

CERN-MEDICIS:

*Production d'isotopes selon l'approche « ISOLDE » pour la recherche
médicale: A NEW INSTALLATION*

Thierry Stora

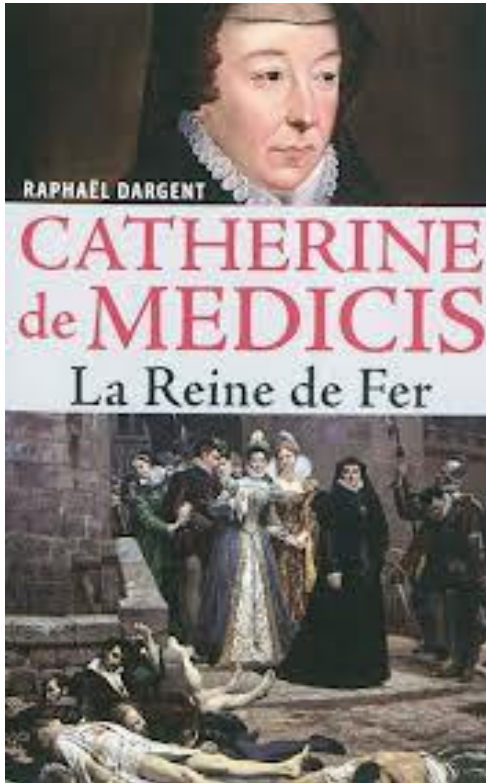
ISCC

June 2014



The idea behind

This is not:



But will rather serve that purpose
(shown at last ICTR-PHE conference in Feb 2014)



It made its way to the local newspapers



Gustave Doré, le grand illustrateur

Il voulait surtout être peintre, être admiré pour sa peinture. Mais c'est pour ses dessins qu'il est salué et reconnu aujourd'hui comme le plus grand illustrateur du XIXe siècle. A Paris, sous le titre *Gustave Doré (1832-1883). L'imaginaire au pouvoir*, le Musée d'Orsay consacre une rétrospective à l'un des dessinateurs les plus célèbres de son temps, à un sculpteur autodidacte et à l'auteur des fabuleuses illustra-

tions de la Bible ou de *La Divine Comédie*, qui étaient lus de son vivant dans toute l'Europe et jusqu'aux Etats-Unis d'Amérique. Egalement au sommaire du Samedi Culturel, un gros plan sur le service InterRO, qui tente de répondre en 72 heures chrono à toutes les interrogations, et une rencontre avec les auteurs du «biopic consacré au couple pionnier Iris et Peter von Roten. »

► Pages 21 à 32

Didier Burkhalter se révèle un président de crise

► **Après-9 février** Le chef des Affaires étrangères avait anticipé l'échec

Ce dimanche 9 février, en début d'après-midi, dans la limousine noire de fonction qui l'amenaient de Neuchâtel au Palais fédéral, Didier Burkhalter, président de la Confédération, avait déjà anticipé. Il n'avait guère de doute: l'initiative «Contre l'immigration de

masses» allait être adoptée. Il s'y était préparé avec résolution, depuis plusieurs jours. Avant de retrouver ses plus proches collaborateurs autour de la table de verre de son bureau, il savait déjà ce qu'il allait dire devant les caméras: éviter le mot «crise» et s'incliner de-

vant le vote du peuple. Et surtout il avait envisagé l'avenir et décidé de ne pas laisser le vide prendre le pouvoir, ni les émotions dominer. Depuis ce dimanche, Didier Burkhalter affiche une maîtrise et une méthode que saluent les présidents de parti comme

Christophe Darbellay (FDC) ou Christian Levrat (PS), qui n'ont pas toujours ménagé leurs critiques envers le ministre libéral-radical. Retour sur les jours qui ont révélé un président de crise et sur les conséquences présentes et futures de la votation du 9 février. ► Pages 2, 3, 7, 13, 15

Accord politique en Ukraine pour sortir du chaos



Hors-série Beauté

Ce nouveau hors-série inaugure une réflexion sur un thème volatil et subjectif. Se sentir beau, belle, être ou non aux yeux des autres semble être davantage une disposition intérieure qu'une constatation. Ce numéro aimerait rapporter que des solutions, ouvrir des



parentèses, digresser pour mieux appréhender la quintessence d'une notion instable que tout le monde aimerait s'approprier. Et si la beauté n'était qu'une question de regard sur soi-même, le résultat d'une réconciliation entre le corps et l'esprit?

Sortir: Peter Doherty peint

Des éléments radioactifs pour assaillir le cancer

- **Médecine** Des isotopes sont utilisés dans le diagnostic et le traitement des tumeurs
- **La recherche vise à les rendre plus précis**

Pascaline Minet

Non, la recherche en physique des particules n'aboutit pas qu'à d'énigmatiques découvertes sur les composants de la matière. Elle a aussi amené d'importantes avancées dans le domaine médical, en particulier en oncologie. Substances radioactives et faisceaux de particules (voir complément) sont ainsi couramment employés contre le cancer. Et les chercheurs s'emploient à développer des techniques plus efficaces et plus ciblées. L'usage d'éléments radioactifs appelés radioisotopes, à la fois pour le diagnostic et pour le traitement des tumeurs, figure parmi les pistes prometteuses évoquées la semaine passée à Genève dans le cadre d'une conférence spécialisée.

Les isotopes artificiels sont deve-

de sucre, le fluor radioactif s'y accumule, les rendant ainsi visibles par TEP.

Plusieurs thérapies anticancéreuses font également appel à des radioisotopes. C'est le cas de la curiethérapie, utilisée notamment pour traiter le cancer de la prostate, et qui consiste à insérer une source radioactive dans une capsule placée directement au contact de la zone à traiter. Dans une autre approche, les isotopes sont associés à des molécules, le plus souvent des anticorps, capables de reconnaître les cellules cancéreuses et de s'y fixer. L'irradiation est par conséquent beaucoup plus précise qu'avec une chimiothérapie classique. «Cette technique de «radioimmunothérapie» permet d'épargner davantage de cellules saines et donc de limiter les effets secondaires», explique le physicien Ulli Köster, de l'Institut Laue-Langevin (ILL) à Grenoble, en France.

Certaines thérapies permettent d'effectuer des irradiations avec une précision de quelques cellules

Les premières radioimmuno-

tuellenent testé dans des essais cliniques contre certains types de cancer de l'intestin, de la prostate et du système lymphatique.

Plus récemment, des traitements à base d'isotopes émettant un rayonnement alpha ont également été conçus. Ces rayons parcourant des distances encore plus courtes que les bêta, ils permettent d'effectuer des irradiations avec une précision de quelques cellules. L'année dernière, un médicament à base de radium 223 a ainsi été mis sur le marché en Europe, pour traiter les métastases osseuses chez les patients atteints d'un stade avancé du cancer de la prostate. Dans ce traitement, l'isotope n'a pas besoin d'être accroché à un anticorps qui lui sert de vecteur; le radium ayant des caractéristiques similaires sur les os en croissance dans les métastases. D'autres isotopes produisant des rayons alpha sont en cours d'évaluation, comme le plomb 212, produit en France par la société ArevaMed et couplé à des anticorps élaborés par Roche.

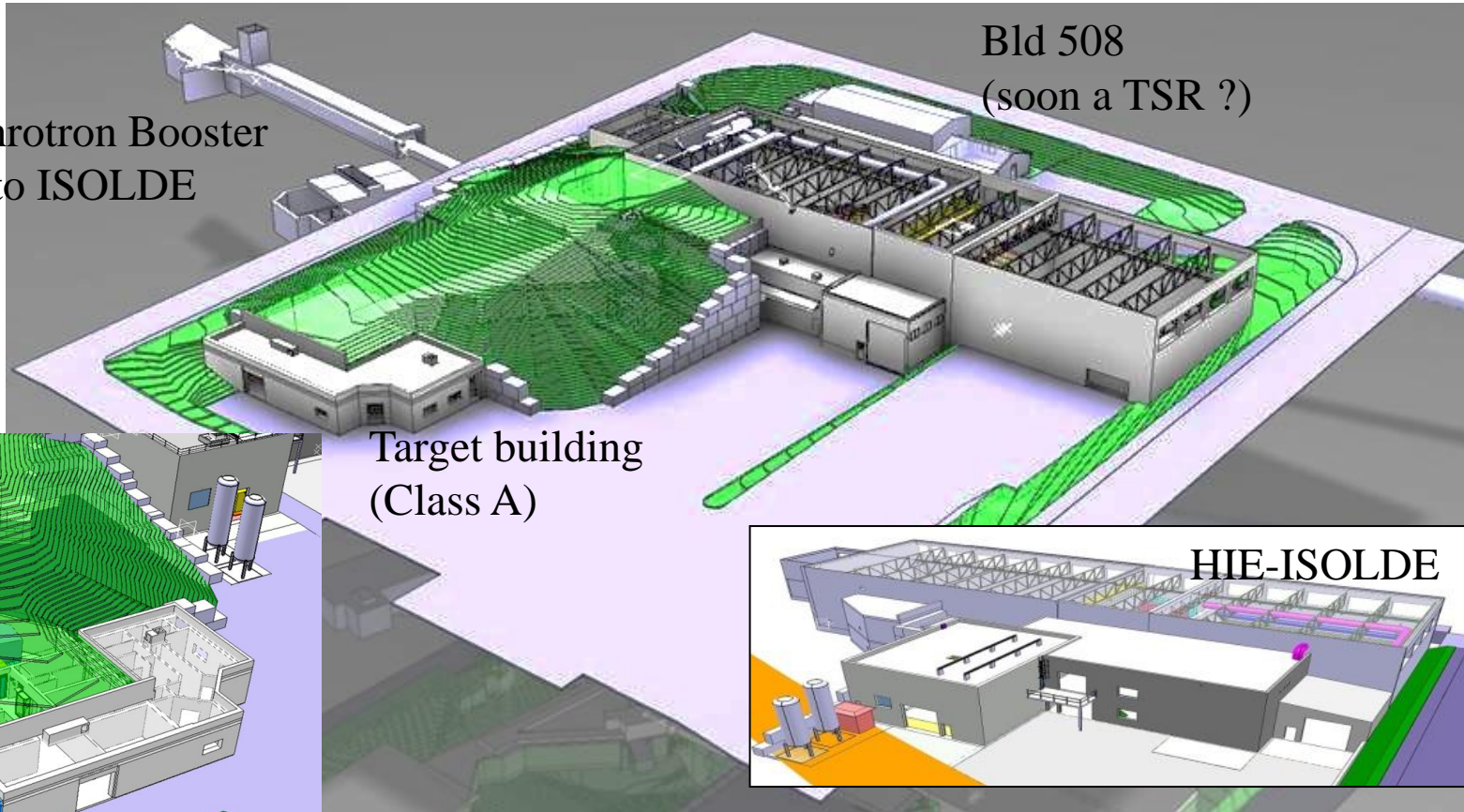
Le CERN possède lui aussi un projet de production d'isotopes, intitulé «Medicis». Grâce à l'expérience Isolde, et à son frère cette année les 50 ans, et à son équipement unique, nous sommes capables de fournir



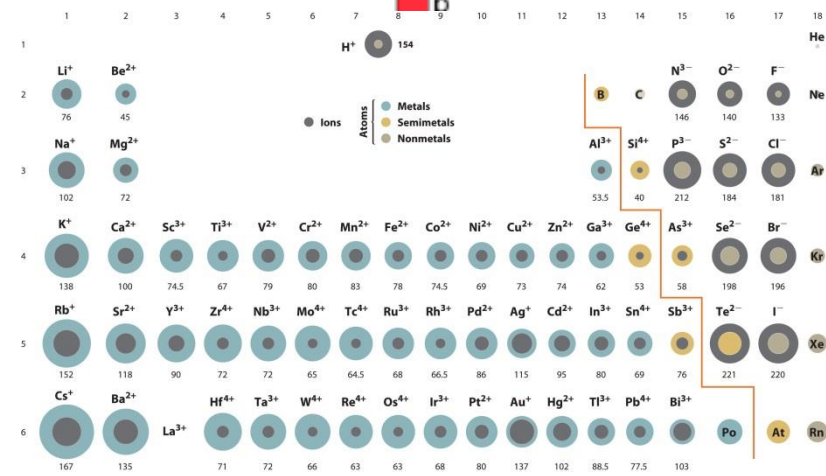
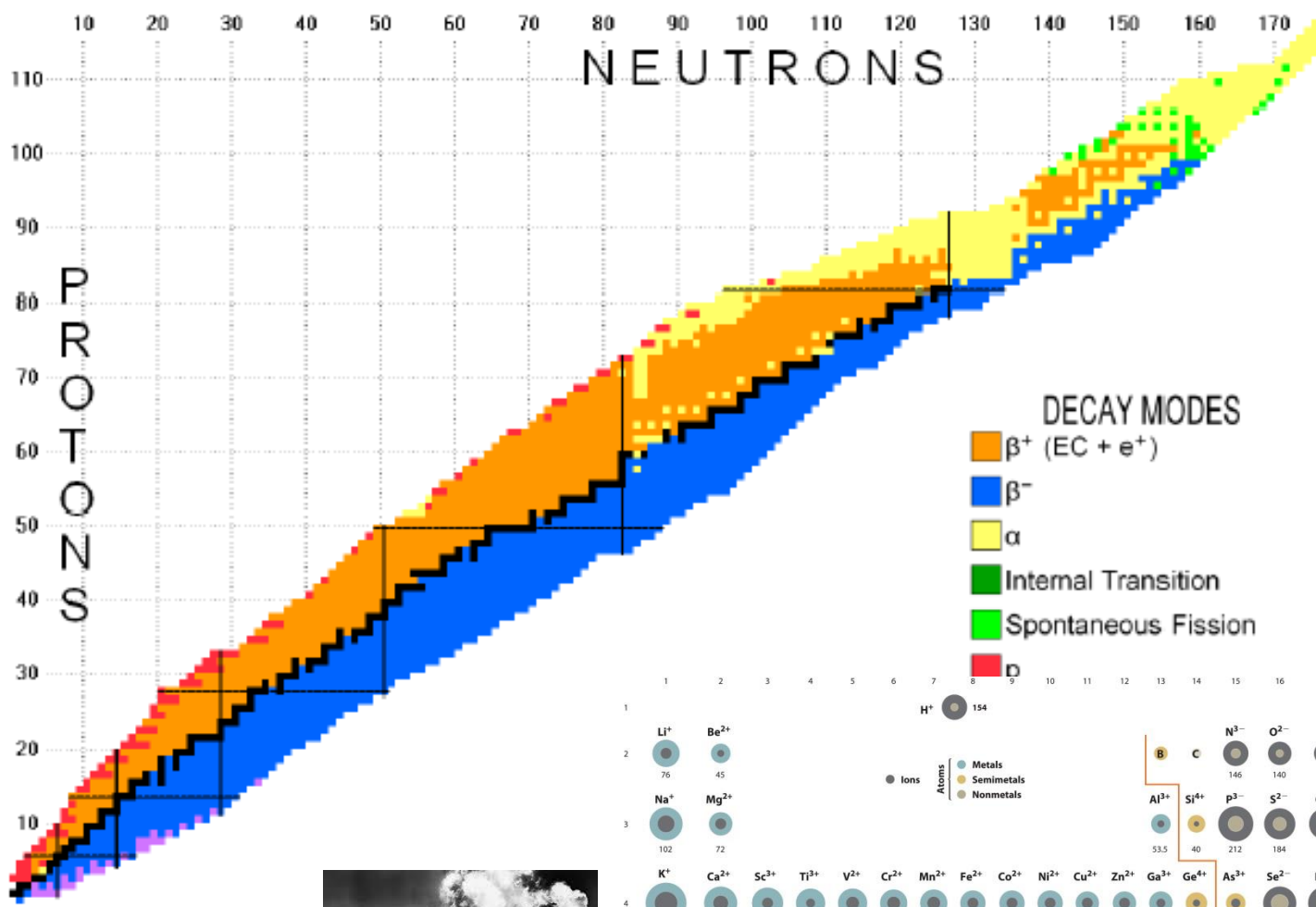
Ongoing upgrades Long-Shutdown 1 (~18 months)

Ca 50% of PSB Protons are sent for the ISOLDE physics program

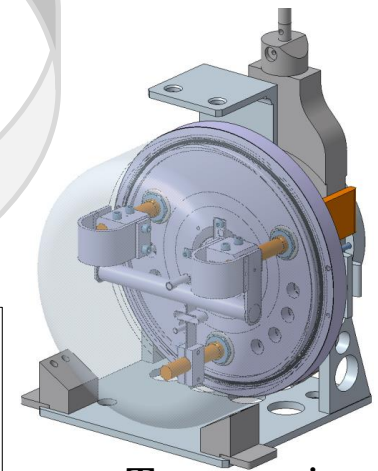
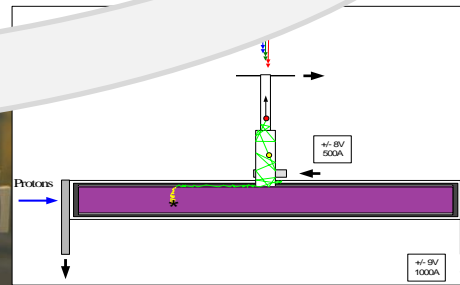
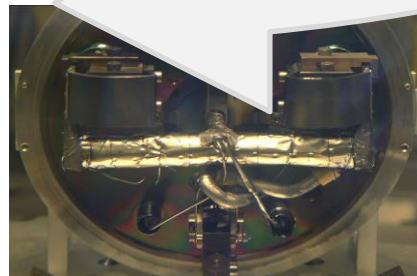
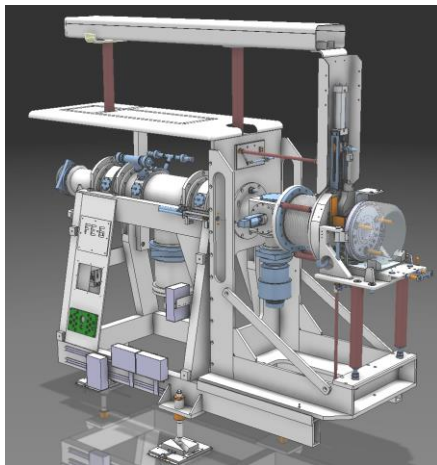
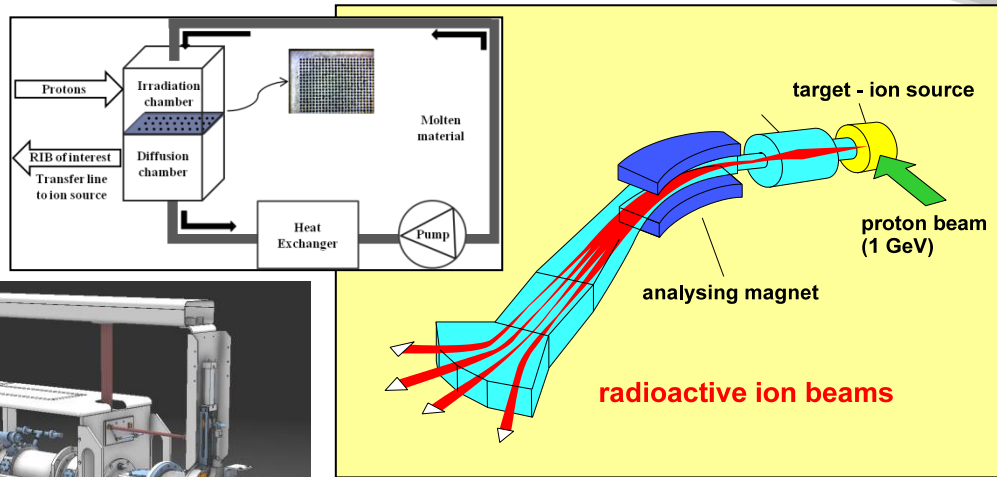
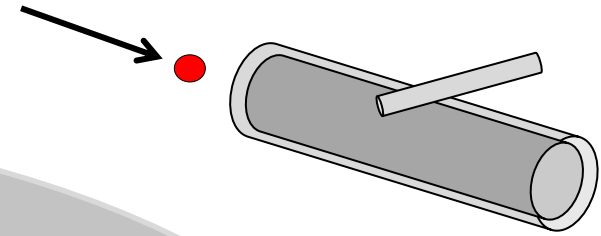
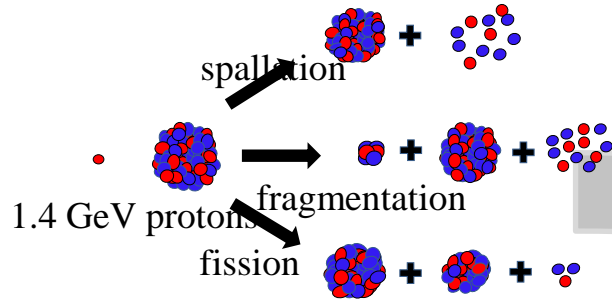
Tunnel :
Proton Synchrotron Booster
transfer line to ISOLDE



Production of Radioactive ion Beams



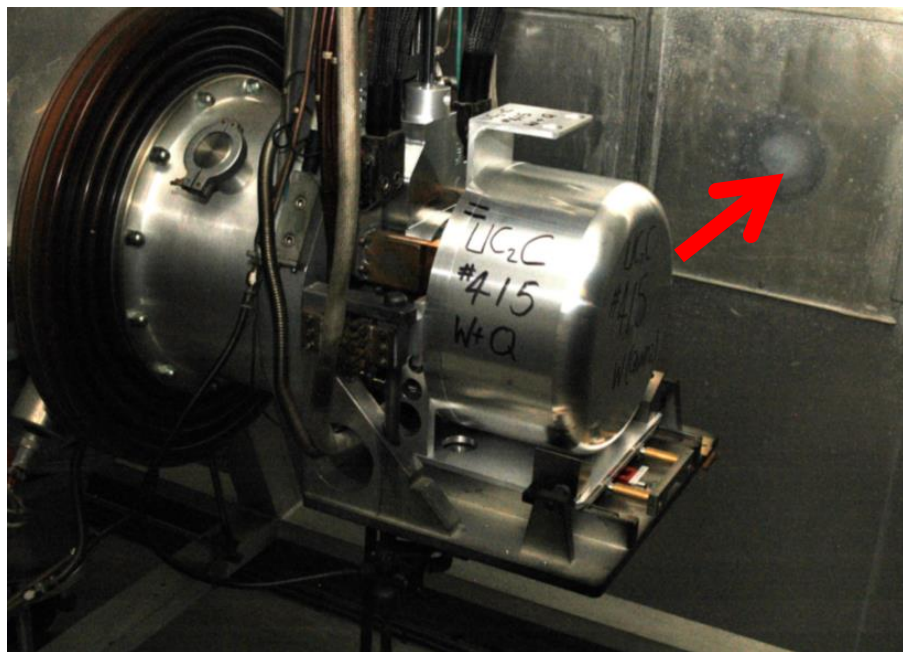
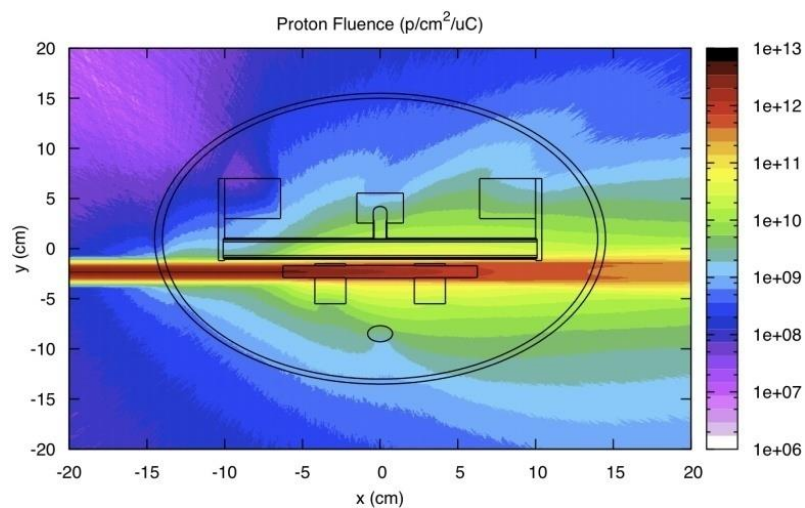
The ISOL method



Target unit

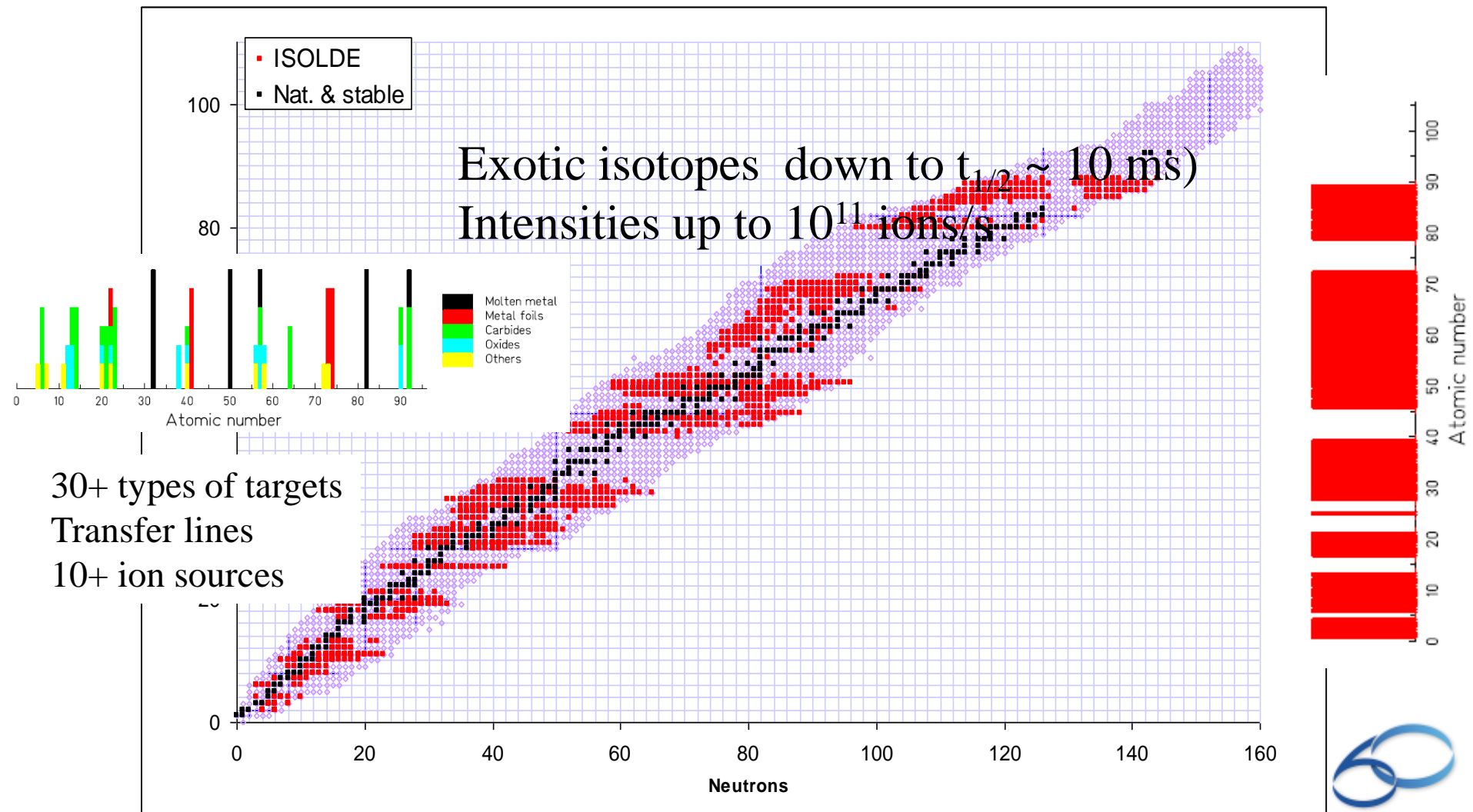
Front End (target station)

The MEDICIS fingerprint

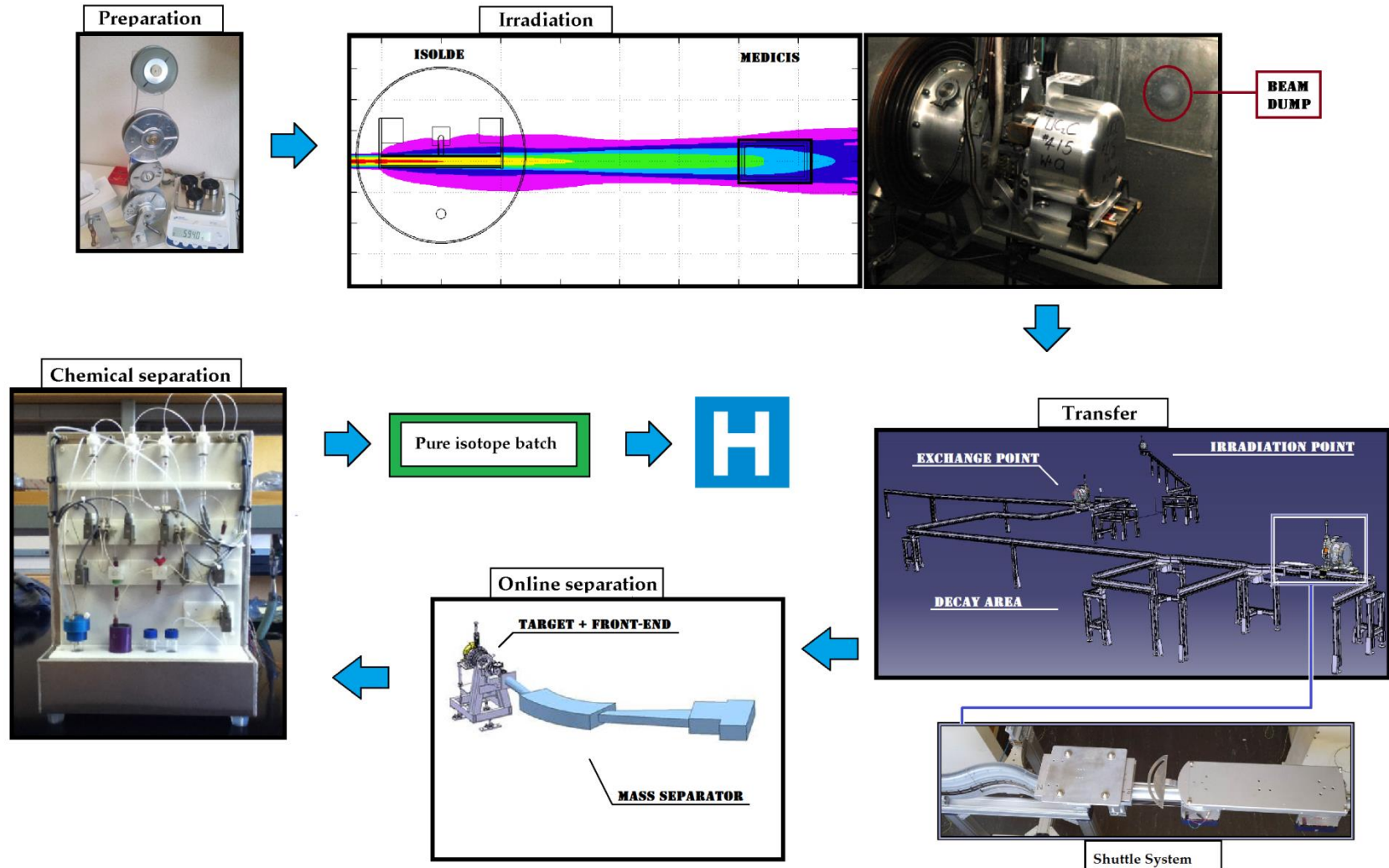


**90% are going to the dump:
We can recycle them**

1000+ isotopes of 70+ chemical elements



The complete cycle of MEDICIS



The Project



© Copyright 2011 Knight Associates

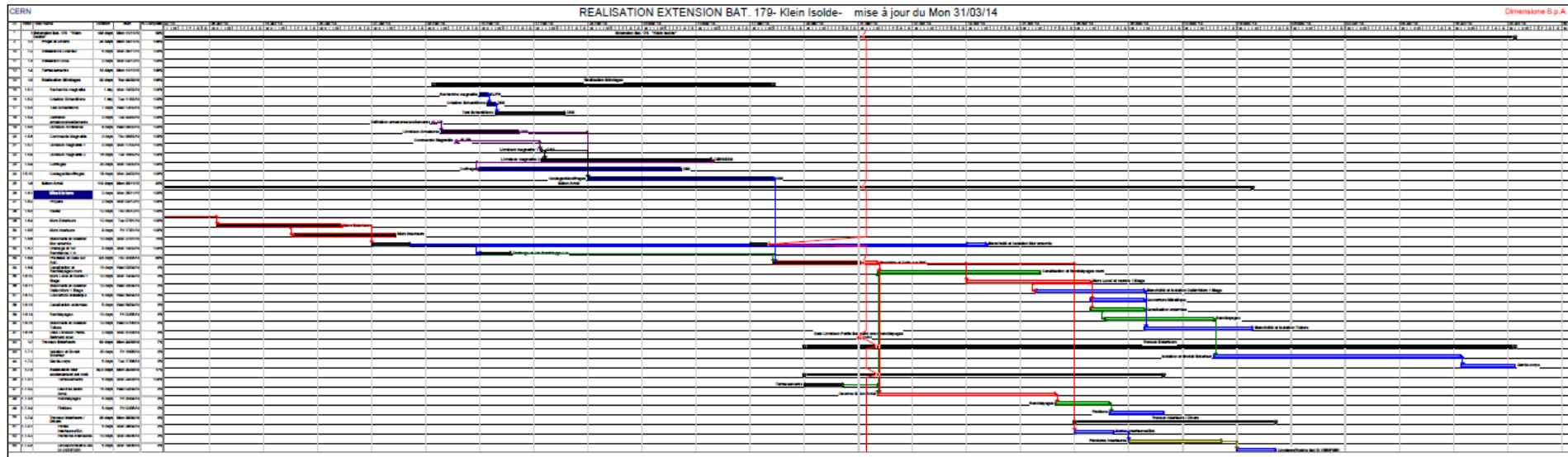
"Noah, tell me again who's your project sponsor?"

The planning proposal *

**subject to modification...*

	Construction	2013-2015
PHASE I	Commissioning : No beam	end 2015
PHASE II	Commissioning with beam and light targets to gain operational experience	2016
PHASE II B	Isotope production with light targets	mid 2016
PHASE III	Extending to heavy targets up to Tantalum	end 2016
PHASE IV	Collection of short lived alpha emitters (e.g. ^{149}Tb)	2017
PHASE IVB	Operation with Lasers	
PHASE V	Operation with Uranium targets/possible proton beam upgrade	2018

Planning for the building *



*It will be finished for the ISOLDE start-up this coming July



The Ground-breaking



September 4th 2013



혁신입자 예측으로 노벨 물리학상 수상자가 결정되는 순간 CERN은 축제 분위기에 빠졌다. 그러나 CERN은 제2의 연구소로 재탄생하고 있다. 9월 4일 CERN의 중요 관계자들은 선 메디시스(CERN MEDICIS) 설립을 위한 기공식에 참여해 첫 삽을 떴다.



▲ 지난 9월4일 CERN 주요 관계자들이 의료용 방사성동위원소를 생산할 CERN MEDICIS 설립을 위한 기공식에서 첫 삽을 뜨고 있다. 가운데가 롤프 호이어 CERN 사무총장
©CERN

A new office for biomedical applications at CERN



[About CERN](#) [Students & Educators](#) [Scientists](#) [CERN](#)
[Announcements](#) [Opinion](#) [Official communications](#) [Updates](#)

Streamlining the path from physics to medicine



Rolf Heuer

We all know them: the well-established cases of knowledge transfer from physics to medicine in which CERN has played an important role. From technology for PET scanners to dedicated accelerator designs for cancer therapy, we have contributed a lot over the years. But until

Interview with Steve Myers

Oct
20
2013

Medical applications play an important role at CERN and recently the DG has decided to structure them under a common umbrella. Steve Myers, CERN's Director of Accelerators and Technology has been appointed as the first Head of CERN's Office for Medical Applications. We have decided to dedicate October's issue of the PH Newsletter to this interesting field and asked Steve Myers for an interview. Following his long-standing career on accelerators and his experience from LEP and the LHC, Steve discusses about his future ambitions and the challenges of his new role.



What do you think about your new role and what is your greatest ambition?

This is the first time that CERN has put (into its medium-term) a budget line for medical applications. It is a small budget line but can be the seed for important projects. Over the last years, many medical activities have been going on at CERN; however these efforts were not focused. There are several activities related to CERN's technologies including the design of specialized accelerators for cancer therapy, the conversion of the Low Energy Ion Ring (LEIR) into a biomedical facility, radio-isotope production using ISOLDE, medical imaging and applications to improve dosimetry for patients and finally large scale computing applications. The DG thought that the time had come to put these projects under one umbrella and asked me to be the coordinator.

I want to set a common goal and try to coordinate these

Kick-off meeting : 22 Nov 2013

Brainstorming in Divonne Les Bains 15-16 Feb. 2014



Overview of the team

The MEDICIS team at CERN:

T. Stora (MEDICIS), S. Marzari (Building, WPs), R. Catherall (HIE-DS coord, WPs), A.P. Bernardes (g-al safety, WPs), K. Kershaw (remote systems, WPs), Z. Lawson (KT aspects)

M. Vagnoni (RCS), R. Augusto (Fluka), A. Polato (CV), E. Perez-Duenas (Bld), V. Barozier (Intégration), R. Necca (EL), J.L. Grenard (Robot), C. Mitifiot, M. Stachura (Bio R&D), J. Vollaire (RP), A. Dorsival (RP), EN-MEF (tbc, doors), Y. Martinez (isotope separator), T. Wijnands (quality), etc

tbcont'd

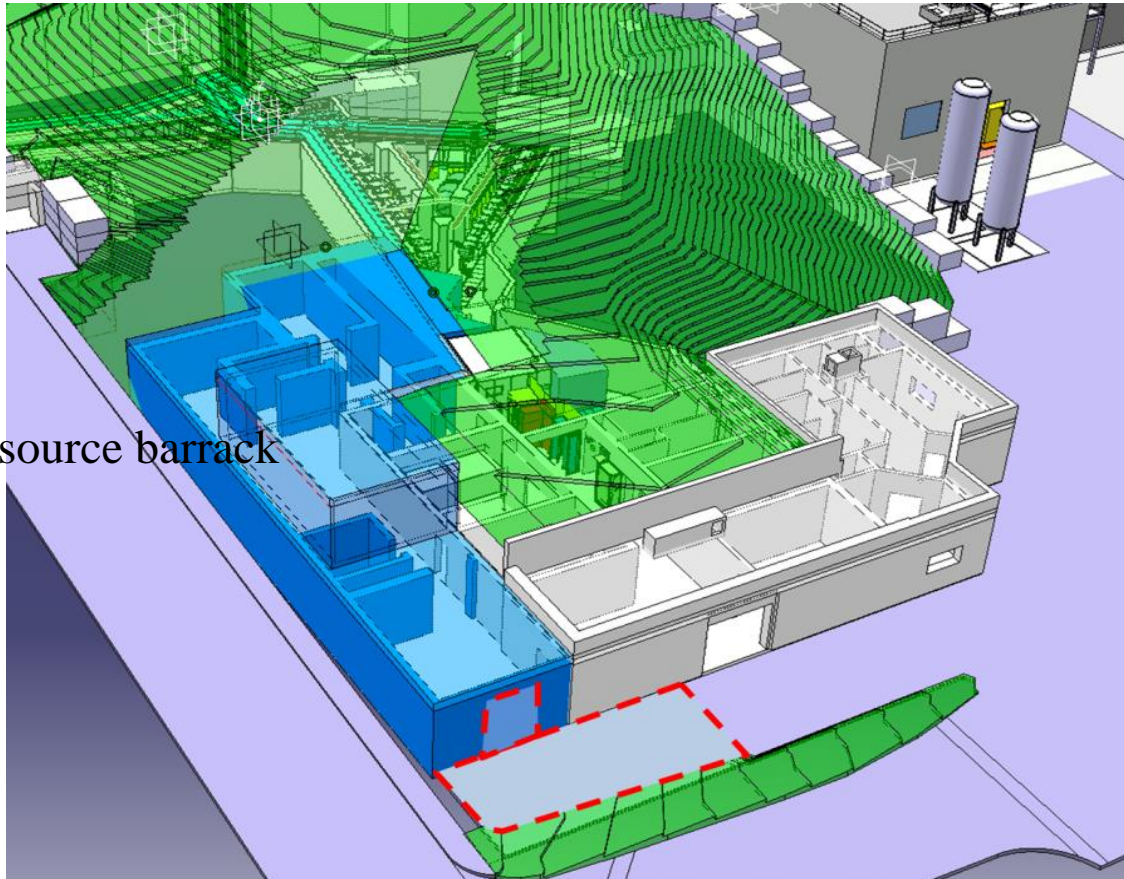
Some recent news



© Original Artist / Search ID : bven368

Rights Available from CartoonStock.com

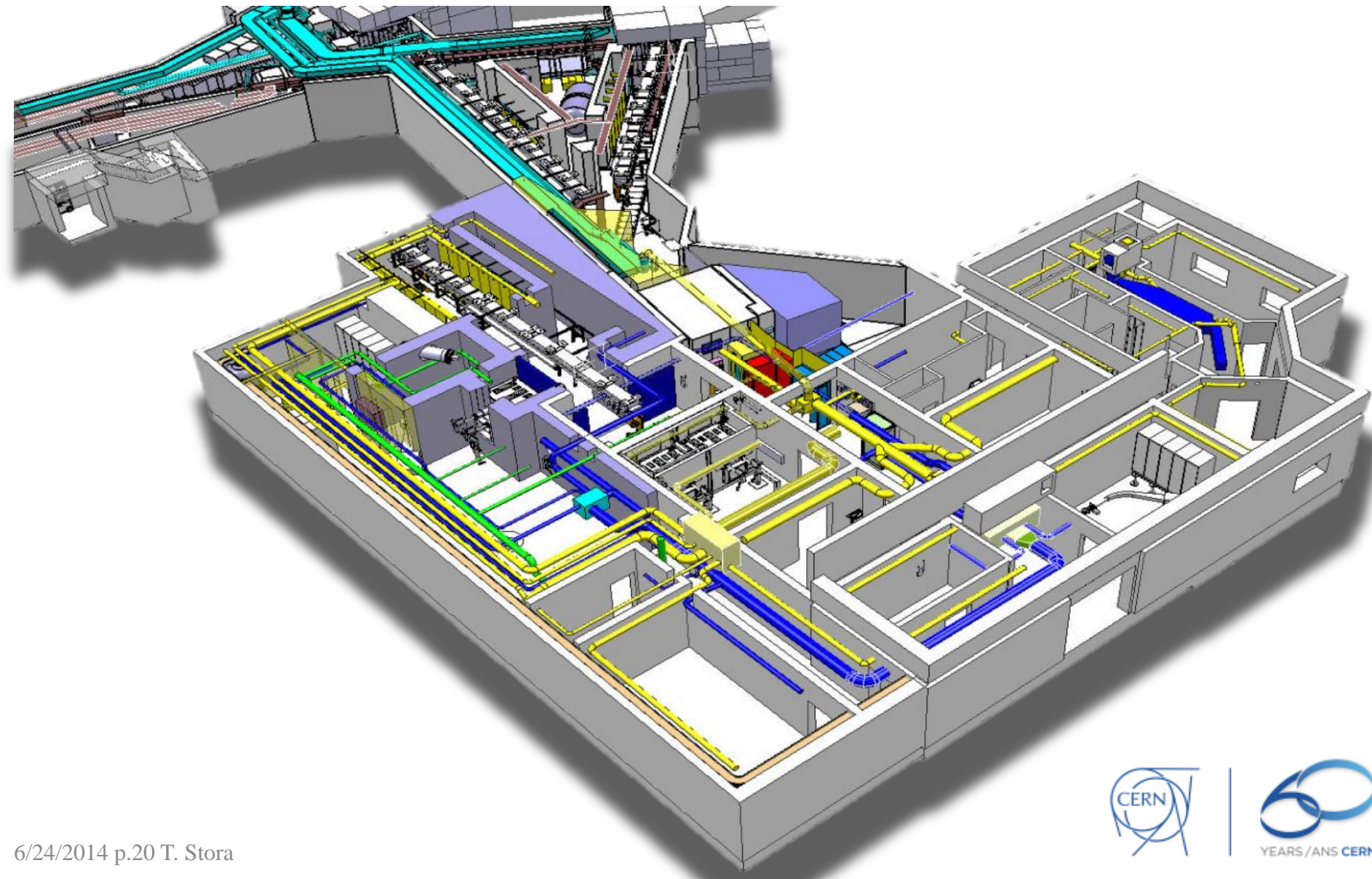
Building integration



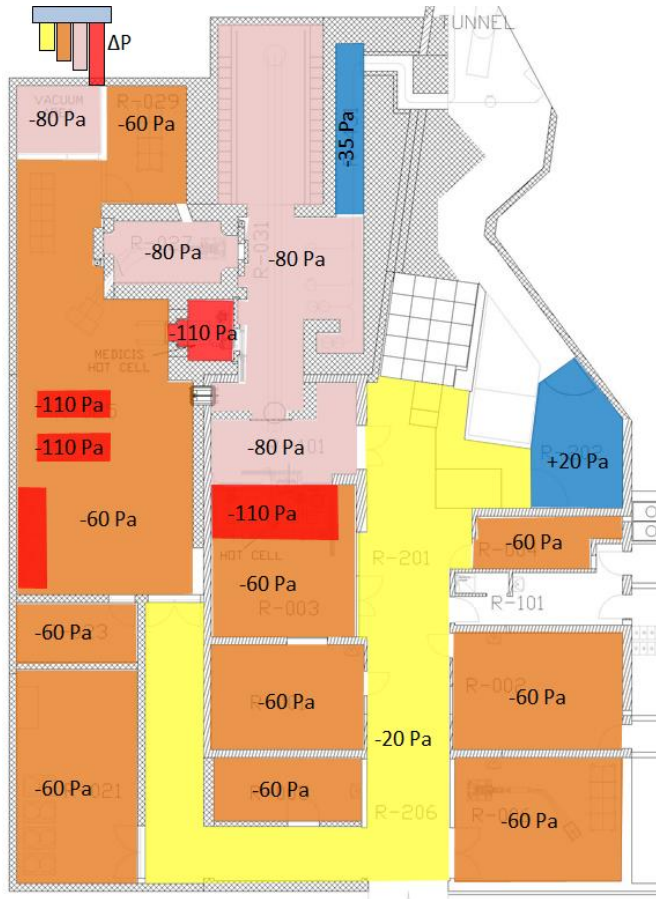
Laser source barrack

Revue de Safety en été 2013

Integration



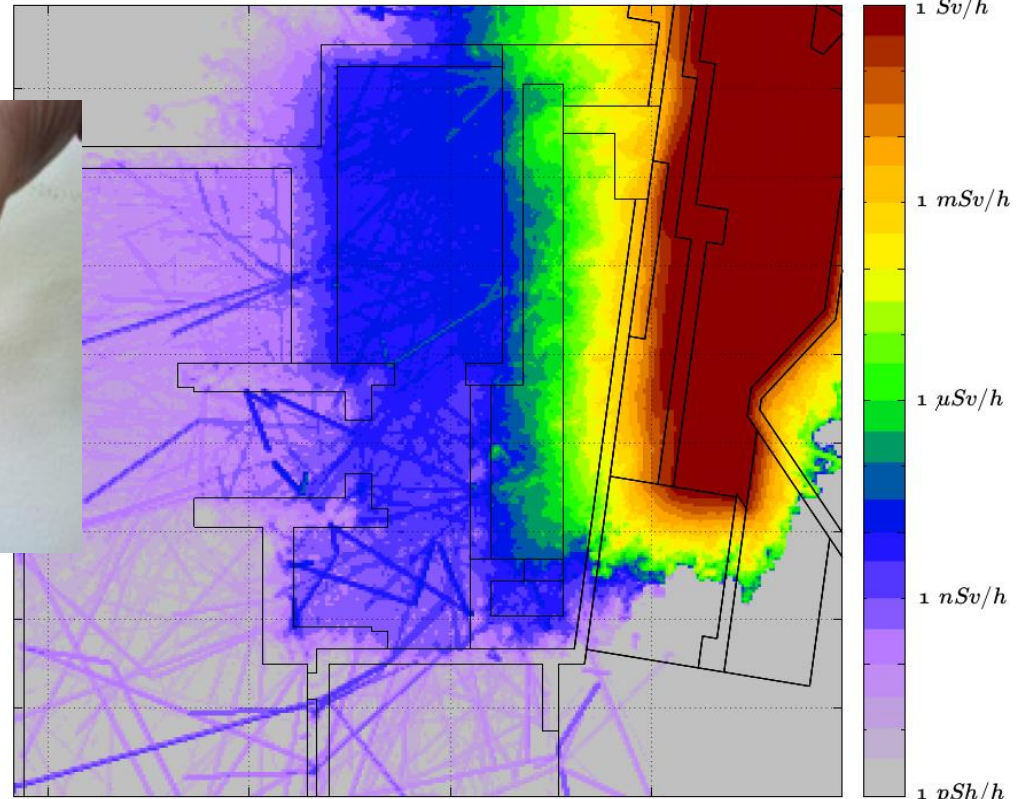
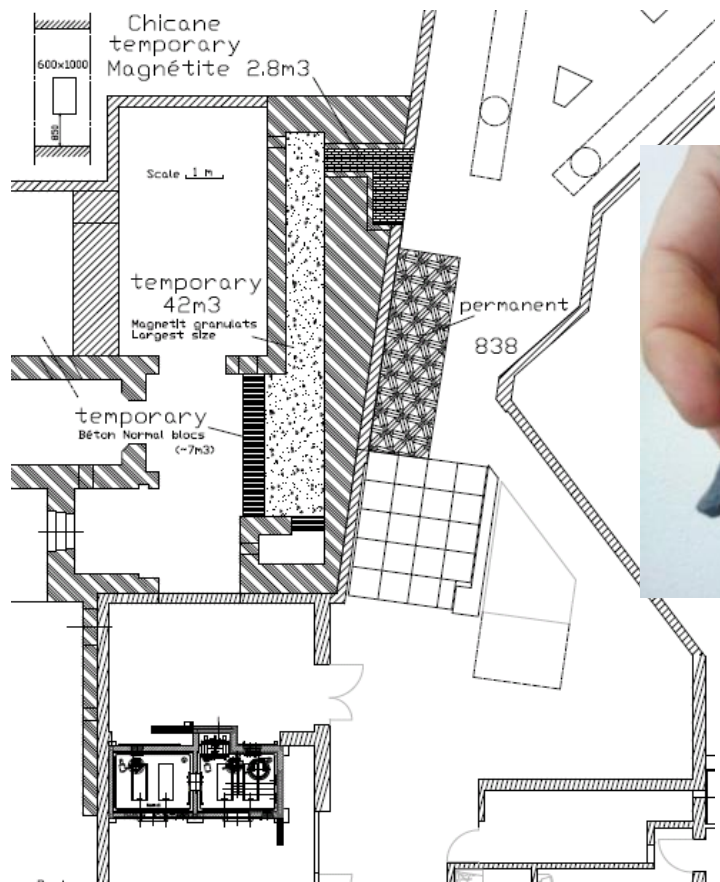
Ventilation : an important aspect



Next steps:

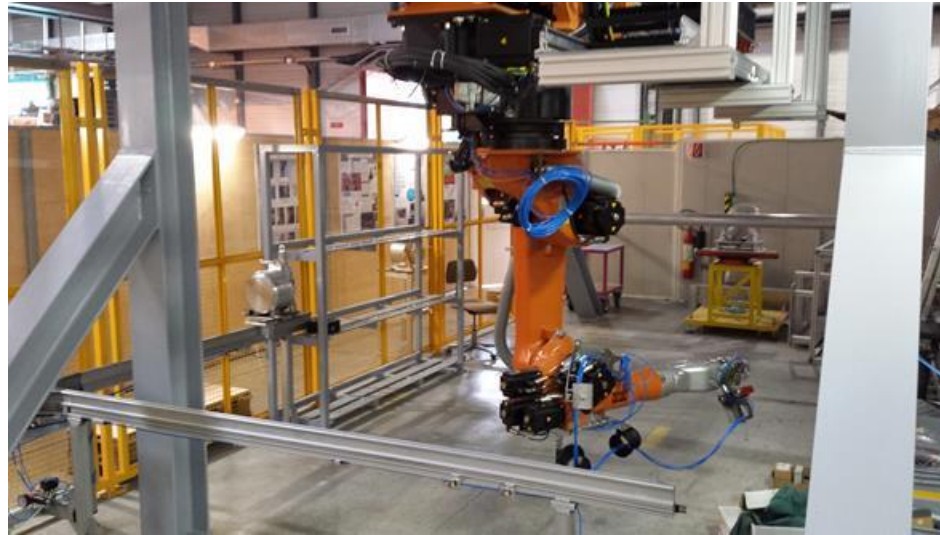
Final validation (meeting with OFSP Yesterday)
 Installation
 Connection in 2014-2015

Magnetite concrete for temporary and permanent shielding



Magnetite bricks
 Magnetite concrete
 Normal concrete
 Cast iron
 Barite concrete

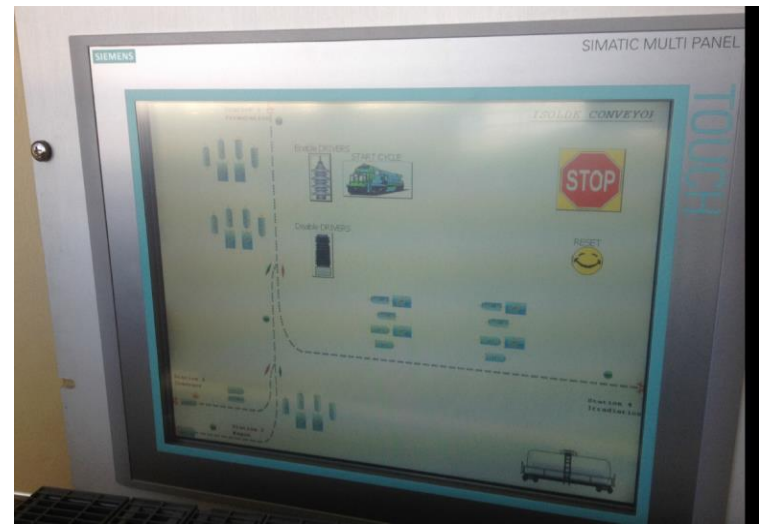
The robotic system



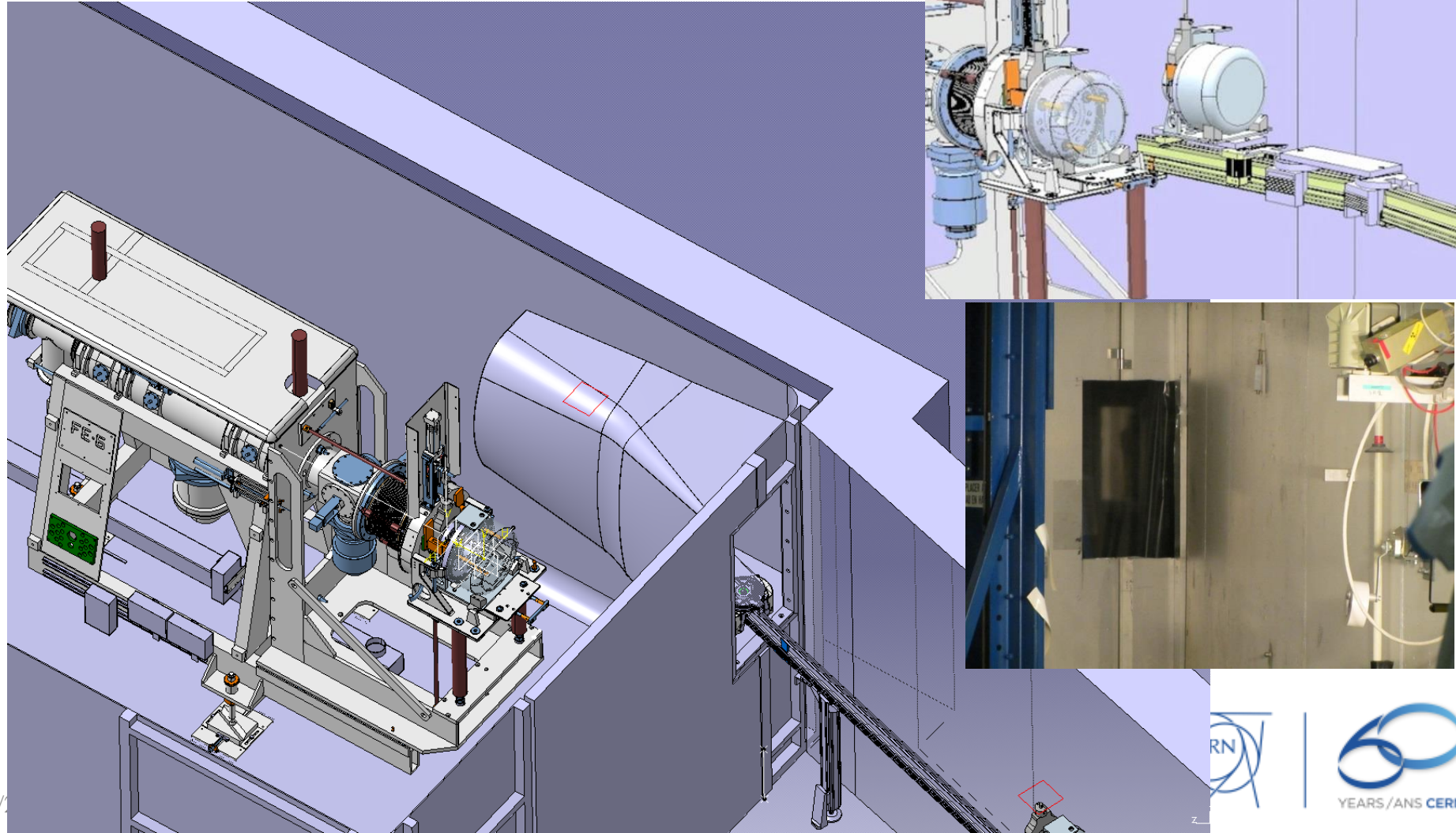
Tested during open days



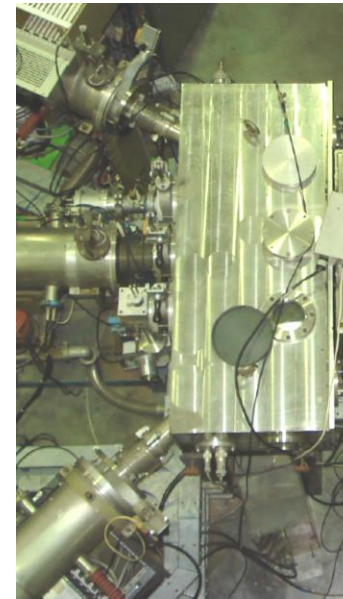
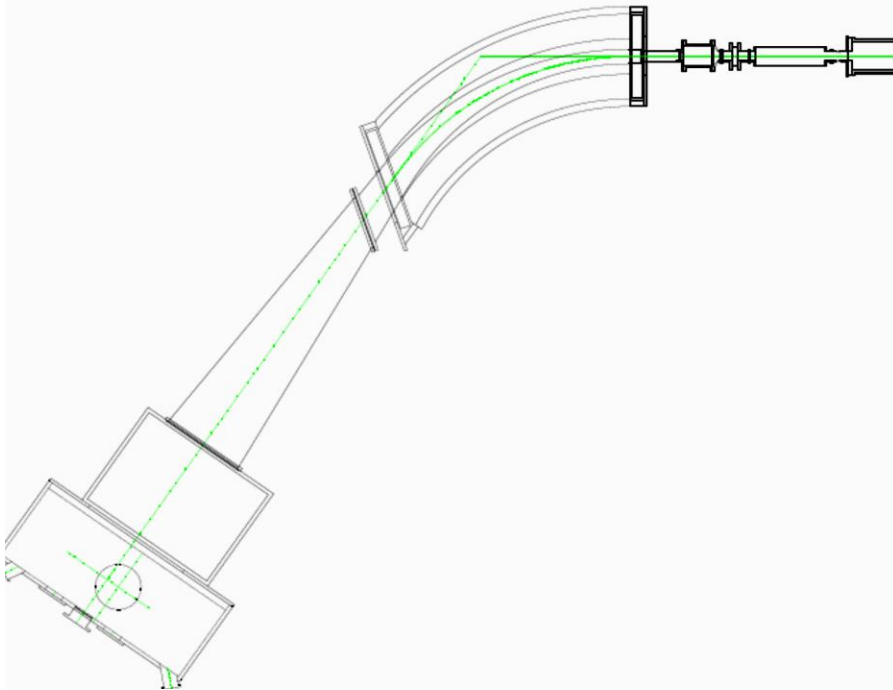
Other alternatives investigated...



Tests with beam in July



The LISOL separator at KU Leuven



CERN-MEDICIS

What for?

External partners

Dr. Forni (Clin. Carouge, Geneve)

Prof. Morel, Prof. Buehler, Prof. Y. Seimbille, Prof. Ratib (HCUGE, Geneve)

Prof. D. Hanahan (ISREC, EPFL, Lausanne)

Prof. F. Buchegger, Prof. J. Prior (CHUV, Lausanne)

Prof M. Huyse, prof. P. van Duppen (KUL, Univ. Leuven)

Prof. S. Lahiri (SINP, Kolkata)

Prof. I. dos Santos (CT2N, Lisbon)

Prof. E. Piperkova (Nucl. Medicine, Sofia)

Ongoing discussions

S. Buono (AAA)

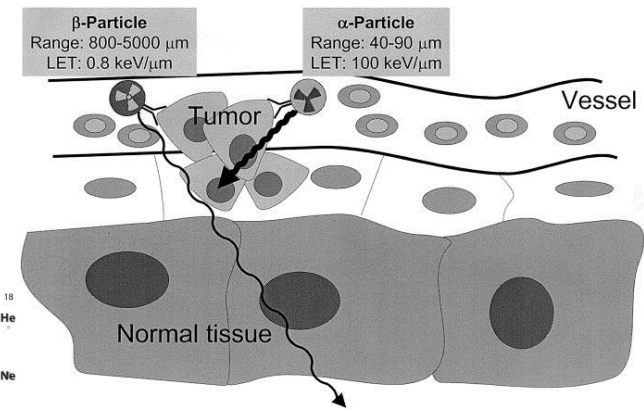
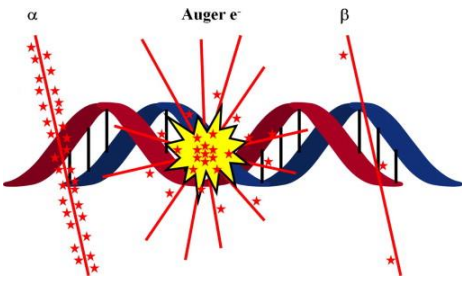
Prof. K. Wendt (JGU)

Myrrha

ESS

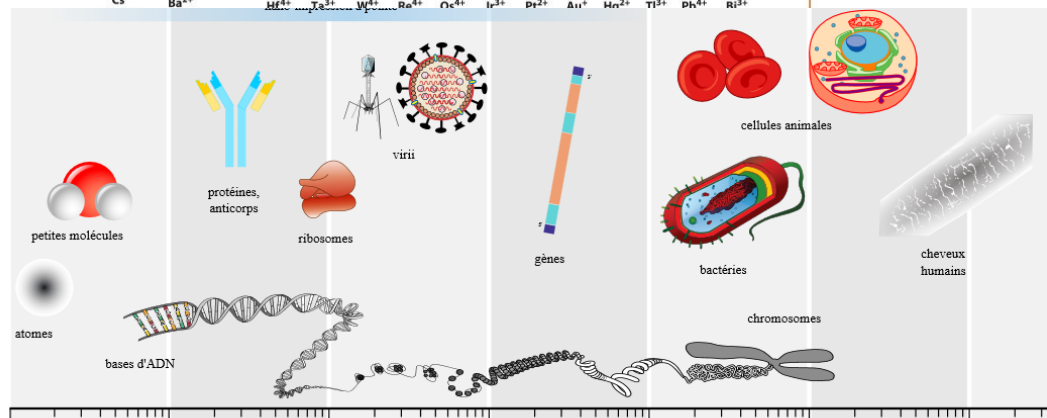
Prof. F. Haddad (ARRONAX)

Crossing radioactivity with chemical properties

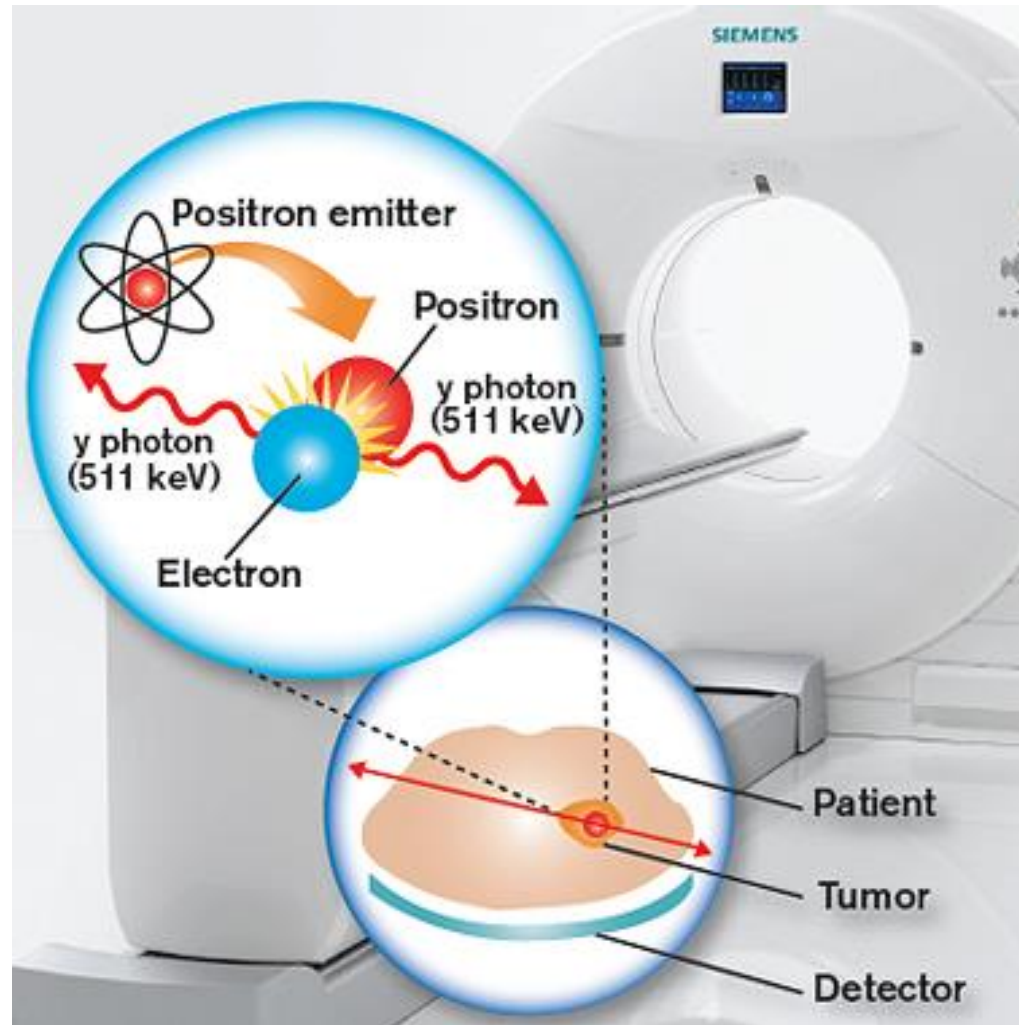


Period	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1							H ⁺											He
2	Li ⁺	Be ²⁺																
3	Na ⁺	Mg ²⁺																
4	K ⁺	Ca ²⁺	Sc ³⁺	Ti ³⁺	V ²⁺	Cr ²⁺	Mn ²⁺	Fe ²⁺	Co ²⁺	Ni ²⁺	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Ga ³⁺	Ge ⁴⁺	As ³⁺	Se ²⁻	Br ⁻	
5	Rb ⁺	Sr ²⁺	Y ³⁺	Zr ⁴⁺	Nb ³⁺	Mo ⁴⁺	Tc ⁴⁺	Ru ³⁺	Rh ³⁺	Pd ²⁺	Ag ⁺	Cd ²⁺	In ³⁺	Sn ⁴⁺	Sb ³⁺	Te ²⁻	I ⁻	
6	Cs ⁺	Ba ²⁺	Hf ⁴⁺	Ta ³⁺	W ⁴⁺	Re ⁴⁺	Os ⁴⁺	Ir ³⁺	Pt ²⁺	Au ⁺	Hg ²⁺	Tl ³⁺	Pb ⁴⁺	Rn ³⁺				

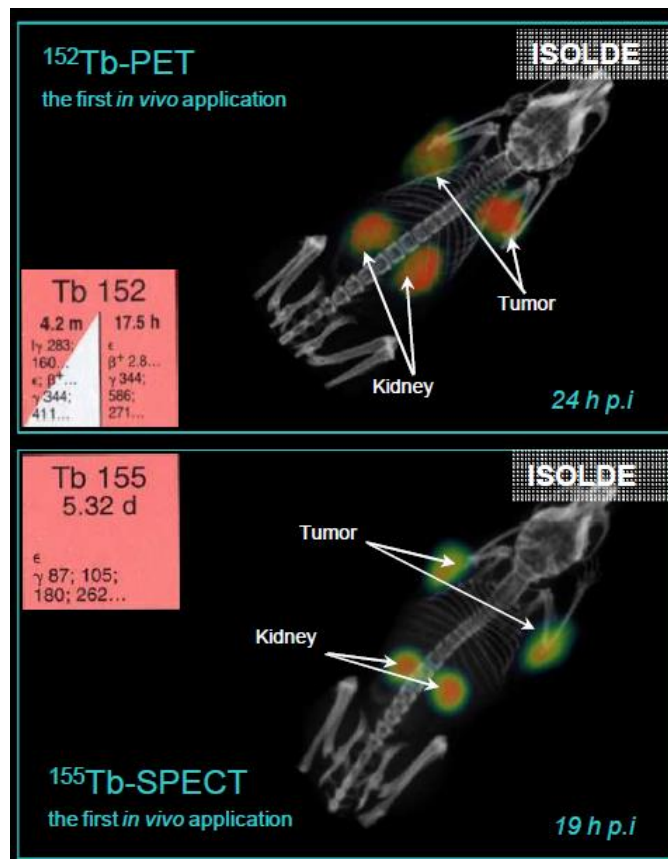
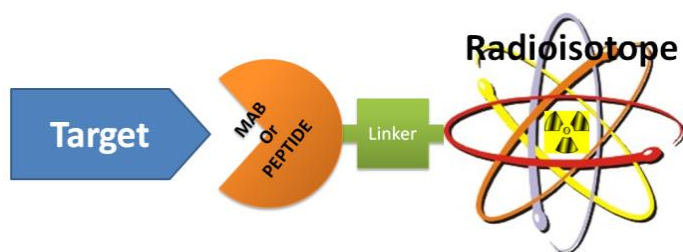
Legend:
 ● Ions
 ● Atoms
 ● Metals (blue)
 ● Semimetals (yellow)
 ● Nonmetals (grey)



PET scan imaging



Concept of theranostics pairs



C. Muller et al.
jnumed.112.107540v1

Drug development cycle

	Preclinical Testing	Phase I	Phase II	Phase III	FDA	Total Years	Phase IV
Years	3.5	1	2	3	2.5	12	Post-marketing
Test Population	Laboratory & animal studies	20 to 80 healthy volunteers	100 to 300 patient volunteers	1000 to 3000 patient volunteers	Review process/ Approval		
Purpose	Assess safety and biological activity	Determine safety and dosage	Evaluate effectiveness, look for side effects	Verify effectiveness, monitor adverse reactions from long-term use			
Success Rate	5,000 compounds evaluated		5 enter trials			1 Drug approved	

Source: www.allp.com

Translational approach

Prof D. Hanahan, Swiss Inst. For Exper. Cancer Research
 Lauréat du prix 2014 « Contribution pour l'impact global tout au
 Long d'une carrière » assoc. Americaine Rech. Cancer

Cell

Leading Edge
 Review

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

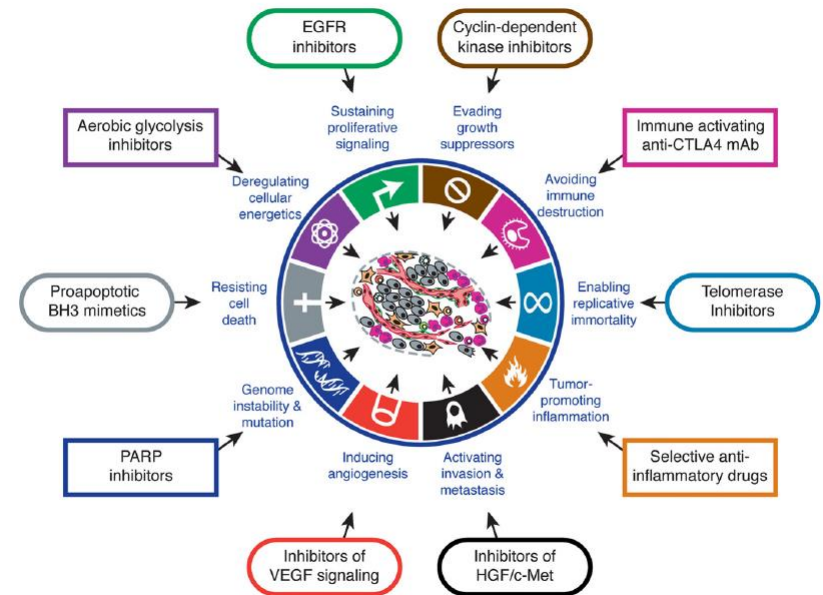
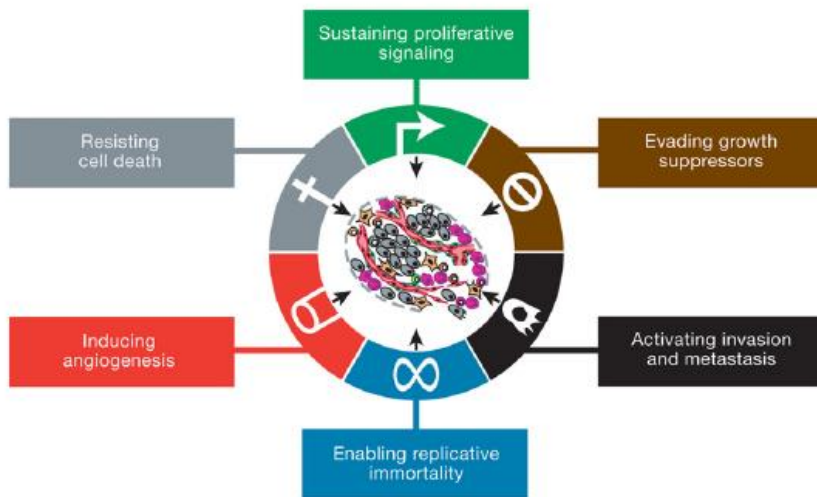
Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,*}

¹The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

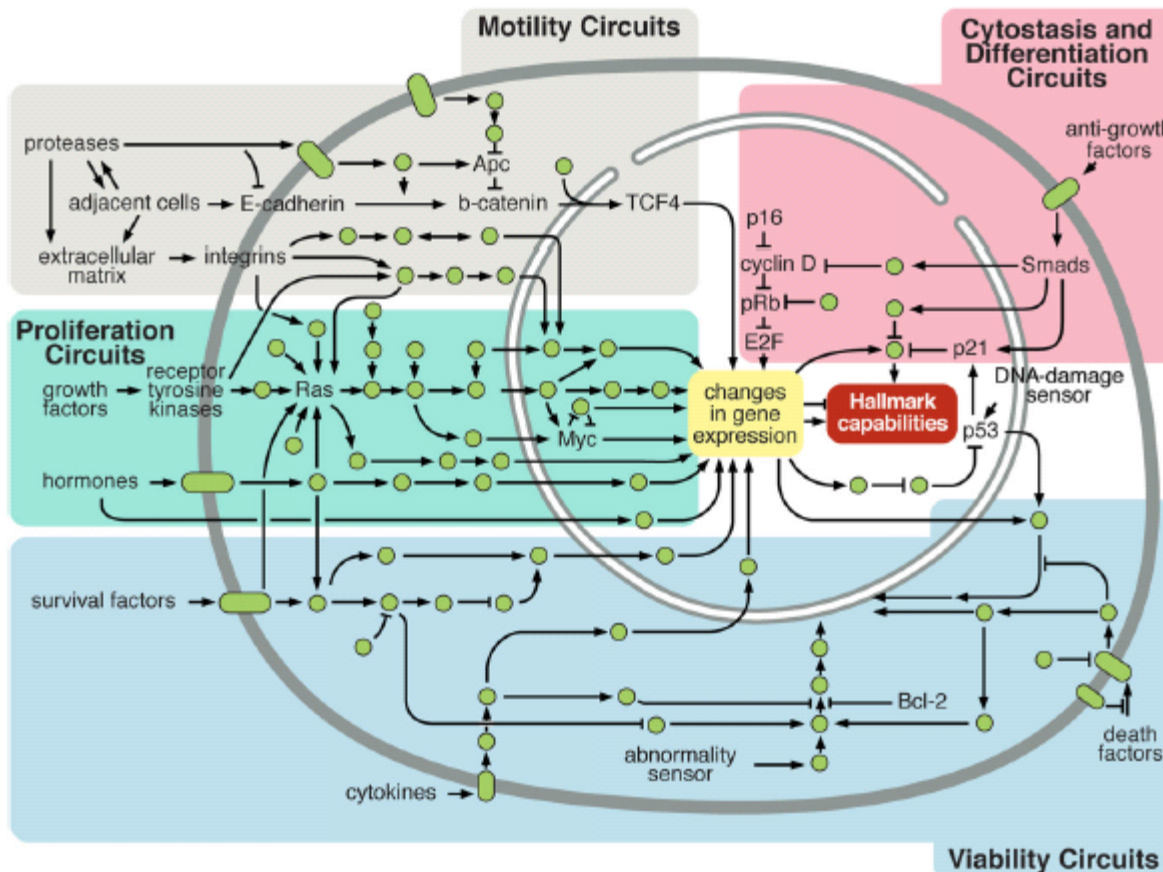
²The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

³Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)



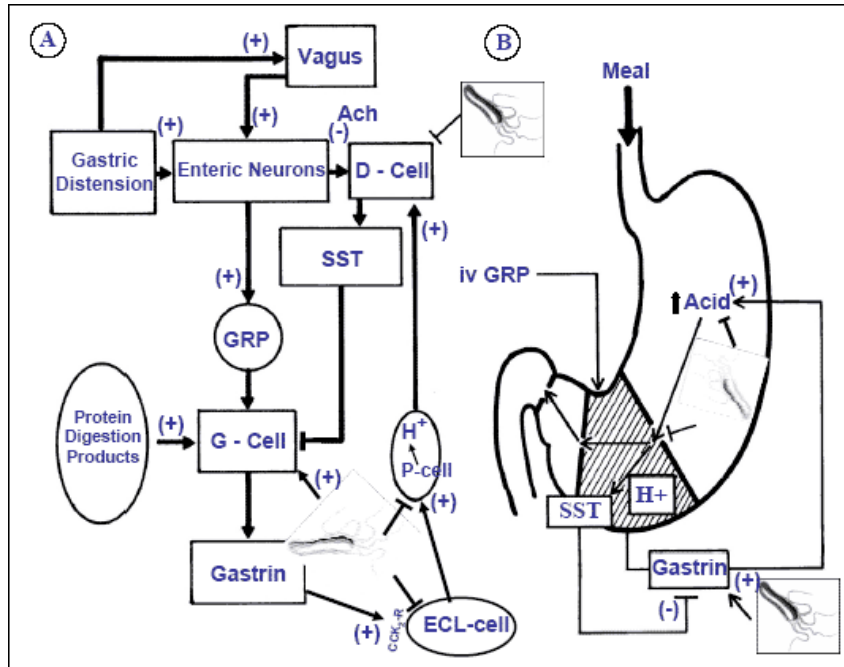
Cancer regulation pathways: it's simple



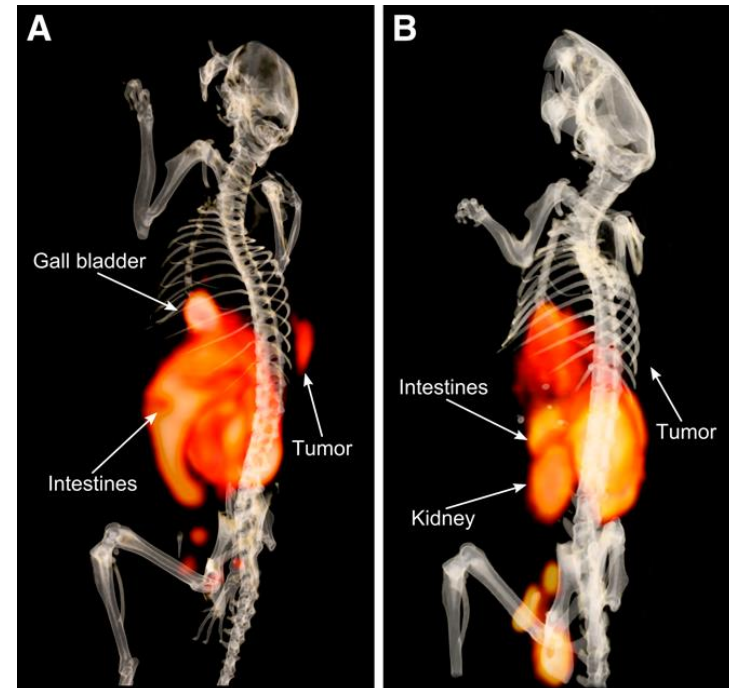
Disruptions of Negative-Feedback Mechanisms that Attenuate Proliferative Signaling

Yet another example involves the mTOR kinase, a coordinator of cell growth and metabolism that lies both upstream and downstream of the PI3K pathway. In the circuitry of some cancer cells, mTOR activation results, via negative feedback, in the inhibition of PI3K signaling. Thus, when mTOR is pharmacologically inhibited in such cancer cells (such as by the drug rapamycin), the associated loss of negative feedback results in increased activity of PI3K and its effector Akt/PKB, thereby blunting the antiproliferative effects of mTOR inhibition (Sudarsanam and Johnson, 2010; O'Reilly et al., 2006). It is likely that compromised negative-feedback loops in this and other signaling pathways will prove to be widespread among human cancer cells and serve as an important means by which these cells can achieve proliferative independence. Moreover, disruption of such self-attenuating signaling may contribute to the development of adaptive resistance toward drugs targeting mitogenic signaling.

GRPr : Gastrin Releasing Protein receptor



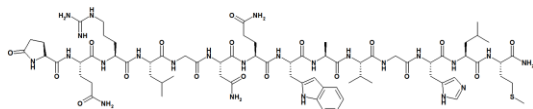
In the Stomach tissues (Gastric acid)



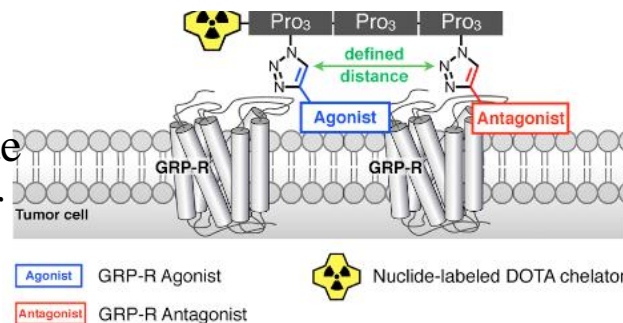
And also overexpressed in some cancer tissues

I. Dijkgraaf et al., JNM 53, 947 (2012)

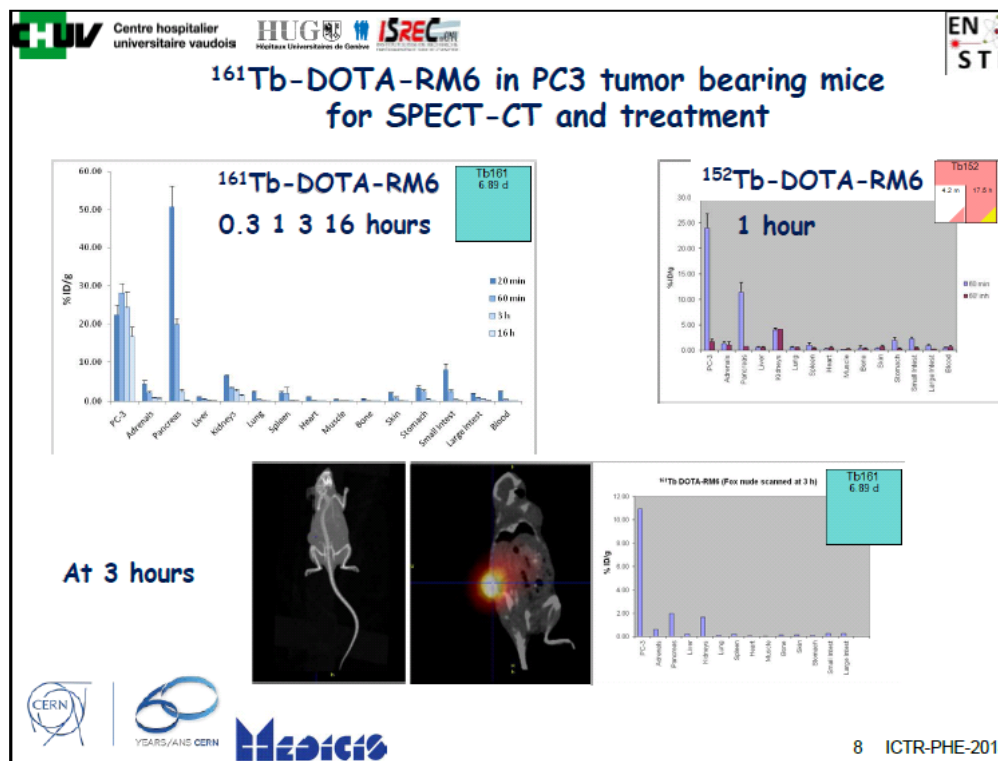
Bombesin analog from *Bombina orientalis*



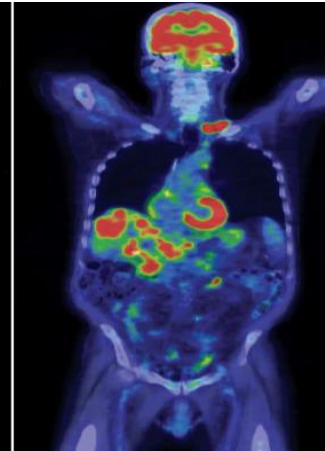
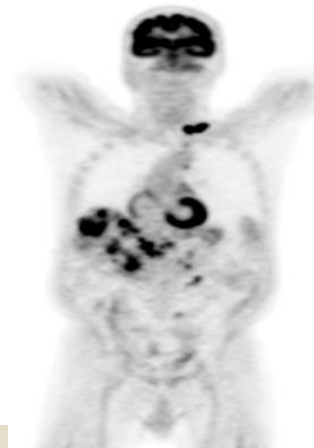
Prostate Cancer cells

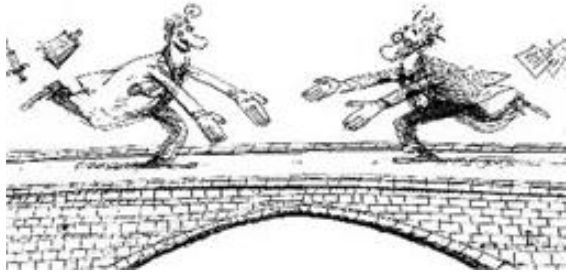


152Tb
Collected at ISOLDE



Development of surgical methods





New ideas



Critical mass



Unexpected result



1st yearly John Grace/MEDICIS collaboration meeting/public lecture on 15th October, Globe of Innovation

People at CERN



CE



KT



STI



EL



RP



HE



MEF



CV



Fluka



Rail conveyor

