

CODE DE CALCUL EN RADIOBIOLOGIE : DE LA DÉTERMINATION DES CASSURES DE L'ADN AU DEVENIR CELLULAIRE

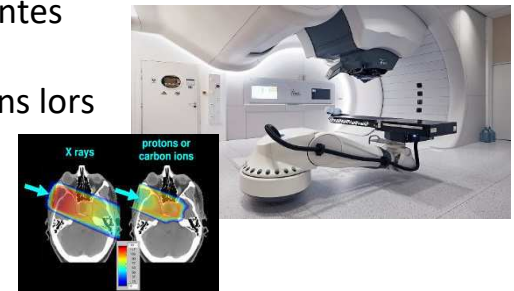
Yann Perrot, Yann Thibaut, Anh Le Tuan, Carmen Villagrasa

yann.perrot@irsn.fr

Laboratoire de Dosimétrie des rayonnements ionisants

ENJEUX DES CODES DE CALCUL EN RADIOBIOLOGIE

- **Corréler les grandeurs microdosimétriques et nanodosimétriques aux effets radio-induits**
- Comprendre les effets biologiques radio-induits au **plan mécanistique**
- Disposer de méthodes et d'outils éprouvés pour répondre aux questions émergentes
 - **Domaine médical**
 - Identifier les mécanismes conduisant à une meilleure tolérance des tissus sains lors du fractionnement spatial et/ou temporel de la dose: FLASH, Minibeams
 - Nanoparticules: vers l'exploration des effets issus de la radiolyse
 - **Domaine spatial**
 - Identifier les effets des rayonnements cosmiques: modèles de risque pour les vols habités de longue durée, projet d'aquaculture, développement d'un AOP
 - Adapter les outils de calcul pour une modélisation multi-échelle (*projet BioRad III, ESA*)



EFFET DES RAYONNEMENTS IONISANTS



PARTICULE
ENERGIE
DOSE
DEDIT DE DOSE
FRACTIONNEMENT
ENVIRONNEMENT



FOYERS
FOYERS TARDIFS
MICRO ET
NANODOSIMETRIE
DOMMAGES: TAUX,
COMPLEXITE



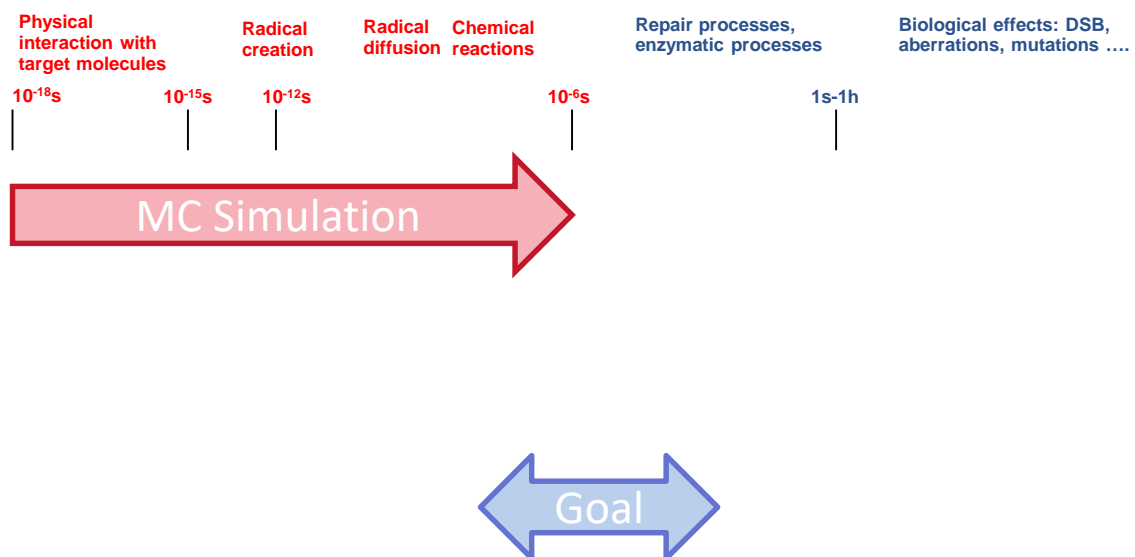
SURVIE
MORT
SENESCENCE
OMIQUES



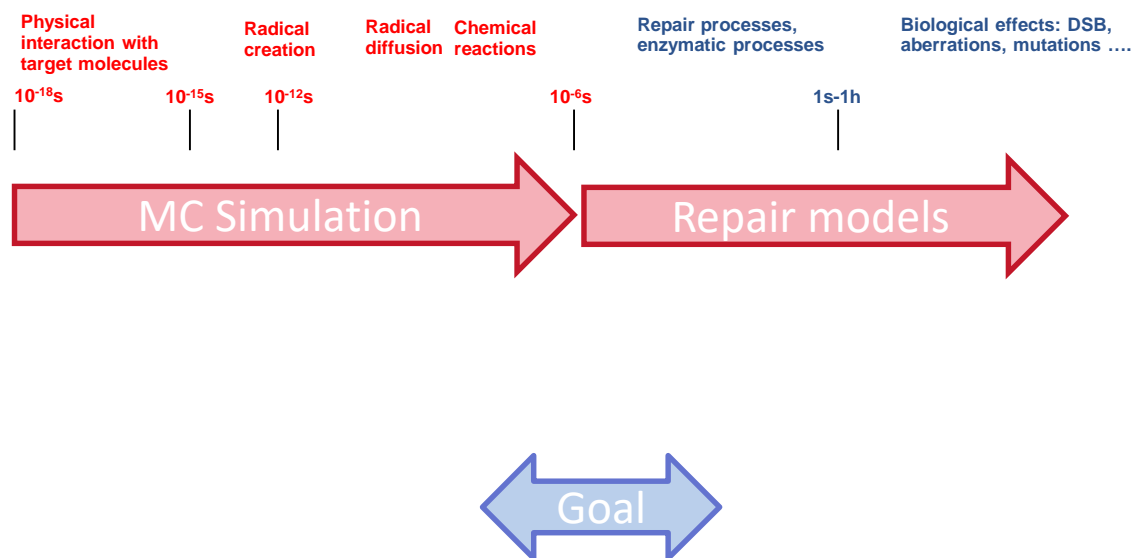
POIDS
SURVIE

HISTOLOGIE
ANATOMO PATHOLOGIE
EFFETS PRECOCS / TARDIFS

UNE APPROCHE MULTI-ECHELLE



UNE APPROCHE MULTI-ECHELLE



Biological endpoints

CHAINE DE SIMULATION NANDOSIMÉTRIQUE

- Basée sur Geant4-DNA (Geant4 11.1)
- Inclue les étapes physiques, physico-chimiques et chimiques de l'action des rayonnements ionisants
- **Validé pour l'induction des DSB** pour une variété de particules et de TEL:
 - Proton, alphas: *Meylan et al., Sci. Rep. 7 (2017)*
 - RX: *Tang et al., IJMS 20 (2019)*
- Nouvelles fonctionnalités:
 - **Nouvelles géométries de noyaux** issues de la théorie isochore: *Thibaut et al., IJMS 23 (2022)*
 - Méthode **Independent Reaction Time** pour l'étape chimique: *Tran et al., Med. Phys. 48 (2021)*
 - **Modèles de réparation** des dommages précoces

Géométries d'ADN générées avec DNAFabric

Chromatin fiber in a
"straight" voxel

2 nucleosomes and a
linker

Nucleosome

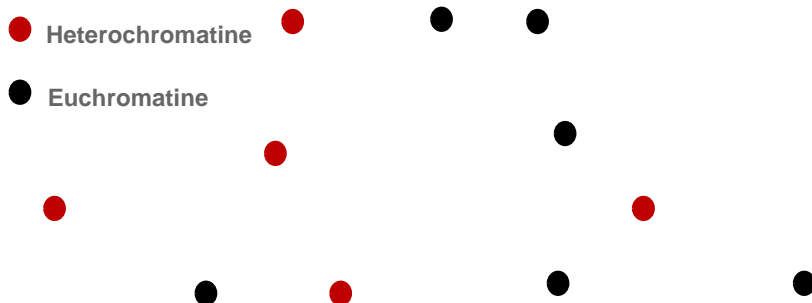
histone
phosphate
2-deoxyribose
base

DNA double helix
(B-DNA)

Pair of nucleotides

Meylan et al., Comput. Phys. Commun. 204:159 (2016)

Géométrie: simulation de différentes compactions de chromatine



Différents types de voxels (heterochromatine et euchromatine)

Théorie isochore: les parties codantes du génome ont une plus forte concentration en GC.

Pačes et al. (2004), Costantini et al. (2006), Costantini & Musto (2017)

Distribution aléatoire des niveaux de compaction de la chromatine.

Taux global d'hétérochromatine: 48%.

Tang N. et al., Med. Phys. 46 (2019)

Profil GC, chromosome 37

Family	GC Rate	Heterochromatin Content
L1	<37.5%	100%
L2	37.5–42.5%	70%
H1	42.5–47.5%	50%
H2	47.5–52.5%	20%
H3	>52.5%	0%

Taux GC et niveaux de compaction des cinq familles isochores

Thibaut Y. et al., IJMS 23 (2022)

Etape Physique

- **Eau liquide**, milieu principale de la matière biologique
 - électrons, protons, alphas, quelques ions
- Simulation des interactions physiques:
 - **Dommages directs**
 - Molécules d'eau ionisées ou excitées: **étape pré-chimique**
- Développements en cours
 - Electrons: N2, C3H8 (EURADOS WG6)
 - Modèles discrets pour les électrons dans l'eau liquide jusqu'à 10 MeV (Université Ioannina)
 - Modèles discrets pour les interactions inélastiques des protons et hydrogène de 100 MeV à 300 MeV (Université Séville)

Processus et modèles électrons et protons, eau liquide, default physics list option 2

Particle	Process	Model	Energy range
electron	Elastic scattering	Champion	7.4 eV – 1 MeV
	Electronic excitation	Born	9 eV – 1 MeV
	Ionisation	Born	11 eV – 1 MeV
	Vibrational excitation	Sanche	2 eV – 100 eV
	Attachment	Melton	4 eV – 13 eV
proton	Nuclear scattering		100 eV – 100 MeV
	Electronic excitation	Miller & Green	10 eV – 500 keV
		Born	500 keV – 100 MeV
	Ionisation	Rudd	0 keV – 500 keV
		Born	500 keV – 100 MeV
	Electron capture	Dingfelder	100 eV – 100 MeV

Etape chimique

- Développements initiaux: méthode « **Step by Step** »
 - Chaque particule est simulée individuellement
 - Simulations des réactions dites « diffusion controlled » selon une approche step by step du mouvement Brownien

Reaction	Reaction rate ($10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$)
<i>2-deoxyribose + OH•</i>	1.8
<i>Adenine + OH•</i>	6.1
<i>Guanine + OH•</i>	9.2
<i>Thymine + OH•</i>	6.4
<i>Cytosine + OH•</i>	6.1
<i>2-deoxyribose + e⁻_{aq}</i>	0.01
<i>Adenine + e⁻_{aq}</i>	9.0
<i>Guanine + e⁻_{aq}</i>	14.0
<i>Thymine + e⁻_{aq}</i>	18.0
<i>Cytosine + e⁻_{aq}</i>	13.0
<i>2-deoxyribose + H•</i>	0.029
<i>Adenine + H•</i>	0.10
<i>Guanine + H•</i>	-
<i>Thymine + H•</i>	0.57
<i>Cytosine + H•</i>	0.092
<i>Histone + radical → Histone</i>	-

- Développements récents: approche « **Independent Reaction Times** »
 - N-body → 2-body
 - Comparaison des temps de réaction pour toutes les paires de radicaux indépendamment du système
 - Approche hybride: accès à la position des radicaux au cours du temps, *Tran et al. Med. Phys.48 (2021)*

MODÈLES DE RÉPARATION

MODÈLE	ENDPOINT	RÉFÉRENCES	DONNÉES D'ENTRÉE	BENCHMARK - EXPÉRIMENTAL
Local Effect Model	DSB non rejoins	Tommasino et al (2013) <i>Rad. Res. 180, 524-538</i>	DSB simples et complexes dans des boucles de chromatine de 1 Mbp	- Fibroblast, α 40 keV/ μ m <i>Stenerlow (2000)</i>
Two Lesion Kinetic Model	Fraction de survie	Stewart (2001) <i>Rad. Res. 156, 365-378</i>	DSB simples et complexes	- Fibroblast, p 7.7 keV/ μ m <i>Belli (2000)</i>
Belov model	Réparation DSB	<i>Belov et al. (2015)</i> <i>J. Theo. Biol. 366, 115-130</i>	DSB simples et complexes	- Fibroblast, p 28.5 keV/ μ m <i>Antonelli (2015)</i>

Projet BioRad III, ESA, grant DAR n°4000132935/21/NL/CRS

STRAND BREAKS

proton | alpha

■ Noyau de cellule fibroblaste

■ Protons et alphas: 2.7-132 keV/ μm

■ SB directs:

- 17.5 eV dans Sucre-Phosphate
- Saturation aux hauts TEL

■ SB indirects

- $T_{\text{chem}} = 5 \text{ ns}$
- 42% des réactions hydroxyl-Sucre
- Réduction des SBs indirects avec TEL croissant

DOUBLE STRAND BREAKS

proton | alpha

- Noyau de cellule fibroblaste
- Protons et alphas: 2.7-132 keV/ μm

MODÈLES DE RÉPARATION

MODÈLE	ENDPOINT	RÉFÉRENCES	DONNÉES D'ENTRÉE	BENCHMARK - EXPÉRIMENTAL
Local Effect Model	DSB non joints	Tommasino et al (2013) <i>Rad. Res.</i> 180, 524-538	DSB simples et complexes dans des boucles de chromatine de 1 Mbp	- Fibroblast, α 40 keV/ μ m <i>Stenerlow (2000)</i>

$$U(t) = F_{\text{fast(iDSB)}} * e^{-\frac{\ln 2(t)}{\tau_{\text{fast}}}} + (F_{\text{slow(cDSB)}} - F_{\text{unrej}}) * e^{-\frac{\ln 2(t)}{\tau_{\text{slow}}}} + F_{\text{unrej}}$$

MODÈLES DE RÉPARATION

MODÈLE	ENDPOINT	RÉFÉRENCES	DONNÉES D'ENTRÉE	BENCHMARK - EXPÉRIMENTAL
Two Lesion Kinetic Model	Fraction de survie	Stewart (2001) <i>Rad. Res.</i> 156, 365-378	DSB simples et complexes	- Fibroblast, p 7.7 keV/μm <i>Belli (2000)</i>

Simple DSB evolution

Complex DSB evolution

Lethal lesion evolution

Surviving fraction $S(t) = e^{-L_{LETHAL}(t)}$

CONCLUSIONS

- Chaîne de simulation basée sur Geant4-DNA permet d'**évaluer les dommages à l'ADN et les processus de réparation associés**
 - Validation par rapport données expérimentales
 - Release Geant4.11.2.beta
- Passer de la modélisation **de la cellule au tapis cellulaire** en prenant en compte information de la microdosimétrie et de la nanodosimétrie (**talk Yann Thibaut**)
- **Utiliser/développer des modèles de réparation** des dommages précoces pour simuler le devenir d'une population cellulaire en termes de différents endpoints (survie, senescence,...)
- Améliorer la description de l'**étape chimique**: type de réactions, pH, oxygène
- Etudier de **nouvelles cibles biologiques**: effets de l'irradiation mitochondriale

CODE DE CALCUL EN RADIOBIOLOGIE : DE LA DÉTERMINATION DES CASSURES DE L'ADN AU DEVENIR CELLULAIRE

Yann Perrot, Yann Thibaut, Anh Le Tuan, Carmen Villagrasa

yann.perrot@irsn.fr

Laboratoire de Dosimétrie des rayonnements ionisants