

PÔLE RADIOBIOLOGIE

Michaël Beuve
Journées scientifiques du GdR MI2B
6-7 Décembre 2017

questions

- Optimisation des protocoles de radiothérapies innovantes.
- Identifier des indicateurs biologiques (biomarqueurs) de
 - Radio-résistance tumorale
 - Sensibilité individuelle
- Effets de faibles doses d'irradiation à l'échelle
 - De l'individu,
 - Des populations
 - Des générations (effets transgénérationnels)
- Modélisation : *transformer* les informations apportées par
 - Description de l'exposition
 - Imagerie de diagnostic
 - Biomarqueurs

en

 - prédictions des signes cliniques

=> Thérapie personnalisée

Journées scientifiques

- IPN Lyon les 12 et 13 octobre 2017
- « Quelles données pour les simulations ? »
- 30 personnes
- 15 exposés
- Organisation
 - Session : Les plateformes d'irradiation
 - Session : les modèles et simulations
 - Visite de la plateformes radiograaff
 - Discussion générale

MyLife

Multiscale multidisciplinary modeling of Irradiation effects on life



Multi-scale physical and biological Dosimetry : Nano Micro Macro

Elementary processes

- Ionization
- Excitation
- Fragmentation
- Radical production

Cell

- Death, cycle arrest
- Migration /metastases
- Mechanical properties
- Morphology
- Bystander

Evolution of Tumour

- Growing / Control
- Vascularization
- Metastasis

Healthy tissue

- Complication
- Cancer induction

Sub cellular structures

- Damage, Detection, Repair

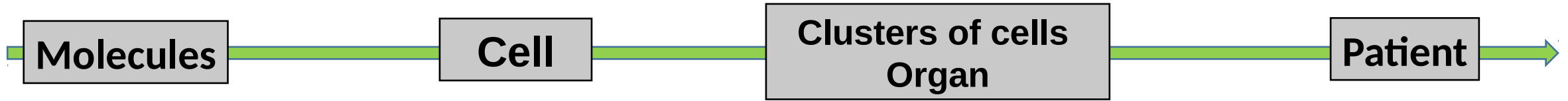
- Organ motion
- Patient morphology

Oxidatif stress and biological reaction

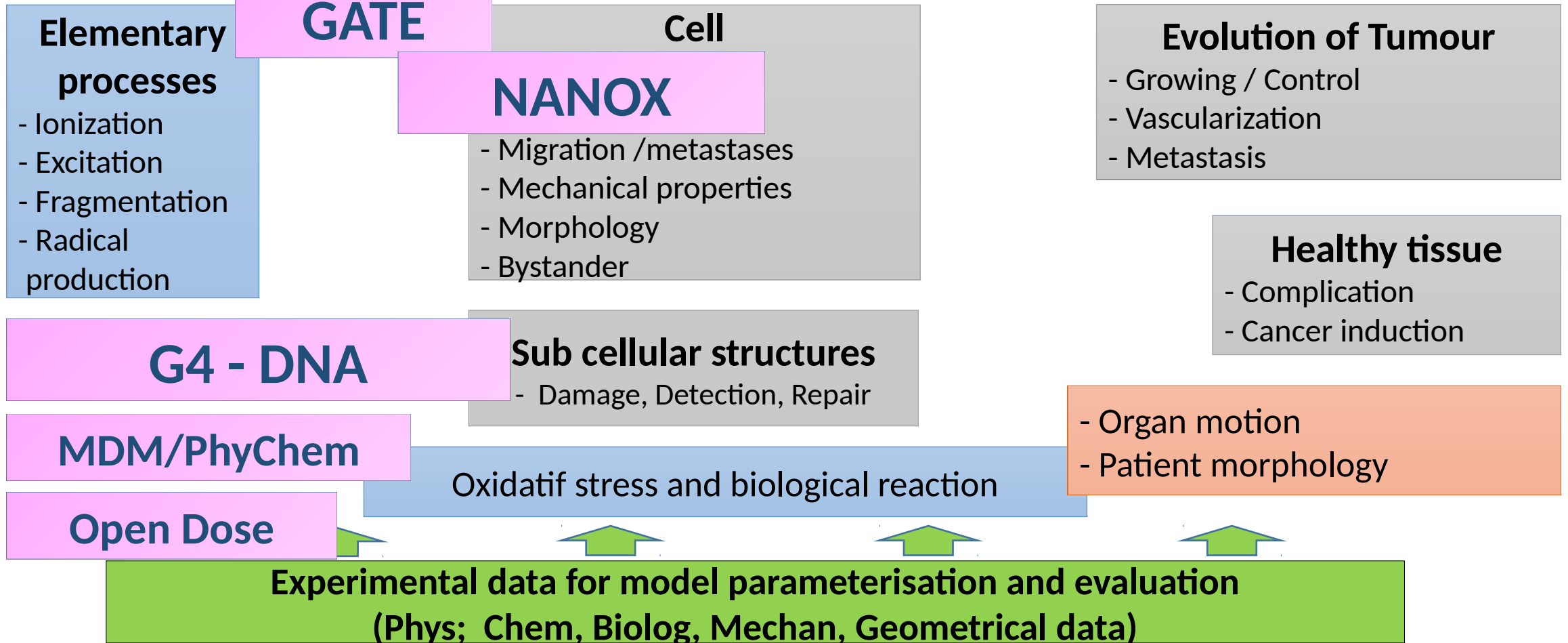
Experimental data for model parameterisation and evaluation
(Phys; Chem, Biolog, Mechan, Geometrical data)

MyLife

Multiscale multidisciplinary modeling of Irradiation effects on life



Multi-scale physical and biological Dosimetry : Nano Micro Macro



Synthèse

- **MDM**
 - Impact de nanoparticules d'or
 - Nanoparticules et radicaux libres
- **Geant 4 DNA**
 - Récents développements
- **Gate**
 - Couplage DA4 DNA
 - Ligne du CAL
 - Projet : Incorporation de MKM
Dose bio dans sphéroïdes
- **Open dose**
 - Génération de données dosimétrique de référence en médecine nucléaire
 - Différents Monte-carlo
- **NanOx**
 - Validation pour 3 lignées cellulaires
 - Projet : couplage G4 DNA / Gate /TPS

Conclusions « simulations »

- Modélisation: simulation convaincantes
- Approches multidisciplinaires et multi-échelle
- Interconnexion / comparaison: potentiel et prométeur

- Points communs forts « besoin de données de base »
 - Physique : cross section -> dosimétrie multi-échelle
 - Chimique : compétence manquante, des chimistes expérimentateur ?
 - Biologique : biologiste impliqué voire déjà intégré dans des groupes pluridisciplinaire
 - Préclinique et clinique

Les plateformes

- Arronax
- Cyrcé
- Radiograaff
- Pavirma
- PRAE
- CAL
- Doséo

Conclusion Plateformes

- Réseau de plateformes complémentaires
- Intégrées l'importance
 - de la dosimétrie
 - des protocoles biologiques
 - d'une salle de biologie / animalerie
- Recherche d'innovation
 - Méthode d'acquisition et analyse
 - Système biologique : multi échelle
 - Couplage avec l'imagerie petit animal

Maelle Kerveno

➤ Données nucléaires pour les réacteurs

- Retour d'expérience
- Bases de données expérimentales et théoriques
- Contexte de la conception de réacteurs nucléaires

➤ Séparation entre

- Fournisseur des données et modèles
- Évaluateurs

➤ Question : Peut-on appliquer cette méthodologie à la radiobiologie ?

Discussions Générales

- Dosimétrie / inter comparaison ?

- Complémentarité des neutrons
 - Un groupe de travail ?

- Discussion autour des faibles doses
 - Positionnement européen et national
 - Stratégie

- IN2P3
 - Ouverture du GdR MI2B
 - Rapprochement IN2P3 – INSB
 - Postes / moyens

Conclusions

- Journée riche et utile
- Difficile de trouver une date / mobiliser (multiples événements)

- Prochaine journée
 - Prévoir déjà la date (proposition de L. Sabatier)
 - Thème ? question posée ?
 - Public (Pôle radiobio / GdR MI2B / National / Européen)

Back-Up

PRAE

- Plateforme de recherche avec électrons de hautes énergie
- 2020 premier faisceau
- Haute énergie et haut débit
- Effet différentiels tissus sains tumeurs

CAL – Nice

- Medicyc isochrone proton 65 MeV
 - Quasi continu - 25MHz, 150 protons/ pulse
 - Single scattering
- Proteus one IBA- syncrocyclotron 100-226 MeV
 - 1kHz – $1.25 \cdot 10^8$ protons / pulses
 - Pencil beam –scanning
 - Dosimétrie calorimétrie versus CI < 2%
- 2018 : Laboratoire radiobiologie – animalerie

Doseo

- Plateforme de calibration dosimétrie
- Service : Conseils + dosimétrie sur site
- Outils de simulation pour la radiothérapie externes + curie thérapie
- Projet pour des études de radiobiologie
- ouvert

Question 1: Radiothérapie innovante

Optimisation des protocoles de radiothérapies innovantes (radiothérapies et nano-médecine).

- proton/hadronthérapie
- Radioéléments : Curie-thérapie /thérapie vectorisée
- BNCT – ABNCT
- Radio-sensibilisants : nano particules, ...

➤ Enjeux

- Radiosensibilité individuelle
 - Disfonctionnement et endommagement des tissus sains
 - Risque de cancers radio-induits
- Radiorésistance tumorale.
 - Contrôle tumoral
 - Cellule dormante, récurrence
 - Risque de métastase



Identifier des indicateurs biologiques (biomarqueurs) qui permettront d'estimer pour un individu/une population/un sous-type tumoral les effets des radiations

Question 1: Radiothérapie innovante

➤ Etudes des mécanismes fondamentaux pour

- Identifier des indicateurs biologiques (biomarqueurs) qui permettront d'estimer pour un individu/une population/un sous-type tumoral les effets des radiations
- Mécanismes intracellulaires, communication intercellulaire (microenvironnement)
- Hétérogénéité tumorale (ex : cellules souches, oxygénation)
- Génétique et épigénétiques

➤ Méthodes (pluridisciplinaires)

- Dispositifs d'irradiation variés et complémentaires
- In-vitro (couche 2D- 3D), sphéroïdes, culture tissulaires, cohorte de patients
- Combinaison de concepts/méthodes ; modélisation/simulation, analyses biologiques

Question 2 : Faibles doses

➤ Effets de faibles doses d'irradiation à l'échelle

- De l'individu,
- Des populations
- Des générations (effets transgénérationnels)

➤ Compréhension des mécanismes

- Physiques
- Chimiques
- Biologiques
- Épigenétiques...

Question 2 : faibles doses

Méthode

➤ Populations d'organismes vivants

- Bactéries
- Nématodes
- Cellules humaines, ...

➤ Irradiation

- Faible débit de dose,
- Micro-irradiation ciblée,
- Différents types de radiation
différentes énergies

➤ Effets étudiés

- Déterministes
- Stochastiques

=> À grande échelle, sur plusieurs générations (évolution, ...).

Question 3 : Modélisation

Enjeux de la modélisation du vivant ?

- Pouvoir transformer les informations apportées par:
 - Description de l'exposition
 - Régulière ou accidentelle
 - Planification des traitements,
 - Imagerie de diagnostic
 - Biomarqueurs

 - En
 - Prédiction des signes cliniques
 - Orientation du patient vers une stratégie thérapeutique
- ⇒ Thérapie personnalisée
- Quelle thérapie ?
 - Plan de traitement personnalisé

Question 3 : Modélisation

➤ Méthode : développement

- Outils d'analyse statistique
- Modèles biophysiques

=>prédictifs des effets radio-induits qui intègrent

➤ Les paramètres d'irradiation

- Type, énergie,
- Distribution spatio-temporelle de la dose

➤ Les effets des agents chimiques injectés chez le patient

- Nanoparticules,
- Vecteurs de radionucléides,
- Traitements hormonaux,
- Agents pro apoptotiques...

➤ Données sur le microenvironnement tumoral