

MODÉLISATION DE L'ÉVOLUTION DES DOMMAGES PRÉCOCES RADIO-INDUITS AU SEIN D'UNE POPULATION CELLULAIRE

Yann THIBAUT (IRSN/PSE-SANTE/SDOS/LDRI), yann.thibaut@irsn.fr

- Dirigé par Sébastien INCERTI (CNRS/IN2P3/CENBG)
- Encadré par Yann PERROT (IRSN/PSE-SANTE/SDOS/LDRI)

LE PROJET ROSIRIS

LES EFFETS SECONDAIRES DES RADIOTHÉRAPIES

■ Maximiser les effets radio-induits dans le volume cible.



■ Minimiser les effets radio-induits dans les tissus sains.

LE PROJET ROSIRIS

LES EFFETS SECONDAIRES DES RADIOTHÉRAPIES

■ Maximiser les effets radio-induits dans le volume cible.



■ Minimiser les effets radio-induits dans les tissus sains.



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

LE PROJET ROSIRIS

LES EFFETS SECONDAIRES DES RADIOTHÉRAPIES

■ Maximiser les effets radio-induits dans le volume cible.



■ Minimiser les effets radio-induits dans les tissus sains.



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

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

LE PROJET ROSIRIS

LES EFFETS SECONDAIRES DES RADIOTHÉRAPIES

■ Maximiser les effets radio-induits dans le volume cible.



■ Minimiser les effets radio-induits dans les tissus sains.



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

■ 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

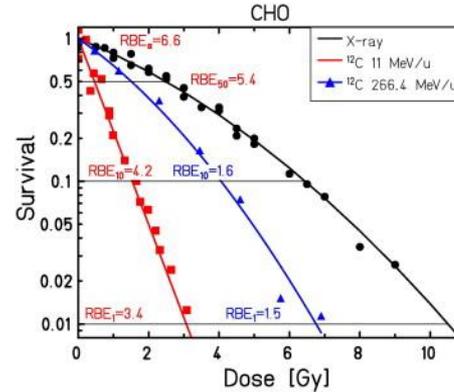
LE PROJET ROSIRIS

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.



M. Krämer, NIM-B. Vol.267 6 (2009)

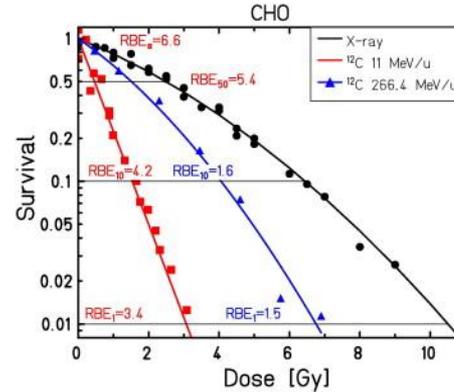
LE PROJET ROSIRIS

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.



M. Krämer, NIM-B. Vol.267 6 (2009)

ROSIRIS

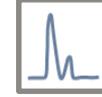
EBR Multiparamétrique



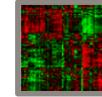
Arrêt fonctionnel



Sénescence



Cycle cellulaire



Signature
Transcriptomique



Interaction
Cellulaire

LE PROJET ROSIRIS

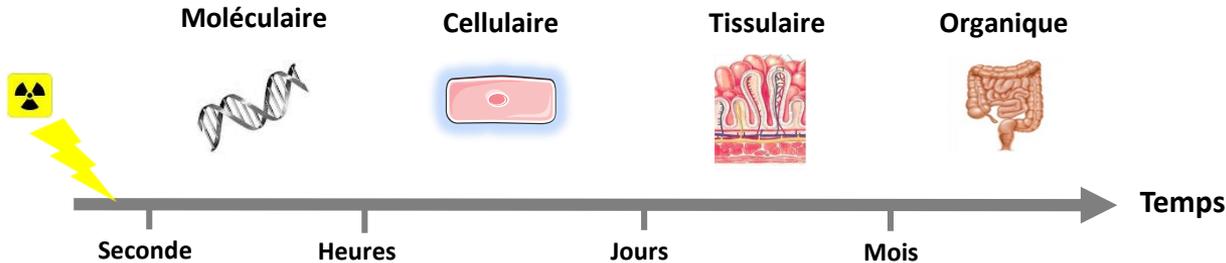
L'ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ BIOLOGIQUE DU RAYONNEMENT

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

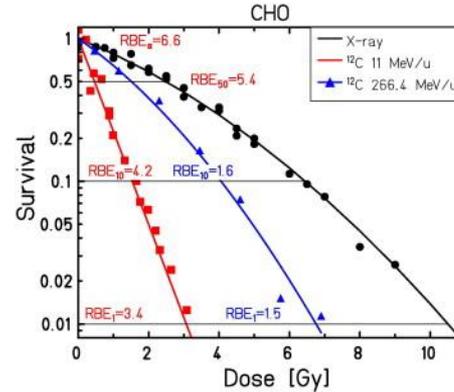
$$EBR = \frac{D_{ref}}{D_{ion}}$$

- 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

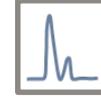
EBR Multiparamétrique



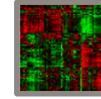
Arrêt fonctionnel



Sénescence



Cycle cellulaire



Signature
Transcriptomique



Interaction
Cellulaire

LE PROJET ROSIRIS

LES OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THÈSE

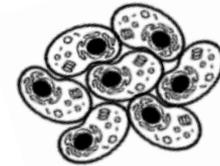
- Passer de la caractérisation de la topologie des dommages radio-induits à l'ADN calculés à l'échelle d'une cellule aux temps précoces à la description de l'état du tapis cellulaire à des temps plus tardifs.

LE PROJET ROSIRIS

LES OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THÈSE

Passer de la caractérisation de la topologie des dommages radio-induits à l'ADN calculés à l'échelle d'une cellule aux temps précoces à la description de l'état du tapis cellulaire à des temps plus tardifs.

Un bond dans l'échelle spatiale de la modélisation :

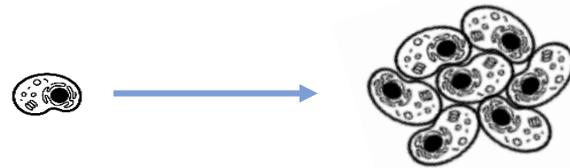


LE PROJET ROSIRIS

LES OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THÈSE

- Passer de la caractérisation de la topologie des dommages radio-induits à l'ADN calculés à l'échelle d'une cellule aux temps précoces à la description de l'état du tapis cellulaire à des temps plus tardifs.

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



- Un bond dans l'échelle temporelle :

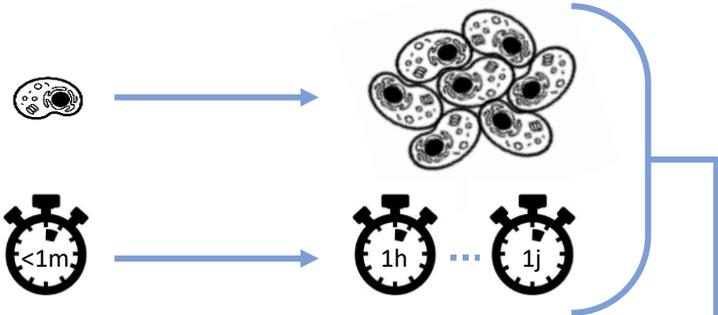


LE PROJET ROSIRIS

LES OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THÈSE

- Passer de la caractérisation de la topologie des dommages radio-induits à l'ADN calculés à l'échelle d'une cellule aux temps précoces à la description de l'état du tapis cellulaire à des temps plus tardifs.

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



- Un bon dans l'échelle temporelle :

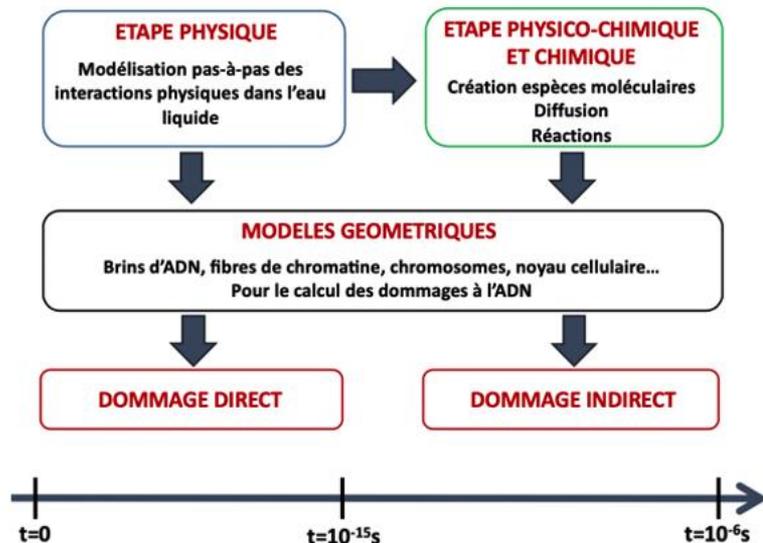
- Passer à l'**échelle biologique** :

- Modéliser des données observables expérimentalement.
- Ajustement des modèles déjà développés grâce aux données expérimentales.

LES OUTILS DE MODÉLISATION DÉVELOPPÉS À L'IRSN

MATÉRIEL ET MÉTHODE

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

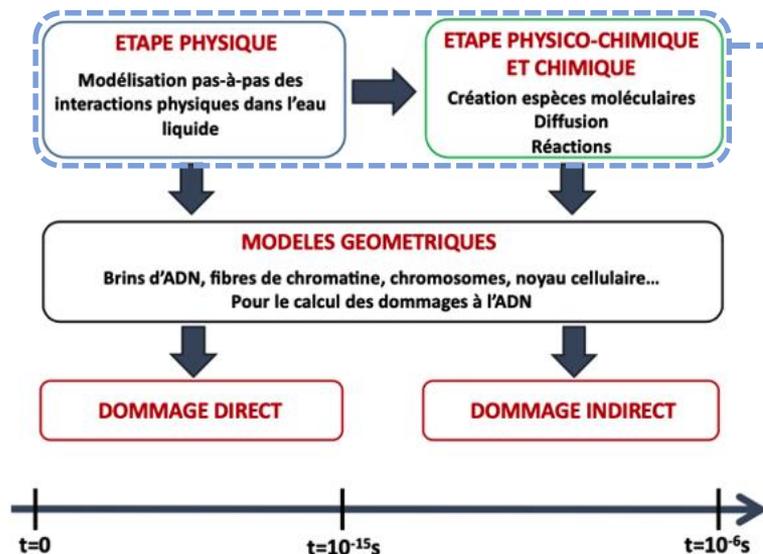


Calcul des dommages précoces radio-induits en modélisation

LES OUTILS DE MODÉLISATION DÉVELOPPÉS À L'IRSN

MATÉRIEL ET MÉTHODE

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



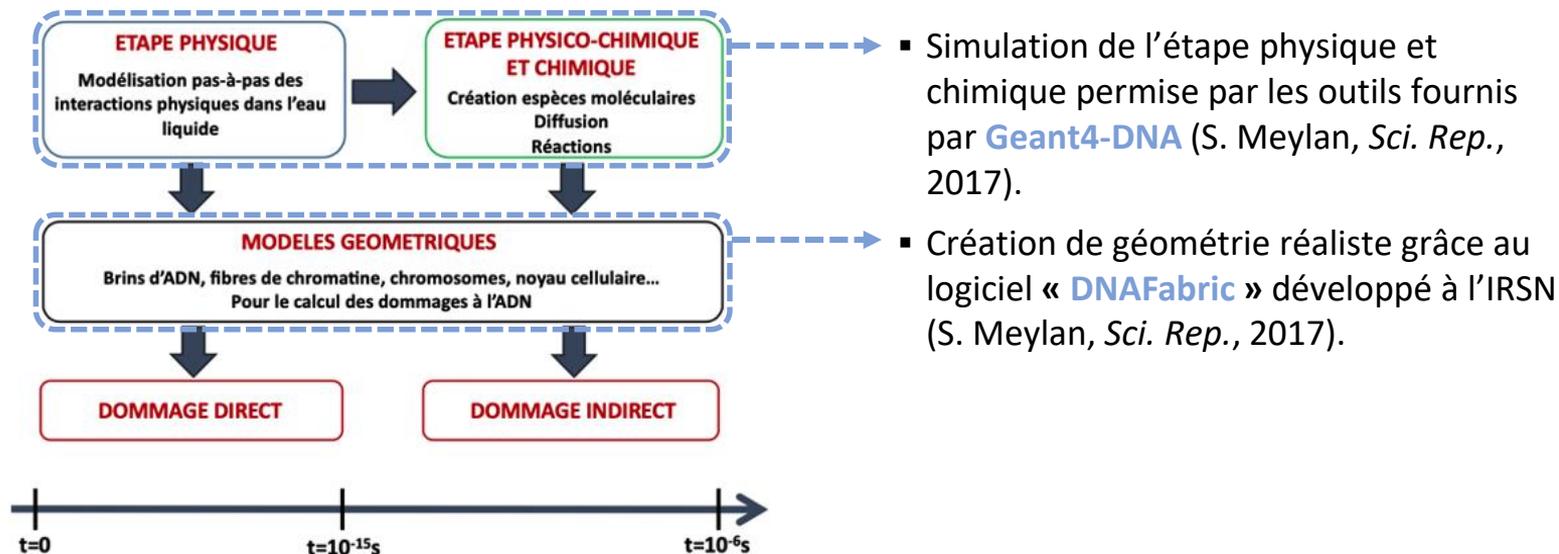
- Simulation de l'étape physique et chimique permise par les outils fournis par [Geant4-DNA](#) (S. Meylan, *Sci. Rep.*, 2017).

Calcul des dommages précoces radio-induits en modélisation

LES OUTILS DE MODÉLISATION DÉVELOPPÉS À L'IRSN

MATÉRIEL ET MÉTHODE

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



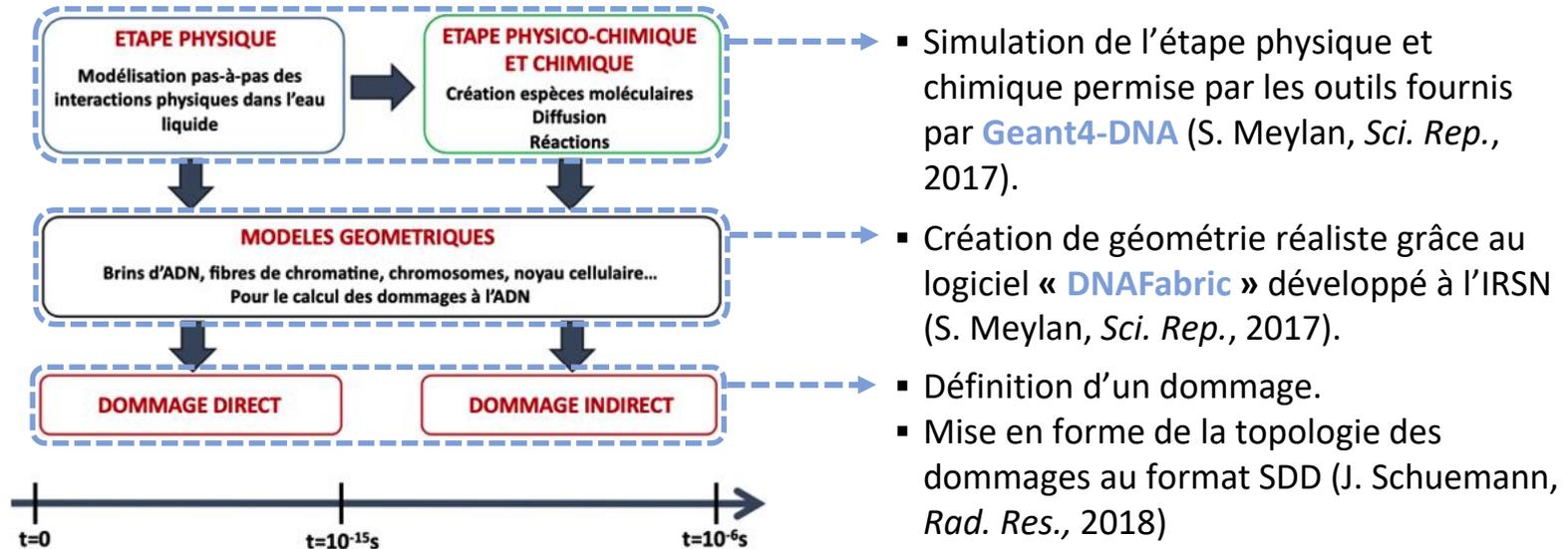
- Simulation de l'étape physique et chimique permise par les outils fournis par [Geant4-DNA](#) (S. Meylan, *Sci. Rep.*, 2017).
- Création de géométrie réaliste grâce au logiciel « [DNAFabric](#) » développé à l'IRSN (S. Meylan, *Sci. Rep.*, 2017).

Calcul des dommages précoces radio-induits en modélisation

LES OUTILS DE MODÉLISATION DÉVELOPPÉS À L'IRSN

MATÉRIEL ET MÉTHODE

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



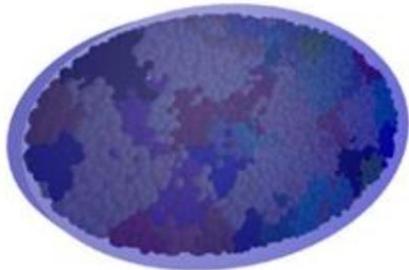
- Simulation de l'étape physique et chimique permise par les outils fournis par **Geant4-DNA** (S. Meylan, *Sci. Rep.*, 2017).
- Création de géométrie réaliste grâce au logiciel « **DNAFabric** » développé à l'IRSN (S. Meylan, *Sci. Rep.*, 2017).
- Définition d'un dommage.
- Mise en forme de la topologie des dommages au format SDD (J. Schuemann, *Rad. Res.*, 2018)

Calcul des dommages précoces radio-induits en modélisation

AMÉLIORER LA MODÉLISATION DES DOMMAGES AUX TEMPS PRÉCOCES

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Pour améliorer la modélisation de la topologie des dommages radio-induits, on fait évoluer les modèles géométriques de noyaux cellulaires.
- Précédente géométrie (Alea-HC-48) :
 - Taux global d'hétérochromatine : 48%.
 - Répartition aléatoire des niveaux de compaction de la chromatine.
 - Validé avec les données de la littérature (N. Tang, *Med. Phys.*, 2019).



Modèle de noyau endothélial

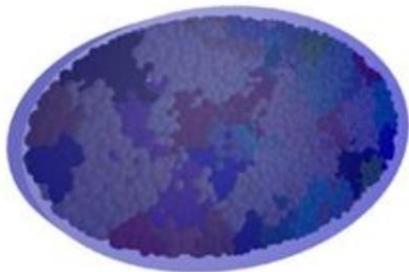
AMÉLIORER LA MODÉLISATION DES DOMMAGES AUX TEMPS PRÉCOCES

MATÉRIEL ET MÉTHODE

■ Pour améliorer la modélisation de la topologie des dommages radio-induits, on fait évoluer les modèles géométriques de noyaux cellulaires.

■ Précédente géométrie (Alea-HC-48) :

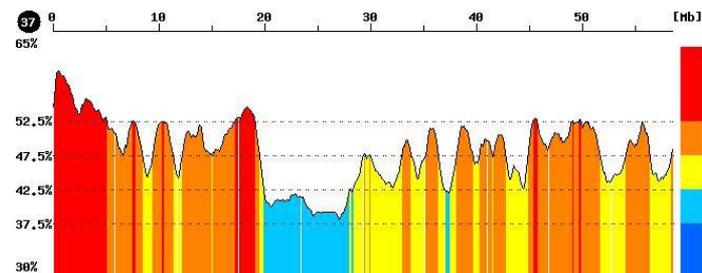
- Taux global d'hétérochromatine : 48%.
- Répartition aléatoire des niveaux de compaction de la chromatine.
- Validé avec les données de la littérature (N. Tang, *Med. Phys.*, 2019).



Modèle de noyau endothélial

■ Nouvelle géométrie (Iso-HC-62) :

- Répartition des niveaux de compaction de la chromatine selon la théorie isochore (J. Pačes, *Gene*, 2004 et M. Costantini, *J. Mol. Evol.*, 2017) .



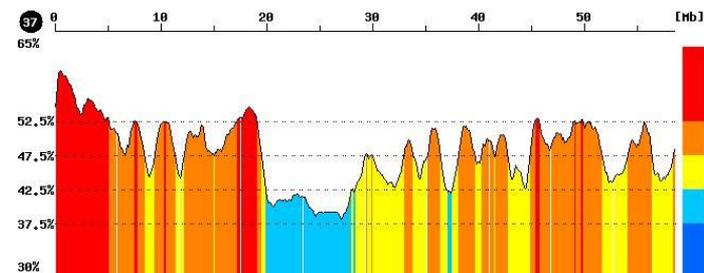
Profil GC du chromosome 37

- Taux global d'hétérochromatine : 62%.

AMÉLIORER LA MODÉLISATION DES DOMMAGES AUX TEMPS PRÉCOCES

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Pour améliorer la modélisation de la topologie des dommages radio-induits, on fait évoluer les modèles géométriques de noyaux cellulaires.
- Précédente géométrie (Alea-HC-48) :
 - Taux global d'hétérochromatine : 48%.
 - Répartition aléatoire des niveaux de compaction de la chromatine.
 - Validé avec les données de la littérature (N. Tang, *Med. Phys.*, 2019).
- Géométrie étalon (Alea-HC-62) :
 - Taux global d'hétérochromatine : 62%.
 - Répartition aléatoire des niveaux de compaction de la chromatine.
 - Développé pour évaluer l'impact de la nouvelle géométrie isochore.
- Nouvelle géométrie (Iso-HC-62) :
 - Répartition des niveaux de compaction de la chromatine selon la théorie isochore (J. Pačes, *Gene*, 2004 et M. Costantini, *J. Mol. Evol.*, 2017).



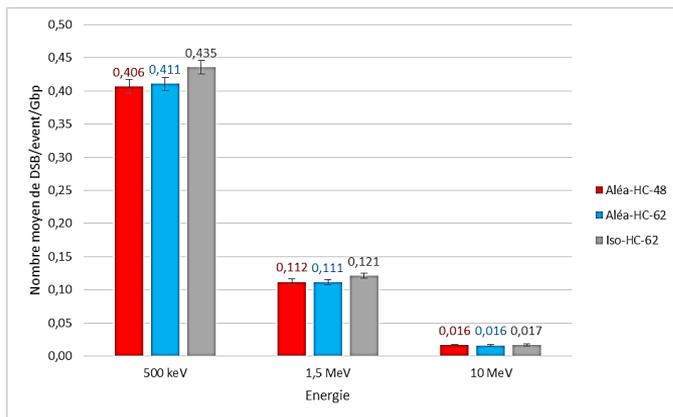
Profil GC du chromosome 37

- Taux global d'hétérochromatine : 62%.

AMÉLIORER LA MODÉLISATION DES DOMMAGES AUX TEMPS PRÉCOCES

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

- Pour mesurer l'impact de cette nouvelle géométrie sur le calcul des dommages radio-induits, des simulations ont été menées sur les différentes géométries évoquées :



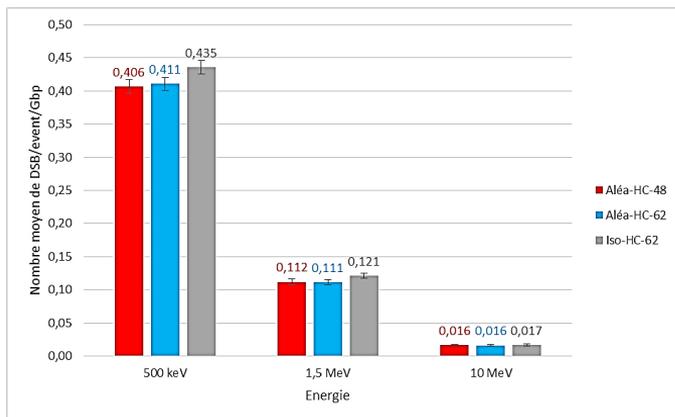
Comparaison du nombre moyen de DSB/event/Gbp entre géométries

- La géométrie isochore présente un nombre moyen de DSB/event/Gbp plus élevé.

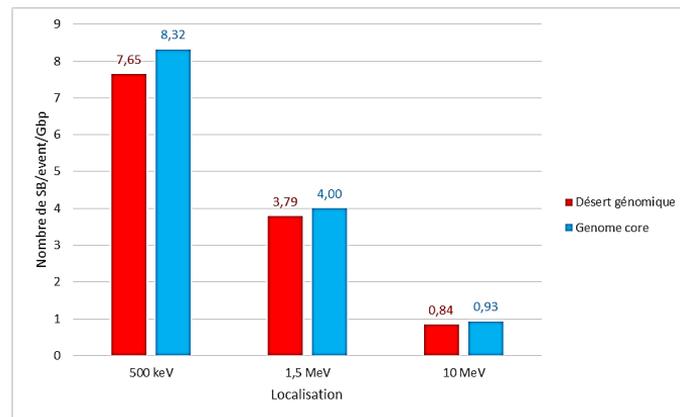
AMÉLIORER LA MODÉLISATION DES DOMMAGES AUX TEMPS PRÉCOCES

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

- Pour mesurer l'impact de cette nouvelle géométrie sur le calcul des dommages radio-induits, des simulations ont été menées sur les différentes géométries évoquées :



Comparaison du nombre moyen de DSB/event/Gbp entre géométries



Localisation des SB dans la géométrie isochore

- La géométrie isochore présente un nombre moyen de DSB/event/Gbp plus élevé.
- La géométrie isochore présente plus de dommages dans les domaines les plus décondensés.

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Les différences de réponses entre cellules d'une même population cellulaire, ayant été exposées à la même qualité de faisceau, peut provenir de la variation d'énergie impartie à chaque cellule (G. Gruel, *Plos One*, 2016).

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

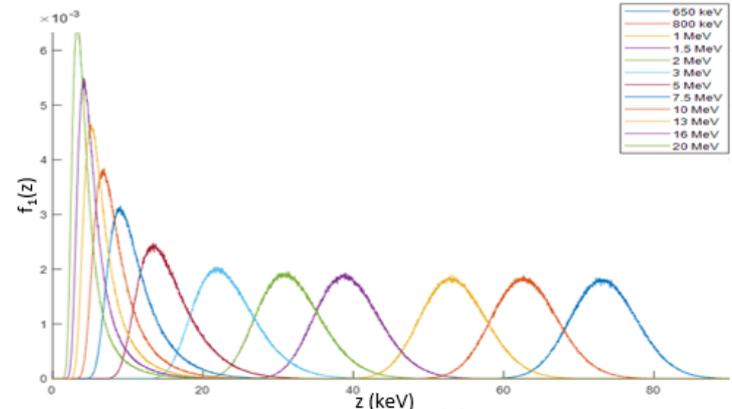
MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Les différences de réponses entre cellules d'une même population cellulaire, ayant été exposées à la même qualité de faisceau, peut provenir de la variation d'énergie impartie à chaque cellule (G. Gruel, *Plos One*, 2016).
- 
- La distribution des évènements au sein de la population cellulaire doit se faire en suivant le formalisme de la **Microdosimétrie** (A. Kellerer, *Rad. Env. Biophys.*, 1975).

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Les différences de réponses entre cellules d'une même population cellulaire, ayant été exposées à la même qualité de faisceau, peut provenir de la variation d'énergie impartie à chaque cellule (G. Gruel, *Plos One*, 2016).
- La distribution des évènements au sein de la population cellulaire doit se faire en suivant le formalisme de la **Microdosimétrie** (A. Kellerer, *Rad. Env. Biophys.*, 1975).
 - Élaboration d'une base de données de spectres microdosimétriques sur une large gamme d'énergie (1 keV à 20 MeV) pour différents types de particules (e^- , p^+ , α).

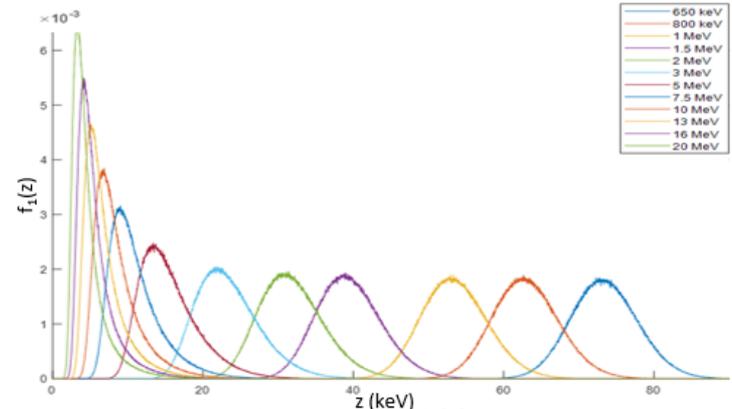


Base de donnée de spectre $f_1(z)$ de protons dans la géométrie de noyau endothélial

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Les différences de réponses entre cellules d'une même population cellulaire, ayant été exposées à la même qualité de faisceau, peut provenir de la variation d'énergie impartie à chaque cellule (G. Gruel, *Plos One*, 2016).
- La distribution des évènements au sein de la population cellulaire doit se faire en suivant le formalisme de la **Microdosimétrie** (A. Kellerer, *Rad. Env. Biophys.*, 1975).
 - Élaboration d'une base de données de spectres microdosimétriques sur une large gamme d'énergie (1 keV à 20 MeV) pour différents types de particules (e^- , p^+ , α).
 - Interpolation entre les spectres de la base de données pour le calcul des spectres non-simulés.

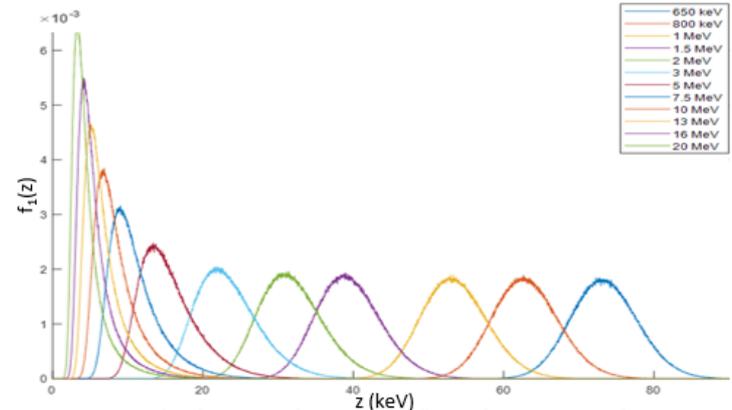


Base de donnée de spectre $f_1(z)$ de protons dans la géométrie de noyau endothélial

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Les différences de réponses entre cellules d'une même population cellulaire, ayant été exposées à la même qualité de faisceau, peut provenir de la variation d'énergie impartie à chaque cellule (G. Gruel, *Plos One*, 2016).
- La distribution des évènements au sein de la population cellulaire doit se faire en suivant le formalisme de la **Microdosimétrie** (A. Kellerer, *Rad. Env. Biophys.*, 1975).
 - Élaboration d'une base de données de spectres microdosimétriques sur une large gamme d'énergie (1 keV à 20 MeV) pour différents types de particules (e^- , p^+ , α).
 - Interpolation entre les spectres de la base de données pour le calcul des spectres non-simulés.
 - Combinaison des spectres, selon la qualité du faisceau irradiant, pour obtenir le spectre $f_1(z)$ du tapis cellulaire.

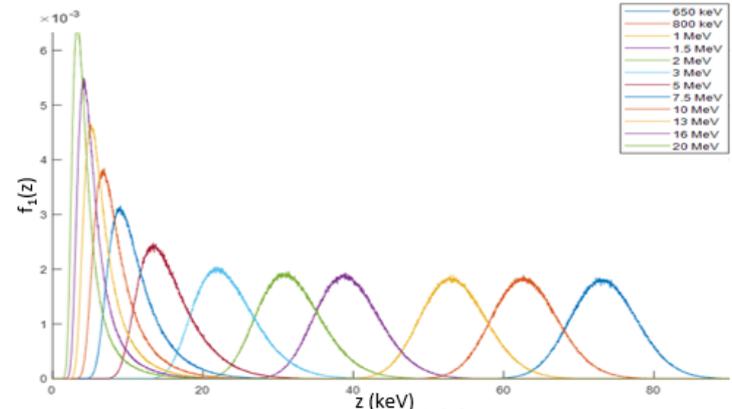


Base de donnée de spectre $f_1(z)$ de protons dans la géométrie de noyau endothélial

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

MATÉRIEL ET MÉTHODE

- Les différences de réponses entre cellules d'une même population cellulaire, ayant été exposées à la même qualité de faisceau, peut provenir de la variation d'énergie impartie à chaque cellule (G. Gruel, *Plos One*, 2016).
- La distribution des évènements au sein de la population cellulaire doit se faire en suivant le formalisme de la **Microdosimétrie** (A. Kellerer, *Rad. Env. Biophys.*, 1975).
 - Élaboration d'une base de données de spectres microdosimétriques sur une large gamme d'énergie (1 keV à 20 MeV) pour différents types de particules (e^- , p^+ , α).
 - Interpolation entre les spectres de la base de données pour le calcul des spectres non-simulés.
 - Combinaison des spectres, selon la qualité du faisceau irradiant, pour obtenir le spectre $f_1(z)$ du tapis cellulaire.
 - Distribution des évènements un à un dans le tapis.

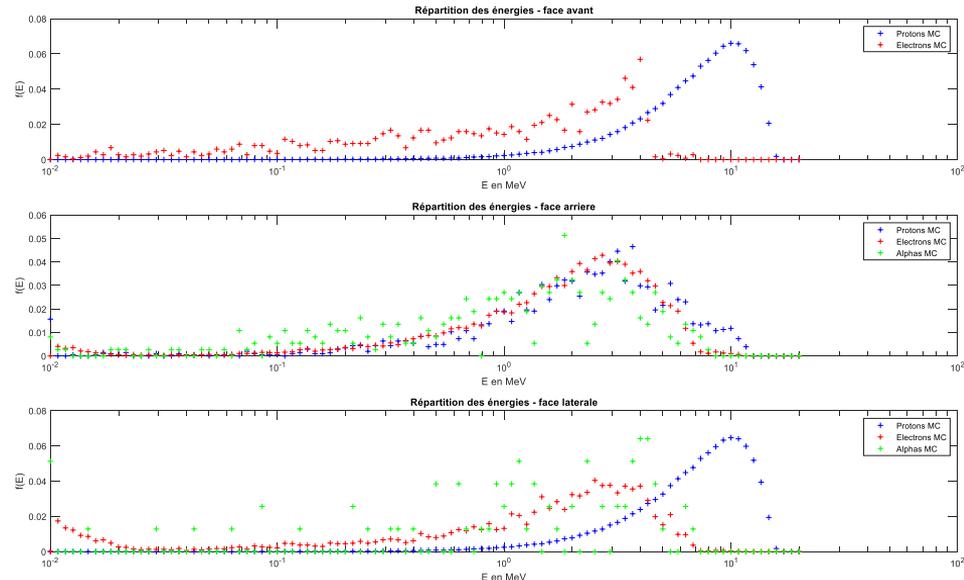


Base de donnée de spectre $f_1(z)$ de protons dans la géométrie de noyau endothélial

PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

- La robustesse de la méthode a été éprouvée grâce à une irradiation **neutron** de 14,5 MeV menée sur l'irradiateur AMANDE de Cadarache dans le cadre du projet MODELL (CNES).
 - Multiplicité du type de particules secondaires (e^- , p^+ , α).
 - Grande dynamique du spectre en énergie.
 - Angles d'entrée dans le noyau variés.
 - Espace des phase caractérisé.

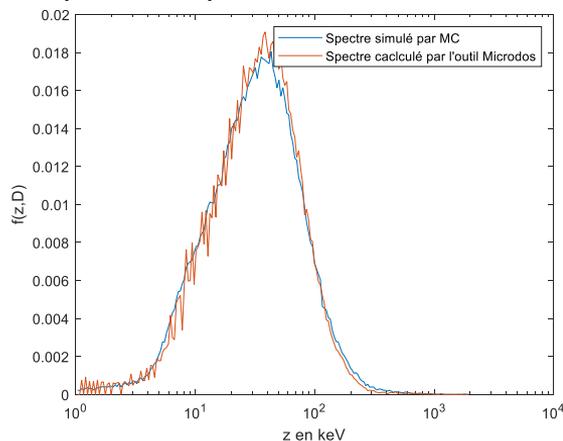


Spectres en énergie simulés par MC

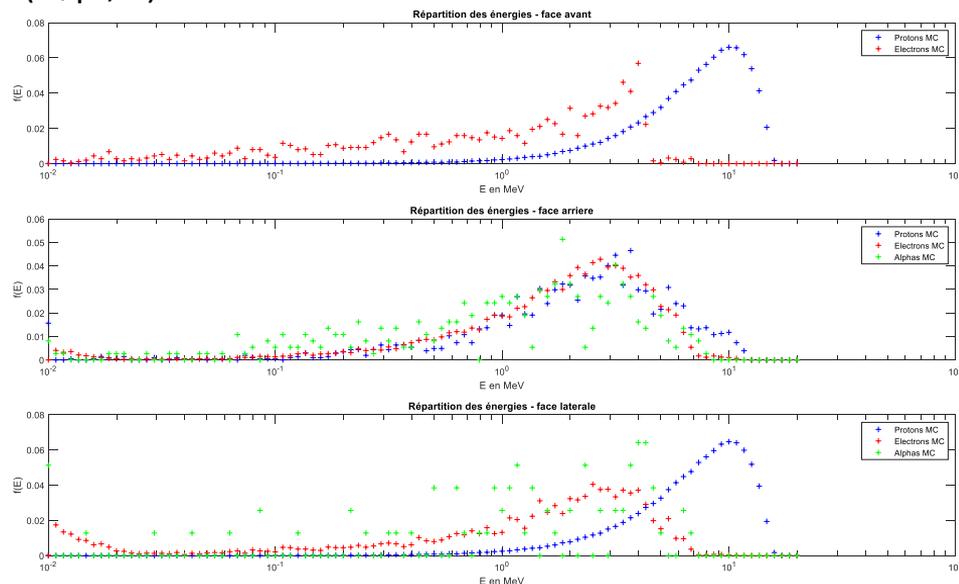
PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

- La robustesse de la méthode a été éprouvée grâce à une irradiation **neutron** de 14,5 MeV menée sur l'irradiateur AMANDE de Cadarache dans le cadre du projet MODELL (CNES).
 - Multiplicité du type de particules secondaires (e^- , p^+ , α).
 - Grande dynamique du spectre en énergie.
 - Angles d'entrée dans le noyau variés.
 - Espace des phase caractérisé.



Comparaison des spectres $f(z,D=20 \text{ mGy})$ simulés et calculés au niveau des noyaux

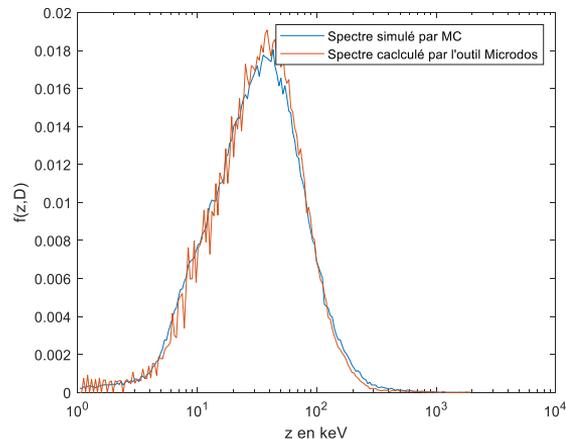


Spectres en énergie simulés par MC

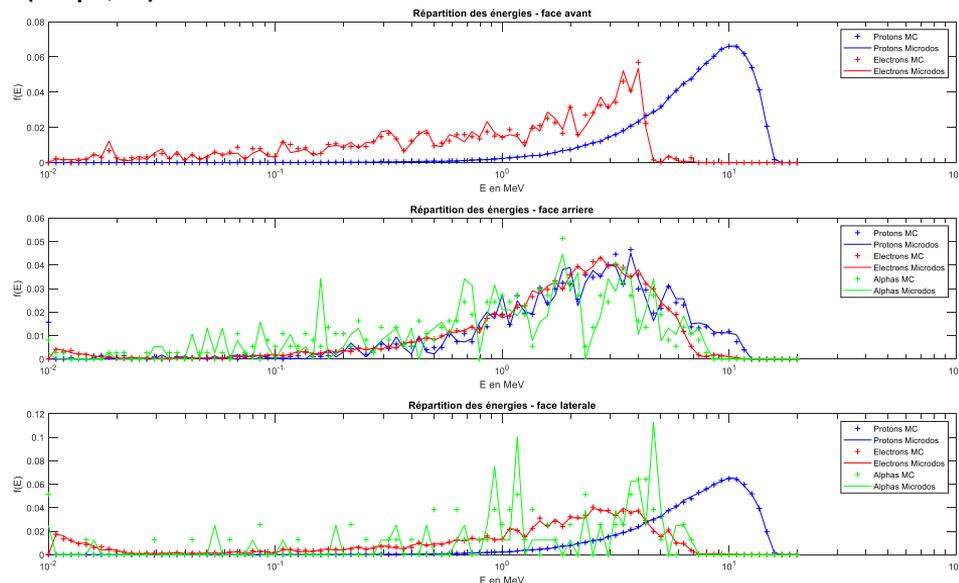
PROPAGER LES RÉSULTATS À L'ÉCHELLE DU TAPIS CELLULAIRE

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

- La robustesse de la méthode a été éprouvée grâce à une irradiation **neutron** de 14,5 MeV menée sur l'irradiateur AMANDE de Cadarache dans le cadre du projet MODELL (CNES).
 - Multiplicité du type de particules secondaires (e^- , p^+ , α).
 - Grande dynamique du spectre en énergie.
 - Angles d'entrée dans le noyau variés.
 - Espace des phase caractérisé.



Comparaison des spectres $f(z,D=20 \text{ mGy})$ simulés et calculés au niveau des noyaux



Comparaison des spectres en énergie simulés et calculés

PASSER À LA TOPOLOGIE DES DOMMAGES PUIS AU DEVENIR CELLULAIRE

PERSPECTIVES

- La distribution réaliste des évènements à chaque cellule du tapis doit maintenant permettre la distribution réaliste des dommages dans le tapis cellulaire.
 - Nécessite de lier les caractéristique d'un évènement à une topologie de dommage.
 - Calcul de la base de donnée de résultats nanodosimétrique en cours.

PASSER À LA TOPOLOGIE DES DOMMAGES PUIS AU DEVENIR CELLULAIRE

PERSPECTIVES

- La distribution réaliste des évènements à chaque cellule du tapis doit maintenant permettre la distribution réaliste des dommages dans le tapis cellulaire.
 - Nécessite de lier les caractéristique d'un évènement à une topologie de dommage.
 - Calcul de la base de donnée de résultats nanodosimétrique en cours.



- Permettra de fournir une population d'entrée suffisante pour alimenter des **modèles de réparation** des dommages précoces à l'ADN.

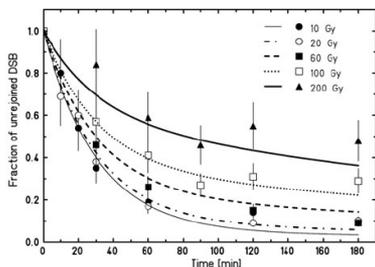
PASSER À LA TOPOLOGIE DES DOMMAGES PUIS AU DEVENIR CELLULAIRE

PERSPECTIVES

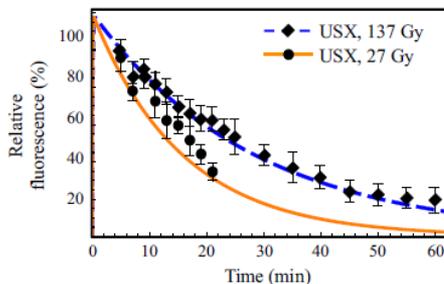
- La distribution réaliste des évènements à chaque cellule du tapis doit maintenant permettre la distribution réaliste des dommages dans le tapis cellulaire.
 - Nécessite de lier les caractéristique d'un évènement à une topologie de dommage.
 - Calcul de la base de donnée de résultats nanodosimétrique en cours.



- Permettra de fournir une population d'entrée suffisante pour alimenter des **modèles de réparation** des dommages précoces à l'ADN.
 - Projet BIORADIII (Geant4-DNA).
 - Quelques exemples de modèles (paramétriques et semi-paramétriques) :



F. Tommasino, Rad. Prot. Dos., 2015



O. Belov, Journ. Theo. Bio., 2015

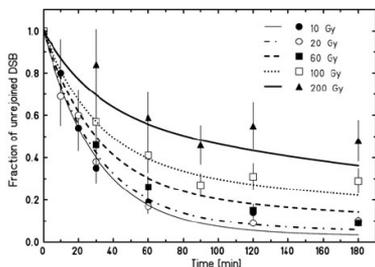
PASSER À LA TOPOLOGIE DES DOMMAGES PUIS AU DEVENIR CELLULAIRE

PERSPECTIVES

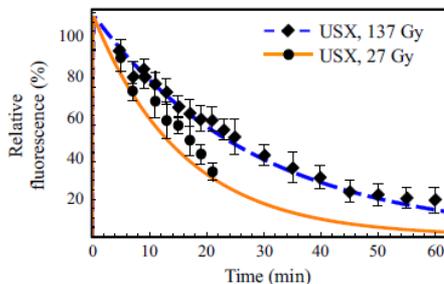
- La distribution réaliste des évènements à chaque cellule du tapis doit maintenant permettre la distribution réaliste des dommages dans le tapis cellulaire.
 - Nécessite de lier les caractéristique d'un évènement à une topologie de dommage.
 - Calcul de la base de donnée de résultats nanodosimétrique en cours.



- Permettra de fournir une population d'entrée suffisante pour alimenter des **modèles de réparation** des dommages précoces à l'ADN.
 - Projet BIORADIII (Geant4-DNA).
 - Quelques exemple de modèles (paramétriques et semi-paramétriques) :



F. Tommasino, Rad. Prot. Dos., 2015



O. Belov, Journ. Theo. Bio., 2015

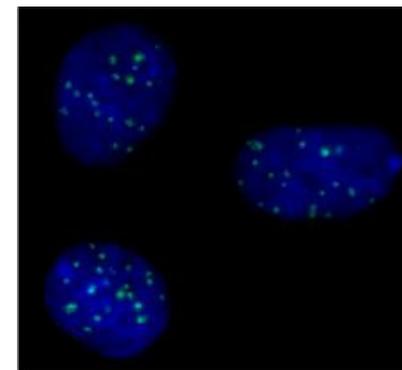


Image de foci produite à l'IRSN

MERCI DE VOTRE ATTENTION