

Sujet 1 : Evaluation de l'efficacité d'une irradiation FLASH en présence de nanoparticules AGuIX®

Pauline Maury^{1,2*}, Erika Porcel³, Julie Colnot^{1,4}, Cathyanne Schott², Charlotte Robert^{1,2}

¹Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, Department of Radiotherapy, Villejuif, France

²Université Paris-Saclay, Gustave Roussy, INSERM, Radiothérapie Moléculaire et Innovation Thérapeutique, Villejuif, France

³Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay, Orsay, France

⁴Theryq, PMB-Alcen, Peynier, France

*Responsable de stage

Pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie conventionnelle, l'utilisation d'une nouvelle technique d'irradiation a été proposée : la radiothérapie à haut débit de dose (>100 Gy/s) (UHDR) appelée RT FLASH. Celle-ci consiste à délivrer la dose de rayonnement prescrite sur un intervalle de temps très court (quelques millisecondes). En augmentant l'effet différentiel entre la tumeur et les tissus sains, celle-ci permet d'une part de limiter les toxicités sur les organes à risque tout en garantissant une efficacité anti-tumorale comparable à celle des traitements conventionnels [1]. A toxicité équivalente, la RT-FLASH permet d'autre part d'augmenter la dose délivrée à la tumeur pour accroître le contrôle local et s'avère donc prometteuse pour la prise en charge des tumeurs radiorésistantes. Afin d'augmenter encore davantage la fenêtre thérapeutique, nous proposons de coupler cette nouvelle modalité d'irradiation avec l'utilisation de nanoparticules métalliques de Gadolinium (AGuIX®), capables d'enrichir préférentiellement les tumeurs et d'amplifier localement l'effet des rayonnements [2]. Ces deux stratégies de traitement innovantes ont déjà démontré leur efficacité dans des études précliniques et sont actuellement en cours de transfert en clinique dans le cadre de plusieurs essais [3-4]. Cependant, bien que le potentiel respectif de chaque approche ait été démontré, il n'existe aujourd'hui pas de travaux visant à étudier la synergie de ces deux techniques, notamment sur le maintien de l'effet radioamplificateur des nanoparticules en conditions d'irradiation UHDR. Le stage proposé visera à investiguer cette possibilité de combinaison en évaluant d'abord son efficacité à l'échelle cellulaire. Ceci sera effectué au moyen modèle cellulaire 3D, en l'occurrence des sphéroïdes composés de cellules B16-F10 (mélanome de souris). Plusieurs irradiations seront effectuées en RT (Gustave Roussy) et RT FLASH (CHUV Lausanne, Suisse), avec et sans nanoparticules. L'efficacité du traitement proposé sera évaluée par le biais d'essais clonogéniques permettant d'obtenir des courbes de survie cellulaire. S'il existe, l'effet radioamplificateur obtenu avec la RT FLASH (> 100 Gy/s, durée d'irradiation < 100 ms) sera alors comparé à celui obtenu avec la RT conventionnelle (0.03 Gy/s, durée d'irradiation > 500 s). Enfin, les processus de mort cellulaire à l'origine de l'effet FLASH, en présence ou non de NPs, pourront être caractérisés par cytométrie de flux. Ce sujet de stage, qui vise à établir une preuve de concept de la combinaison, servira de base aux études ultérieures visant à étudier l'influence du degré d'oxygénation tumorale dans l'efficacité de la combinaison et l'impact des paramètres temporels du faisceau de RT FLASH sur la synergie étudiée.

Durée du stage : 6 mois
Votre profil: M2 de physique-médicale, M2 SERP ou tout autre M2 à l'interface Physique/Chimie/Biologie/Médecine
Gratification : 591.51 €/mois
Merci de candidater en envoyant un email à : Pauline.MAURY@gustaveroussy.fr , Julie.COLNOT@gustaveroussy.fr , Charlotte.ROBERT@gustaveroussy.fr

1. Wilson J., Hammond E., Higgins G., and Petersson K., Ultra-High Dose Rate (FLASH) Radiotherapy: Silver Bullet or Fool's Gold?, *Front. Oncol.* 9:1563. Doi : 10.3389/fonc.2019.01563 (2020)
2. Kuncic Z., Lacombe S., Nanoparticle radio-enhancement: principles, progress and application to cancer treatment. *Phys. Med. Biol.* 63, 02TR01. doi : 10.1088/1361-6560/aa99ce (2018)
3. Lux F., Tran V.L., Thomas E., Dufort S., Rossetti F., Martini M., Truillet C., Doussineau T., Bort G., Denat F., Boschetti F., Angelovski G., Detappe A., Crémillieux Y., Mignet N., Doan B.-T., Larrat B., Meriaux S., Barbier E., Roux S., Fries P., Müller A., Abadjian M.-C., Anderson C., Canet-Soulas E., Bouziotis P., Barberi-Heyob M., Frochot C., Verry C., Balosso J., Evans M., Sidi-Boumedine J., Janier M., Butterworth K., McMahon S., Prise K., Aloy M.-T., Ardail D., Rodriguez-Lafrasse C., Porcel E., Lacombe S., Berbeco R., Allouch A., Perfettini J.-L., Chargari C., Deutsch E., Le Duc G., Tillement O. AGuIX® from bench to bedside-Transfer of an ultrasmall theranostic gadolinium-based nanoparticle to clinical medicine. *Br. J. Radiol.* 20180365. doi: 10.1259/bjr.20180365 (2018)
4. Vozenin M.C, De Fornel P., Petersson K., Favaudon V., Jaccard M., et al.. The advantage of Flash radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, American Association for Cancer Research, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3375) (2018)
5. Favaudon V., Fouillade C., Vozenin M-C., La radiothérapie FLASH pour épargner les tissus sains, *Med Sci*, doi : 10.1051/medsci/20153102002