

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Relation entre les dépôts d'énergie à l'échelle subcellulaire et les effets biologiques précoces

SFRP- Journée
"Faibles Doses"

Carmen Villagrasa

IRSN/PRP-HOM/SDE/LDRI

Comment quantifier l'effet biologique des rayonnements ionisants

Efficacité biologique des rayonnements ionisants

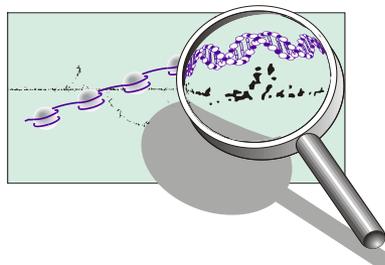
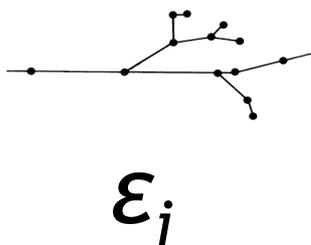
Unité de la Dose absorbée 1 Gy=1J/Kg [E/M]

4190 J sont nécessaires pour incrémenter d'un degré K la température d'un Kg d'eau. 5 Gy (dose létal corps entier) correspond donc à une augmentation de la température du corps entier d'environ 0.001K -> **Ce n'est donc pas la quantité d'énergie déposée la responsable des effets biologiques qui s'ensuivent à une exposition aux rayonnements ionisants**

Quelle est donc la raison de cette efficacité biologique?

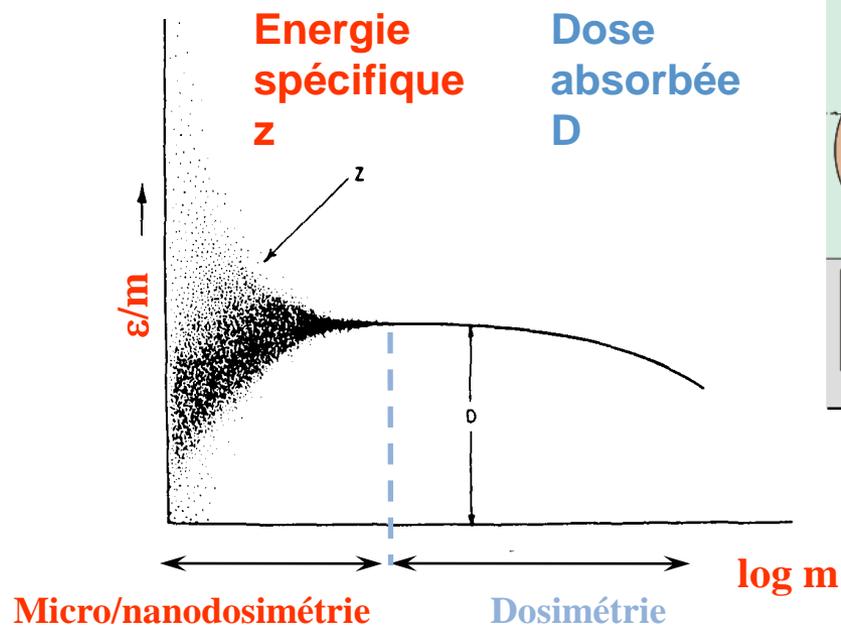
C'est la manière de déposer cette énergie à travers d'ionisations des molécules cible qui emmène à la cassure de liaisons chimiques. C'est donc lié à la structure de la trace qui forment ces points de transfert d'énergie.

Clusters d'ionisations-> modifications et cassures de liaisons chimiques

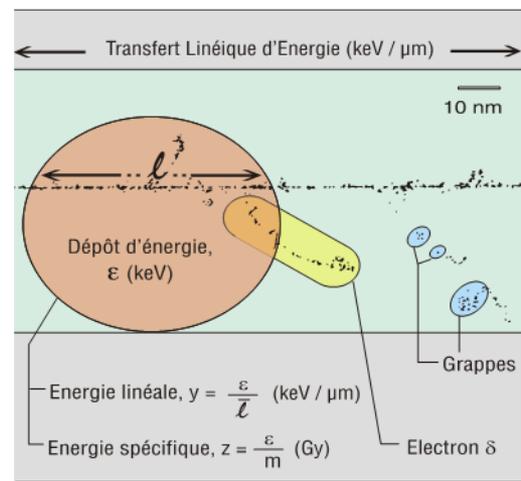


Cible critique: **Cassures de la molécule d'ADN** -> **description nanométrique de la trace**

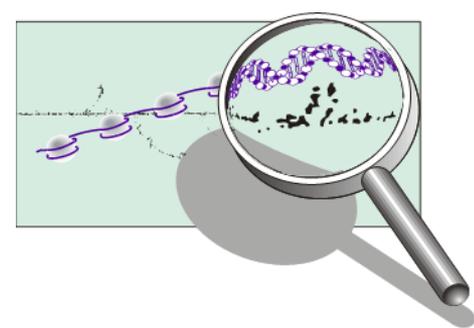
Limitations de la dose absorbée pour étudier les dépôts dans des faibles volumes -> Micro et nanodosimétrie



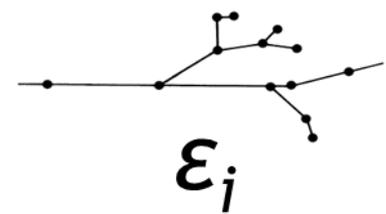
$$D = \frac{\epsilon}{m}$$



Microdosimétrie:
Réponse intégrée d'un site biologique critique ou "cible".
Variables stochastiques donnant les distributions du dépôt d'énergie

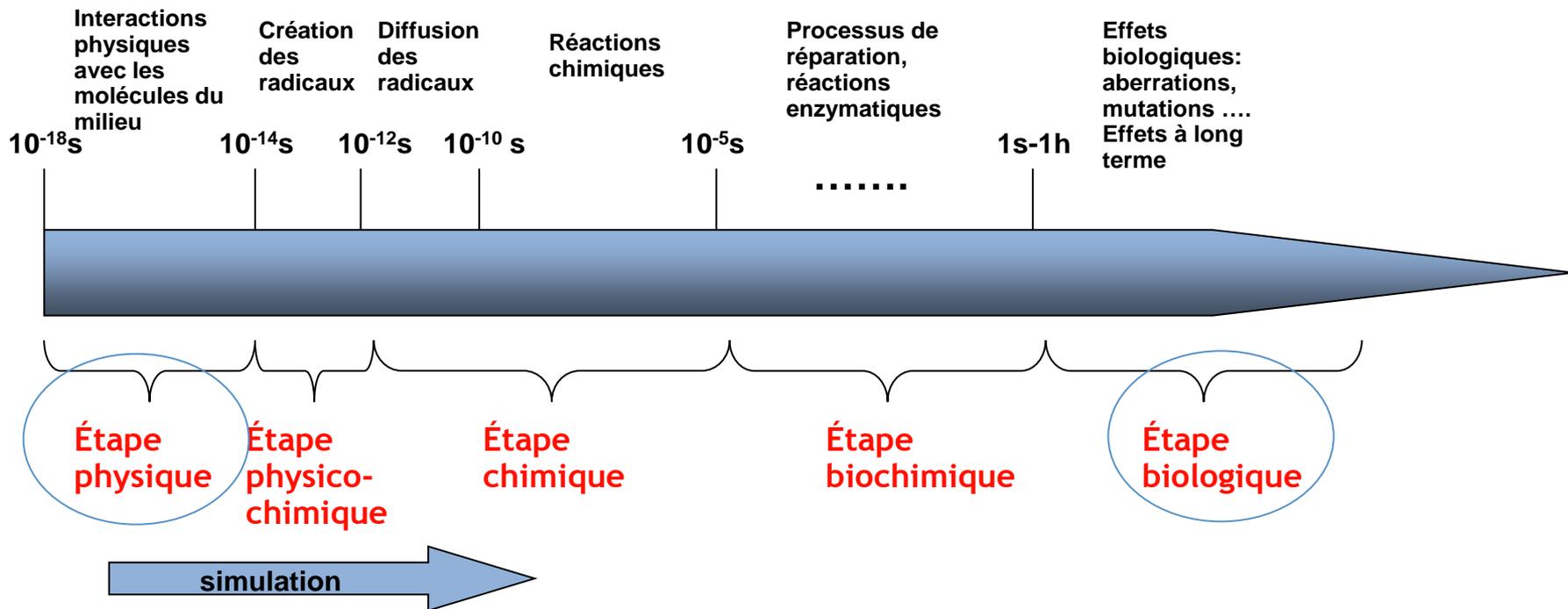


Nanodosimétrie:
Distribution des transferts d'énergie individuels le long de la trace.



Le dépôt d'énergie moyen dans un volume d'ordre micrométrique ou inférieur, ne donne pas une description suffisante pour étudier les différences entre les rayonnements à cette échelle

Modélisation de la radiobiologie : Vers un modèle mécanistique



Radioprotection : Arriver à développer un modèle mécanistique capable de décrire les premières étapes de l'interaction entre le rayonnement ionisant et la matière biologique ouvrirait les portes à une meilleure évaluation du risque associé aux effets secondaires pour les fortes doses et à mieux comprendre les effets à faible dose.

Programme de recherche ROSIRIS à l'IRSN

Axe 1 : De la topologie du dépôt de doses aux effets précoces radioinduits

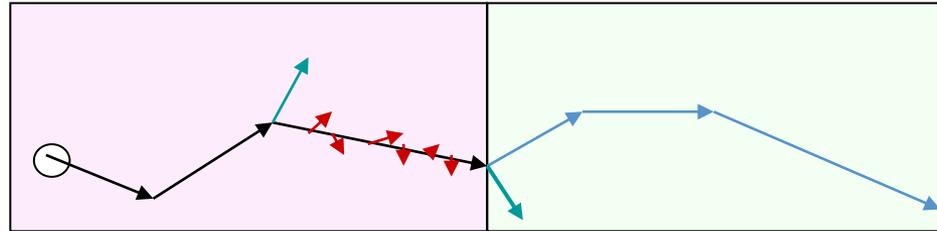


- **Simulation de la trace des dépôts d'énergie** correspondant à l'étape physique, puis, dans un futur proche, l'étape chimique
- **Expérience en radiobiologie** pour détecter les **focis γ -H2AX**; signal lié à la détection de **cassures double brin de l'ADN** (10-30 min après irradiation)

Simulation de la trace à l'échelle nanométrique

Le transport des électrons (principales responsables du dépôt de dose) doit pouvoir être réalisé jusqu'à pratiquement thermalisation

Libre parcours moyen : $\lambda \propto \frac{1}{\sigma_T}$

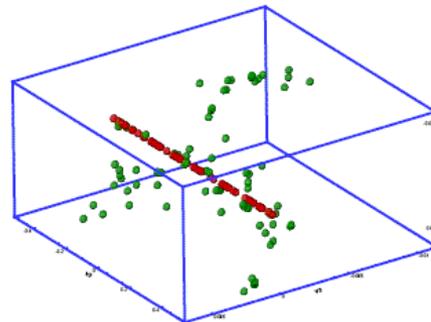


Sections efficaces d'interaction

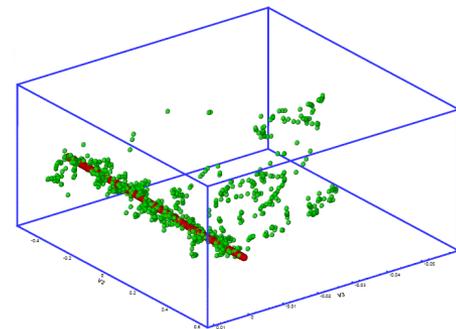
$$\sigma(Z, E, T_{cut}) = \int_{T_{cut}}^{T_{max}} \frac{d\sigma(Z, E, T)}{dT} dT$$

T cut: énergie limite pour la création et transport des électrons secondaires

Codes Monte Carlo généralistes

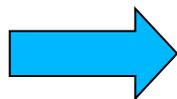


Tcut : 250 eV



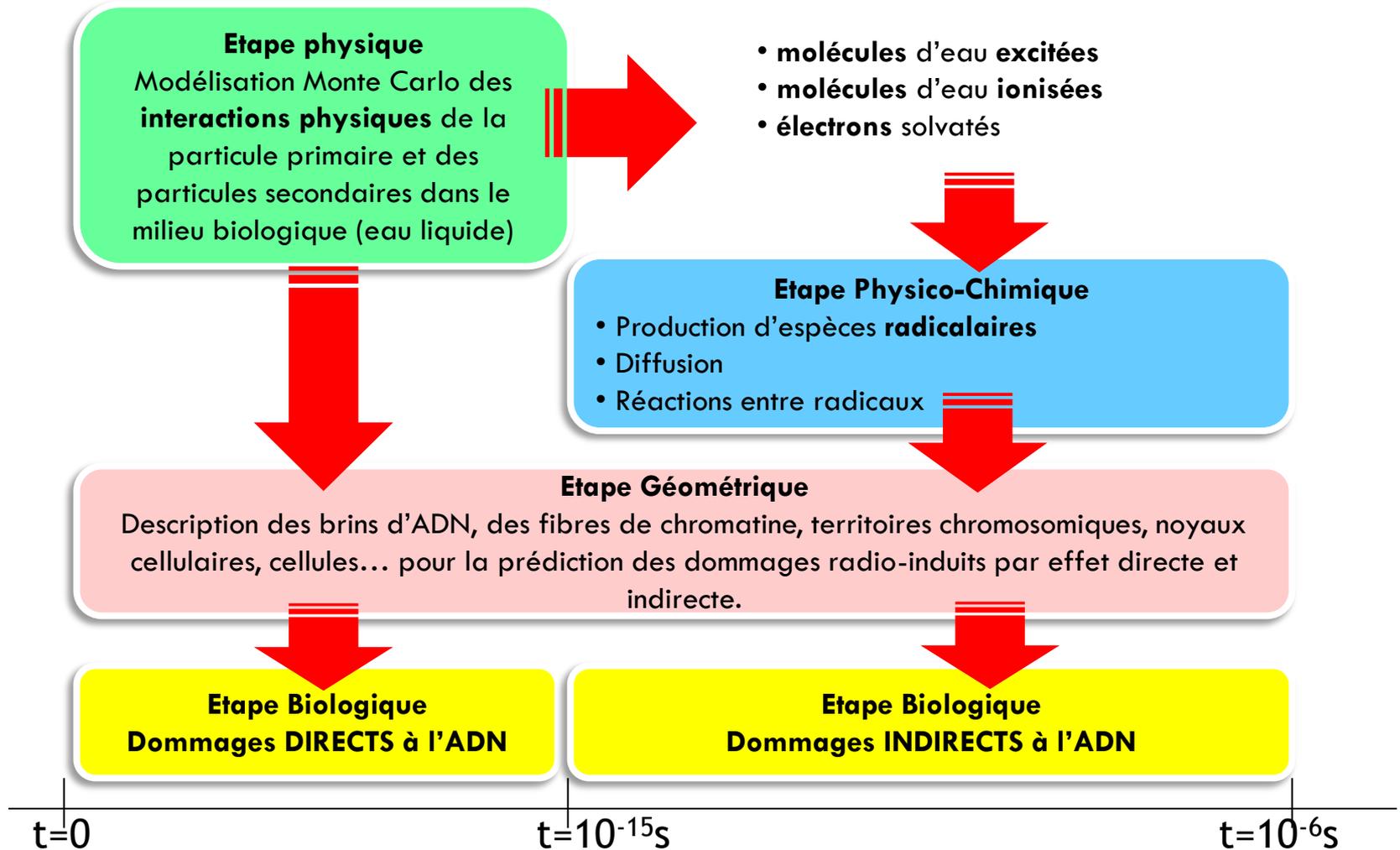
T cut : 15 eV

Codes Monte Carlo dédiés à la nanodosimétrie



Des sections efficaces d'interaction des électrons à très basse énergie dans sont nécessaires (dans le matériau cible)

Le projet Geant4-DNA



Développement des outils de simulation

Participation au projet Geant4-DNA :

- Implémentation et utilisation de modèles physiques/ données expérimentales dans le package « low energy » pour la simulation de la trace physique dans l'eau liquide
- En cours : implémentation de nouvelles données expérimentales pour les sections efficaces des électrons de basse énergie dans les biomolécules -> projet BioQuaRT
- Implémentation d'un modèle géométrique de contenu d'ADN d'un noyau cellulaire en phase G0/G1 au sein du calcul Monte Carlo. -> Etude de l'influence de la densité et le niveau de compaction de l'ADN dans les dommages radio-induits (*NIM B 298 (2013)*)

Possibilités actuels des processus Geant4-DNA (eau liquide):

Electrons (**0.025 eV - 1 MeV**)

Protons (**1 keV - 100 MeV**)

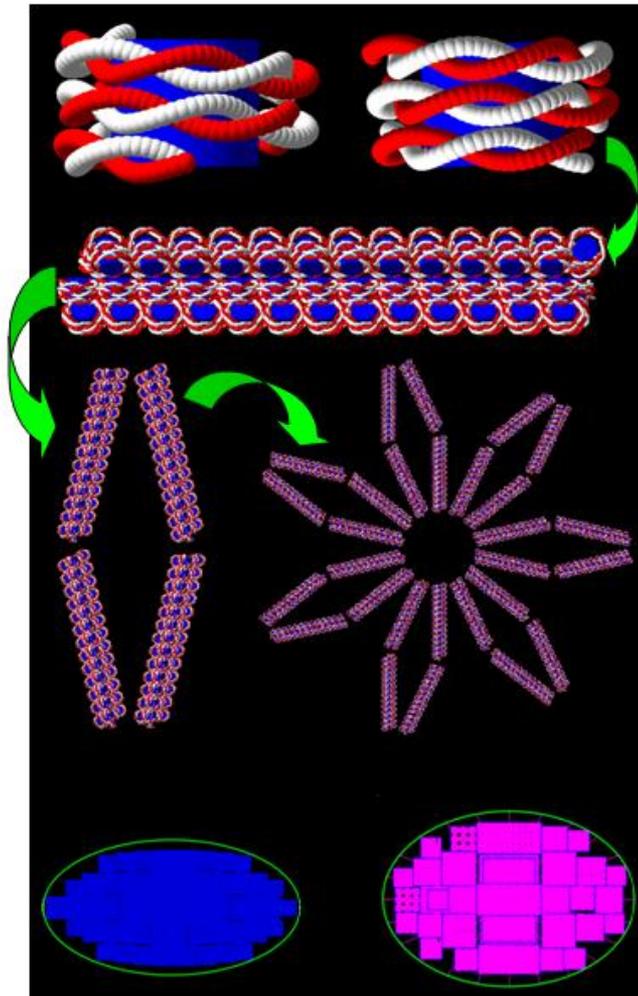
Alphas (**10 keV - 40 MeV**)

Photons (**250 eV-1 GeV**)

Processus physiques et modèles disponibles dans Geant4 9.6 pour la simulation dans l'eau liquide

Particles	e-	p	H	He ⁺⁺ , He ⁺ , He ⁰	C, N, O, Fe,...
Elastic scattering	> 9 eV – 1 MeV Screened Rutherford >7.4 eV – 1 MeV Champion	-	-	-	-
Excitation	9 eV – 1 MeV Born	10 eV – 500 keV Miller Green 500 keV – 100 MeV Born	10 eV – 500 keV Miller Green	Effective charge scaling from same models as for proton	-
Charge Change	-	100 eV – 10 MeV Dingfelder	100 eV – 10 MeV Dingfelder		-
Ionisation	11 eV – 1 MeV Born	100 eV – 500 keV Rudd 500 keV – 100 MeV Born	100 eV – 100 MeV Rudd		1 keV – 400 MeV
Vibrational excitation	2 – 100 eV Michaud et al.	<div style="background-color: #00FF00; padding: 5px; text-align: center;"> Pour plus de détails : Med. Phys. 37 (2010) 4692-4708 and Appl. Radiat. Isot. 69 (2011) 220-226 </div>			
Attachment	4 – 13 eV Melton				

Modèle géométrique implémenté dans les simulations Geant4-DNA



M. Dos Santos PhD.

Description nanométrique des volumes cibles

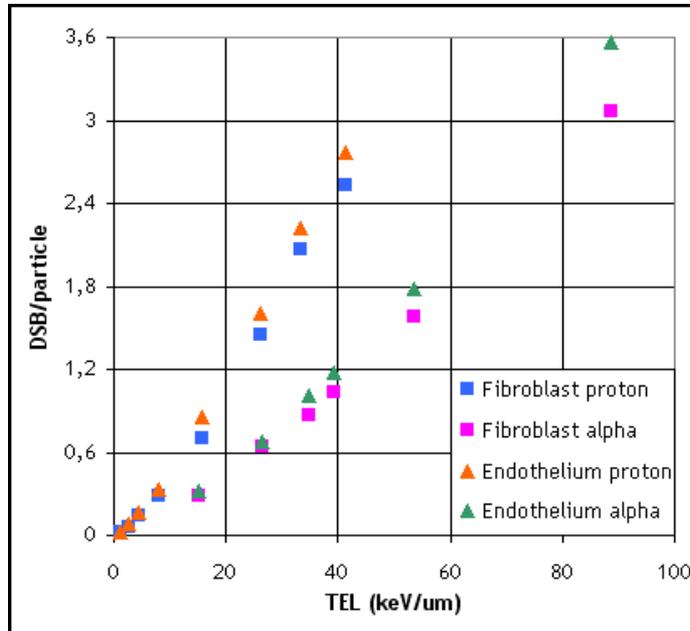
➤ 5 niveaux de compaction : nucléosome (bases+backbone); fibres de chromatine, boucles de chromatine, boucle complexe de chromatine et territoires chromosomique-> Contenu total ~ 6 Gpb

- 2 noyaux cellulaires différents en G0/G1
 - Fibroblaste : $V = 732 \mu\text{m}^3 \Rightarrow 0.42 \% \text{ DNA}$
 - Endothélium : $V = 219 \mu\text{m}^3 \Rightarrow 1.43 \% \text{ DNA}$

Analysis de la Trace

- Des points de transfert d'énergie sont sélectionnés grâce à la géométrie -> Effets directs
- Utilisation de l'algorithme de clusterisation DBSCAN afin de détecter des groupements des dépôts pouvant être à l'origine de cassures de l'ADN (SSB ou DSB)
- L'influence de la densité d'ADN est aussi étudiée

Quelques résultats pour des irradiations proton-alpha



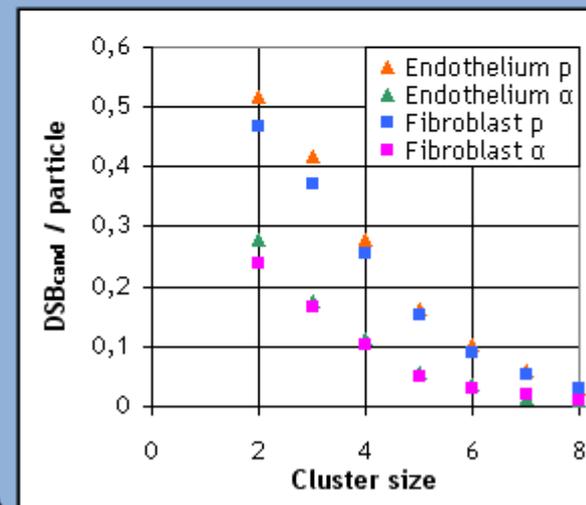
↗ of DSB_{cand} avec ↗ TEL

Plus des clusters produits pour les noyau "endothélial" (densité AND plus élevée)

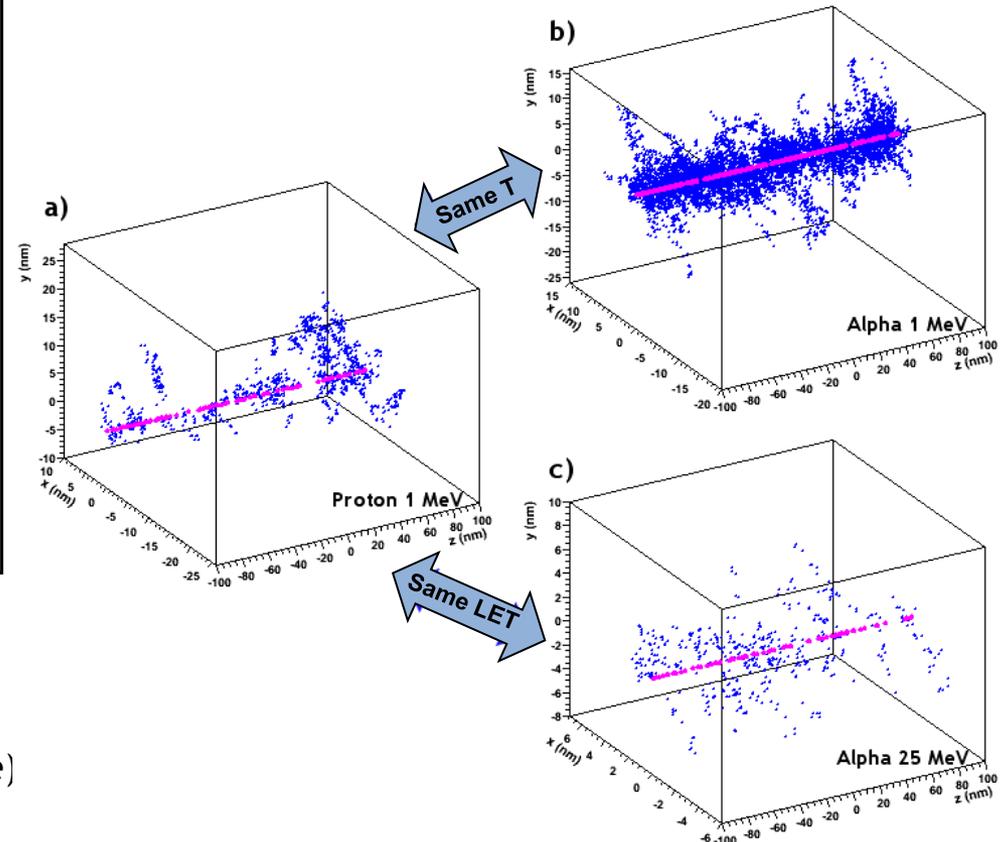
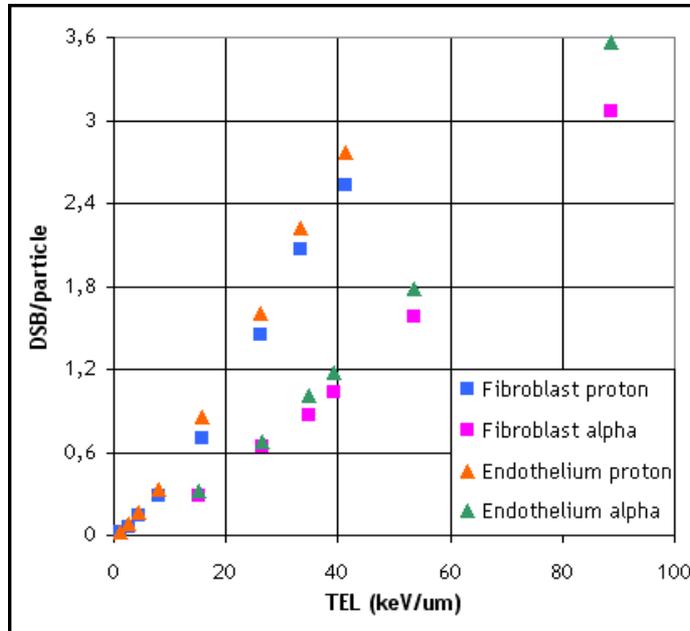
Pour un TEL similaire, plus des dommages produits pour les protons que pour les alphas

LET ~ 26 keV/μm

Cluster size	Endothelium		Fibroblast	
	Proton	Alpha	Proton	Alpha
2	0.518	0.278	0.469	0.237
3	0.419	0.175	0.373	0.165
4	0.384	0.112	0.254	0.102
5	0.260	0.058	0.151	0.051
6	0.156	0.035	0.089	0.029
7	0.095	0.0139	0.052	0.021
8	0.057	0.008	0.030	0.011



Quelques résultats pour des irradiations proton-alpha

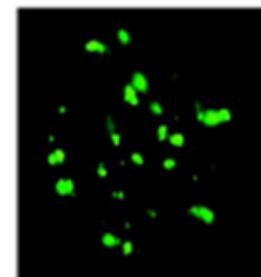
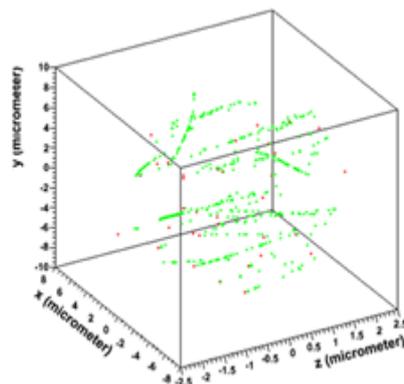
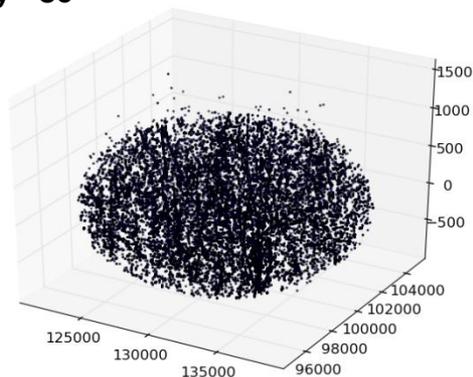


- ▮ ↗ of DSB_{cand} avec ↗ TEL
- ▮ Plus des clusters produits pour les “endothélial” (densité AND plus élevée)
- ▮ Pour un TEL similaire, plus des dommages produits pour les protons que pour les alphas

Quelques résultats pour des irradiations photon

Interaction gammas du ^{60}Co : Faible taux d'interaction + effet Compton \rightarrow Pas de traces bien définies

0.5 Gy ^{60}Co

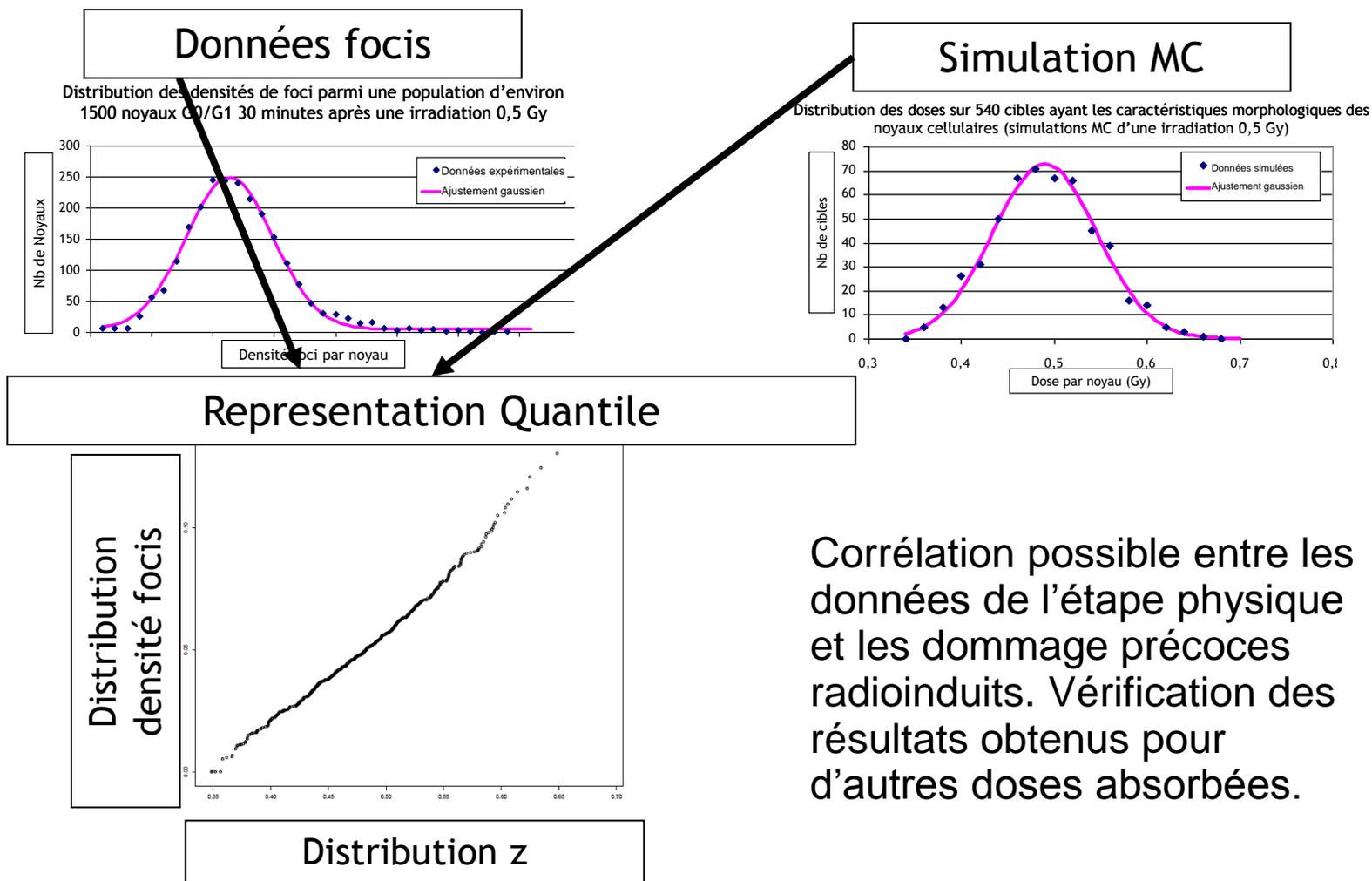


Utilisation de la caractérisation microdosimétrique des irradiations

- Calcul de la **distribution d'énergie spécifique** dans la cible : molécule d'ADN à l'intérieur du noyau ($z=\epsilon/m$)
- Comparaison avec la **distribution des foci** obtenue lors d'une **irradiation cellulaire avec 0.5 Gy de ^{60}Co**

Quelques résultats pour des irradiations photon

Résultats préliminaires sur la largeur des distributions de z simulée et de foci obtenue expérimentalement



Conclusion

- ❖ La recherche d'un **modèle mécanistique** capable de rendre compte des interactions physiques entre le rayonnement ionisant et la matière jusqu'à l'apparition des effets précoces radioinduits contribuerait à une meilleure **compréhension des effets d'une exposition aux faibles doses**.
- ❖ **Microdosimétrie et nanodosimétrie** sont deux descriptions complémentaires du dépôt de dose qui permettent d'étudier le caractère stochastique et la structure de la topologie de ces dépôts dans des volumes intéressants pour la radiobiologie : cellulaires et intracellulaires.
- ❖ Le programme de recherche **ROSIRIS à l'IRSN**, contribue au développement de ce modèle mécanistique :
 - par sa participation au développement d'outils de simulation pour la description des phases physiques et chimiques
 - par son développement de techniques expérimentales pour la détermination des effets radioinduits précoces (Laboratoire de Dosimétrie Biologique LDB de l'IRSN)
 - par le **travail conjoint et la recherche de corrélations** entre les résultats, dont nous avons montré quelques résultats préliminaires.