

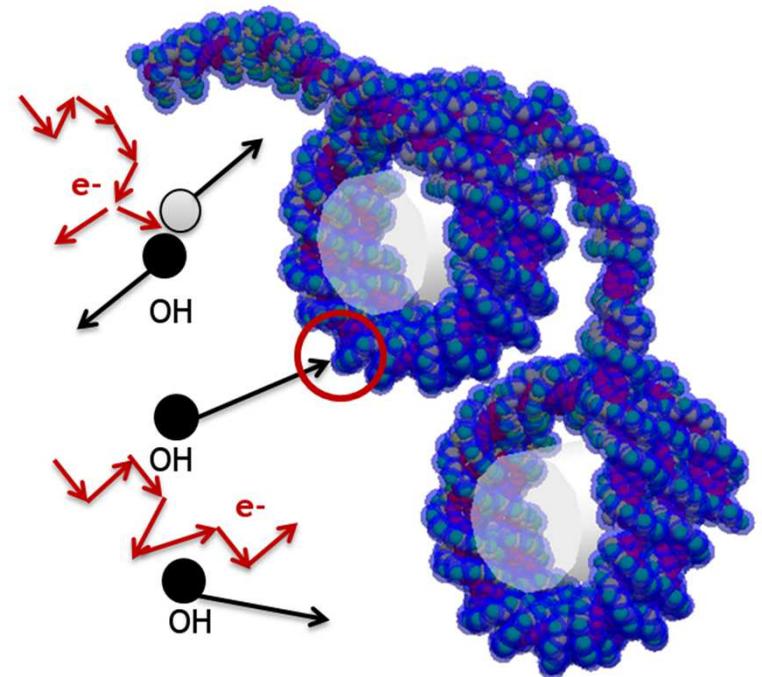
IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Enhancing nuclear safety

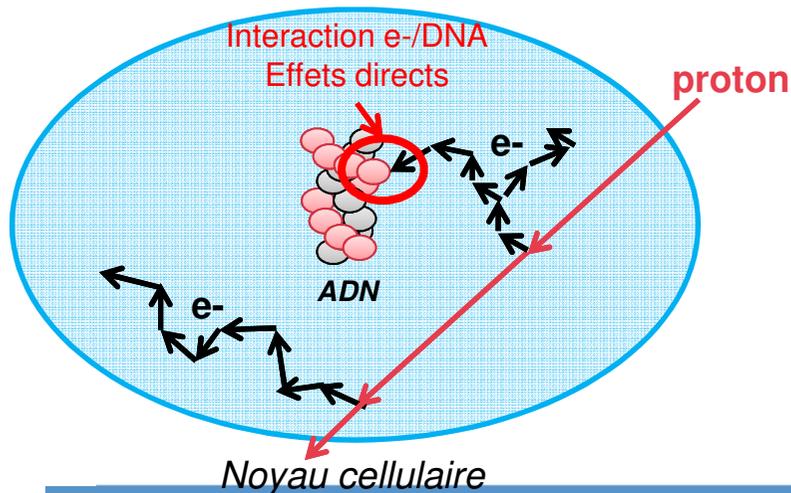
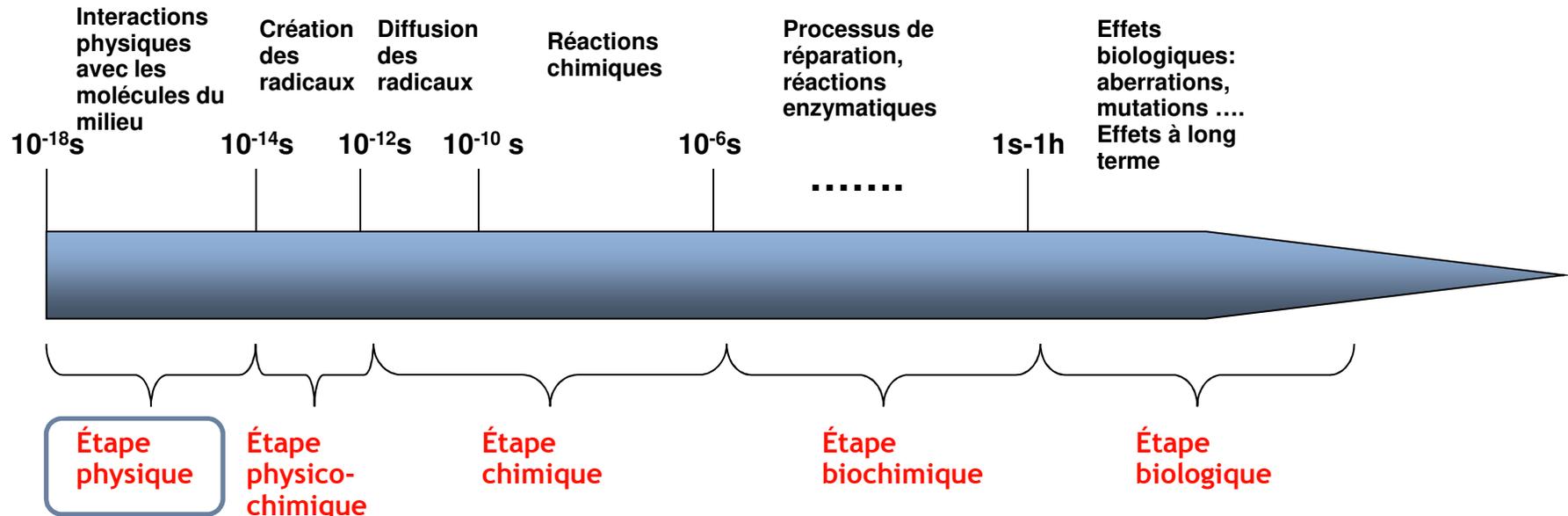
CALCUL DES CASSURES DOUBLE-BRIN DE L'ADN RADIOINDUITES AVEC GEANT4-DNA

C. Villagrasa*, S. Meylan, S.
Incerti, M. Karamitros, N. Tang
et I. Clairand
Membres de la collaboration
Geant4-DNA
PSE-SANTE/SDOS/LDRI
Laboratoire de Dosimétrie des
Rayonnements Ionisants



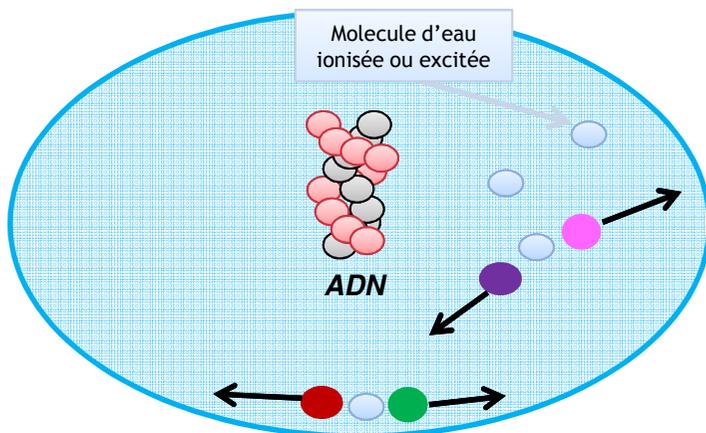
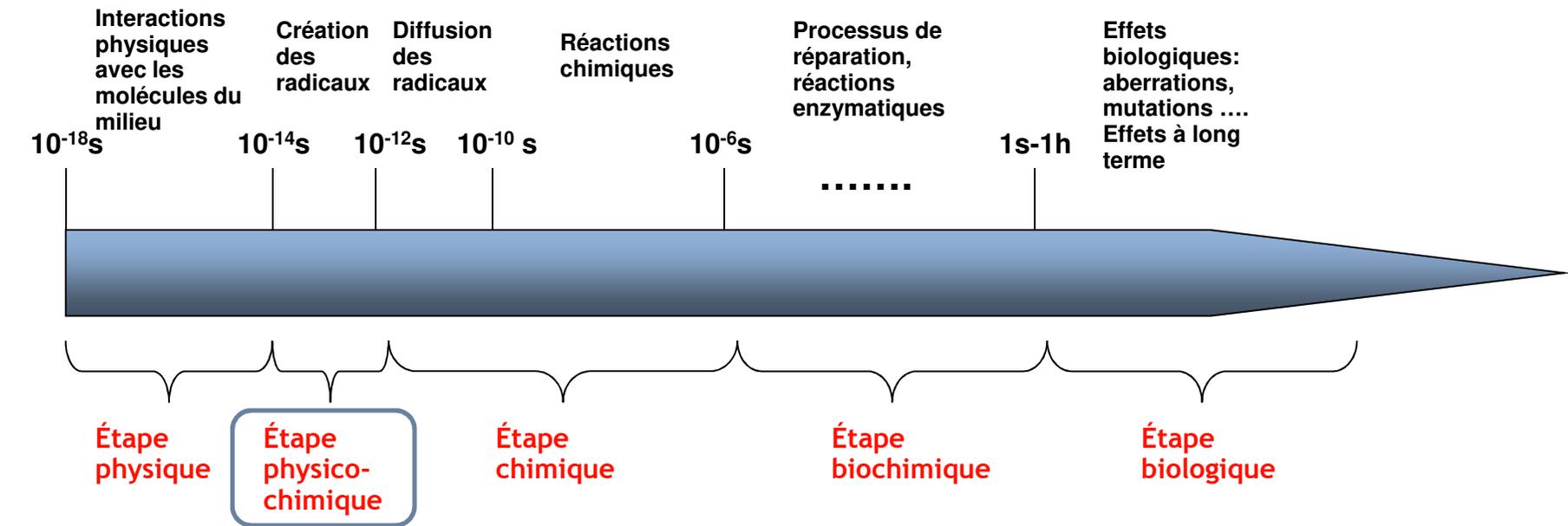
Modélisation mécanistique des effets radioinduits précoces (cible: ADN)

(cible: ADN)

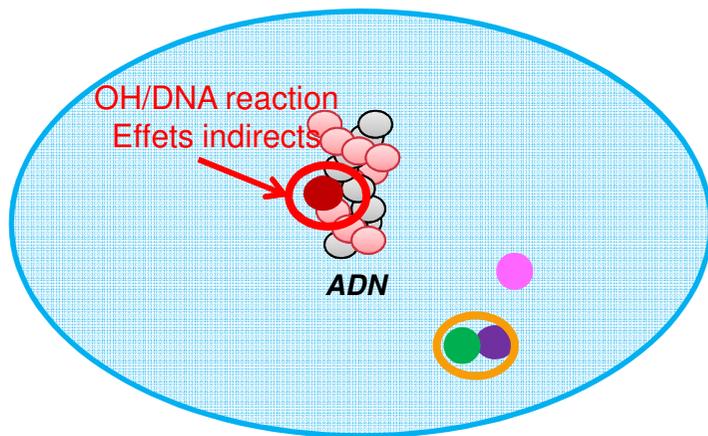
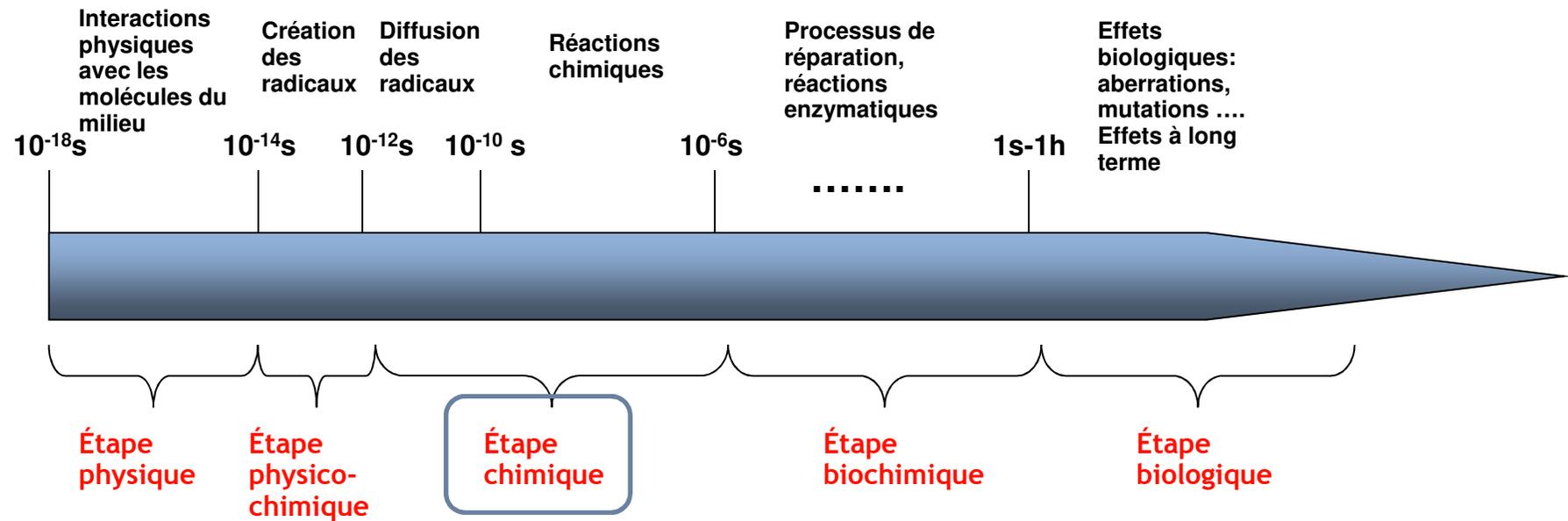


Modélisation mécanistique des effets radioinduits précoces (cible: ADN)

(cible: ADN)



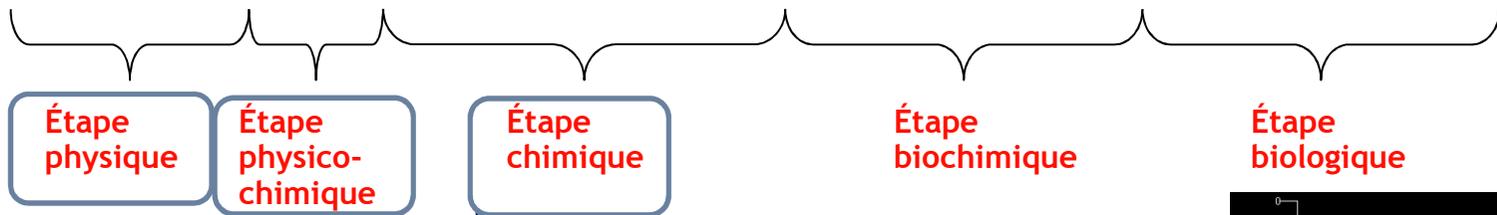
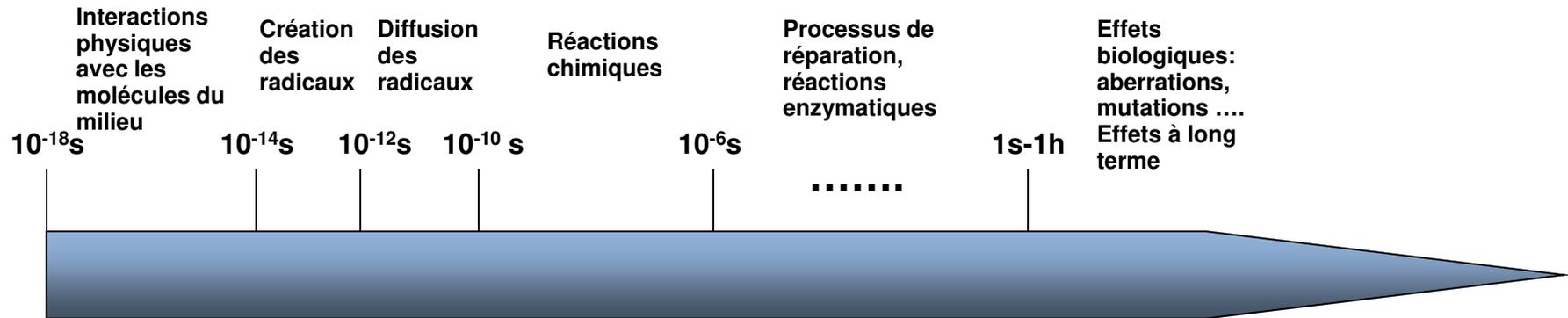
Modélisation mécanistique des effets radioinduits précoces (cible: ADN)



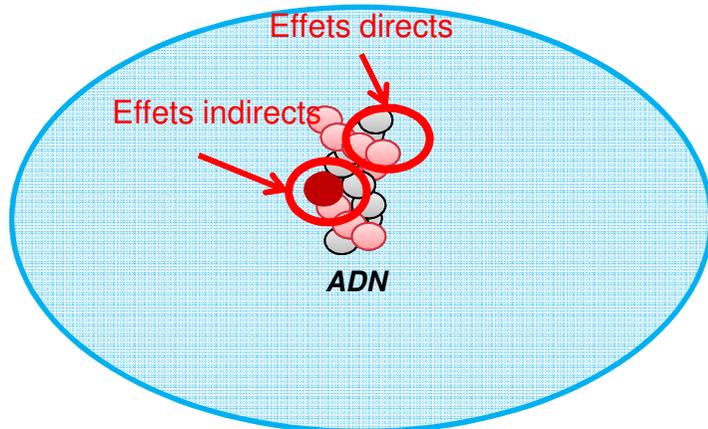
Noyau cellulaire

Modélisation mécanistique des effets radioinduits précoces

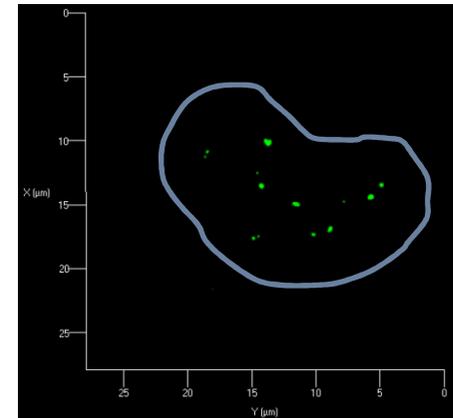
Du dépôt d'énergie initiale aux effets biologiques « précoces » à l'ADN



Simulation

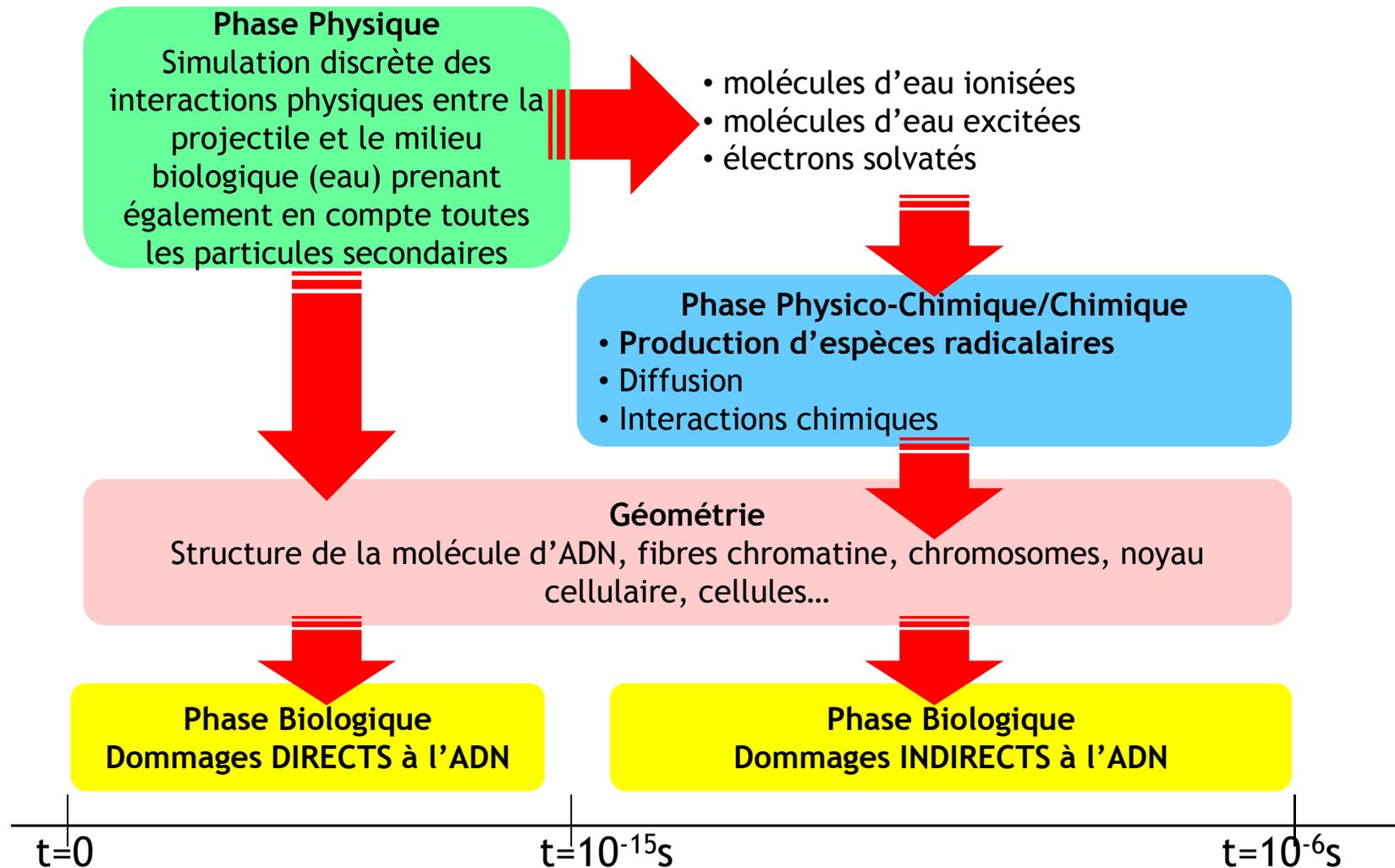


LIEN = compréhension



Détection de cassures doubles (DSB) par immunofluorescence **53BP1** et **γ -H2AX**

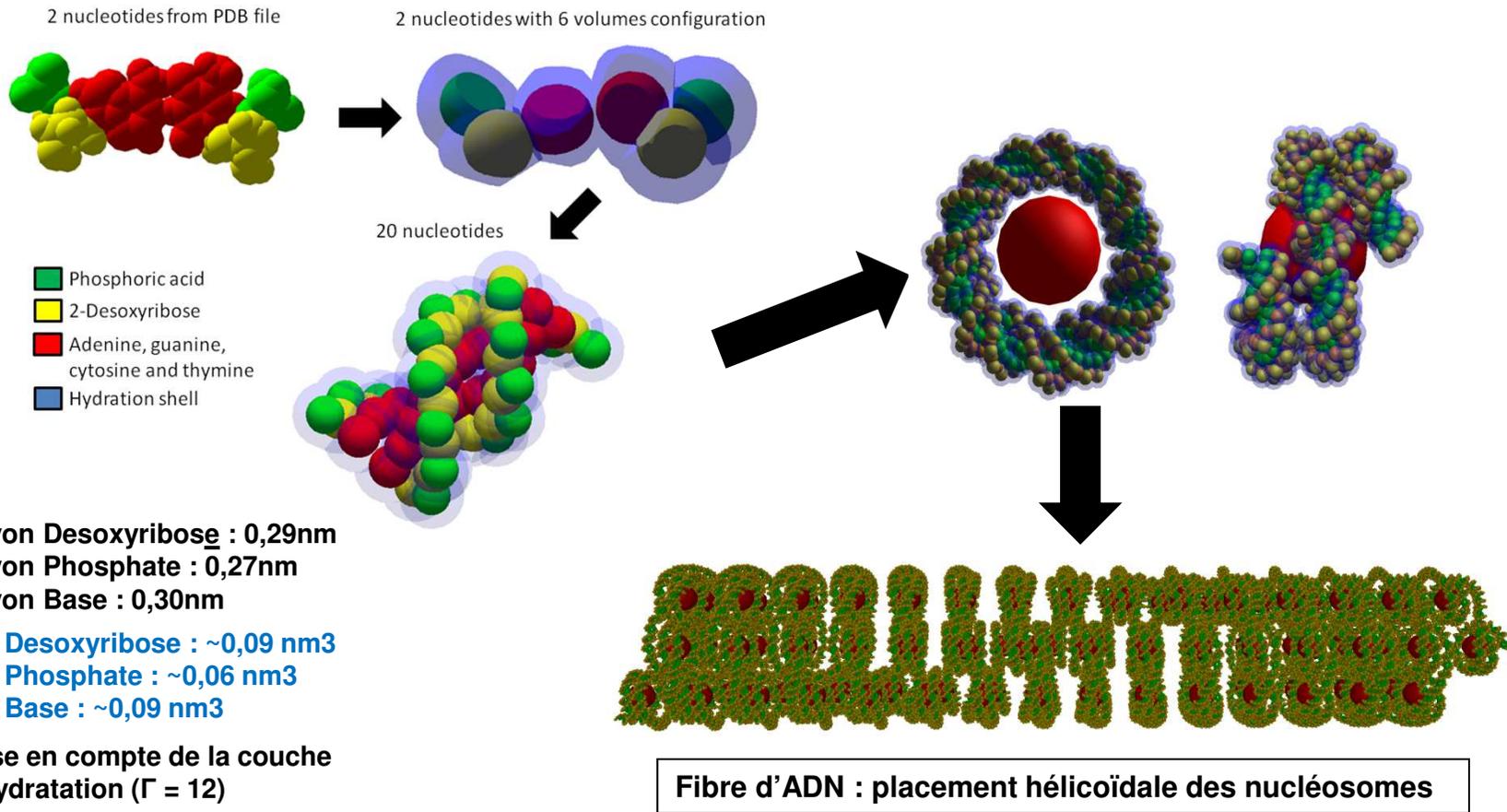
Développement de la simulation pour ROSIRIS fait dans le cadre du projet/collaboration Geant4-DNA



Géométrie de la cible : ADN

(thèse de S. Meylan, 2013-2016) :

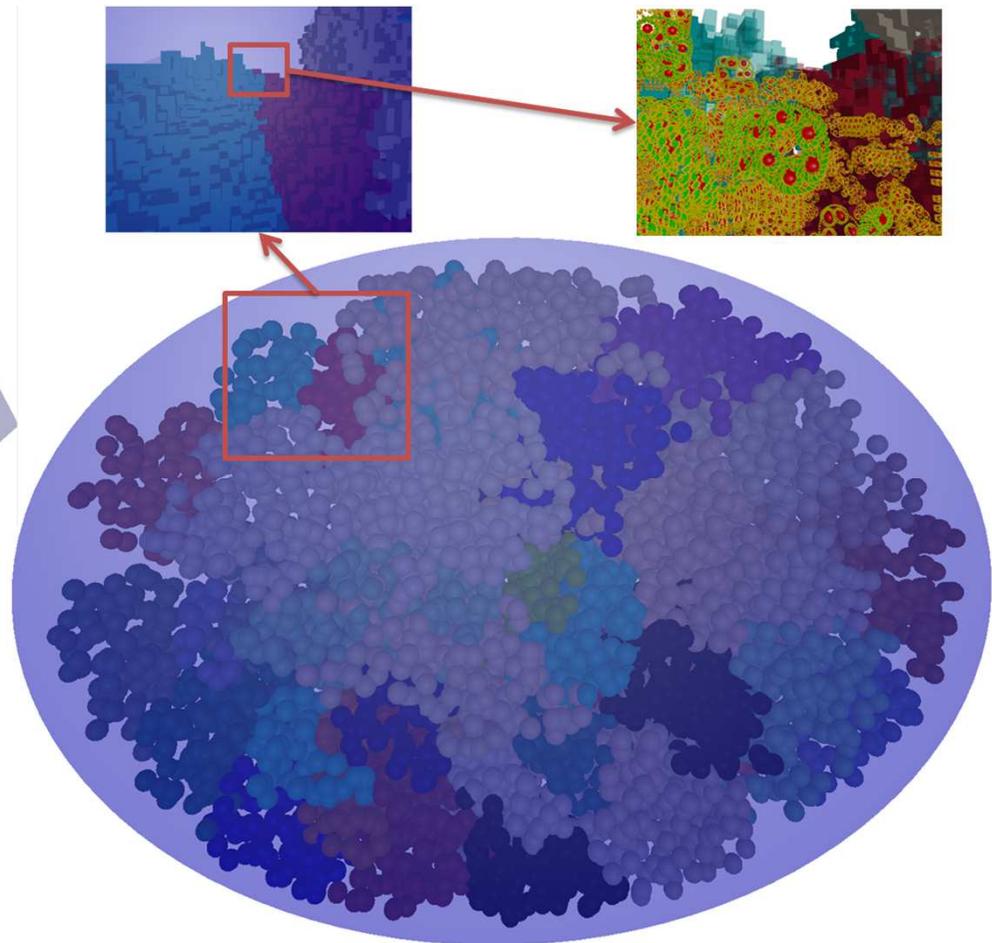
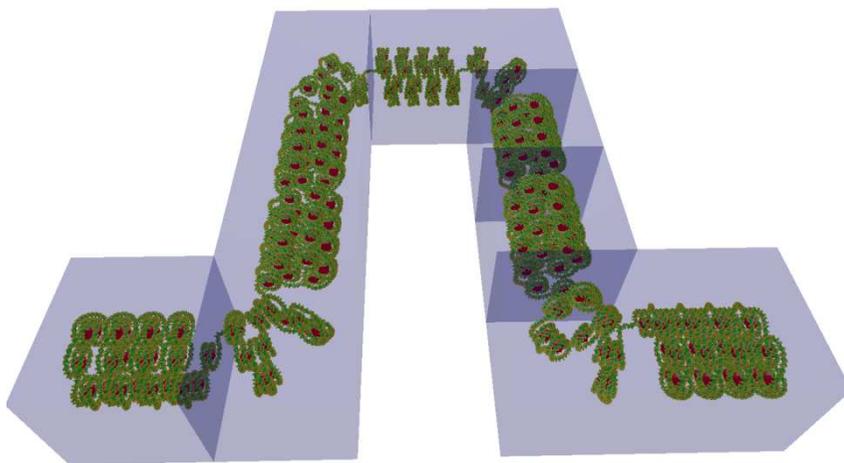
DNAFabric: programme de génération, modification et visualisation 3D en temps réel de géométries exportables à une simulation avec Geant4



Géométrie de la cible : ADN

(thèse de S. Meylan, 2013-2016) :

DNAFabric: programme de génération, modification et visualisation 3D en temps réel de géométries exportables à une simulation avec Geant4

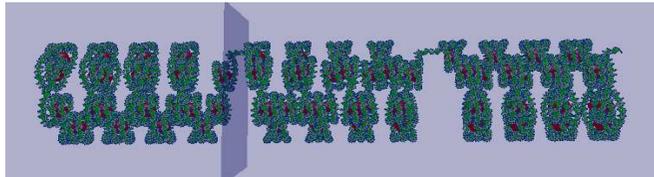


- **Chromatine** (heterochromatine) dans des **voxels**
- Les voxels remplissent les **domaines chromosomiques**
- Les domaines appartiennent à un **territoire chromosomique**
- Différents noyaux cellulaires: **fibroblaste, endothélium, lymphocyte, CHO...** en G0/G1

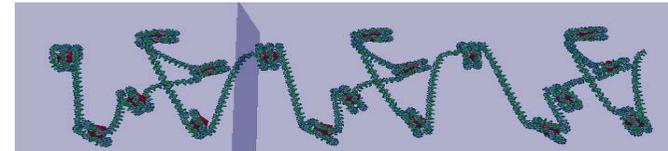
Géométrie de la cible : ADN

Introduction de l'hetero- et l'euchromatine

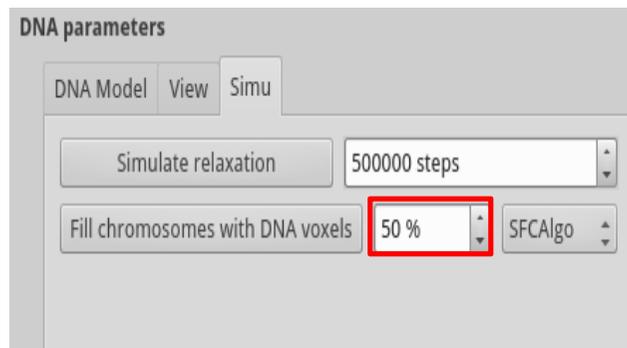
Thèse Nicolas Tang en cours



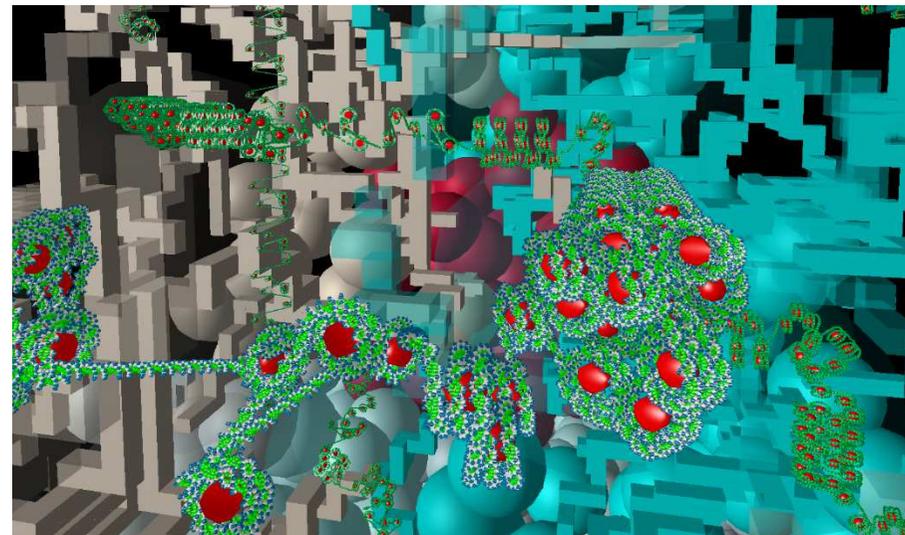
Voxels "straight" d'hétérochromatine



Premier modèle de voxels "straight" d'euchromatine



Modification de l'interface utilisateur graphique



Vue intérieure d'un noyau de fibroblaste rempli d'hétérochromatine et d'euchromatine selon un taux de 50% d'euchromatine

Modélisation des effets indirects avec Geant4-DNA

J. Comput. Phys. 274 (2014) 841

Espèces radicalaires et diffusion

Espèces	Coefficient diffusion D (10 ⁻⁹ m ² s ⁻¹)
e ⁻ _{aq}	4.9
•OH	2.8
H•	7.0
H ₃ O ⁺	9.0
H ₂	5.0
OH ⁻	5.0
H ₂ O ₂	1.4

Brownian diffusion $\langle R \rangle = \sqrt{6 \cdot D \cdot \Delta t}$

Intervalle de temps (s)	Δt (ps)
Jusqu'à 10 ⁻¹¹	0.1
10 ⁻¹¹ -10 ⁻¹⁰	1
10 ⁻¹⁰ -10 ⁻⁹	3
10 ⁻⁹ -10 ⁻⁸	10
Après 10 ⁻⁸	100

Réactions Chimiques

Reaction	Reaction rate (10 ¹⁰ M ⁻¹ s ⁻¹)
H• + e ⁻ _{aq} + H ₂ O → OH ⁻ + H ₂	2.65
H• + •OH → H ₂ O	1.44
H• + H• → H ₂	1.20
H ₂ + •OH → H• + H ₂ O	4.17 × 10 ⁻³
H ₂ O ₂ + e ⁻ _{aq} → OH ⁻ + •OH	1.41
H ₃ O ⁺ + e ⁻ _{aq} → H• + H ₂ O	2.11
H ₃ O ⁺ + OH ⁻ → 2 H ₂ O	14.3
•OH + e ⁻ _{aq} → OH ⁻	2.95
•OH + •OH → H ₂ O ₂	0.44
e ⁻ _{aq} + e ⁻ _{aq} + 2 H ₂ O → 2 OH ⁻ + H ₂	0.50

Dans ce prototype, nous avons suivi les set de paramètres publiés par les auteurs de **PARTRAC**.

Néanmoins, ces paramètres peuvent être **modifiés par l'utilisateur**.

Kreipl et al, Radiat Environ Biophys, 2009

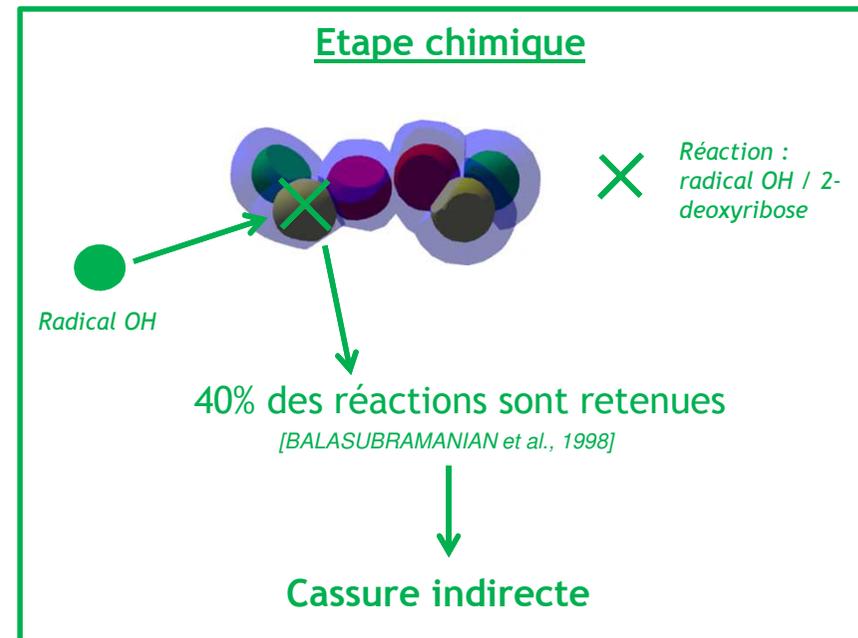
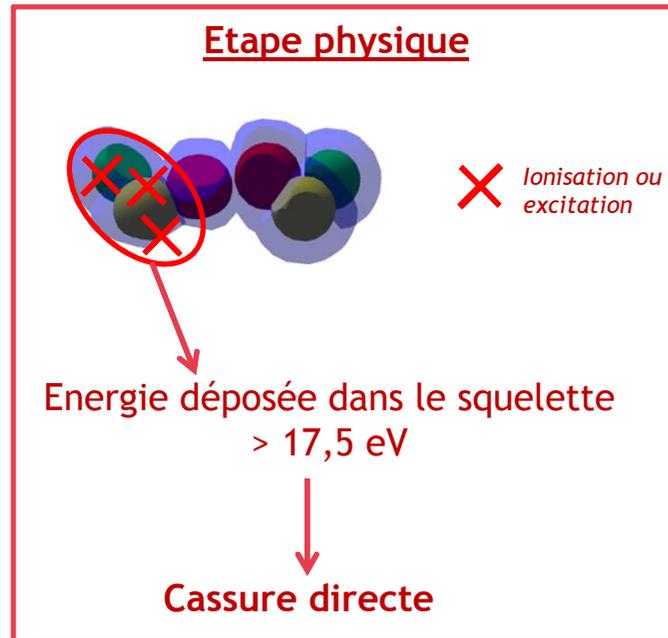
Calcul des effets indirects

Les volumes faisant partie de la géométrie de l'AND sont traités comme des espèces chimiques "statiques" (sans diffusion). Des nouvelles réactions chimiques ont été introduites dans le code.

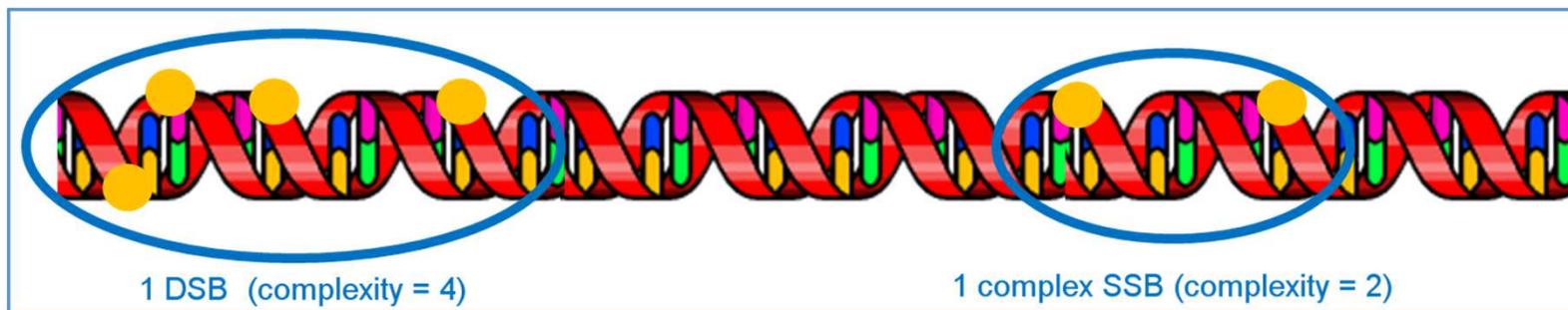
- Les volumes "histone" réagissent avec tous les radicaux -> disparition du radical.
- Certaines réactions donnent lieu à des dommages de bases
- **40% des interactions entre le radical OH• et le sucre sont comptabilisés comme des SB indirects.**

Chemical species	Diffusion coefficient (m ² /s)	Reaction	Reaction rate (10 ⁻³ m ³ / (mol.s))
H ₂	5×10^{-9}	2-deoxyribose + OH•	1.8
H ₂ O	2×10^{-5}	Adenine + OH•	6.1
H ₂ O ₂	1.4×10^{-9}	Guanine + OH•	9.2
H ₃ O _p	9×10^{-9}	Thymine + OH•	6.4
OH	2.8×10^{-9}	Cytosine + OH•	6.1
OH _m	5×10^{-9}	2-deoxyribose + e ⁻ _{aq}	0.01
e _{aq}	4.9×10^{-9}	Adenine + e ⁻ _{aq}	9.0
H	7×10^{-9}	Guanine + e ⁻ _{aq}	14.0
Desoxyribose	0	Thymine + e ⁻ _{aq}	18.0
Adenine	0	Cytosine + e ⁻ _{aq}	13.0
Guanine	0	2-deoxyribose + H•	0.029
Thymine	0	Adenine + H•	0.10
Cytosine	0	Guanine + H•	-
		Thymine + H•	0.57
		Cytosine + H•	0.092
		Histone + molecule → histone _{modified}	-

Détermination des dommages à l'ADN



Algorithme de clusterisation

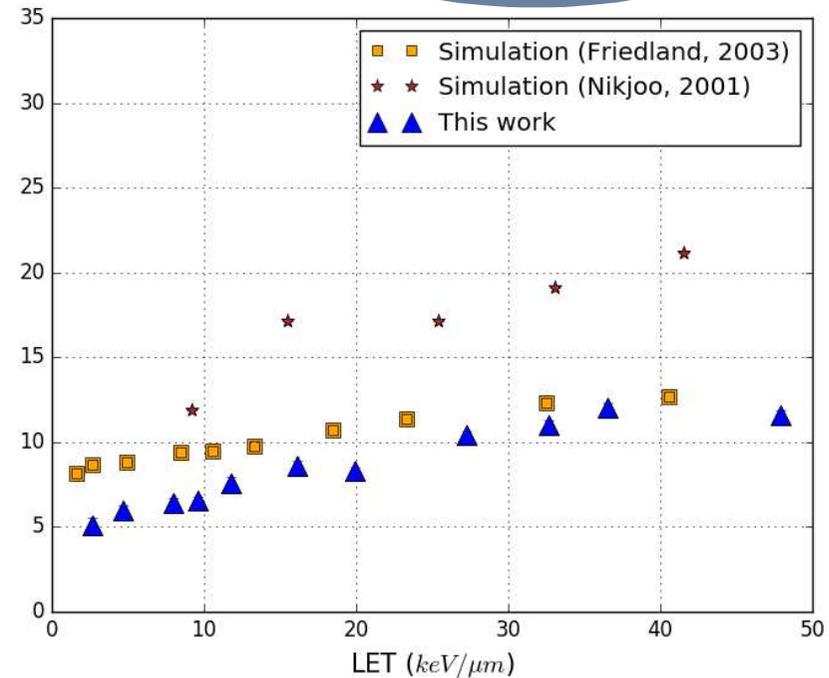
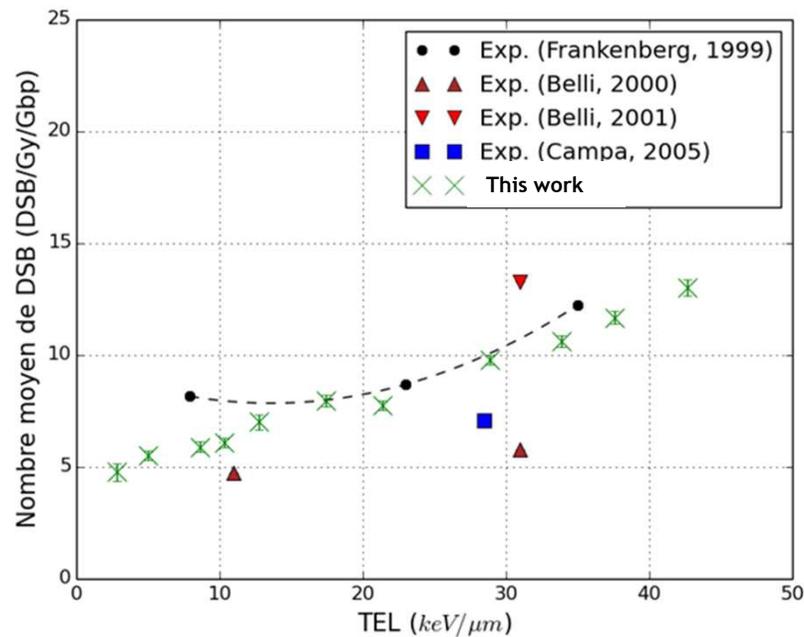
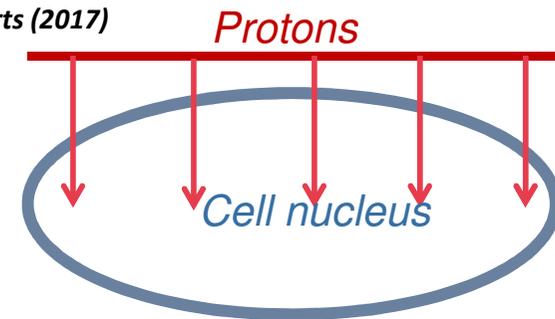


Détermination des dommages à l'ADN

Meylan S., Incerti S., Karamitros M., Tang N., Bueno M., Clairand I., Villagrasa C., Scientific Reports (2017)

DSB/pp → fragments / pp → $N_{\text{DSB/event}}(S_{\text{bp}})$

$$N_{\text{DSB/Gy/Gbp}}(s_{\text{bp}}) = N_{\text{DSB/event}}(s_{\text{bp}}) \cdot \frac{E_{1\text{Gy}}}{\bar{l} \cdot \text{TEL}(E_n) \cdot n}$$



Besoin de données expérimentales « contrôlées » ou métrologiques comme celle obtenues auprès des **microfaisceaux (MIRCOM, IRSN)**

Conclusion

- Premiers résultats avec **Geant4-DNA combinant la simulation des étapes physique et chimie dans une géométrie d'ADN**
- La modélisation mécanistique des effets radioinduits est un **domaine interdisciplinaire** indispensable en radiobiologie
- La modélisation nécessite de se comparer à des données expérimentales **physiques et biologiques métrologiques**

Perspectives

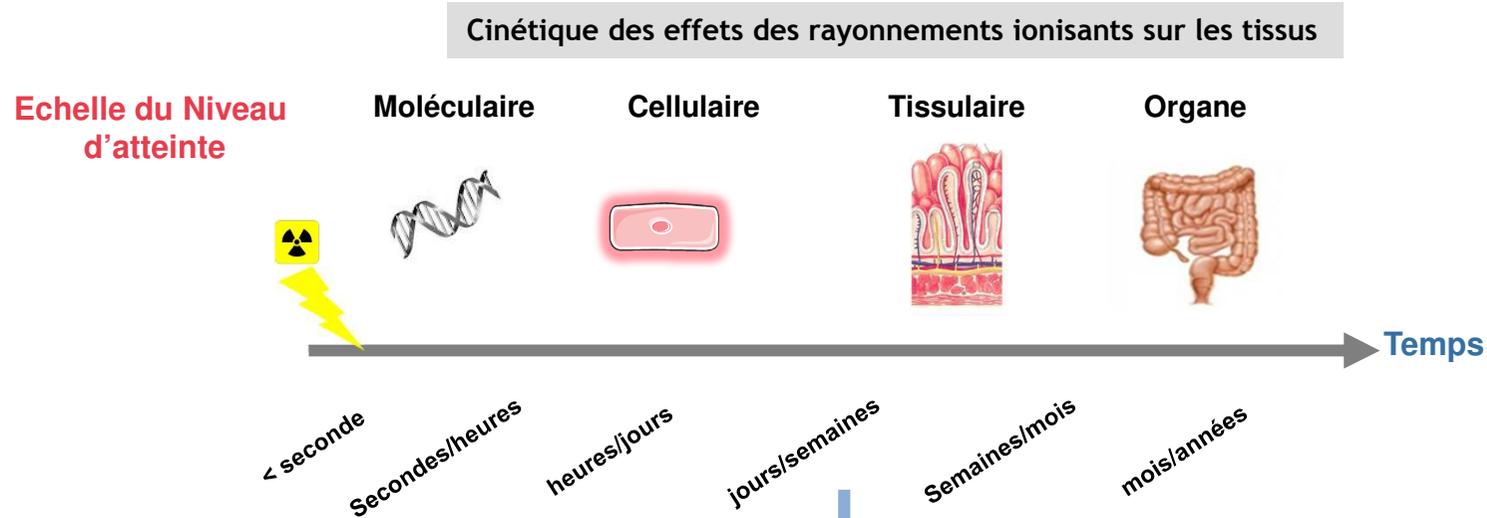
- **Nouvelle version compatible avec Geant4. 10.4-> exemple public**
- **Modélisation avec hetero- et euchromatine**
- **Extension de la modélisation aux foci persistants et les aberrations chromosomiques**

Merci de votre attention

Back up slides

ROSIRIS

Vers une meilleur estimation du risque en radiothérapie



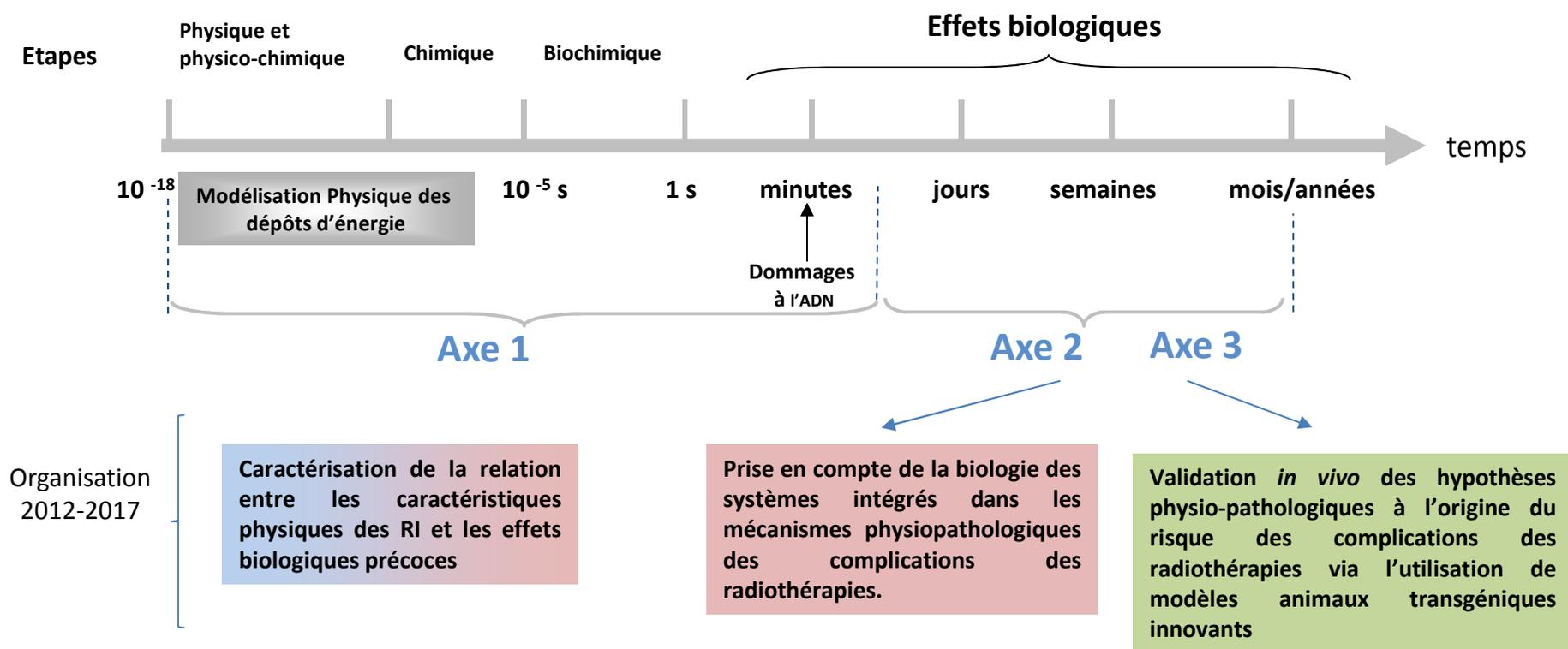
Construire un **programme de recherche** visant à comprendre les mécanismes biologiques d'initiation et de progression des complications des radiothérapies en reliant étape par étape **les évènements initiaux de dépôt d'énergie aux effets biologiques les plus tardifs**

Radiobiologie des Systèmes Intégrés pour l'optimisation des traitements utilisant des rayonnements ionisants et évaluation du **RISque** associé

ROSIRIS

ROSIRIS: vers une meilleur estimation du risque en radiothérapie

Déclinaison et organisation du programme

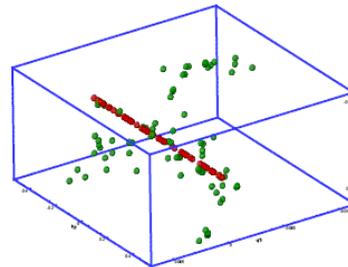


Approche pluridisciplinaire : Physique, Radiobiologie *in vitro*, Radiobiologie *in vivo*

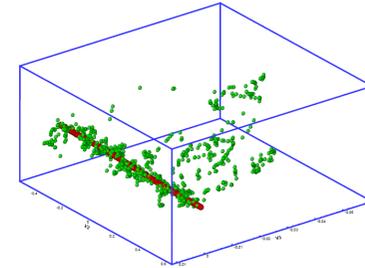
Simulation de l'étape physique

La modélisation des « événements stochastiques primaires » (track structure simulation) du dépôt d'énergie initial au niveau subcellulaire (nanométrique). Condition : simuler l'interaction des électrons avec la matière à très basse énergie (quelques eV)

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



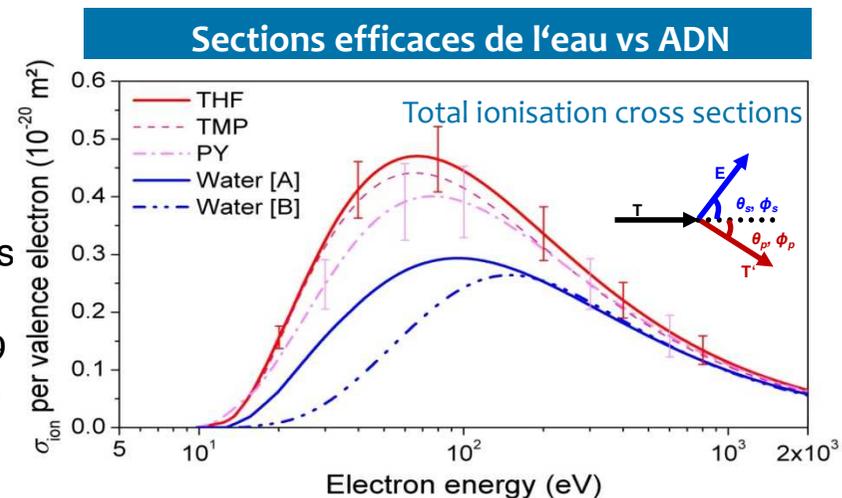
$T_{cut} : 250 \text{ eV}$



$T_{cut} : 15 \text{ eV}$

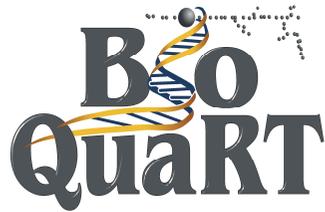
Participation de l'IRSN dans la collaboration Geant4/Geant4-DNA

- Implémentation des sections efficaces de vibration et attachement des électrons de très faible énergie permettant la thermalisation dans l'eau (Geant4-DNA)
- Validation des sections efficaces pour protons et alphas dans l'eau (Geant4-DNA)
- Implémentation des sections efficaces des électrons (9 eV – 1 keV) ainsi que des protons et alphas projectiles dans des matériaux ADN « précurseurs » des bases (PY, PU), du sucre (THF) et du phosphate (TMP) (BioQuaRT-> Geant4-DNA)

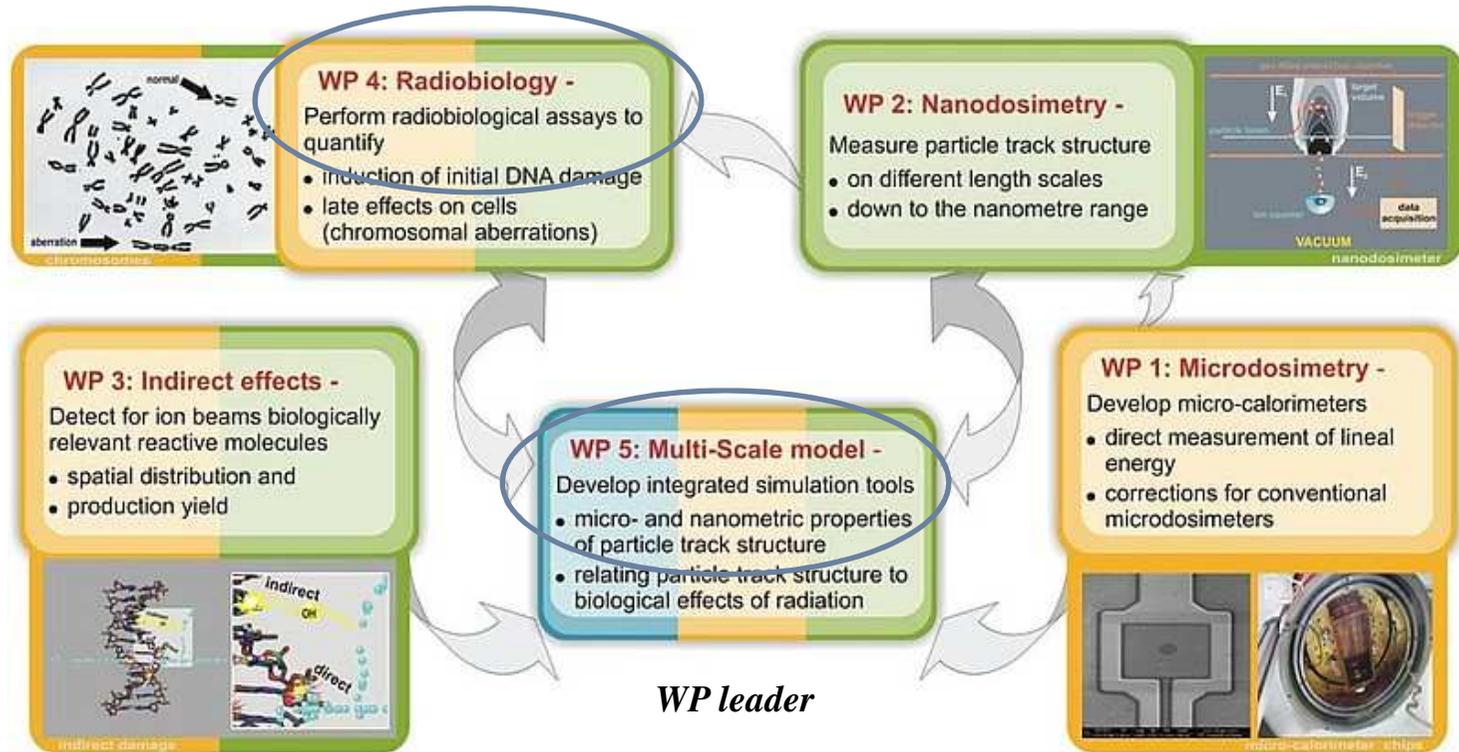


M. Bug, PTB
Projet BioQuaRT

Projet BioQuaRT (EMRP): Biological weighted quantities in radiotherapy (2012-2015)



EU financial support through the EMRP Joint Research Project SIB06



Projet BioQuaRT (EMRP): Biological weighted quantities in radiotherapy (2012-2015)

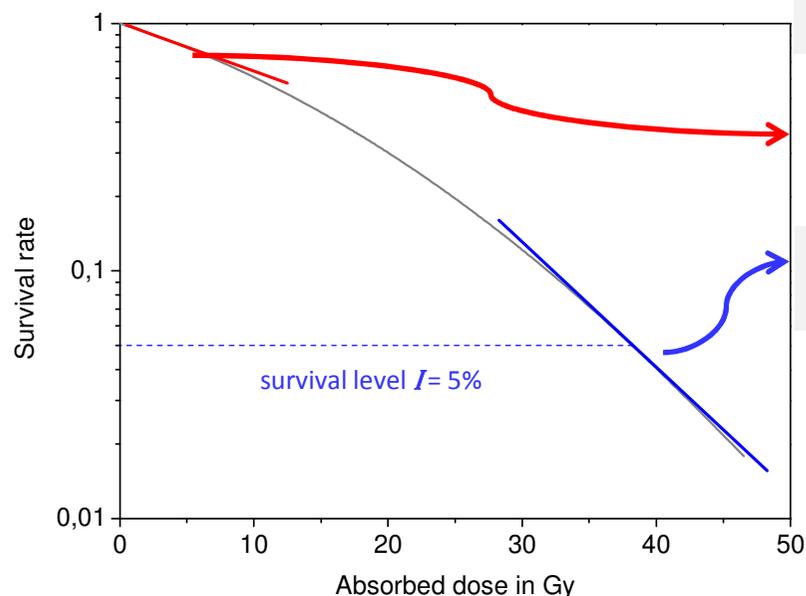
Principal résultat expérimental:

- Mise en évidence d'une relation universelle entre des grandeurs nanodosimétriques mesurables et des effets biologiques mesurés au niveau cellulaire

En particulier entre la distribution du nombre d'ionisations dans un volume nanométrique $P(v|Q)$ et les sections efficaces de survie cellulaire calculées à partir des courbes de survie

$$F_2 = \sum_{v=2}^{\infty} P_v$$

$$M_1 = \sum_{v=1}^{\infty} v P_v$$



Inactivation cross section from

initial slope:

$$\sigma_{\alpha} = (LET / \rho) \times \alpha$$

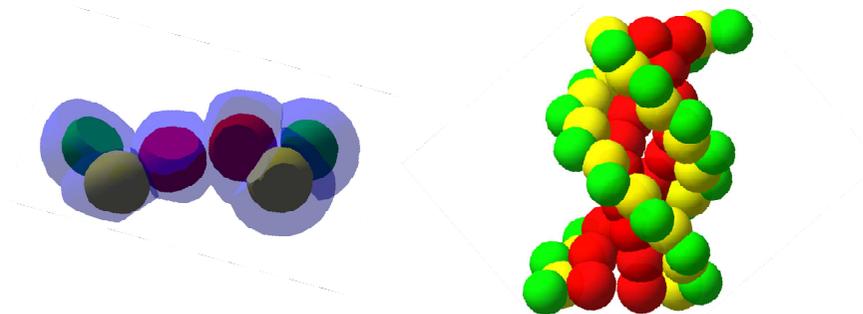
Inactivation cross section from
slope at 5% survival fraction):

$$\sigma_{5\%} = \left(\frac{LET}{\rho} \right) \times \sqrt{\alpha^2 - 4\beta \ln(I)}$$

Géométrie de la cible : ADN

■ L'unité de base de l'ADN est la paire de nucléotides

- Une paire nucléotide est constituée de 6 volumes moléculaires



■ 6,4.10⁹ paires de nucléotides dans un génome humain (cellule diploïde)

- 36.10⁹ volumes moléculaires à considérer

■ L'organisation spatiale de l'ADN dans un noyau est complexe et multiéchelle

■ L'ADN contenu dans un noyau cellulaire est dynamique

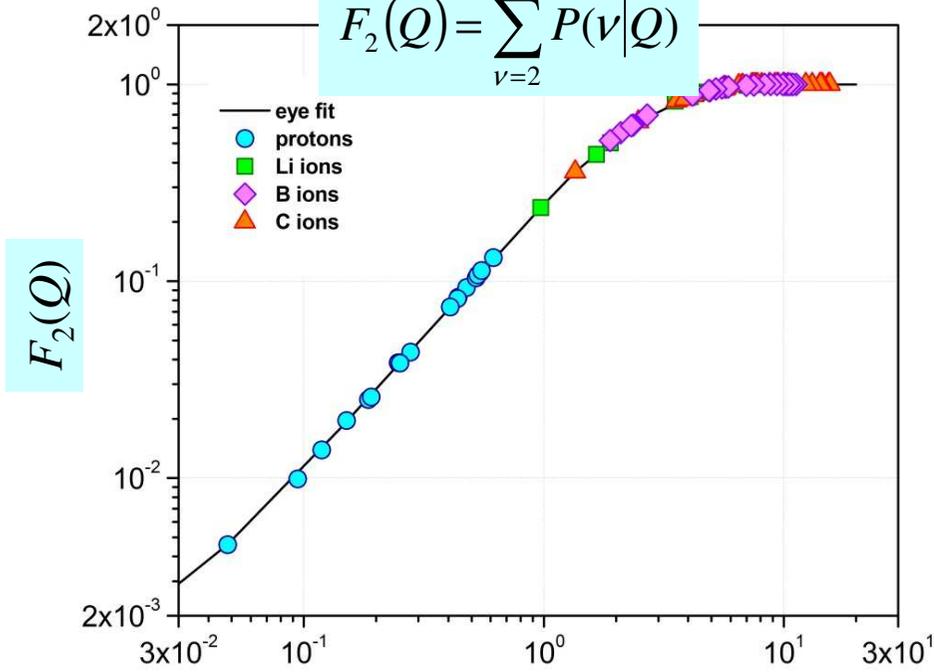
- réplication, réparation, transcription, cycle cellulaire... → **phase G0**

Projet BioQuaRT (EMRP)

σ_α Parameterisations vs ionization cluster size distributions

Cumulative probability F_k of measuring a cluster size $v \geq k$

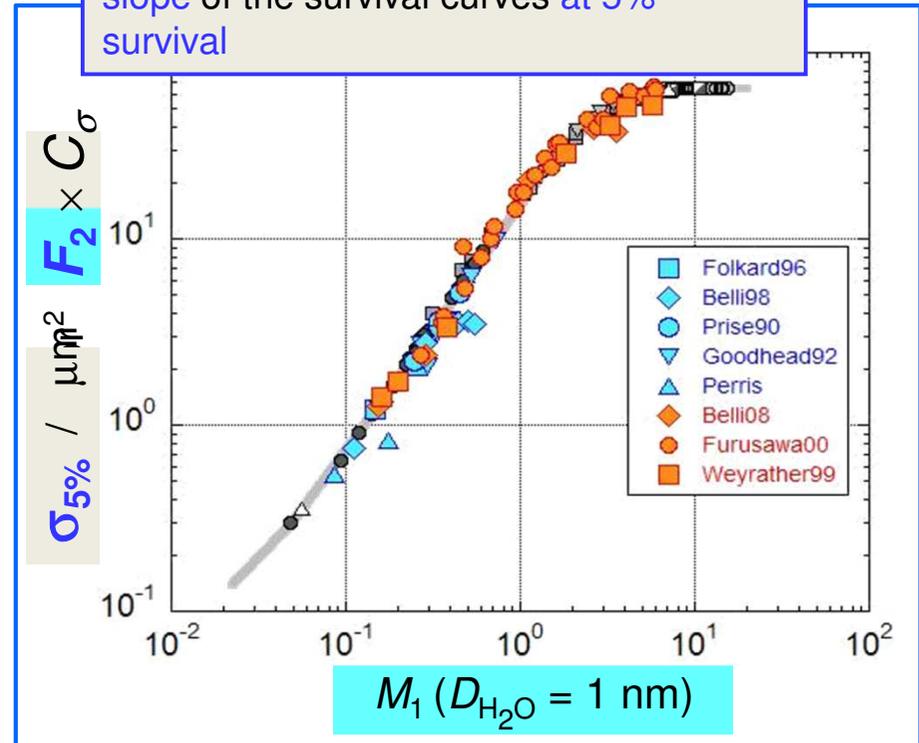
$$F_2(Q) = \sum_{v=2}^{\infty} P(v|Q)$$



$$M_1(Q) = \sum_{v=0}^{\infty} v \times P(v|Q) \quad M_1(Q)$$

H. Rabus, final dissemination workshop of the BioQuaRT project (Barcelona, April 2015)

Inactivation cross sections calculated from slope of the survival curves at 5% survival



These findings indicate the existence of a **universal nanodosimetric relation** between the mean of the ionisation cluster size distributions and the (cumulative) probabilities **for different radiation qualities**.

Modèles physiques dans l'eau liquide

Electrons

- **Elastic scattering**
 - Screened [Rutherford](#) and [Brenner-Zaider](#) below 200 eV
 - Updated alternative version by [Uehara](#)
 - Independent Atom Method (IAM) by [Mott et al.](#) & VLE data in ice from [CPA100 TS code](#)
 - Partial wave framework model by [Champion et al.](#), 3 contributions to the interaction potential
- **Ionisation**
 - 5 levels for H₂O
 - Dielectric formalism & FBA using [Heller](#) optical data up to 1 MeV, and low energy corrections, by [Emfietzoglou et al.](#)
 - Improved alternative version by [Emfietzoglou and Kyriakou](#)
 - Relativistic Binary Encounter Bethe (RBEB) by [Terrissol](#) from [CPA100 TS code](#)
- **Excitation (*)**
 - 5 levels for H₂O
 - Dielectric formalism & FBA using [Heller](#) optical data and semi-empirical low energy corrections, derived from the work of [Emfietzoglou et al.](#)
 - Improved alternative version by [Emfietzoglou and Kyriakou](#)
 - Dielectric formalism by [Dingfelder](#) from [CP100 TS code](#)
- **Vibrational excitation (*)**
 - [Michaud et al.](#) xs measurements in amorphous ice
 - Factor 2 to account for phase effect
- **Dissociative attachment (*)**
 - [Melton](#) xs measurements

Protons & H

- **Excitation (*)**
 - Miller & Green speed scaling of e⁻ excitation at low energies and Born and Bethe theories above 500 keV, from [Dingfelder et al.](#)
- **Ionisation**
 - Rudd semi-empirical approach by [Dingfelder et al.](#) and Born and Bethe theories & dielectric formalism above 500 keV (relativistic + Fermi density)
- **Charge change (*)**
 - Analytical parametrizations by [Dingfelder et al.](#)
- **Nuclear scattering**
 - Classical approach by [Everhart et al.](#)

He⁰, He⁺, He²⁺

- **Excitation (*) and ionisation**
 - Speed and effective charge scaling from protons by [Dingfelder et al.](#)
- **Charge change (*)**
 - Semi-empirical models from [Dingfelder et al.](#)
- **Nuclear scattering**
 - Classical approach by [Everhart et al.](#)

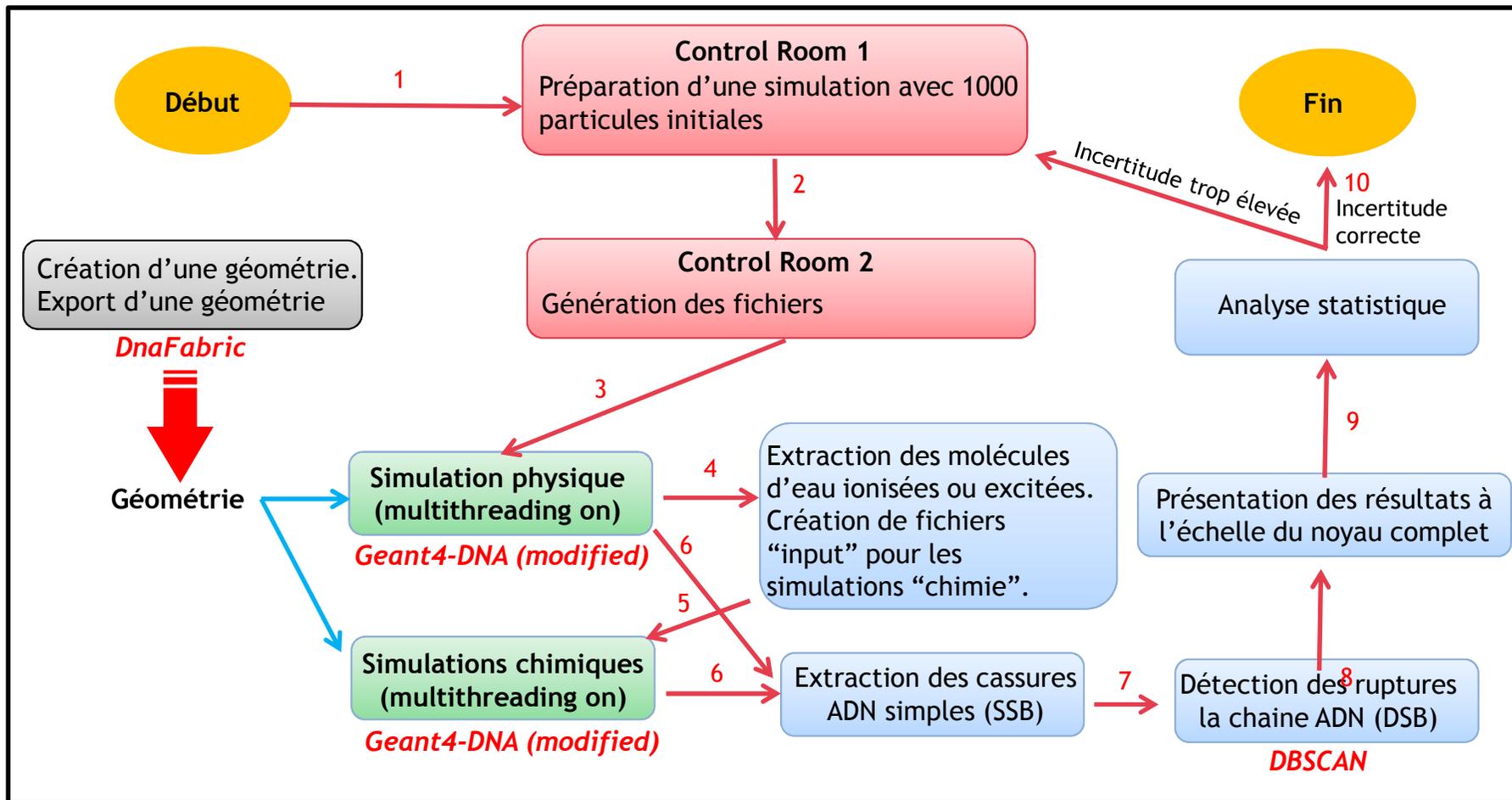
Li, Be, B, C, N, O, Si, Fe

- **Ionisation**
 - Speed scaling and global effective charge by [Booth and Grant](#)

Photons

- from EM « standard » and « low energy »
 - Default: « Livermore » ([EPDL97](#))

III.2) Construction de la simulation



FullSim

~10 scripts et programmes

III.3) Préparer la comparaison avec l'expérience

- Electrophorèse en champs pulsés → DSB/Gy/Gbp
 - Détection de fragments d'ADN



III.3) Préparer la comparaison avec l'expérience

■ Electrophorèse en champs pulsés → DSB/Gy/Gbp

- Détection de fragments d'ADN



■ FullSim : DSB/pp



III.3) Préparer la comparaison avec l'expérience

■ Electrophorèse en champs pulsés → DSB/Gy/Gbp

- Détection de fragments d'ADN



■ FullSim : DSB/pp → fragments /pp



III.3) Configuration des simulations

■ Electrophorèse en champs pulsés → DSB/Gy/Gbp

- Détection de fragments d'ADN

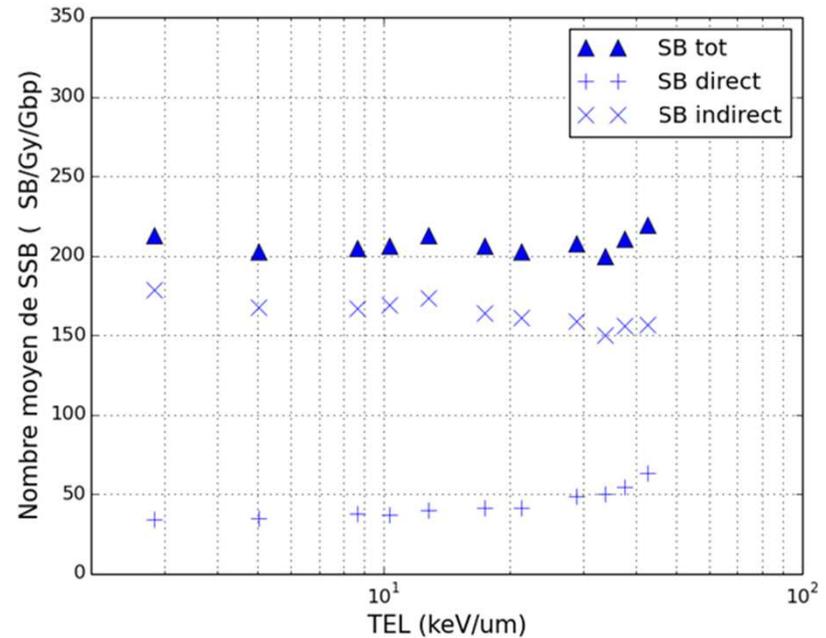
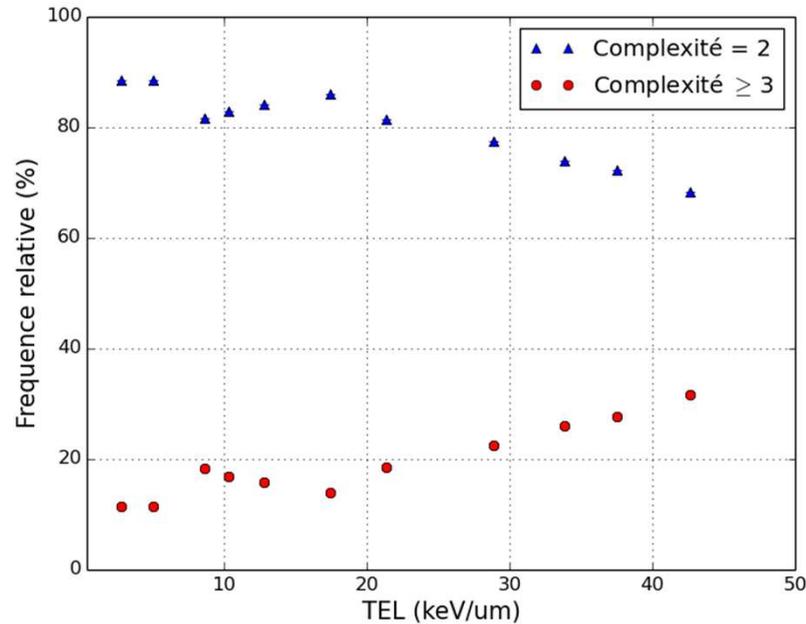


■ FullSim : DSB/pp → fragments /pp → DSB/pp → DSB/Gy/Gbp



$$N_{\text{DSB/Gy/Gbp}}(s_{bp}) = N_{\text{DSB/event}}(s_{bp}) \cdot \frac{E_{1\text{Gy}}}{\bar{l} \cdot \text{TEL}(E_p) \cdot n}$$

IV.2) Complexité et directs vs indirects

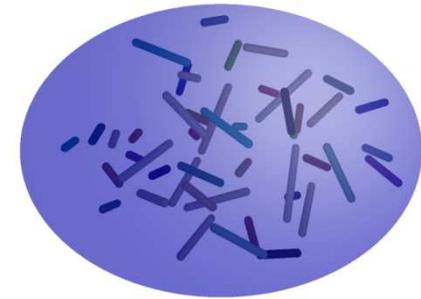


- Hausse de la « complexité » des DSB avec le TEL
- 75% des cassures proviennent de l'étape chimique (indirectes)
- Importance des cassures directes ?

II.3) Modèles de noyaux cellulaires

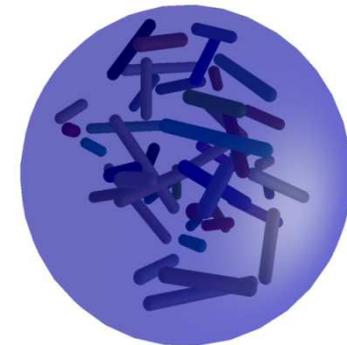
■ Noyau de cellule fibroblaste

- Forme ellipsoïdale ($9,85 \cdot 10^3$; $9,85 \cdot 10^3$; $9,85 \cdot 10^3$ nm)



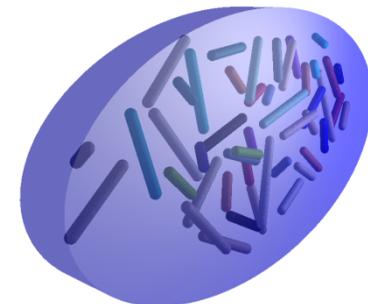
■ Noyau de cellule lymphocyte

- Forme sphérique (rayon de $5 \cdot 10^3$ nm)



■ Noyau de cellule endothéliale

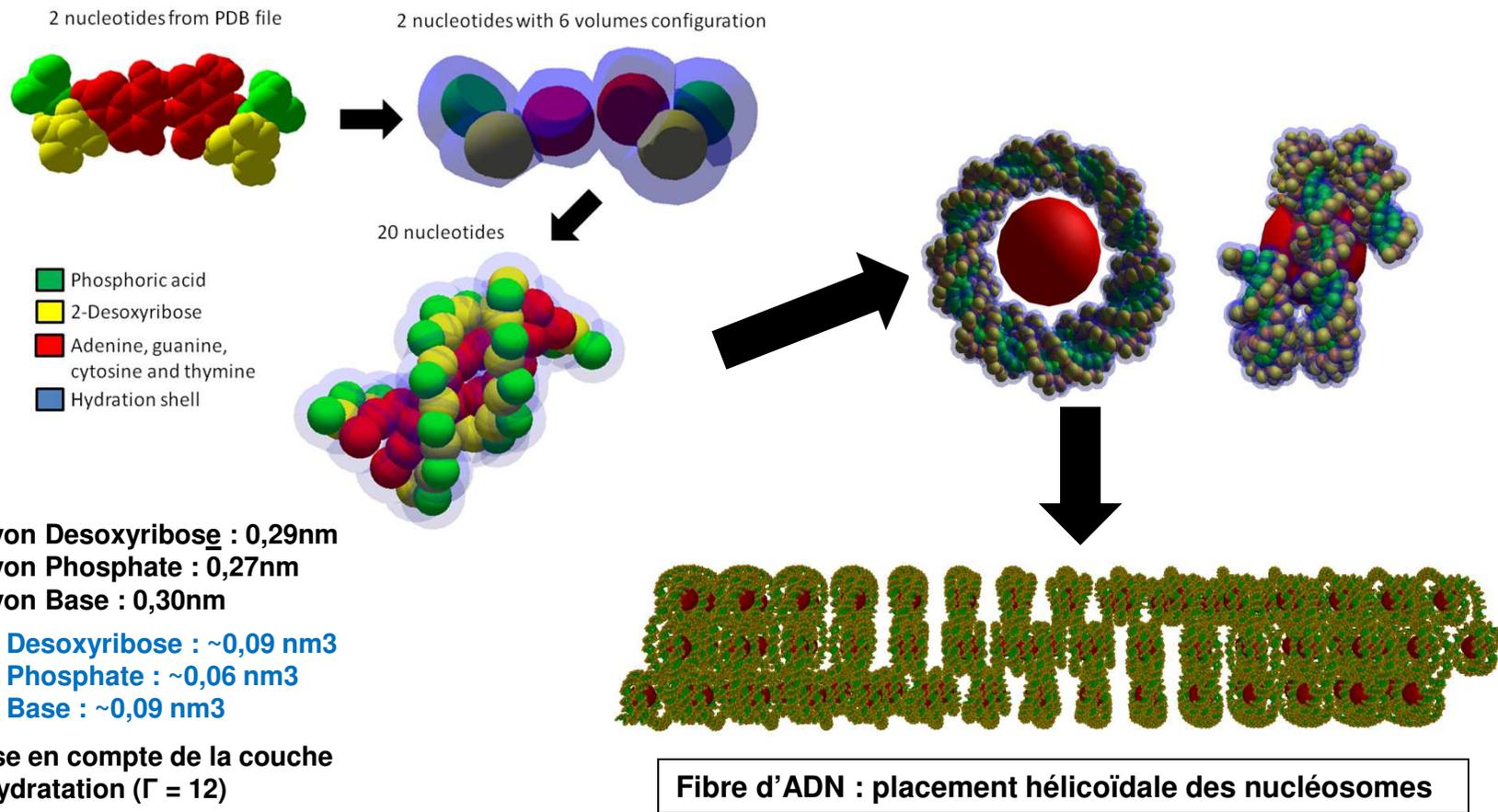
- Forme de cylindre elliptique ($9,5 \cdot 10^3$; $5,1 \cdot 10^3$; $1 \cdot 10^3$ nm)



Bilan des développements du code : les modèles d'ADN

Deuxième modèle: communication entre la géométrie et la partie chimique afin de calculer les effets indirects (thèse de S. Meylan, 2013-2016) :

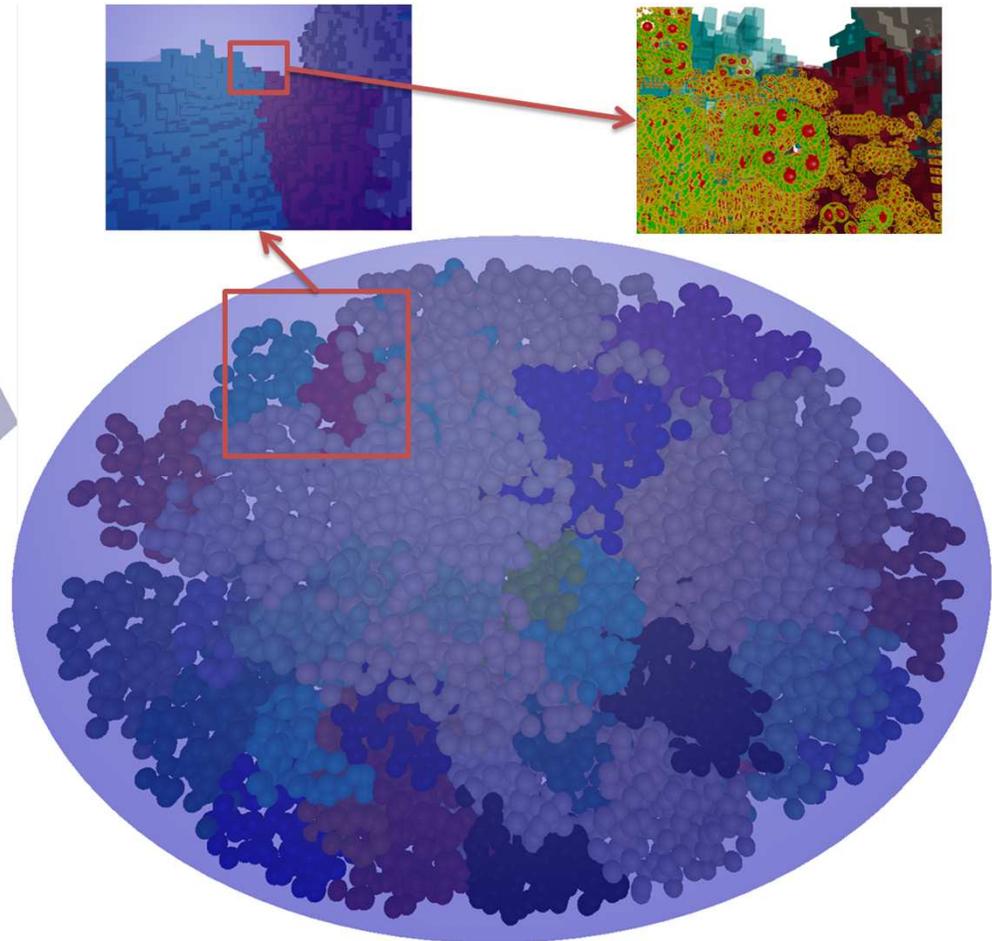
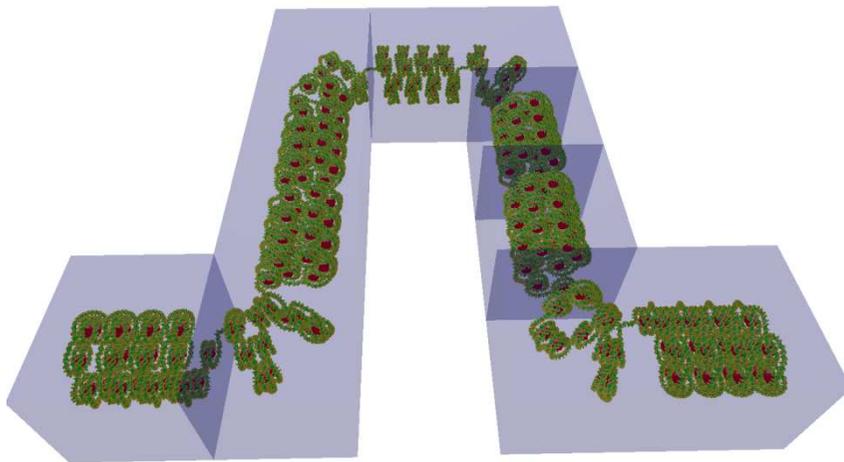
DNAFabric: programme de génération, modification et visualisation 3D en temps réel de géométries exportables à une simulation avec Geant4



Bilan des développements du code : les modèles d'ADN

Deuxième modèle: communication entre la géométrie et la partie chimique afin de calculer les effets indirects (thèse de S. Meylan, 2013-2016) :

DNAFabric: programme de génération, modification et visualisation 3D en temps réel de géométries exportables à une simulation avec Geant4



- **Chromatine** (heterochromatine) dans des **voxels**
- Les voxels remplissent les **domaines chromosomiques**
- Les domaines appartiennent à un **territoire chromosomique**
- **3 noyaux: fibroblaste, endothélium et lymphocyte en G0/G1**