



HAL
open science

Nanoparticules AGuIX1 et radiothérapie: du développement préclinique aux premiers essais chez l'homme

Mélanie Casile, Emilie E. Thivat, Xavier Durando, E. Chautard, Toufic Khalil, Julian Biau

► To cite this version:

Mélanie Casile, Emilie E. Thivat, Xavier Durando, E. Chautard, Toufic Khalil, et al.. Nanoparticules AGuIX1 et radiothérapie: du développement préclinique aux premiers essais chez l'homme. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*, 2021, *Transformer la vie des patients par la science*, 7 (5), pp.261-265. 10.1684/ito.2021.0278 . hal-03531269

HAL Id: hal-03531269

<https://uca.hal.science/hal-03531269>

Submitted on 18 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

**Nanoparticules AGuIX® et radiothérapie : du développement préclinique
aux premiers essais chez l'Homme**

AGuIX® nanoparticles and radiotherapy: from bench to bedside

Mélanie Casile^{1,2,4*}, Emilie Thivat^{1,2,4}, Xavier Durando^{1,2,4}, Emmanuel Chautard^{4,6}, Toufic Khalil⁵, Julian BIAU^{3,4}

¹ Division de Recherche Clinique, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Centre Jean PERRIN, 63011, Clermont-Ferrand, France

² Centre d'Investigation Clinique, UMR501, 63011, Clermont-Ferrand, France

³ Département de Radiothérapie, Centre Jean PERRIN, 63011 Clermont-Ferrand, France

⁴ Université Clermont Auvergne, INSERM, U1240, Imagerie Moléculaire et Stratégies Théranostique, Centre Jean PERRIN, 63011, Clermont-Ferrand, France

⁵ Département de Neurochirurgie, Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand, France

⁶ Centre Jean Perrin, Département de pathologie 58, rue Montalembert 63011 Clermont-Ferrand, France

*** Auteur correspondant :**

Melanie CASILE

Melanie.CASILE@clermont.unicancer.fr

Division de la Recherche Clinique, Centre de Lutte Contre le Cancer Jean PERRIN

58 Rue Montalembert

63011 Clermont-Ferrand Cedex 1

Téléphone : 04.73.27.80.05

Fax :04.73.27.80.29

Résumé

Depuis quelques années, l'utilisation des nanotechnologies est au cœur des recherches thérapeutiques. L'utilisation en cancérologie de nanoparticules ouvre un vaste champ d'applications cliniques. En effet, les nanoparticules ont la capacité d'agir comme des radiosensibilisants. Elles permettent d'améliorer l'efficacité de l'irradiation, au niveau des cellules tumorales. Leur utilisation pourrait donc être une approche prometteuse pour le traitement local des tumeurs par radiothérapie externe.

Dans ce contexte, la société de biotechnologies NH TherAguix (Grenoble, France) développe les nanoparticules AGuIX[®] (*Activation and Guidance of Irradiation by X-ray*). Ce sont des nanoparticules de très petite taille, de l'ordre de 5 nm, constituées d'une matrice de polysiloxane et de chélates de gadolinium. Elles possèdent des propriétés radiosensibilisantes très importantes ainsi que des propriétés d'agent de contraste, grâce à la présence de gadolinium. D'après les différentes études réalisées, aucun signe de toxicité n'a été observé sur deux espèces animales (rongeurs et singes) après une administration intraveineuse. La biodistribution sur différents modèles animaux a prouvé une accumulation passive et sélective dans les tumeurs grâce à l'effet EPR (*enhanced permeability and retention effect*) et une élimination rénale des nanoparticules après administration. Un effet radiosensibilisant a également été observé avec différents types d'irradiations *in vitro* et *in vivo*, sur différents types de cancers, y compris des modèles radorésistants. Ces nanoparticules prometteuses sont actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques en association avec la radiothérapie dans plusieurs centres en France et aux États-Unis.

Cette revue résume ainsi les principaux résultats précliniques qui ont conduit à la première administration chez l'Homme des nanoparticules AGuIX[®].

Abstract:

For several years, the use of nanotechnology has been at the heart of research. The use of nanoparticles in oncology opens a vast field of clinical applications. Indeed, nanoparticles have the ability to act as radiosensitizers. They improve the effectiveness of irradiation in tumor cells. Their use could be a promising approach for the local treatment of tumors by external radiotherapy.

In this context, the biotechnology company NH TherAguix (Grenoble, France) develop AGuIX® (Activation and Guidance of Irradiation by X-ray) nanoparticles. These ultra-small nanoparticles, around 5 nm, are composed of a polysiloxane matrix and gadolinium chelates. These nanoparticles have very high radiosensitizing properties as well as contrast agent properties, thanks to the presence of gadolinium. According to the various studies carried out, no signs of toxicity were observed in two animal species (rodents and monkeys) after intravenous administration. Biodistribution on different animal models has proven a passive and selective accumulation in tumors thanks to the EPR effect (enhanced permeability and retention effect) and a renal elimination of nanoparticles after administration. A radiosensitizing effect has also been observed with different types of irradiations *in vitro* and *in vivo*, on different types of cancers, including radioresistant models. These promising nanoparticles are therefore currently undergoing clinical trials in association with radiotherapy, in several centers in France and in the USA.

This review summarizes the main preclinical results that have led to the first administration of AGuIX® nanoparticles in humans.

Mots clés: Nanoparticules, Radiothérapie, Nanomédecine, Théranostique

Keys Words: Nanoparticles, Radiotherapy, Nanomedicine, Theranostic

Introduction

La radiothérapie est un traitement locorégional majeur en cancérologie. Plus de 50 % des patients atteints de cancer auront recours à des séances de radiothérapie durant leur prise en charge ¹. De nombreux progrès ont été réalisés au cours des dernières années. En effet, les techniques telles que la radiothérapie par modulation d'intensité, l'arcthérapie volumétrique par modulation d'intensité et la radiothérapie guidée par l'imagerie ont largement amélioré le ciblage des tumeurs et réduit les toxicités.

Les nanoparticules métalliques avec un numéro atomique (Z) élevé ont la capacité d'agir comme des radiosensibilisants. Elles permettent d'améliorer l'efficacité de l'irradiation en augmentant, au niveau des cellules tumorales, l'absorption des photons émis par le faisceau de rayonnement ². L'utilisation de nanoparticules pourrait ainsi être une approche prometteuse pour le traitement local des tumeurs par radiothérapie.

Malgré de nombreuses études précliniques, seuls deux types de nanoparticules ont été évalués en clinique pour leurs propriétés radiosensibilisantes. Les premières sont les nanoparticules d'oxyde d'hafnium (HfO₂) NBTXR3 qui ont montré leur efficacité pour le traitement de patients atteints d'un sarcome des tissus mous localement avancé, dans une étude internationale, randomisée, de phase 2/3. L'injection intra tumorale des nanoparticules NBTXR3 en amont de la radiothérapie préopératoire a augmenté significativement le taux de réponse complète (16 % contre 8 %, $p = 0,044$) par rapport à une radiothérapie seule ³. Les secondes sont les nanoparticules AGuIX[®] (*Activation and Guidance of Irradiation by X-ray*) à base de gadolinium développées par la société NH TherAguix (Grenoble, France) ⁴. Ces nanoparticules administrées par voie intraveineuse possèdent des propriétés radiosensibilisantes ainsi que des propriétés d'agent de contraste, grâce à la présence de gadolinium ⁵.

Biodistribution et pharmacocinétique

Les nanoparticules AGuIX[®] sont des nanoparticules de très petite taille, de l'ordre de 5 nm, composées d'une matrice de polysiloxane et de chélates de gadolinium. Plusieurs études de biodistribution ont été réalisées avec différentes modalités d'administration afin d'étudier le comportement des nanoparticules AGuIX[®] dans l'organisme.

Après administration, notamment intraveineuse chez le rongeur, les nanoparticules AGuIX[®] sont rapidement éliminées par voie rénale. Ainsi, les nanoparticules sont détectées dans les reins dans les premières minutes après l'injection, puis disparaissent complètement et ne sont plus détectées 2 semaines après l'administration². Ces données comparables ont été obtenues chez le singe *cynomolgus*⁶. Ces deux études ont confirmé que l'élimination rénale est le mécanisme de la clairance des nanoparticules AGuIX[®] et qu'il n'y a quasiment pas de captation dans les autres organes sains.

En parallèle, des études réglementaires de toxicités et de pharmacocinétique ont été réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire sur deux espèces animales : les rats (société Wil Research) et les singes *cynomolgus* (société Wil Research) avec des administrations intraveineuses répétées⁶. Aucune toxicité n'a été observée aux doses testées. Seules des vacuolisations transitoires des tubules rénaux ont été rapportées, notamment liées à l'élimination physiologique des particules (et comparables à celles observées pour les agents de contraste à base de chélates de gadolinium utilisés en clinique), et n'altérant pas les fonctions rénales. Ces études ont permis de déterminer la dose d'AGuIX[®] à administrer lors des premiers essais cliniques réalisés chez l'Homme.

Grâce à la présence de gadolinium, les nanoparticules offrent des propriétés d'agent de contraste pour l'IRM. Ces propriétés ont permis d'évaluer la pharmacocinétique et l'absorption des nanoparticules AGuIX[®] au niveau tumoral. Les nanoparticules ont été testées sur différents modèles animaux orthotopiques de tumeurs cérébrales (gliosarcome⁷, glioblastome⁸ et

métastases cérébrales de mélanome ⁴), mais également sur des modèles de tumeurs hétérotopiques de différents types de cancers. Ces études ont montré une accumulation sélective et persistante dans le temps des nanoparticules dans les tumeurs, grâce à l'effet EPR (*Enhanced Permeability and Retention*) ⁵. En effet, les nanoparticules sont encore détectables par IRM 24 h après leur administration par voie intraveineuse. Ce temps d'accumulation est parfaitement adapté à la clinique. En effet, les protocoles de radiothérapie incluent un fractionnement sur plusieurs jours. De plus, aucune preuve d'extravasation dans le tissu cérébral sain n'a été apportée. Les nanoparticules ont rapidement été éliminées de la circulation. Ces résultats ont également été confirmés sur des modèles animaux de tumeurs du pancréas ^{2,9}, du côlon-rectum ¹⁰, des poumons ⁵ et du sein ² et des chondrosarcomes ¹¹.

Voies alternatives d'administration des nanoparticules AGuIX®

Des voies alternatives d'administration (intratumorale, intrapéritonéale et intratrachéale) ont été explorées. Comme pour les nanoparticules NBTXR3, l'administration intratumorale a été testée *in vivo* sur des modèles murins de tumeurs des voies aérodigestives supérieures SQ20B. Cette voie d'administration a l'avantage de délivrer la quantité exacte de nanoparticules au niveau de la tumeur et permet donc une optimisation des doses délivrées ¹². En revanche, des études supplémentaires sont nécessaires afin de montrer que ce type d'administration conduit à une distribution bien homogène des nanoparticules dans la tumeur.

L'administration intrapéritonéale a été étudiée dans un modèle de carcinome hépatocellulaire. Une accumulation avec une rétention importante a été observée dans la tumeur, sans accumulation significative dans les autres tissus normaux (à l'exception des reins et de la vessie, qui constituent la voie d'élimination) ¹³.

L'administration par aérosol a également été évaluée sur un modèle murin de tumeur du poumon, et montre un passage rapide du tissu pulmonaire vers la circulation sanguine après

administration intratrachéale des nanoparticules ¹⁴. Après le passage dans la circulation sanguine, les nanoparticules se concentrent dans les tumeurs via l'effet EPR. Cette voie d'administration serait plus intéressante pour les tumeurs pulmonaires, car des quantités plus faibles de nanoparticules sont nécessaires pour atteindre des concentrations thérapeutiques.

Radiosensibilisation

Des études *in vitro* ont été réalisées en collaboration avec différentes équipes de recherche, prouvant ainsi l'intérêt des nanoparticules AGuIX® non pas seulement comme agent de contraste, mais également comme radiosensibilisant. Ces études ont été effectuées avec différents types de rayonnement et différentes lignées cellulaires, y compris des lignées radorésistantes. Dans toutes les conditions testées, une augmentation de l'efficacité de la dose d'irradiation a été observée en présence des nanoparticules AGuIX® par rapport à l'irradiation seule ¹⁵.

Des études ont été réalisées afin de comprendre le mécanisme de sensibilisation de la radiothérapie induit par les nanoparticules AGuIX® ^{15, 16}. Il a été montré que les nanoparticules se localisent principalement dans les lysosomes et qu'aucune nanoparticule n'est été détectée dans les noyaux des cellules. De plus, après irradiation, on constate une nette augmentation de la production de ROS (*reactive oxygen species*) ainsi qu'une augmentation significative de la mort cellulaire par autophagie.

De plus, les propriétés radiosensibilisantes des nanoparticules AGuIX® ont été étudiées *in vivo*, chez des animaux porteurs de tumeur cérébrale ^{7, 17}, pulmonaire ⁵, des voies aérodigestives supérieures ¹², du pancréas ⁹, de mélanome ¹⁵ et de métastases cérébrales ⁴. Dans toutes les conditions testées, un bénéfice en survie a été observé avec la combinaison de nanoparticules AGuIX® et de radiothérapie, par rapport à l'irradiation seule. Les nanoparticules semblent agir localement en augmentant l'efficacité de la dose délivrée.

Ainsi, les nanoparticules AGuIX[®] sont devenues une source d'espoir afin d'améliorer la réponse tumorale, mais également de réduire la dose délivrée et d'épargner les tissus sains dans le cas du traitement des tumeurs et des métastases radorésistantes.

Les nanoparticules AGuIX[®] peuvent être modifiées afin d'améliorer les propriétés ou d'explorer de nouvelles applications.

Le gadolinium agit comme un agent de contraste radiosensibilisant grâce à son numéro atomique élevé ($Z=64$), mais d'autres métaux ayant un Z plus élevé comme l'or ($Z=79$) ou le bismuth ($Z=83$) peuvent s'avérer plus efficaces. Après une administration intraveineuse, la pharmacocinétique des nanoparticules Bi@AGuIX[®] et AGuIX[®] a été évaluée par spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif chez des souris porteuses d'un adénocarcinome pulmonaire. Les résultats étaient similaires, montrant l'intégrité des nanoparticules, leur fixation rapide dans la tumeur, suivie de leur élimination rénale, sans rétention dans les autres organes ². À la suite de l'irradiation réalisée dans les 30 minutes après l'administration des nanoparticules Bi@AGuIX[®], une nette réduction de la croissance tumorale et une augmentation de la survie ont été observées ². L'ajout de différents métaux peut alors fournir d'autres propriétés aux nanoparticules AGuIX[®] sans changer leur taille et leur pharmacocinétique.

Les nanoparticules AGuIX[®] peuvent également être utilisées pour d'autres approches thérapeutiques comme la thérapie photodynamique. Cette technique implique l'utilisation d'un agent photosensibilisant qui génère, sous activation lumineuse, des espèces réactives de l'oxygène cytotoxiques ¹⁹. Les propriétés d'agent de contraste d'AGuIX[®] permettent de délimiter la tumeur et ainsi de guider le positionnement des fibres optiques lors de cette thérapie. Cette technique a été étudiée pour le traitement du glioblastome chez des rats, après greffage d'un agent photosensibilisant sur les nanoparticules AGuIX[®] (AGuIX[®]-PS). Cinq minutes après l'administration par voie intraveineuse aux souris, les nanoparticules ont été détectées dans les tumeurs, la position de la fibre optique a été confirmée par IRM et le traitement

photodynamique a été réalisé 1 h après l'administration ¹⁸. Pour le groupe ayant reçu les nanoparticules AGuIX[®]-PS et le traitement photodynamique, des effets inflammatoires ont été observés un jour après le traitement. En revanche, aucun effet n'a été observé pour le groupe témoin ayant reçu des nanoparticules AGuIX[®] et le traitement photodynamique. De manière intéressante, deux profils de réponse ont été observés dans le groupe traité, avec des répondeurs et des non-répondeurs. L'étude de dosimétrie de la lumière, réalisée par simulation Monte-Carlo sur la base du positionnement de la fibre optique et de la diffusion des photons, a permis de mettre en évidence que les répondeurs recevaient une illumination suffisante pendant le traitement photodynamique ²⁰. Ces données illustrent le potentiel de fonctionnalisation des nanoparticules avec des agents photosensibilisants.

Premières administrations chez l'Homme

Actuellement, l'utilisation des nanoparticules AGuIX[®] est au stade de la recherche clinique. La première administration chez l'Homme a été réalisée dans le cadre de l'essai clinique NANO-RAD (NCT02820454). Cet essai de phase Ib, en escalade de doses, réalisé avec des patients présentant des métastases cérébrales, a été piloté par la société NH TherAguix et le CHU de Grenoble Alpes, qui en était le promoteur. Cette étude a permis d'évaluer la tolérance de l'injection intraveineuse de nanoparticules AGuIX[®] en association avec une irradiation pan-encéphalique, grâce à une escalade de doses (15 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg et 100 mg/kg) chez 15 patients présentant quatre types différents de métastases cérébrales issues de différents cancers primaires : mélanomes (n = 6), cancers du poumon non à petites cellules (n = 6), du côlon (n = 1) et du sein (n = 2). Cet essai clinique a montré une bonne tolérance de l'injection intraveineuse des nanoparticules AGuIX[®], ainsi que leur capacité à s'accumuler sélectivement dans les métastases cérébrales et à permettre leur détection par IRM jusqu'à une semaine après l'administration. De plus, une corrélation entre la concentration en AGuIX[®] dans

les tumeurs (mesurable par IRM) et la réduction du volume tumoral, ainsi qu'un bénéfice clinique pour 13 patients sur 14 évaluables ont été démontrés ²¹.

Les résultats prometteurs de la phase I ont permis de poursuivre le développement clinique d'AGuIX[®] dans cette indication avec deux essais de phase II. Le premier essai NANORAD 2 (NCT03818386), en collaboration avec la société NH TherAguix et le CHU de Grenoble Alpes, est un essai multicentrique et randomisé, qui évalue l'efficacité de la combinaison de 3 injections intraveineuses de nanoparticules AGuIX[®] avec une radiothérapie pan-encéphalique dans le traitement des métastases cérébrales multiples ²².

Le second essai NANOBRAINMETS (NCT04899908), conduit par le Dana Farber / Brigham and Women's Cancer Center (Boston, USA), en collaboration avec la société NH TherAguix, a pour but d'évaluer l'efficacité de la combinaison de 2 ou 3 injections intraveineuses de nanoparticules AGuIX[®] avec une irradiation stéréotaxique pour le traitement de métastases cérébrales ²³.

Les nanoparticules AGuIX[®] sont également évaluées dans d'autres indications, notamment le cancer avancé du col de l'utérus dans le cadre de l'étude de phase I NanoCOL (NCT03308604) en collaboration avec l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France) ²⁴ ou le cancer du pancréas et le cancer du poumon dans l'étude NanoSMART (NCT04789486), en collaboration avec le Dana Farber / Brigham and Women's Cancer Center (Boston, USA) ²⁵.

Enfin, en collaboration avec le Centre Jean PERRIN (Clermont-Ferrand), un essai de phase I/II NANO-GBM (NCT04881032) va être initié et aura pour objectif d'évaluer l'association des nanoparticules AGuIX[®] avec une radiochimiothérapie avec témozolomide concomitant chez des patients atteint d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué. L'objectif de la phase I sera de déterminer la dose optimale des nanoparticules AGuIX[®] à utiliser en association avec la radiochimiothérapie pour la phase II qui, elle, évaluera l'efficacité et la tolérance de cette association.

Conclusion

Les nanoparticules AGuIX® présentent un potentiel radiosensibilisant élevé, une accumulation sélective et assez longue au niveau tumoral et une bonne élimination rénale. Tous ces arguments permettent de limiter la dose ionisante délivrée et d'épargner les organes sains. Elles sont généralement administrées par voie intraveineuse, mais pour des applications spécifiques, peuvent également être administrées localement. Leur effet thérapeutique a été prouvé *in vivo* sur huit modèles de tumeurs différents, y compris des modèles radorésistants. De plus, l'étude NANO-RAD, de première administration chez l'Homme, a donné des résultats prometteurs en termes de tolérance de l'administration intraveineuse d'AGuIX®, de distribution tumorale et d'efficacité d'AGuIX en association avec une radiothérapie pan-encéphalique pour le traitement de patients ayant des métastases cérébrales. Ainsi, les nanoparticules AGuIX® pourraient offrir de nouvelles perspectives théranostiques en cancérologie, en permettant de détecter, d'imager et de traiter les cellules cancéreuses.

Take home messages

Les nanoparticules AGuIX® :

- Ne présentent pas de toxicités après administration
- Possèdent des propriétés radio sensibilisantes très élevées
- S'accumulent sélectivement dans les tissus tumoraux en épargnant les tissus sains

Bibliographie

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer* 2005; 104: 1129–1137.
2. Rancoule C, Magné N, Vallard A, et al. Nanoparticles in radiation oncology: From bench-side to bedside. *Cancer Lett* 2016; 375: 256–262.
3. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2–3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1148–1159.
4. Kotb S, Detappe A, Lux F, et al. Gadolinium-Based Nanoparticles and Radiation Therapy for Multiple Brain Melanoma Metastases: Proof of Concept before Phase I Trial. *Theranostics* 2016; 6: 418–427.
5. Dufort S, Bianchi A, Henry M, et al. Nebulized Gadolinium-Based Nanoparticles: A Theranostic Approach for Lung Tumor Imaging and Radiosensitization. *Small* 2015; 11: 215–221.
6. Safety Evaluation and Imaging Properties of Gadolinium-Based Nanoparticles in nonhuman primates | Scientific Reports, <https://www.nature.com/articles/srep35053> (accessed 8 July 2021).
7. Dufort S, Le Duc G, Salomé M, et al. The High Radiosensitizing Efficiency of a Trace of Gadolinium-Based Nanoparticles in Tumors. *Sci Rep* 2016; 6: 29678.
8. Orotracheal administration of contrast agents: a new protocol for brain tumor targeting - Bianchi - 2015 - NMR in Biomedicine - Wiley Online Library, <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nbm.3295> (accessed 8 July 2021).
9. Detappe A, Kunjachan S, Sancey L, et al. Advanced multimodal nanoparticles delay tumor progression with clinical radiation therapy. *J Controlled Release* 2016; 238: 103–113.
10. Fries P, Morelli JN, Lux F, et al. The issues and tentative solutions for contrast-enhanced magnetic resonance imaging at ultra-high field strength. *WIREs Nanomedicine Nanobiotechnology* 2014; 6: 559–573.
11. Miot-Noirault E, Vidal A, Morlieras J, et al. Small rigid platforms functionalization with quaternary ammonium: Targeting extracellular matrix of chondrosarcoma. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med* 2014; 10: 1887–1895.
12. Miladi I, Aloy M-T, Armandy E, et al. Combining ultras-small gadolinium-based nanoparticles with photon irradiation overcomes radioresistance of head and neck squamous cell carcinoma. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med* 2015; 11: 247–257.
13. Hu P, Cheng D, Huang T, et al. Evaluation of Novel ⁶⁴Cu-Labeled Theranostic Gadolinium-Based Nanoprobes in HepG2 Tumor-Bearing Nude Mice. *Nanoscale Res Lett* 2017; 12: 523.

14. Bianchi A, Lux F, Tillement O, et al. Contrast enhanced lung MRI in mice using ultra-short echo time radial imaging and intratracheally administrated Gd-DOTA-based nanoparticles. *Magn Reson Med* 2013; 70: 1419–1426.
15. Sancey L, Lux F, Kotb S, et al. The use of theranostic gadolinium-based nanoprobe to improve radiotherapy efficacy. *Br J Radiol* 2014; 87: 20140134.
16. Mowat P, Mignot A, Rima W, et al. In vitro radiosensitizing effects of ultrasmall gadolinium based particles on tumour cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2011; 11: 7833–7839.
17. Simonet S, Rodriguez-Lafrasse C, Beal D, et al. Gadolinium-Based Nanoparticles Can Overcome the Radioresistance of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Through the Induction of Autophagy. *J Biomed Nanotechnol* 2020; 16: 111–124.
18. Verry C, Dufort S, Barbier EL, et al. MRI-guided clinical 6-MV radiosensitization of glioma using a unique gadolinium-based nanoparticles injection. *Nanomed* 2016; 11: 2405–2417.
19. Lucky SS, Soo KC, Zhang Y. Nanoparticles in Photodynamic Therapy. *Chem Rev* 2015; 115: 1990–2042.
20. Toussaint M, Pinel S, Auger F, et al. Proton MR Spectroscopy and Diffusion MR Imaging Monitoring to Predict Tumor Response to Interstitial Photodynamic Therapy for Glioblastoma. *Theranostics* 2017; 7: 436–451.
21. Verry C, Dufort S, Villa J, et al. Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial). *Radiother Oncol* 2021; 160: 159–165.
22. University Hospital, Grenoble. *Radiotherapy of Multiple Brain Metastases Using AGuIX® Gadolinium-chelated Polysiloxane Based Nanoparticles: a Prospective Randomized Phase II Clinical Trial*. Clinical Trial Registration NCT03818386, clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03818386> (3 March 2021, accessed 8 July 2021).
23. MD AA. *A Double-blind, Phase II Randomized Study of Brain-directed Stereotactic Radiation With or Without AGuIX Gadolinium-based Nanoparticles in the Management of Brain Metastases at Higher Risk of Local Recurrence With Radiation Alone*. Clinical Trial Registration NCT04899908, clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899908> (19 May 2021, accessed 27 July 2021).
24. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. *Phase I Study of AGuIX Gadolinium-based Nanoparticles in Combination With Chemoradiation and Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer*. Clinical Trial Registration NCT03308604, clinicaltrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03308604> (1 July 2021, accessed 8 July 2021).
25. MD DC. *Nano-SMART: A Phase I-II Trial of AGuIX Gadolinium-based Nanoparticles With Stereotactic Magnetic Resonance-guided Adaptive Radiation Therapy in Centrally Located Nonsmall Cell Lung Cancer and Locally Advanced Pancreatic Ductal*

Adenocarcinoma. Clinical Trial Registration NCT04789486, clinicaltrials.gov,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04789486> (3 June 2021, accessed 27 July 2021).