

## MINAS TIRITH : Un nouvel outil de modélisation de la topologie des dommages radio-induit à l'ADN à l'échelle d'une population cellulaire

Yann THIBAUT <sup>1</sup>, Carmen VILLAGRASA <sup>1</sup>, Sébastien INCERTI <sup>2</sup>, Yann PERROT <sup>1</sup>

<sup>1</sup> IRSN, PSE-SANTÉ, SDOS, LDRI, Fontenay-aux-Roses, 92262, France.

<sup>2</sup> Univ. Bordeaux, CNRS, LP2I Bordeaux, UMR 5797, F-33170 Gradignan, France.

yann.thibaut@irsn.fr

Les principaux effets secondaires des radiothérapies découlent de l'interaction des rayonnements ionisants avec les tissus sains, en particulier avec l'ADN nucléaire des cellules qui constitue la principale cible [OLIVE (1998)]. Dans l'optique d'améliorer la compréhension des mécanismes conduisant aux effets néfastes pour le patient, l'IRSN a lancé le programme de recherche ROSIRIS en 2010. Dans ce programme, des connaissances fondamentales sont acquises à différentes échelles par le biais de modélisation ou de résultats expérimentaux. Du côté de la modélisation, une chaîne de simulation a été développée afin de lier une qualité de faisceau à une topologie de dommages radio-induits à l'ADN [MEYLAN (2016, 2017), TANG (2019, 2019)], en couplant des géométries d'ADN nucléaire réalistes [THIBAUT (2021)] avec des simulations Monte-Carlo de structure de trace obtenues avec Geant4-DNA [INCERTI (2010, 2010, 2018), BERNAL (2015)] et en intégrant la simulation de l'étape chimique. Jusqu'ici, les résultats obtenus grâce à cette chaîne de simulation sont calculés à l'échelle d'une cellule et exprimés en termes de nombre moyen de cassures double brin (*DSB*) par trace. Ces résultats sont, le plus souvent, confrontés aux résultats expérimentaux obtenus à l'échelle d'une population cellulaire afin de valider la simulation. Cette différence d'échelle entre la modélisation et les données expérimentales est problématique puisqu'il a été démontré que la variabilité de la réponse entre différentes cellules d'une même population cellulaire irradiée à la même dose macroscopique, qui n'est donc pas prise en compte pour la validation, est corrélée à la nature stochastique du dépôt d'énergie du rayonnement [GRUEL (2016)]. Pour traduire ce caractère, une simulation par méthode Monte-Carlo prenant en compte la variabilité sur la population cellulaire s'impose. Néanmoins, le temps de calcul pour ce type de simulation à cette échelle devient prohibitif. C'est ainsi que l'outil de simulation MINAS TIRITH (MIcrodosimetry and NAnodosimetry to Simulate The Initial Radiation-Induced damage Topology's Heterogeneity) a été développé pour calculer la topologie des dommages radio-induits à l'échelle d'une population cellulaire irradiée. La méthode de composition de spectres, en énergie spécifique et en dommages à l'ADN, précalculés par méthode Monte-Carlo, sera présentée, ainsi que les résultats obtenus pour un exemple d'irradiation.

Afin d'obtenir une distribution réaliste des dommages à l'ADN dans une population cellulaire, l'énergie impartie doit être distribuée de manière réaliste à chaque noyau cellulaire de la population pour une dose absorbée  $D_{abs}$  donnée. Pour cela, le formalisme microdosimétrique est appliqué [KELLERER (1975, 1975)]. Une base de données de spectres  $f_1(y)$  a été constituée à partir de simulations microdosimétriques effectuées avec les outils Geant4-DNA et Geant4 pour différentes qualités de faisceaux : protons de 10 keV à 20 MeV, alphas de 10 keV à 21 MeV et électrons de 1 keV à 21 MeV. Le spectre  $f_1(z)$  correspondant à la qualité du faisceau irradiant est alors reconstruit par interpolations et convolutions à partir des spectres de la base de données afin d'obtenir la valeur de  $\bar{z}$ . Le nombre de traces imparties à chaque cellule est ensuite distribué selon une loi de poisson de paramètre  $D_{abs}/\bar{z}$ . Le type de trace est ensuite déterminé par tirage dans l'espace des phases de l'irradiation. Une fois la distribution du type de trace réalisée, chacune des traces est couplée à une topologie de dommage. Ce couplage est permis par un tirage dans une seconde base de données constituée grâce à la chaîne de simulation pour le calcul du dommage. Cette base de données contient notamment des spectres en termes de  $DSB/z$ ,  $SSB/z$  et  $BD/z$  (Double Strand Breaks, Single Strand

Breaks et Base Damage par unité d'énergie spécifique) pour des protons (de 10 keV à 20 MeV), alphas (10 keV à 21MeV) et électrons (1keV à 1 MeV).

Afin d'éprouver notre méthode, des tests ont été menés sur la fiabilité de la reconstruction des spectres  $f_1(y)$ ,  $DSB/z$ ,  $SSB/z$  et  $BD/z$  par interpolation sur toute la gamme d'énergie de la base de données. Par ailleurs, d'autres tests ont été menés sur la reproductibilité des résultats de la base de données par la méthode de tirage dans les spectres reconstruits. Les résultats de ces premiers tests sont dans une gamme d'erreur acceptable au regard de l'incertitude des données expérimentales sur ces observables et des résultats issus d'autres codes de simulation [FRIEDLAND (2003)]. Afin de vérifier les résultats obtenus avec l'outil MINAS TIRITH, des comparaisons des spectres microdosimétriques calculés par simulation Monte-Carlo et par l'outil ont été menées. L'espace des phases sélectionné pour cette comparaison est celui des particules secondaires issues d'une irradiation de neutrons monoénergétiques (15,1 MeV). Les résultats des tests de fiabilité et de reproductibilité, de vérification par méthode Monte-Carlo, ainsi que le gain de temps de simulation permis par ce nouvel outil seront présentés.