

Spécialité : CHIMIE / Chimie-physique

[Laboratoire : /LIDYL/DICO](#)

## Évaluation in situ de l'efficacité de nanoparticules greffées sous des débits de dose d'électrons extrêmes

**Responsable de stage : BALDACCHINO Gerard**

gerard.baldacchino@cea.fr

Tel : +33 1 69 08 57 02

Stage pouvant se prolonger en thèse : Oui

Durée du stage : 6 mois

**Résumé:**

L'objectif de ce projet de

formation est de sonder la capacité de NP-Pt étiqueté avec RhB pour améliorer l'effet du faisceau provenant de l'accélérateur d'électrons piloté par laser-plasma, et d'utiliser ce protocole pour caractériser et quantifier leur efficacité pour améliorer les effets de rayonnement lorsqu'il est soumis à des paquets d'électrons à débit de dose extrême tels que FLASH. Il comprend des mesures et une analyse approfondie de l'intensité de fluorescence du NP-PtRhB pour sonder en temps réel les changements chimiques rapides dans les cellules et déterminer la dose locale délivrée. Nous prévoyons de mesurer les rendements de fluorescence dans différentes lignées cellulaires (HeLa, PC3, glioblastome U87, pancréas BxPC3, fibroblaste) cultivées en mode de culture monocouche classique (2D).

**Sujet :**

Dans le cadre de l'étude des nanoparticules (NPs) utilisées en radiothérapie comme radio-amplificateurs pour augmenter les effets des rayonnements sur les cellules tumorales, il est primordial de suivre leur effet en temps réel, par des méthodes rapides et non intrusives. Ce protocole de suivi rapproché proposé dans ce projet est la première étape pour la prédiction de l'efficacité du renforcement radio et l'évaluation de la dose délivrée localement en présence de NPs. Ainsi, le développement d'un nouvel outil et d'une nouvelle méthode nano-dosimétrique pour assurer la standardisation et la transférabilité des solutions à la clinique est une étape majeure pour développer de nouvelles stratégies de radiothérapies anticancéreuses.

Les hypothèses de ce projet sont les suivantes : L'équipe de l'ISMO a conçu une NP de platine multifonctionnel (NP-Pt) greffé avec des molécules de Rhodamine-B (RhB). La fluorescence RhB de la NP-Pt transplantée a d'abord été utilisée pour le suivre jusqu'à son internalisation dans la cellule cible. L'exploitation de la durée de vie de fluorescence (?) du RhB greffé au NP-Pt (NP-Pt-RhB) ouvre de nouvelles possibilités pour effectuer le suivi des effets du NP-Pt sur l'administration de dose locale dans les cellules tumorales et in vivo.

Il est aussi connu que la durée de vie de fluorescence ( $\tau$ ) renseigne sur l'environnement de l'émetteur de fluorescence (RhB) car les transferts de charge ou les réactions permettent à l'état excité de se détendre par des voies non radiatives. Ainsi, les modifications de l'environnement, dues à la modification du pH, à l'application d'un champ électrique ou à une température élevée ou à la production de sous-produits, entraînent des variations de  $\tau$ .

Lors de l'irradiation, l'environnement des cellules cibles tumorales change. Il produit instantanément un fort champ de molécules ionisées (essentiellement celles de l'eau) et engendre très rapidement la production de radicaux libres. Ces espèces affectent la relaxation des états excités d'une molécule de colorant telle que RhB. L'interaction de l'émetteur de fluorescence avec les radicaux "éteint" la fluorescence. Ainsi, la mesure de  $\tau$  donne accès à la composition chimique locale, à l'efficacité et à la dose locale induite par le rayonnement.

Une nouvelle modalité en radiothérapie est le FLASH utilisant des débits de dose ultra élevés. Les nouveaux accélérateurs d'électrons pilotés par laser-plasma peuvent atteindre un débit de dose d'environ 109-12 Gy/s, plusieurs ordres de grandeur supérieur au débit de dose utilisé pour le traitement conventionnel (de l'ordre de 1 Gy/min). Les processus fondamentaux responsables de l'effet FLASH sont en cours d'investigation et non élucidés à ce jour. Ces sources spécifiques de particules à débit de dose extrême pourraient être utilisées pour élucider l'effet FLASH

L'objectif de ce projet de formation est de sonder la capacité de NP-Pt étiqueté avec RhB pour améliorer l'effet du faisceau provenant de l'accélérateur d'électrons piloté par laser-plasma, et d'utiliser ce protocole pour caractériser et quantifier leur efficacité pour améliorer les effets de rayonnement lorsqu'il est soumis à des paquets d'électrons à débit de dose extrême tels que FLASH. Il comprend des mesures et une analyse approfondie de l'intensité de fluorescence de la NP-PtRhB pour sonder en temps réel les changements chimiques rapides dans les cellules et déterminer la dose locale délivrée. Nous prévoyons de mesurer les rendements de fluorescence dans différentes lignées cellulaires (HeLa, PC3, glioblastome U87, pancréas BxPC3, fibroblaste) cultivées en mode de culture monocouche classique (2D).

---

## In situ Evaluation of the efficiency of grafted nanoparticle under extreme electron dose rates

### Abstract:

The objective of this training project is to probe the capability of NP-Pt tagged with RhB to enhance the effect of the beam coming from the laser-plasma driven electron accelerator, and to use this protocol to characterize and quantify their efficiency to improve radiation effects when submitted to extreme dose rate electron bunches such as FLASH. It includes measurements and in-depth analysis of the of NP-PtRhB fluorescence intensity to probe in real time the fast chemical changes in cells and determine the local dose deliver. We plan to measure the fluorescence yields in different cell lines (HeLa, PC3, U87 glioblastoma, BxPC3 pancreas, fibroblast) cultivated in classical monolayer culture mode (2D).

### Subject :

As part of the study of nanoparticles (NPs) used in radiotherapy as radioenhancers to increase the effects of radiation on tumor cells, it is a key issue to monitor their effect in real time, by fast and non- intrusive methods. This close monitoring protocol proposed in this project is the first step for prediction of the radioenhancement efficiency and the evaluation of the locally delivered dose in presence of NPs. Thus, the development of a new nanodosimetric tool and method to ensure the standardization and transferability of solutions to the clinic is a major step to develop new strategies for cancer radiation therapies.

The hypotheses of this project are the following. The team at ISMO has designed a multifunctional platinum NP (NP-Pt) grafted with Rhodamine-B (RhB) molecules. The RhB fluorescence of the transplanted NP-Pt was used first to track it until internalization in the target cell. Exploiting the fluorescence lifetime (  $\tau$  ) of the RhB grafted to the NP-Pt (NP-Pt-RhB) opens new possibilities to carry out monitoring of NP-Pt effects on local dose delivery in the tumor cells and in-vivo.

It is known that the fluorescence lifetime ( $\tau$ ) provides information on the environment of the fluorescence emitter

(RhB) because charge transfers or reactions allow the excited state to relax by non-radiative pathways. Thus, modifications of the environment, due to pH modification, application of an electric field or high temperature or production of byproducts, lead to variations of  $\tau$ .

Upon irradiation, the environment of the tumor target cells changes. It instantly produces a strong field of ionized molecules (mainly those of water) and very quickly generates the production of free radicals. These species affect the relaxation of the excited states of a dye molecule such as RhB. The interaction of the fluorescence emitter with radicals "quenches" the fluorescence. Hence, measurement of  $\tau$  gives access to the local chemical composition, effectiveness and local dose delivery induced by radiation.

A new modality in radiation therapy is the FLASH using ultra high dose rates. The new laser-plasma driven electron accelerators, can reached a dose rate about 10<sup>9</sup>-12 Gy/s, several orders of magnitude higher than the dose rate used for conventional treatment (in the range of 1Gy/min). The fundamental processes responsible for the FLASH effect are under investigation and not elucidated at that time. These specific extreme dose rate particle sources could be used to elucidate the FLASH effect.

The objective of this training project is to probe the capability of NP-Pt tagged with RhB to enhance the effect of the beam coming from the laser-plasma driven electron accelerator, and to use this protocol to characterize and quantify their efficiency to improve radiation effects when submitted to extreme dose rate electron bunches such as FLASH. It includes measurements and in-depth analysis of the of NP-PtRhB fluorescence intensity to probe in real time the fast chemical changes in cells and determine the local dose deliver. We plan to measure the fluorescence yields in different cell lines (HeLa, PC3, U87 glioblastoma, BxPC3 pancreas, fibroblast) cultivated in classical monolayer culture mode (2D).

---