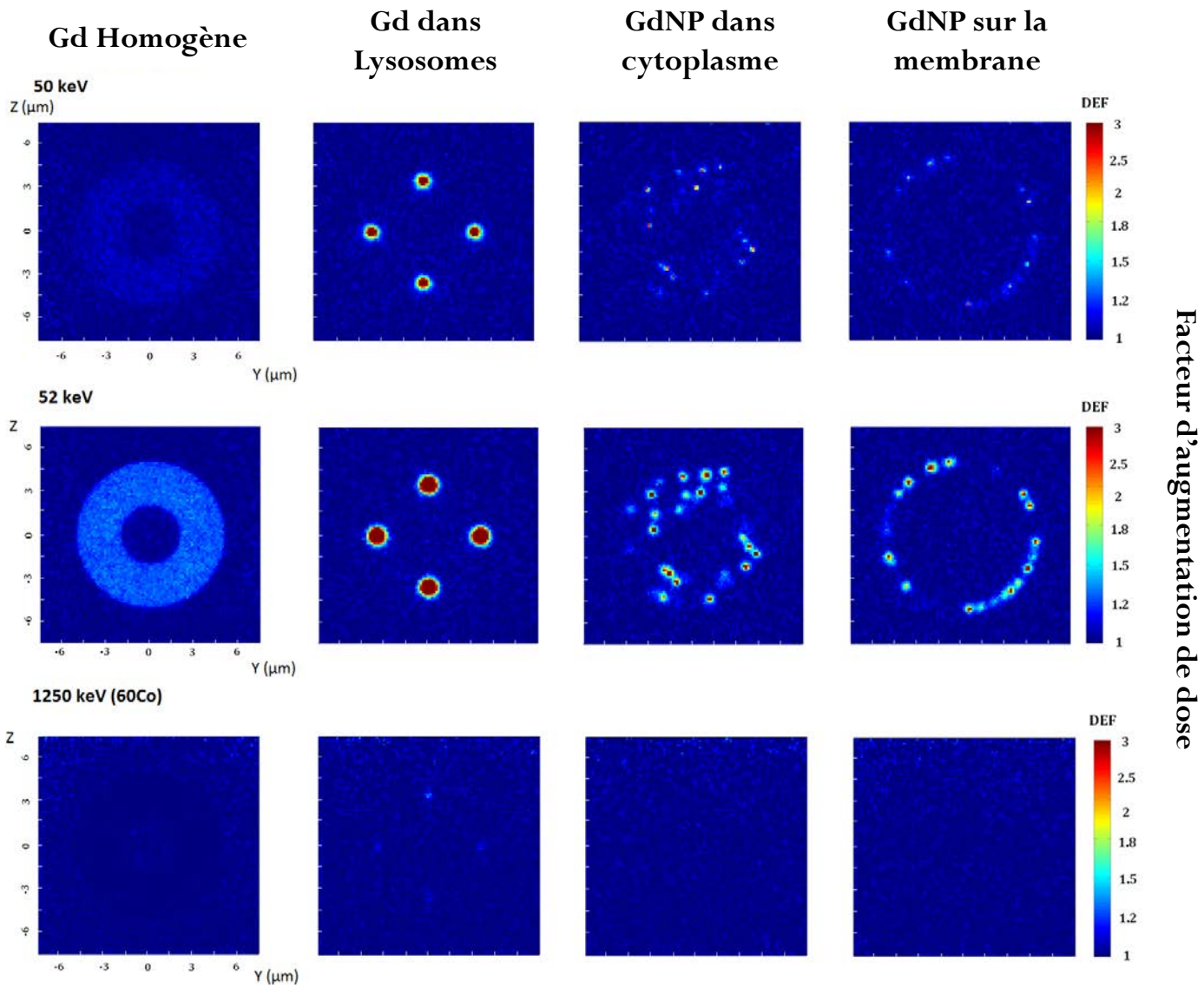
Spectre d'électron provenant d'une nanoparticule de gadolinium

Nanoparticules + RX

- Pourquoi les nanoparticules métalliques?
  - Augmentation des sections efficaces d'interaction
  - Fonctionnalisation possible + concentration de l'élément lourd

  →Production de particules de haut TEL *(e- de basse énergie)*
  - Localisation du dépôt d'énergie : hétérogénéité de la dose à l'échelle micrométrique → réponse biologique…

Exemple de simulation (PENELOPE) pour différentes localisations du gadolinium dans une cellule



Avant le seuil K du Gd (50 keV)

Après le seuil K du Gd (52 keV)

Haute énergie (1,25 MeV)

Différent de l'observation expérimentale…

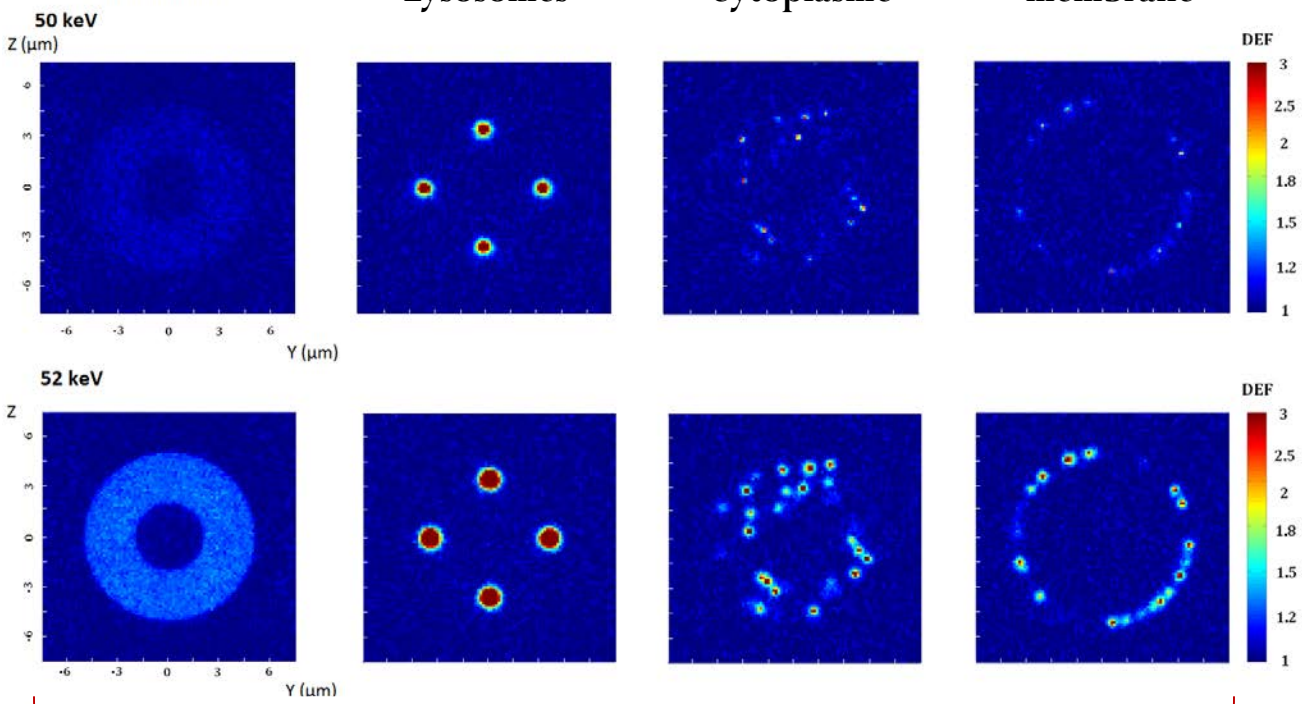
Delorme et al. 2015, Nanomedicine à venir…

Exemple de simulation (PENELOPE) pour différentes localisations du gadolinium dans une cellule

Gd Homogène | **Gd dans Lysosomes** | **GdNP dans cytoplasme** | **GdNP sur la membrane**

Avant le seuil K du Gd (50 keV) →

Après le seuil K du Gd (52 keV) →



Facteur d'augmentation de dose

Même dose « physique » mais dose « biologique » différente

Haute énergie (1,25 MeV) →

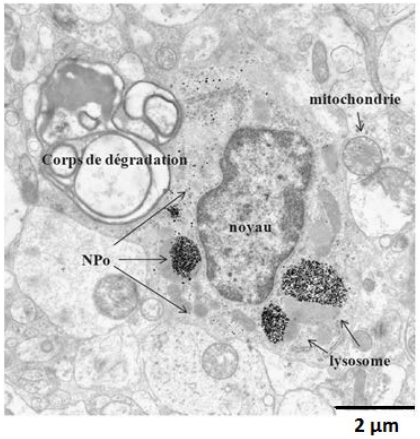
Différent de l'observation expérimentale…

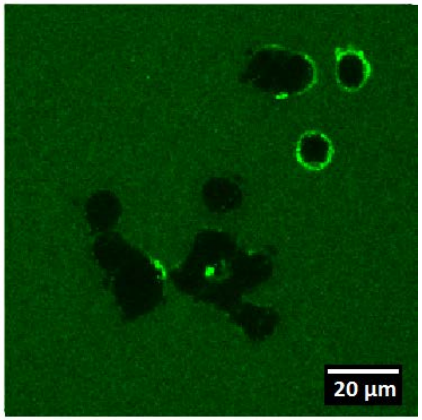
Delorme et al. 2015, Nanomedicine à venir…

Nanoparticules + RX

- Pourquoi les nanoparticules métalliques?
  - Augmentation des sections efficaces d'interaction
  - Fonctionnalisation possible + concentration de l'élément lourd

  →Production de particules de haut TEL *(e- de basse énergie)*
  - Localisation du dépôt d'énergie : question de la cible biologique?
    - L'ADN n'est pas forcément la seule cible cellulaire : mitochondries, lysosomes, membrane… *(Taupin et al. 2015, PMB)*





~Facteur 2 d'augmentation de la radiosensibilité cellulaire en présence de ***GdNP sur la membrane***

Nanoparticules + RX

- S'engage-t-on sur les mécanismes des nanoparticules?
  - Efficacité *in vitro* et *in vivo* des nanoparticules démontrée en quantité dans la littérature → problème de variabilité/reproductibilité
  - Beaucoup d'études de simulations → Lien difficile entre la « physique » et la « biologie »

Il reste des choses à comprendre…

- Concrètement la médecine est déjà bien engagée :
  - 1 essai clinique démarré à l'IGR *(NP d'hafnium, sarcomes des membres)*
  - 1 essai clinique au **CHU de Grenoble**, démarre fin 2015 *(NP de gadolinium, métastases cérébrales multiples)*

Support du LPSC souhaité

Qu'est ce que le LPSC et la région peuvent apporter

- Support du service informatique + développements du groupe DAMe :
  - Simulation Monte Carlo (PENELOPE / Geant4) et calculs multiprocesseurs
  - Ressources de calcul (CC-IN2P3 + investissement DAMe sur cluster de calcul & stockage)
- Expertise de thèse sur les nanoparticules :
  - Simulation Monte Carlo et expériences cellulaires à l'ESRF
  - Réseau de collaboration grenoblois ESRF *(Hélène Elleaume)* / CHU *(Camille Verry)* / CEA *(Jean-Luc Ravanat)* + thématiques communes au GdR Mi2b et Labex PRIMES
- Possibilité d'apport dans le domaine :
  - Suivi de l'essai clinique grenoblois + optimisation du traitement :
    - Dosimétrie à l'échelle de la tumeur & cellule : images nanométriques possibles sur ID16
    - Groupe de travail initié avec CHU, ESRF et fournisseurs de nanoparticules *(Nano-h)*
  - Collaboration IPNL envisagée pour améliorer les codes de simulation à l'échelle nanométrique + prise en compte des phases physico-chimiques et chimiques
  - Comparaison des effets thérapeutiques des GdNP par photoactivation RX basse énergie et capture neutronique *(collab ILL, Ulli Koester)*

AB-NCT … *(cf. présentation Véronique Ghetta)*