

Univ. Grenoble Alpes



CDP MIRANDES

**Major Innovations in RAdiotherapy for Neuro-
oncological Disorders and Epilepsy**



JF Adam - L Sancey - A Broisat

06/12/21

SOMMAIRE

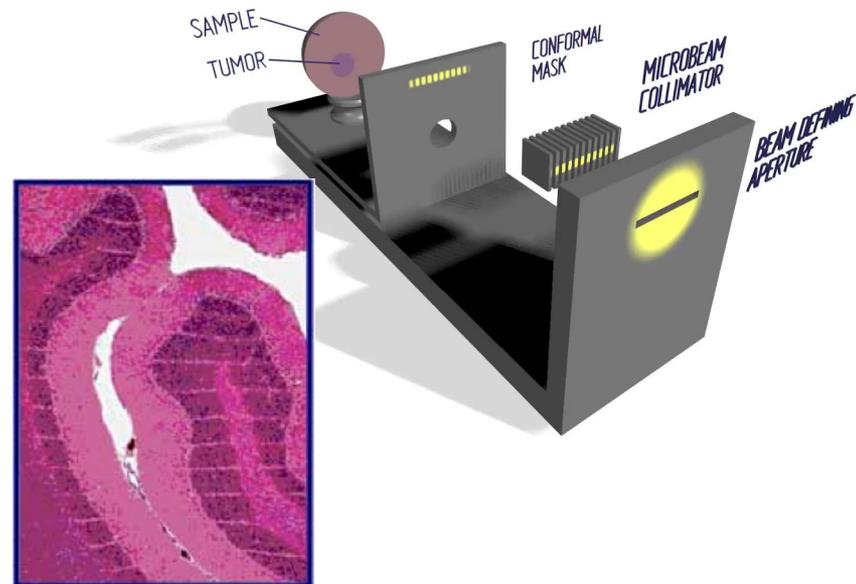
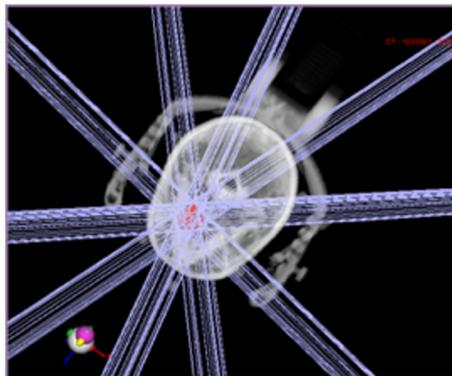
- **Contexte du projet structurant sur les radiothérapies innovantes.**
- **Qualité du projet.**
- **Impact du projet**
- **Implémentation du projet**
- **Thème libre: ANR STEP**

Contexte du projet :

- **Enjeu de santé publique: tumeurs cérébrales et épilepsies pharmacorésistantes**
 - ▶ Échecs thérapeutiques. Solutions multimodales ?
 - ▶ Le microcosme Grenoblois: premier plan sur la scène internationale en recherche autour des radiothérapies innovantes (incl. physique/mathématiques appliquées à la santé)
 - ▶ Radiothérapie synchrotron, thérapie par capture neutronique du bore, radiothérapies potentialisées, thérapie photodynamique, modalités theranostiques (RT interne vectorisée, RT + nanoparticules). Imageries associées.
 - ▶ Fédérer les développements en instrumentation, en modélisation, en radiobiologie, en imagerie médicale, en neurocognition et neuropsychologie, en recherche clinique afin de pousser ces techniques prometteuses vers le traitement des patients humains.
 - ▶ Partenariats avec les grands instruments (ESRF, ILL) et les plateformes d'imagerie (IRMAGE, GAIA).
 - ▶ Questions d'acceptabilité, questions d'éthique.
 - ▶ Budget: 1.5 Meuro. Upgrade plateforme de radiochirurgie du petit animal. Thèses et master co-portés par les équipes partenaires

Radiothérapie synchrotron

- Radiothérapie potentialisée, radiothérapie Flash, radiothérapie par microfaisceaux



- Transfert clinique de la radiothérapie microfaisceaux

Thérapie par capture neutronique du bore

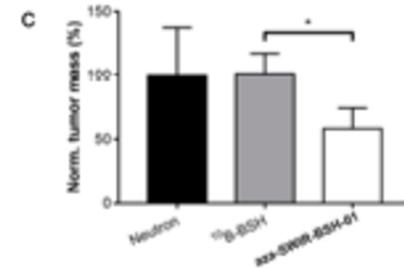
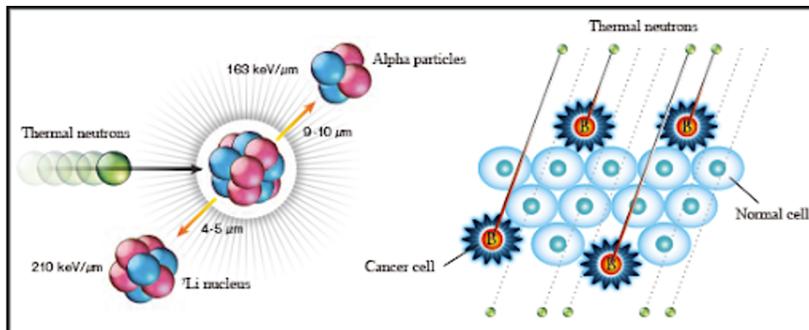
■ Radiothérapie potentialisée utilisant les neutrons thermiques



Article

Aza-BODIPY: A New Vector for Enhanced Theranostic Boron Neutron Capture Therapy Applications

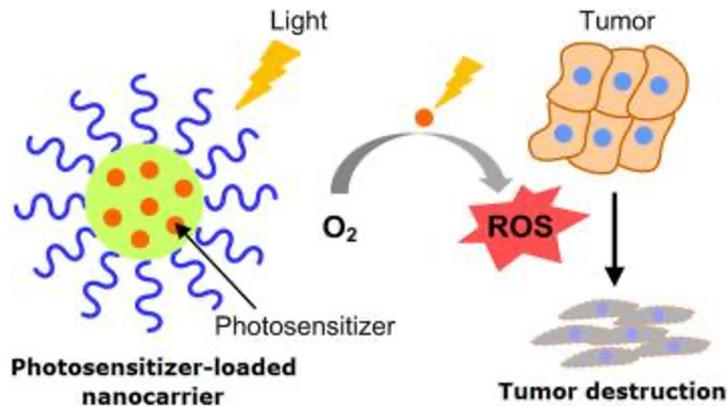
Ghadir Kalot ^{1,†}, Amélie Godard ^{2,†}, Benoît Busser ^{1,3}, Jacques Pliquett ², Mans Broekgaard ¹, Vincent Motto-Ros ⁴, Karl David Wegner ⁵, Ute Resch-Genger ⁵, Ulli Köster ⁶, Franck Denat ², Jean-Luc Coll ¹, Ewen Bodio ^{2,*}, Christine Goze ^{2,*} and Lucie Sancey ^{1,*}



■ Essais précliniques. Collaboration IAB, ILL, CHU-GA

Radiothérapies potentialisées

■ Thérapie photodynamique (PDT)



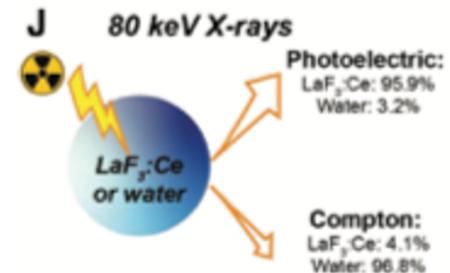
■ Thérapie potentialisée par RX + PDT -> PDT-X

FULL PAPER

ADVANCED
SCIENCE
www.advancedscience.com

Radiation Dose-Enhancement Is a Potent Radiotherapeutic Effect of Rare-Earth Composite Nanoscintillators in Preclinical Models of Glioblastoma

Anne-Laure Bulin,* Mans Broekgaarden, Frédéric Chaput, Victor Baisamy, Jan Garrevoet, Benoît Busser, Dennis Brueckner, Antonia Youssef, Jean-Luc Ravanat, Christophe Dujardin, Vincent Motto-Ros, Frédéric Lerouge, Sylvain Bohic, Lucie Sancey, and Hélène Elleaume*



Modalités theranostiques.

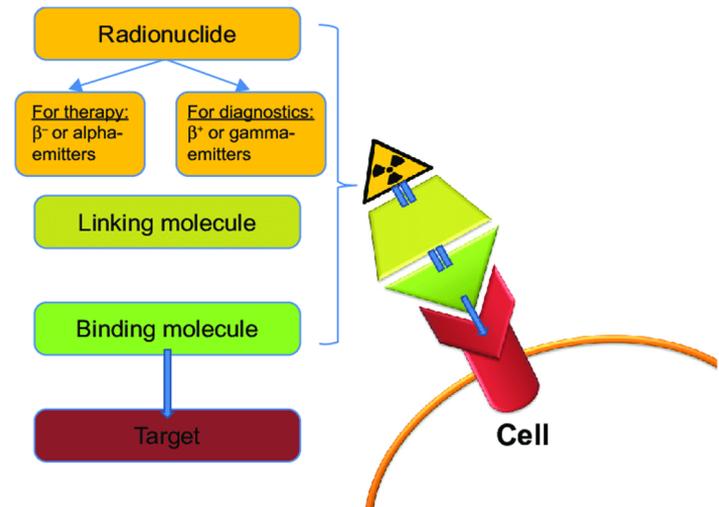
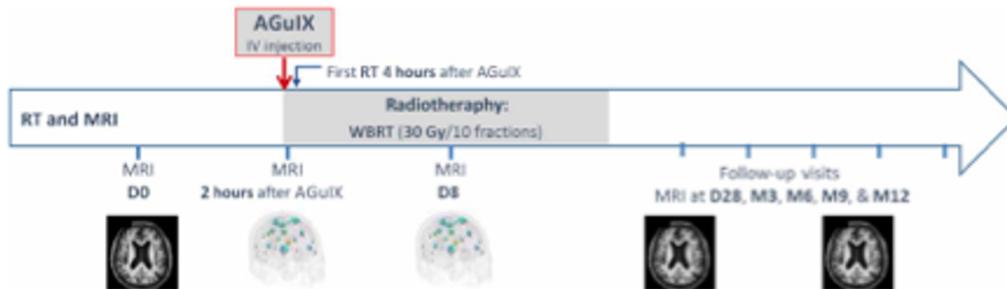
■ Radiothérapie potentialisée, radiothérapie interne vectorisée

SCIENCE ADVANCES | RESEARCH ARTICLE

HEALTH AND MEDICINE

Targeting brain metastases with ultrasmall theranostic nanoparticles, a first-in-human trial from an MRI perspective

Camille Verry¹, Sandrine Dufort², Benjamin Lemasson³, Sylvie Grand¹, Johan Pietras⁴, Irène Troprès⁴, Yannick Crémillieux^{5*}, François Lux⁶, Sébastien Mériaux⁷, Benoit Larrat⁷, Jacques Balosso¹, Géraldine Le Duc², Emmanuel L. Barbier³, Olivier Tillement⁶



■ 1er essai de phase 1, RT + NP gadolinium (DM- Aguix, NhTheraguix). CHU-GA (C Verry et al.)

Qualité du projet :

■ Originalité du projet.

- ▶ Aspect intégratif, fortement pluridisciplinaire
- ▶ Questions de neuropsychologie cognitive (LPNC), d'acceptabilité (associations de patients), questions d'éthique (approches scientifiques sensibles).
- ▶ Projets ambitieux, complexes, de haute technicité, à très fort potentiel.
- ▶ Renforcer les travaux existants, Fédérer les efforts autour d'un objectif et de méthodes communes.

■ Forces du projet

- ▶ Collaborations existantes. Implication des grand instruments, des plateformes d'imagerie.
- ▶ Objectif commun: le transfert clinique
- ▶ Médecine de précision.
- ▶ Outil de référence.

Impact du projet :

■ **Emergence de nouveaux traitements.**

- ▶ Transfert clinique pour un bénéfice direct au patient.
- ▶ Preuves de concept réalisées ou en cours.
- ▶ Acceptabilité, éthique et étude scientifique de l'effet des irradiations cérébrales sur la cognition ainsi que des biomarqueurs associés.

■ **Apport à la communauté**

- ▶ mutualisation d'un outil comparatif de référence (plateforme de radiochirurgie préclinique) installé sur IRMAGE
- ▶ Effet levier pour le financement de ces projets très coûteux
- ▶ Lien avec le tissu industriel. Organisation d'évènements.

■ **Implication des filières de formation**

- ▶ Masters, écoles doctorales
- ▶ Graduate schools
- ▶ Institut scientifique européen (Archamps)

Implémentation du projet :

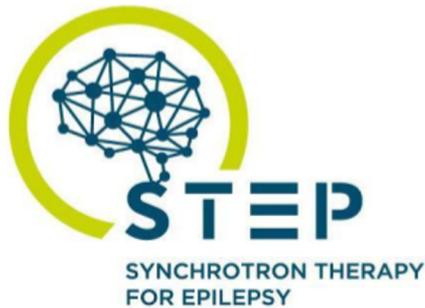
■ Partenaires

- ▶ **Porteurs:** Strobe: applications médicales du rayonnement synchrotron en imagerie et en radiothérapie; l'IAB: une partie des thématiques de recherche s'articule autour de la thérapie par capture neutronique du bore et la thérapie photodynamique; LRB: développement d'agents radiopharmaceutiques pour les applications théranostiques de la médecine nucléaire.
- ▶ Equipes de recherche partenaires, en Physique Nucléaire et Physique des particules et détecteurs (LPSC), en imagerie par résonance magnétique nucléaire (GIN), en traitement d'image et intelligence artificielle (TIMC), en neuro-oncologie (BrainTech Lab), en radiobiologie moléculaire (Symmes, LCBM), en neuropsychologie cognitive (LPNC), en radiothérapie innovante (IAB), en biomarqueurs et e-santé (AGEIS);
- ▶ Partenaires grands instruments : l'ESRF pour la radiothérapie synchrotron, l'ILL pour la radiothérapie par capture neutronique du bore et la production d'isotopes pour les applications théranostiques innovantes. Plateformes IRMAGE et GAIA
- ▶ CHU Grenoble-Alpes pour la méthodologie des essais cliniques et le transfert technologique (CIC-IT) ainsi que pour la promotion des essais cliniques. Labex PRIMES, GDR MI2B.
- ▶ Institut scientifique européen (ESI): écoles intensives
- ▶ A trouver: éthique et associations de patients

■ Budget demandé

- ▶ Frais de publication, de communication et de gestion de projet,
- ▶ Mise à niveau de la plateforme d'irradiation du petit animal en plateforme de radiochirurgie expérimentale guidée par l'image (300 keuro)
- ▶ Réalisation d'une dizaine de thèses et de stages de master en co-tutelle (entre les différents membres du consortium),
- ▶ Support du transfert clinique de ces radiothérapies.

Thème libre : ANR Step



Ultimate goal : First-in-man safety trial in patients with mesiotemporal lobe epilepsy in 2026

Main objective : final preclinical phase (mice, rats, pigs) optimizing MRT effectiveness and validating safety

Mesiotemporal lobe epilepsy (MTLE):

- Most common form of drug-resistant focal epilepsy
- Current treatment = resective surgery or gamma-knife
- Homogeneous cohort (about 15 patient/yrs in Grenoble)

Need of non invasive alternative therapies

2013-2017 : Epirad



Preclinical proof of concept in a genetic rat model of epilepsy



Pouyatos et al, 2013; 2016; Studer et al, in press



2021-2025 : STEP



-
1. Optimal MRT protocol in a mouse model of MTLE (EEG, MRI, Behavior, histology)
 2. Toxicity studies in normal rats and minipigs (MRI, Behavior, Histology)



3. Files for regulatory agencies and design of clinical safety trial

