

MINAS TIRITH : UN NOUVEL OUTIL DE MODÉLISATION DE LA TOPOLOGIE DES DOMMAGES RADIO-INDUIT À L'ADN À L'ÉCHELLE D'UNE POPULATION CELLULAIRE

Y. THIBAUT ^{1*}, C. VILLAGRASA ¹, S. INCERTI ², Y. PERROT ¹

¹ IRSN, PSE-SANTÉ, SDOS, LDRI, Fontenay-aux-Roses, 92262, France.

² Univ. Bordeaux, CNRS, LP2I Bordeaux, UMR 5797, F-33170 Gradignan, France.

* yann.thibaut@irsn.fr

CONTEXTE

LE PROGRAMME DE RECHERCHE ROSIRIS

Maximiser les effets radio-induits dans le volume cible.



Minimiser les effets radio-induits dans les tissus sains.

RADIOPROTECTION

- Une multiplicité de traitements :
- Différentes particules (Rayons X et γ , e^- , p^+ , Ions).
 - Différentes énergies.
 - Différents débits de Dose.
 - Différents fractionnements de Dose.



Différentes efficacités biologiques

CONTEXTE

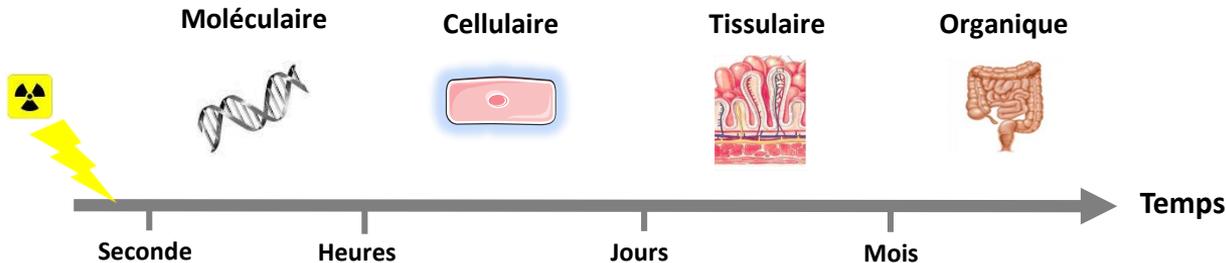
L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ BIOLOGIQUE DU RAYONNEMENT

- Pour quantifier l'efficacité biologique :
l'**Efficacité Biologique Relative**

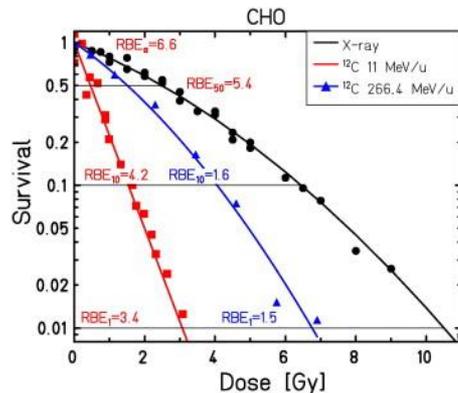
$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{ion}}$$

- Modèle conçu à des fins de traitement.
- Basé sur la survie clonogénique.

- Une approche AOP :



Cinétique des effets des rayonnements ionisants sur les tissus



M. Krämer, NIM-B. Vol.267 6 (2009)

ROSIRIS

EBR Multiparamétrique



Arrêt fonctionnel



Sénescence



Cycle cellulaire



Signature
Transcriptomique

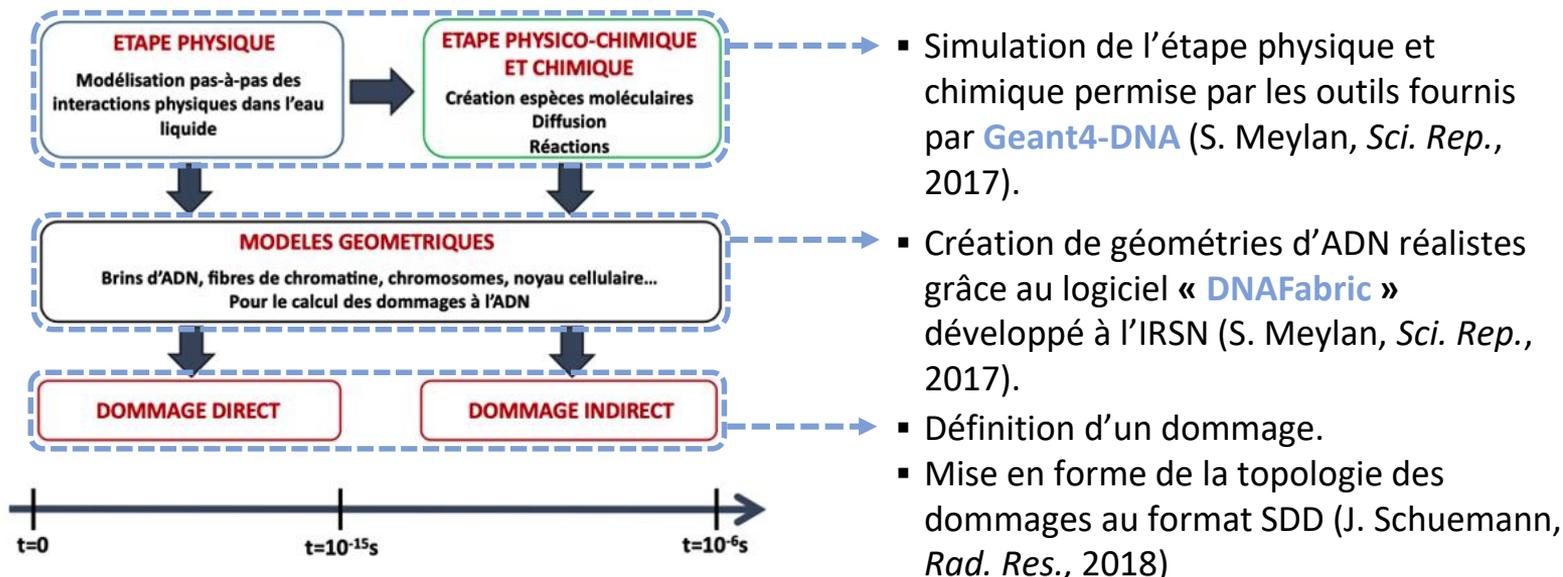


Interaction
Cellulaire

CONTEXTE

LIER LA QUALITÉ DU RAYONNEMENT À UNE TOPOLOGIE DE DOMMAGE À L'ADN

- Une chaîne de simulation nanodosimétrique basée sur  pour simuler la topologie des dommages à l'échelle cellulaire aux temps précoces post irradiation.



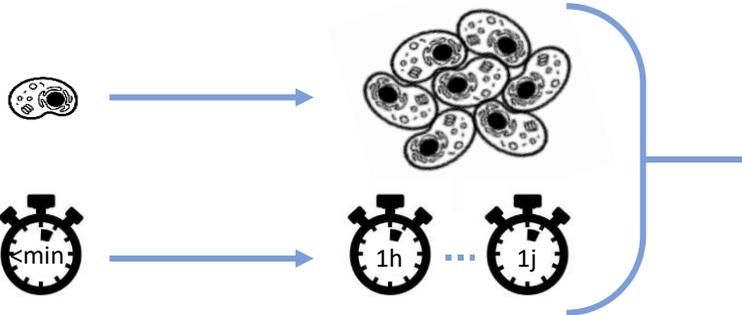
Calcul des dommages précoces radio-induits en modélisation

OBJECTIF

LIER LA TOPOLOGIE DE DOMMAGE À L'ADN À L'EFFET BIOLOGIQUE

- Les connaissances biologiques sont acquises à l'échelle de la population cellulaire, à des temps post-irradiation macroscopiques.

- Un bond dans l'échelle spatiale de la modélisation :



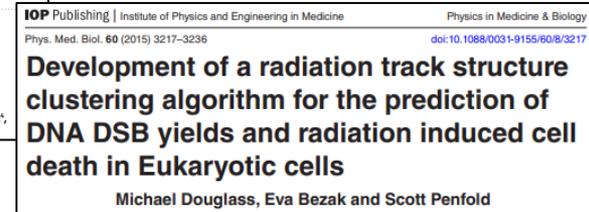
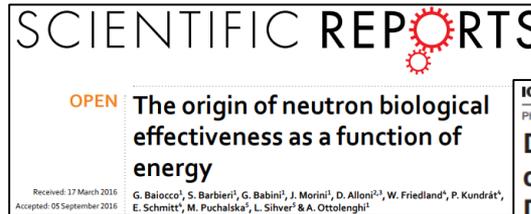
- Un bond dans l'échelle temporelle :

- Passer à l'**échelle biologique** in vitro :
 - Modéliser des données observables expérimentalement.
 - Ajustement des modèles existants grâce aux données expérimentales.

LA LITTÉRATURE

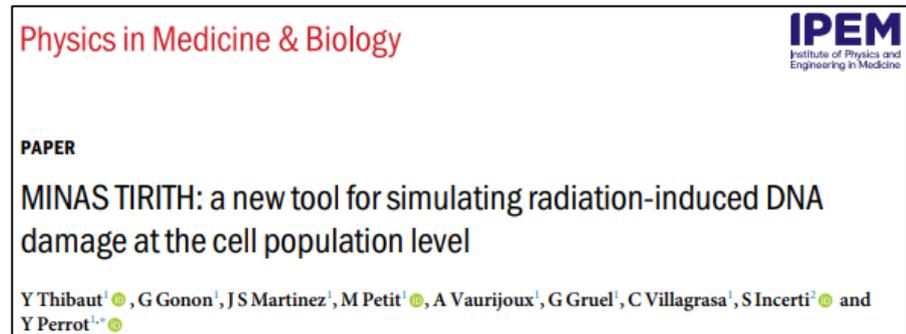
AUGMENTER L'ÉCHELLE DE LA SIMULATION DES DOMMAGES RADIO-INDUITS

- Le couplage des codes Monte-Carlo de structure de trace et des géométries réalistes d'ADN est le meilleur moyen de modéliser la topologie des dommages radio-induits mais...
 - Les temps de simulation sont longs.
 - L'échelle est limitée au noyau cellulaire.
- Certains travaux proposent une approche grâce à des simulations multi-échelles:
 - M. Douglass *and al.* (Geant4)
 - G. Baiocco *and al.* (PARTRAC)



MINAS TIRITH

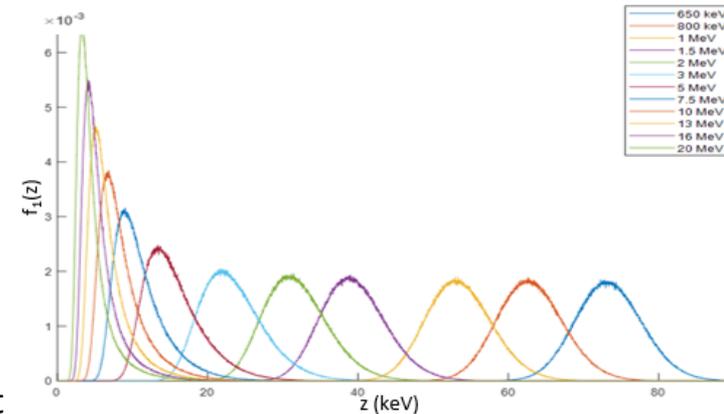
Microdosimetry and Nanodosimetry to Simulate The Initial Radiation-Induced damage Topology's Heterogeneity



MATÉRIEL ET MÉTHODES

PROPAGER LE DOMMAGE À L'ÉCHELLE DE LA POPULATION CELLULAIRE

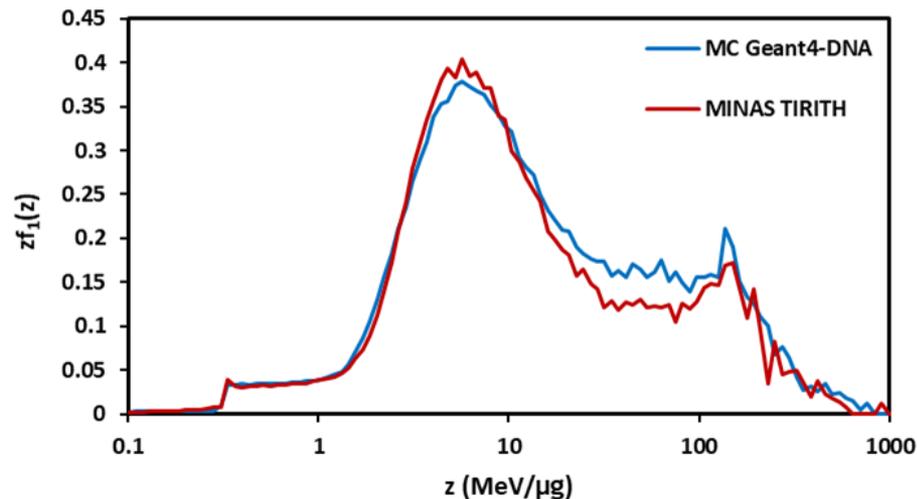
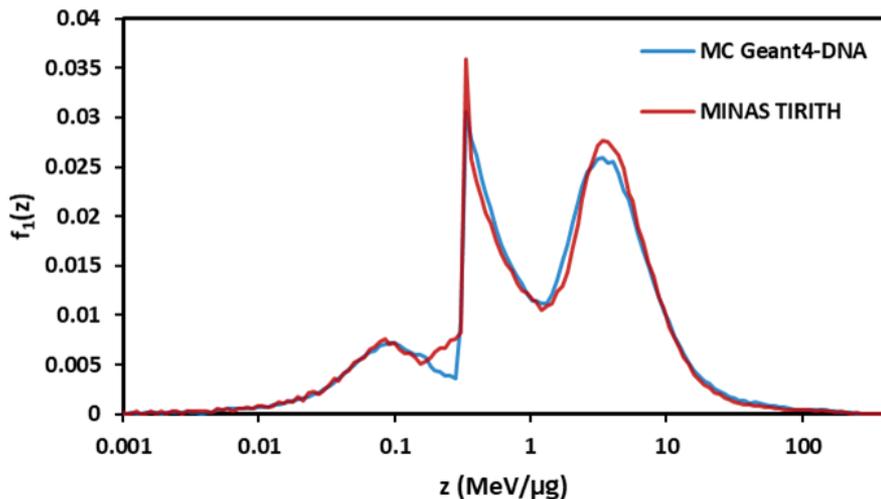
- MINAS TIRITH s'appuie sur deux bases de données générées sur une large gamme d'énergie et de particules (1 keV à 21 MeV pour les électrons, 10 keV à 20 MeV pour les protons et alphas):
 - Une base de donnée "microdosimétrique" de spectres $f(y)$.
 - Une base de donnée "nanodosimétrique/biologique" de spectres de dommage par trace (nombre, complexité, type, position).
- Comment ça marche?
 - MINAS TIRITH calcule la valeur \bar{z}_f à partir d'interpolations et de combinaison des spectres de la base de donnée "microdosimétrique", en fonction de l'espace des phases de l'irradiation.
 - Un nombre de trace est associé à chaque cellule de la population selon une loi de Poisson de paramètre $\frac{D_{abs}}{\bar{z}_f}$.
 - Trace par trace, le type (particule, énergie, position, direction) est déterminé par échantillonnage dans l'espace des phases et une topologie de dommage est associé par échantillonnage dans des spectres reconstruits grâce à la base de donnée "nanodosimétrique".



Base de donnée de spectre $f_1(z)$ de protons dans la géométrie de noyau endothélial

RÉSULTATS

VALIDATION DE LA DISTRIBUTION DE DOSE GRÂCE À GEANT4-DNA



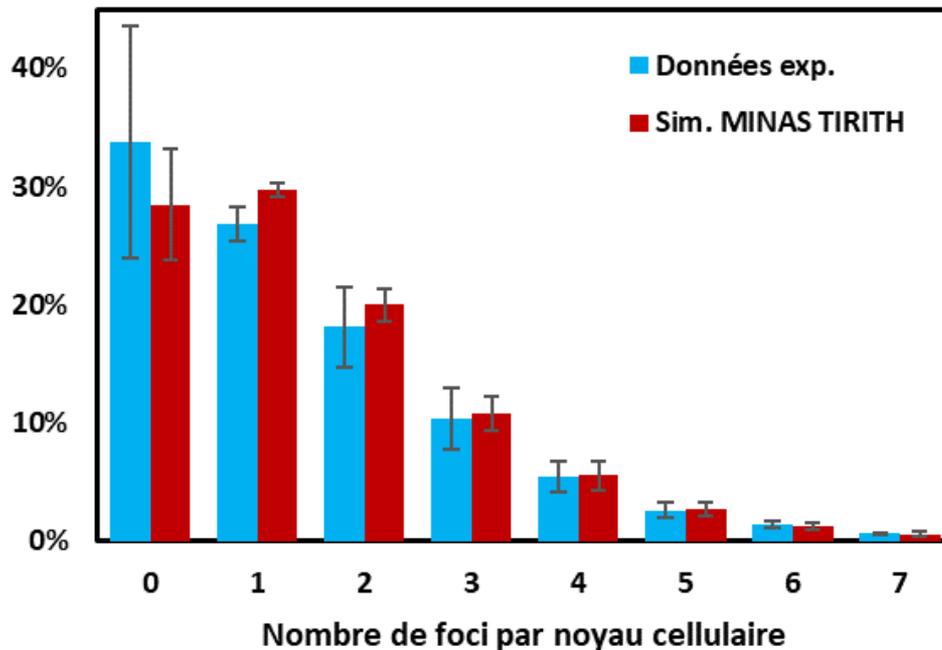
Comparaison des spectres $f_1(z)$ et $zf_1(z)$ obtenus par simulation Monte-Carlo avec Geant4-DNA et MINAS TIRITH

- Très bon accord entre la simulation Monte-Carlo et MINAS TIRITH.
- Légère surestimation autour de 0.2 $\text{MeV}/\mu\text{g}$ mais peu d'impact en terme d'énergie spécifique distribuée.

RÉSULTATS

VALIDATION EXPÉRIMENTALE DE LA DISTRIBUTION DES DOMMAGES

- Pas d'observable direct du dommage en biologie. On utilise le signal γ -H2AX.
- Pour valider la distribution du dommage calculée avec MINAS TIRITH on modélise l'induction de foci γ -H2AX à partir de la topologie des DSB calculée avec MINAS TIRITH. Pour cela :
 - Clustérisation des DSBs en foci grâce à une distance associée à un seuil de détection de deux foci à proximité l'un de l'autre.
 - Comptage des foci cellule par cellule.
- Très bon accord entre MINAS TIRITH et les données expérimentales.



Comparaison des distributions expérimentales et simulées de foci γ -H2AX

CONCLUSIONS

- MINAS TIRITH permet la bonne distribution de la dose dans la population cellulaire, en prenant en compte la variabilité induite par le formalisme microdosimétrique. (Validé par comparaison à Geant4-DNA)
- MINAS TIRITH permet la bonne distribution des dommages pour une qualité de faisceau complexe et facilite la comparaison à des données expérimentales à l'échelle de la population cellulaire.

PERSPECTIVES

- Les sous-populations que permet d'identifier MINAS TIRITH pourront être corrélées à des endpoints biologiques comme la sénescence ou l'induction d'aberrations chromosomiques.
- Ces comparaisons permettront de corréler ces effets à des topologies de dommages particulières et ainsi de mieux cerner leur induction via l'adaptation de modèles de devenir déjà existants ou la création de nouveaux.

MERCI POUR VOTRE CONTRIBUTION

- Production des données expérimentales et réflexions sur l'analyse des résultats et financement :
 - Géraldine GONON (LRAcc)
 - Juan MARTINEZ-GUERRERO (LRAcc)
 - Aurélie VAURIJOUX (LRAcc)
 - Gaëtan GRUEL (LRAcc)
- Pilotage de l'irradiateur AMANDE et analyse dosimétrique de l'irradiation :
 - Richard BABUT (LMDN)
 - Michael PETIT (LMDN)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION