

MASTER PROJET

"MODÉLISATION DU VIVANT SOUS IRRADIATION"

AG 2017 GDR MI2B, LPC Caen, 6-7/12/2017

Plan

2

1. Contexte
2. Présentation rapide des 5 projets
 - Qui ?
 - Quoi ?
 - 2017
 - 2018
3. Interactions mutuelles au sein du MP
4. Ce que le GDR pourrait nous apporter...

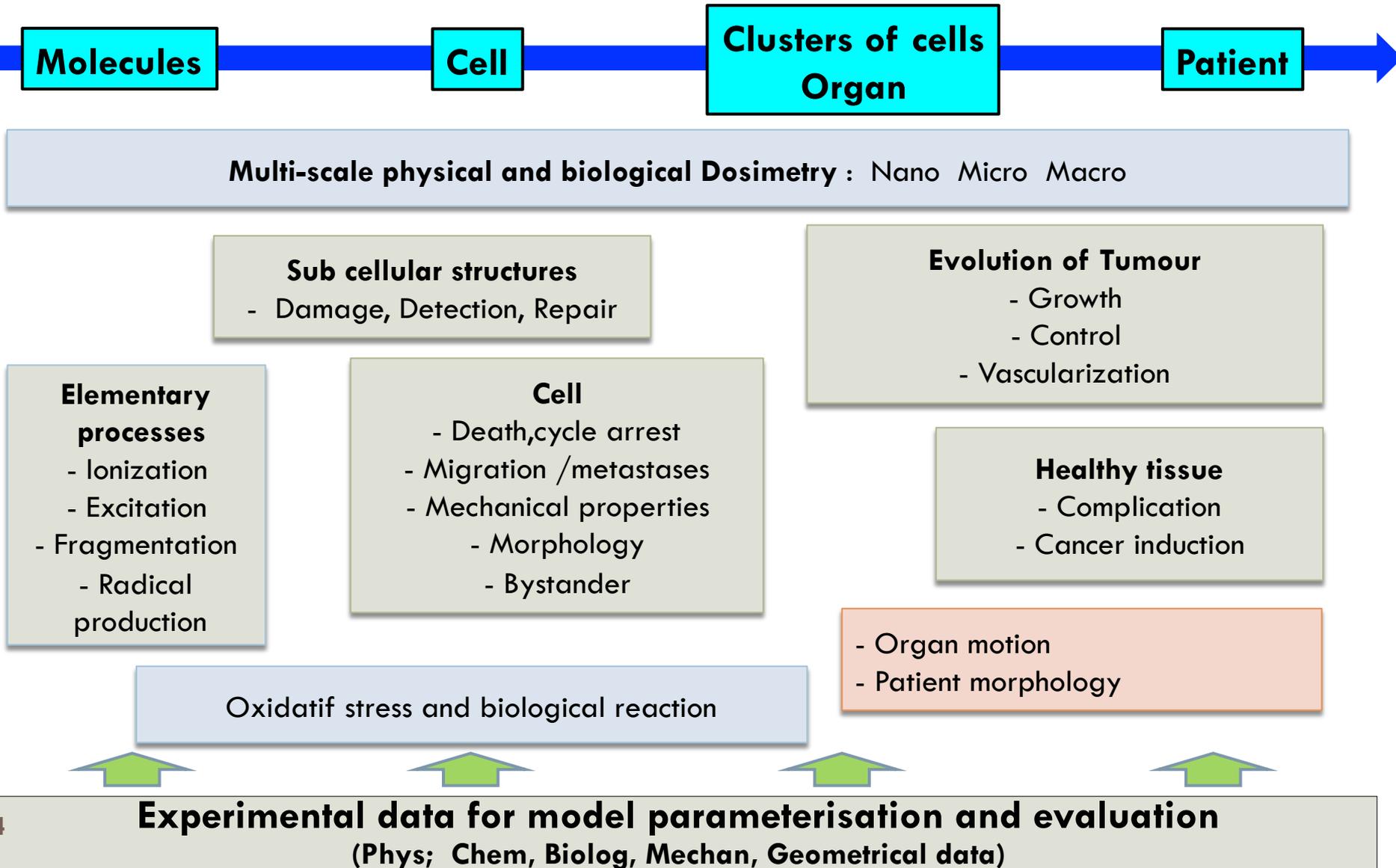
Contexte

3

- **Objectif: développement d'outils pour la communauté à l'interface Physique-Biologie-Médecine**
 - multi-échelle
 - de l'ADN (radiobiologie) au patient (organes)
 - du fondamental à la clinique
 - simulation des processus élémentaires: physique, chimie, biologie
 - modélisations géométriques réalistes: cellules, organes, patient
 - dosimétrie clinique
 - en accès facilité et fiable
 - pour la recherche: ouvert
 - pour la clinique: confidentialité

Contexte global : "MyLife"

Multiscale multidisciplinary modeling of Irradiation effects on life



5

Aperçu des 5 projets

1) Geant4-DNA : qui ?

6

- **Objectif principal**
 - ▣ étendre l'outil Geant4 pour la simulation des dommages précoces et tardifs induits sur l'ADN
 - pas de plate-forme **ouverte** équivalente à ce jour
 - le tout entièrement intégré à Geant4
- **Labos IN2P3** : **CENBG (coord.)**, IPHC, LPC Clermont
- **Autre labos** en France: IRSN, CEA (LRad)
- **Pays impliqués** : 18
- **Collaborateurs** : quarantaine
- **Livrables** : code dans Geant4 (2 versions/an), publications, tutoriels internationaux

Geant4-DNA : quoi ?

7

□ 2017

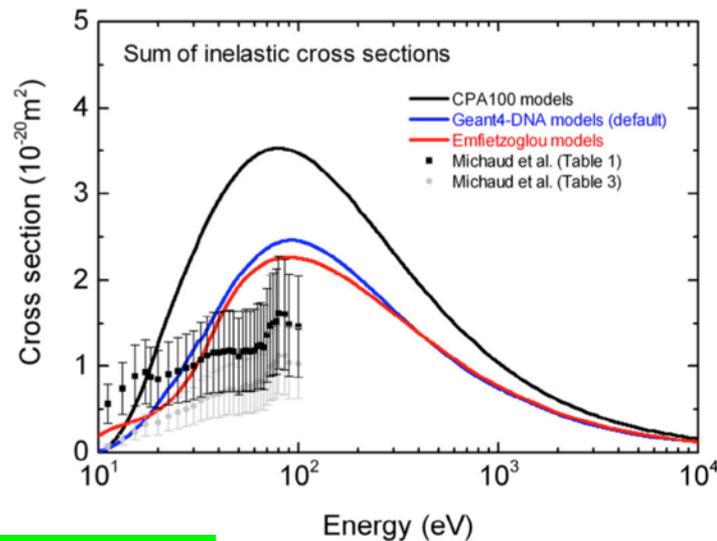
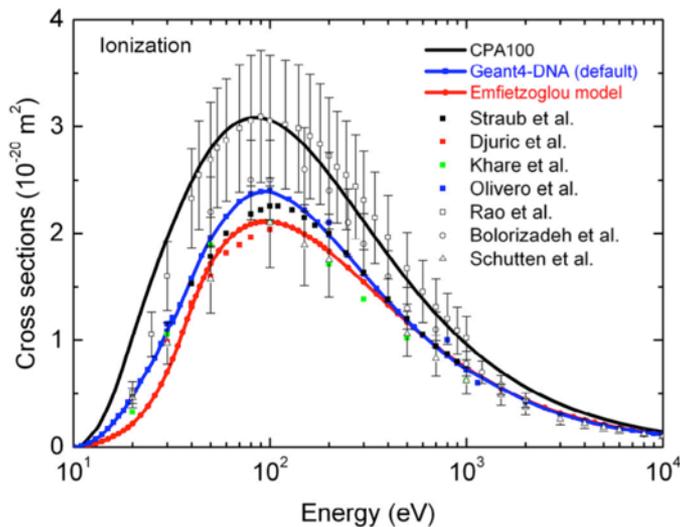
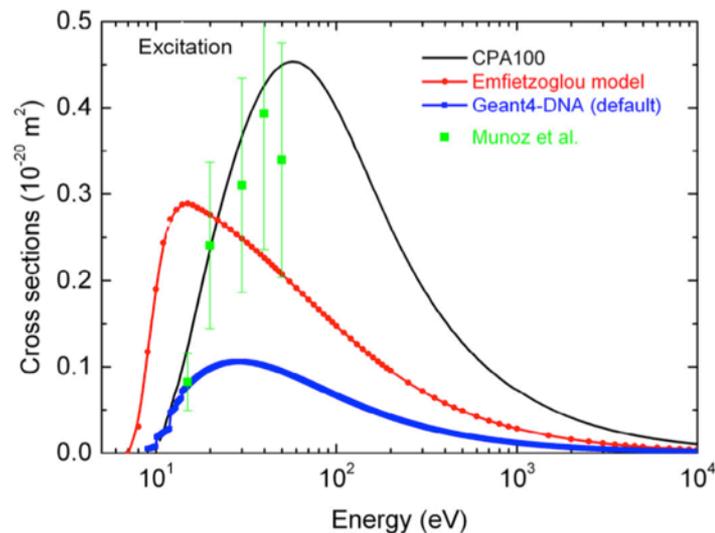
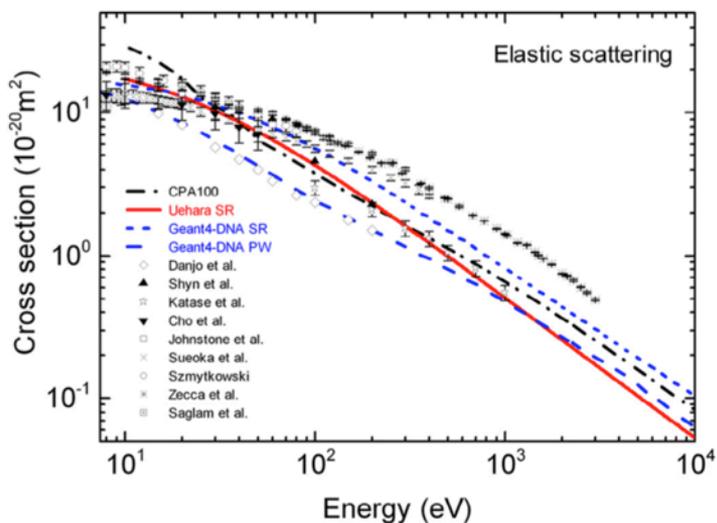
- nouvelles sections efficaces d'électrons à très basse énergie (du code de structures de traces "CPA100") dans l'eau liquide
- calcul des sections efficaces dans l'or et applications pour la radiosensitisation
- chaîne de simulation complète des dommages radioinduits pour bactéries (E. coli)
 - thèse de Nathanel Lampe (LPCC & CENBG), Mai 2017 – publications en cours
- 8 publiés, codes, exemples

□ 2018...

- développement d'une géométrie de noyau cellulaire complet
- inclusion de la modélisation de la réparation des dommages à l'ADN
- implémentation d'une chaîne de simulation complète pour noyau cellulaire
 - thèse LIA France-Corée du Sud de Wook Geun Shin (co-tutelle CENBG & Yonsei U.) 2017-2020
 - thèse de Nicolas Tang (IRSN & CENBG) 2016-2019

Fait marquant 2017: sections efficaces de Geant4-DNA pour les électrons dans l'eau liquide (livrée Geant4 10.4 Beta de Juin 2017)

8



2) Modélisation des Systèmes

Biologiques (MSB): qui ?

01-NA-002-002

9

- **Objectif principal:**
 - ▣ Modélisation mathématique de la croissance de tumeurs (en particulier gliomes) sans et avec traitements
 - Automates cellulaires
 - Modèles continus (EDP)
- **Labos IN2P3** : IMNC (Orsay)
- **Autre labos** en France:
- **Pays impliqués** : France
- **Collaborateurs** : hôp. AP-HP, Sainte-Anne
- **Livrables** : codes, logiciels de traitements d'images histologiques (<https://www.imnc.in2p3.fr/pagesperso/deroulers/software/>), publications, interventions dans des conférences.

MSB: quoi ?

10

□ 2017

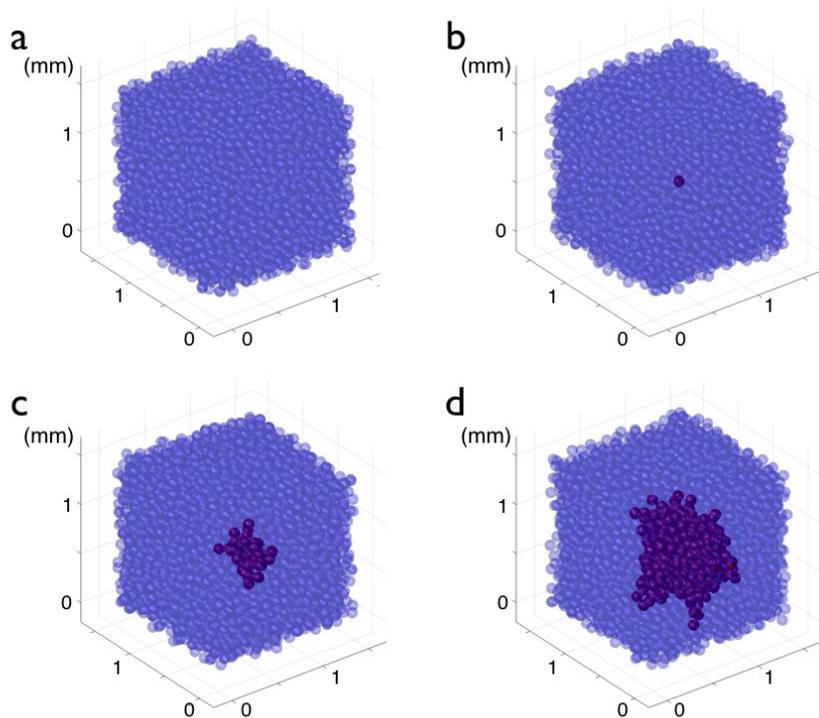
- Développement d'un programme basé sur un automate cellulaire pour étudier la formation de gliomes liés à la transformation de cellules progénitrices.
 - Thèse d'Emilie Gontran et début thèse Léo Adenis
- Etude de l'influence des profils de densité tumorale sur l'efficacité de la résection à l'aide d'un modèle continu.
- Étude analytique et par simulations numériques de la migration de cellules tumorales étendues.
 - Thèse d'E. Fabiani
- 2 publications en 2017, deux en révision, 3 participations à des conférences internationales

□ 2018

- Production de données de croissance de tumeurs dans des modèles animaux et modélisation. Influence de traitements (radiothérapie)
- Modélisation de l'hétérogénéité de gliomes humains.

Fait marquant 2017 #1: the dynamics of oligodendrocyte precursor cells is compatible with the formation of gliomas.

11



Le modèle, basé sur un automate cellulaire 3D, reproduit la dynamique d'une population de cellules précurseurs d'oligodendrocytes normales (sphères bleues) (a). Au temps $t=0$, une cellule précurseur mutée apparaît, caractérisée par un coefficient de prolifération plus grand que celui des cellules normales (sphères rouges) (b). Progressivement, les cellules tumorales remplacent les cellules normales et une tumeur se forme (c et d, $t=62$ et $t=125$ jours respectivement). Cette tumeur a des caractéristiques proches de celles des gliomes humains (croissance linéaire du rayon, invasivité).

*Modeling the dynamics of oligodendrocyte precursor cells and the genesis of gliomas, Aloys Dufour A et al, submitted to Plos Computational Biology
Thèse E. Gontran*

3) NANOX : impact of nanoparticles on nanodosimetry and free radical production

12

01-NA-002-003

Scientific challenge

- Description at nanoscale for systems as large as $300 \mu\text{m}$
- Step-by-step Monte Carlo simulation including many physical and chemical processes (MDM, phyCHEM, CHEM)

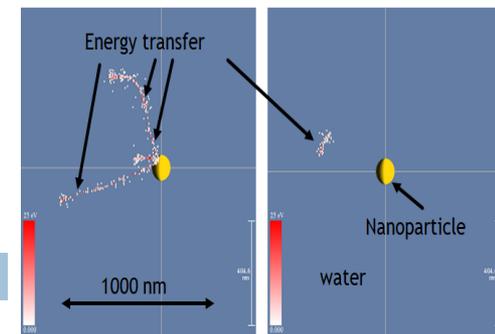
Computing challenge

- Raw calculation for favorable situations (20 keV close to the nanoparticle) = 540 centuries \rightarrow Strong need for algorithm optimization: calculation in 2 days, gain $\gg 10^7$

Results: Gold nanoparticles

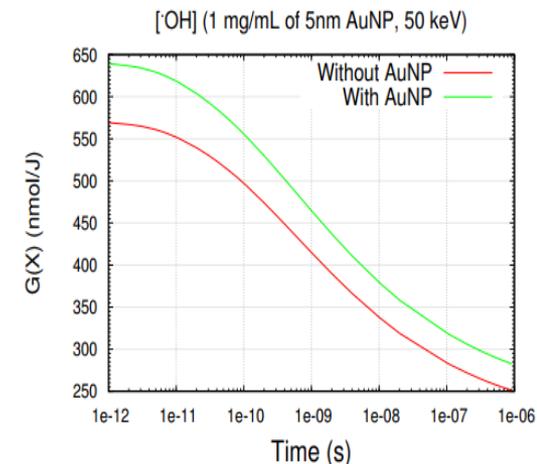
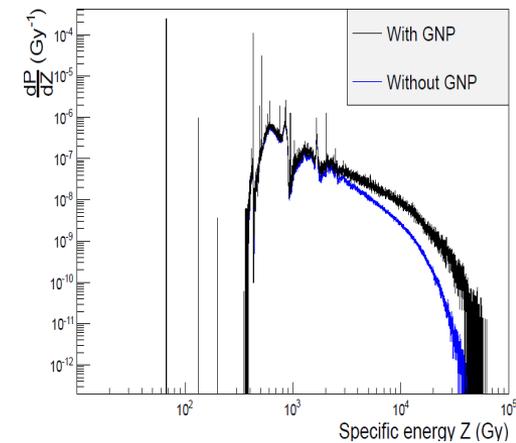
- MC development: plasmons (surface, bulk), Auger cascade, gold/water interface, ...
- MC validation: electronic emission down to low energy in gold
- Nanodosimetry spectra
- Yields of free radicals

Perspectives: implementation of the results into the NanOx model



Energy transfer after a 20 keV photon interaction, on the left by a photoelectric effect in the NP, on the right a Compton effect in water

$E_{\text{photon}} = 50 \text{ keV}$, $R_{\text{NP}} = 5 \text{ nm}$, at 1 nm from GNP surface



NANOX:

predicting cell survival $S=F(z,E,D,cells...)$

13

□ NanOx model

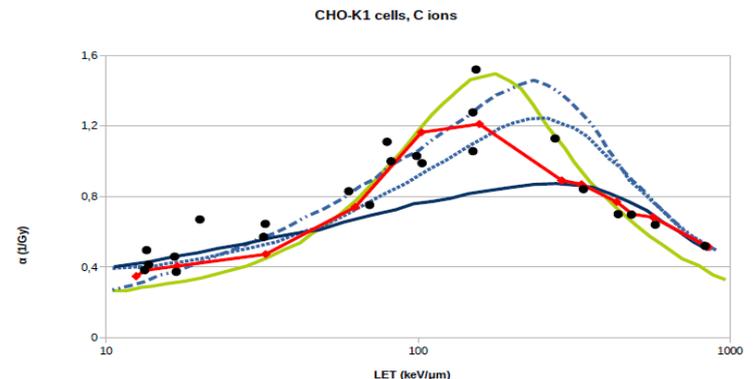
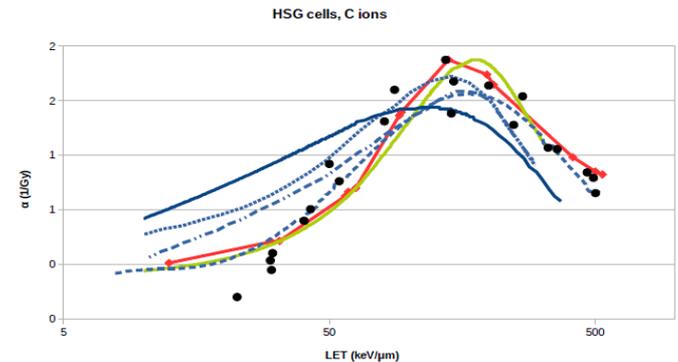
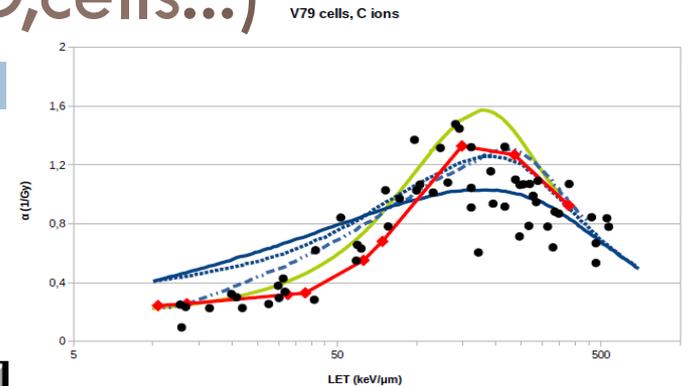
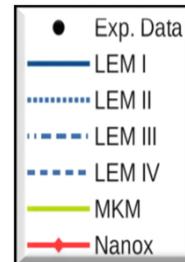
- Fully stochastic even at nanoscale
- Chemical effects considered
- Rigorous mathematical formalism

□ Predictive capacity

- From H to Ar ($z=18$)
- From MeV/n to 400 MeV/n
- Only 5 free parameters

□ Application and evaluation

- V79, HSG & CHO-K1 cells irradiated by monoenergetic ions
- Good agreement with experimental data
- Competitive with LEM 1,2,3,4 and MKM



NANOX:

scientific production and perspectives

14

□ Scientific production in 2017

- NanOx model:
 - 2 papers + (3 in preparation)
 - International conferences: 1 invited, 2 orals
- Nanoparticle project:
 - 1 paper in preparation, more coming
 - International conferences: 3 orals

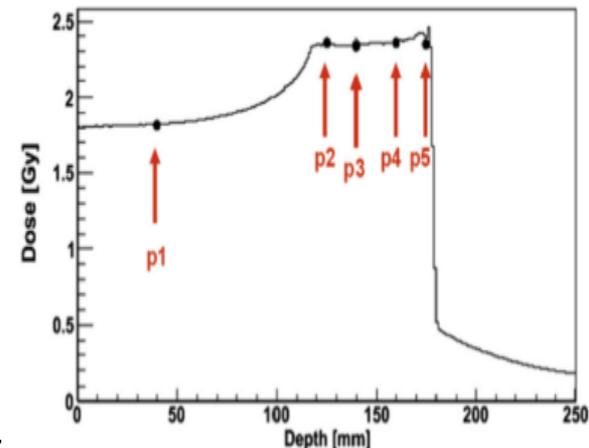
□ Perspectives: from short term ...

- Include NanOx predictions into G4-DNA/GATE/TPS for SOBP
- Application of the NanOx model to other innovative radiothe
 - (nanoparticle, BNCT, Brachytherapy, targeted therapy...)
- Improvement of MDM/CHEM: DFT calculation for electronic
 - structure chemical reactivity of nanoparticles in water

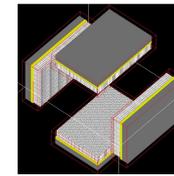
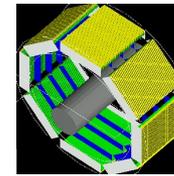
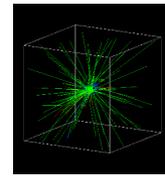
□ ... to long term

- Prediction of tumor control probability
- Geant4-DNA as an input for NanOx (DNA damage and repair)

Need for experimental data!



4) GATE: qui ?



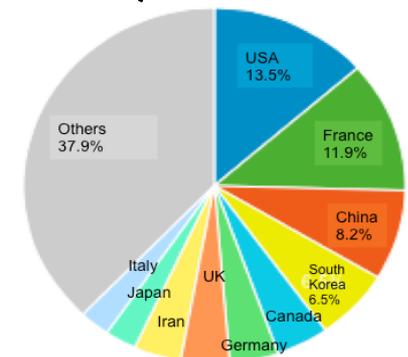
01-NA-002-004

www.opengatecollaboration.org

15

- **Objectif principal**
 - ▣ Une plateforme de simulation Monte Carlo basée sur Geant4, développée depuis 2002 et dédiée à la simulation d'exams d'imagerie (CT, TEMP, TEP..) et de radiothérapie (photons, électrons, hadrons...) pour la clinique et la préclinique
- **Labos IN2P3** : LPC Clermont, IPHC, CPPM, IMNC
- **Autres labos** en France: LATIM (INSERM/CHU Brest), CREATIS (INSERM/CNRS Lyon), SHFJ (CEA Paris), CRCT (INSERM/Univ Toulouse), CRC Nantes/Angers, **Partenaires privés à venir...**
- **Pays impliqués** : Etats-Unis, Allemagne, Grèce, Hollande, Autriche, Corée du Sud
- **Collaborateurs** : 50 environ et + de 1500 utilisateurs
- **Livrables** : GATE v8.0, 2 releases/an, licence LGPL

<https://github.com/OpenGATE/GateContrib>



GATE: quoi ?

16

□ 2017: GATE v8.0

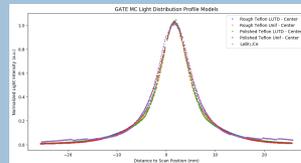
- Simulation de traitements par radiothérapie: modélisation de l'hyperthermie et de la diffusion de chaleur dans les tissus (ANR tGATE)
- Réflectance pour la simulation de photons optiques dans les cristaux basés sur des mesures de surface
- Inclusion de géométries avec maillages (STL input files) (ANR tGATE)
- Lecture d'images au format DICOM
- Navigateurs hybrides: track des particules en combinant des modèles analytiques et Monte Carlo (Track Length Estimator methods) -> temps de calculs réduits
- Simulation de spectres microdosimétriques (TEPC actor & LET actor)

□ 2018

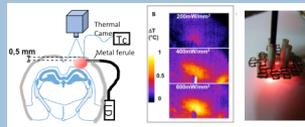
- Gate-RTion: Release spécifique pour l'utilisation de Gate en clinique en hadronthérapie (protons et ions carbone), projet piloté par MedAustron (Autriche)
- Simulation de la dose biologique pour les traitements en hadronthérapie

IMNC (Imagerie & Thermothérapie)

Distribution de lumière dans les scintillateurs monolithiques (γ caméras miniaturisées)



Etude des paramètres optiques optimaux pour la réalisation d'expériences de photostimulation



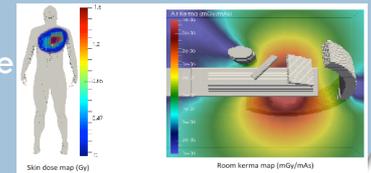
IPHC (Dosimétrie et radioprotection)

Dosimétrie en radiologie avec fibre scintillante

Dosimétrie et radioprotection en radiologie interventionnelle

Méthode de réduction de variance pour le calcul de dose en neutrons (nTLE)

Activation nucléaire des matériaux irradiés avec des RX de haute énergie
Dosimétrie par détecteur CMOS en protonthérapie

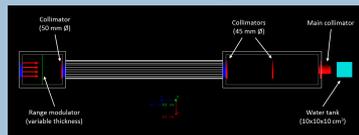
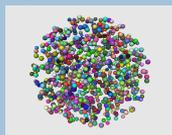


LPC Clermont (Dosimétrie & Radiobiologie)

Dosimétrie personnalisée pré-clinique et clinique en radiothérapie interne (validation pour de nouvelles molécules théranostiques)



Evaluation de la dose biologique en hadronthérapie
Radiobiologie: evaluation des dommages aux cellules et à l'ADN

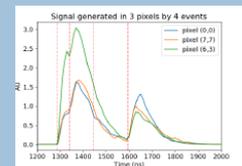


CPPM (Imagerie)

Caméra Compton:

Reproduction du comportement des SiPMs

Etude des performances et nouveaux algorithmes de reconstruction



Réponse simulé d'un SiPM à 4 scintillations successives

Imagerie μ CT:

Simulation du détecteur à pixels hybrides XPAD3 (étalonnage en énergie)

5) PMRT: qui ?

01-NA-002-005

18

- **Objectif principal**
 - ▣ Construire une plateforme de modélisation des effets cliniques en radiothérapie pour l'individualisation (optimisation) du traitement
- **Labos IN2P3** : LPC-Caen, GANIL
- **Autre labos** en France: CIMAP, Centre François Baclesse, Centre Paul Strauss, + qqs biologistes
- **Pays impliqués** :
- **Collaborateurs** :
- **Livrables** : codes, modèles, ...

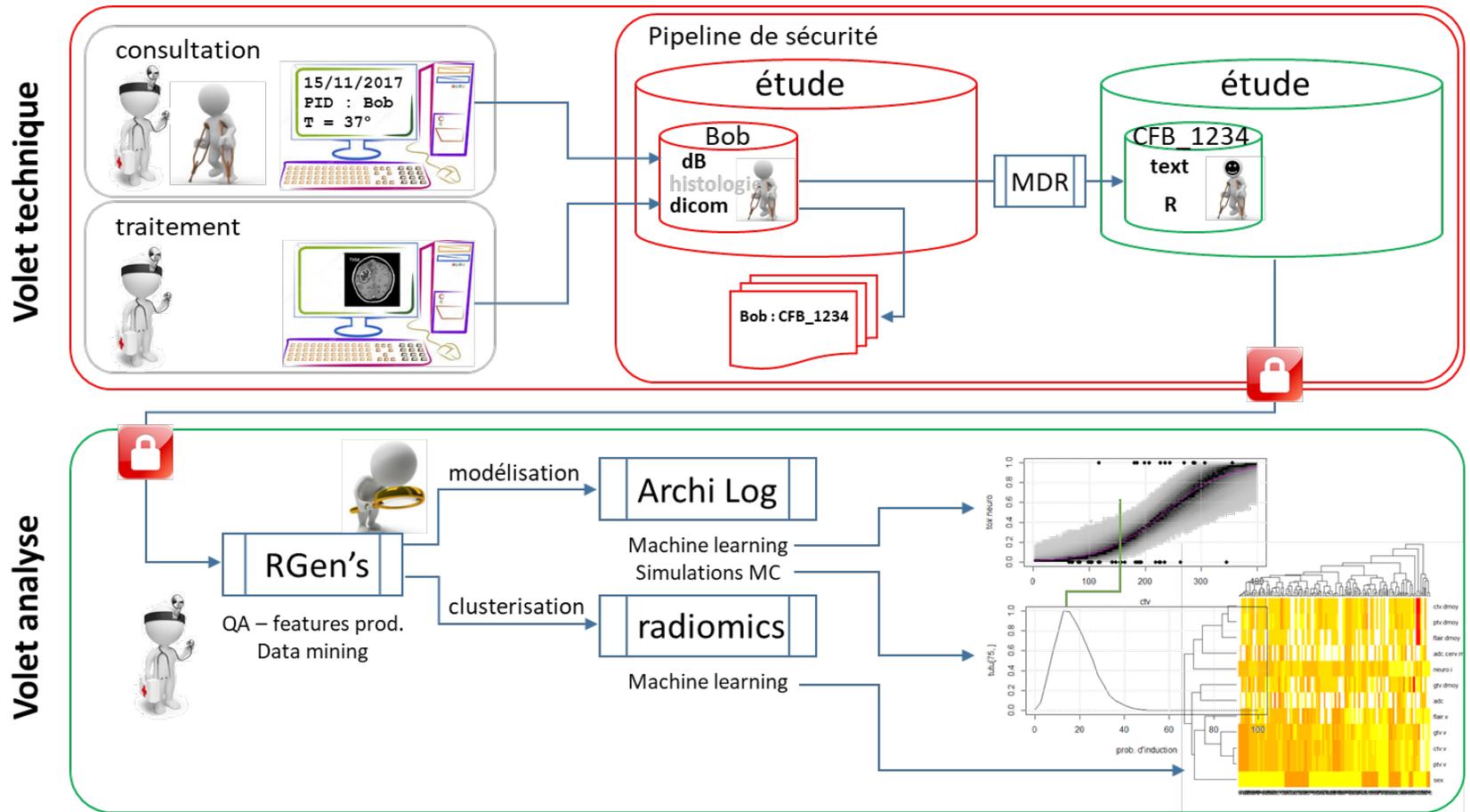
PMRT: quoi ?

19

- 2017
 - Installation du pipeline de sécurité au CFB (extraction automatisée et sécurisée des données d'imagerie) conforme aux exigences CNIL (anonymisation imageries approuvé CNIL)
 - Mise en production base GBM (imageries patients atteints de glioblastomes)
- 2018
 - Mise en conformité avec la nouvelle législation sur les données médicales (GRDP)
 - Préparation des demandes recherche clinique prospective pour GBM
 - Préparation des demandes recherche clinique rétrospectif pour pédiatrique
 - Automatisation totale de la production de données (captures pendant consult + imageries)
 - Passage en multicentrique?

Fait marquant 2017 #1:

20



Chaque cadre est opérationnel (=utilisé) chez au moins un partenaire...
reste à faire les connexions... puis passer en multicentrique...

Bilan ETP 2018

21

- Geant4-DNA: 4.9
 - ▣ CENBG, IPHC: 2.6, 2.3
- MSB
 - ▣ IMNC: 3.4
- Nanox
 - ▣ IPNL: 3.0
- GATE: 4.0
 - ▣ IMNC, IPHC, LPC Cl.: 1.5, 1.3, 1.2
- PMRT: 4.9
 - ▣ LPC Caen

Equilibré

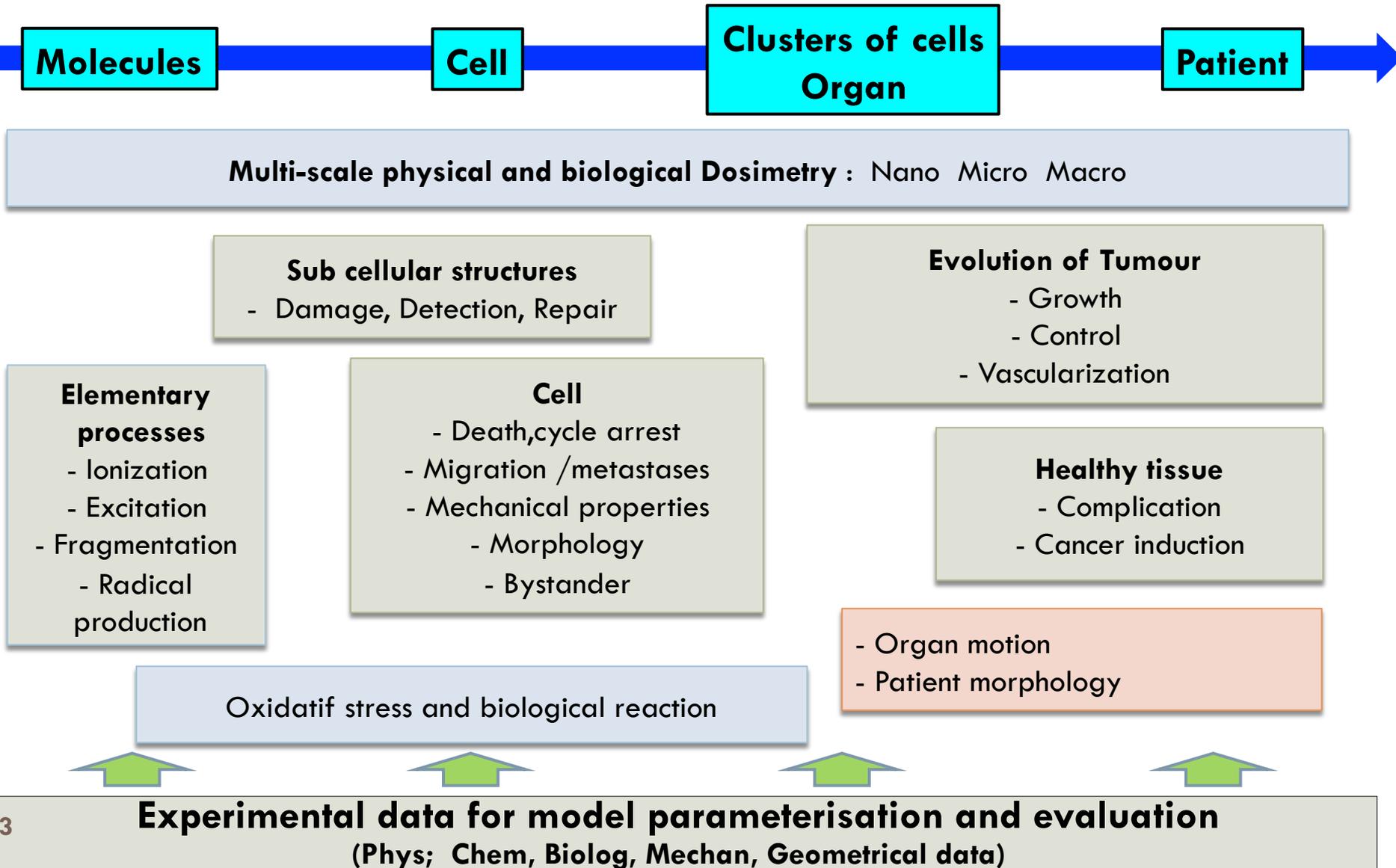
Total = 17.2

22

Interactions communes

Contexte global : "MyLife"

Multiscale multidisciplinary modeling of Irradiation effects on life



EN COURS

Contexte global : "MyLife"

multidisciplinarY modeLing of Irradiation effEcts on lifE

Molecules

Cell

Clusters of cells
Organ

Patient

Multi-scale physical and biological Dosimetry : Nano Micro Macro

Geant4-DNA, GATE, Nanox

Sub cellular structures
- Damage, Detection, Repair

MSB

Evolution of Tumour
- Growth
- Control
- Vascularization

Geant4-DNA, GATE, Nanox

Elementary processes
- Ionization
- Excitation
- Fragmentation
- Radical production

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

Healthy tissue
- Complication
- Cancer induction

GATE, PMRT

- Organ motion
- Patient morphology

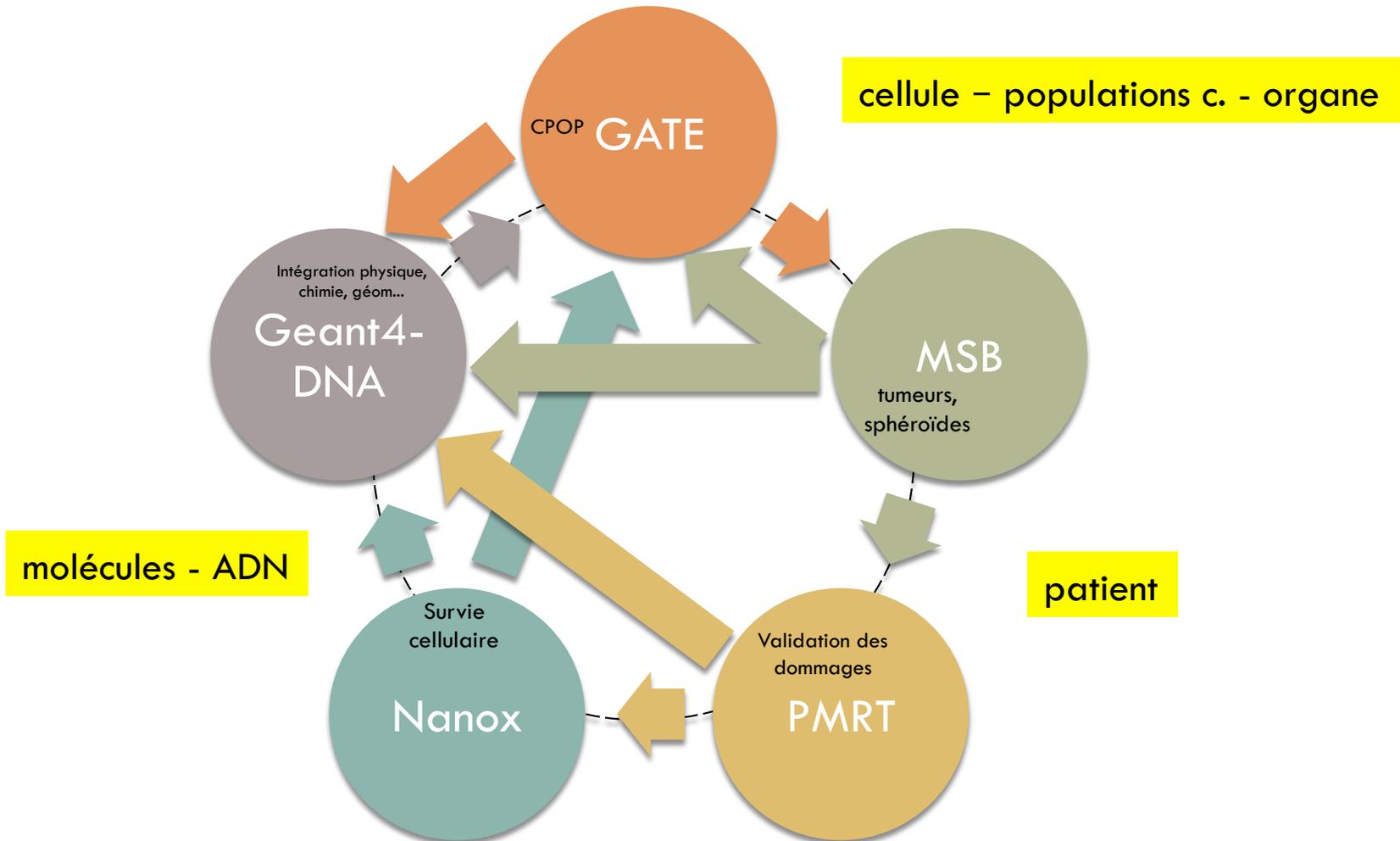
Oxidatif stress and biological reaction

GATE, PMRT

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

Axes de collaboration envisagés

25



26

Apports du GDR MI2B

Ex. : Geant4-DNA: via les **plates-formes**

27

□ Physique

- sections efficaces électrons/protons/alphas (inélastiques, élastiques) pour les biomatériaux, semi-conducteurs et métaux **< keV**
 - ex: electrons, protons, alphas dans l'eau liquide < 1 keV ?
- sections efficaces par couches (K, L, M) pour semi-conducteurs et métaux **> qqs MeV**
 - ex. : radiosensibilisation par NP en protonthérapie
- validation de la simulation de la désexcitation atomique
 - spectroscopie Auger HigRes, micro-PIXE

□ Chimie

- mesures des taux radiolytiques (G) autour de la trace unique (proton, alpha) et jusqu'aux temps très brefs
 - à la fin de l'étape physico-chimique ?
 - videomicroscopie ns (ex. **CEA/LRad sur IRAMIS**, G. Baldacchino)

□ Biologie

- irradiation micro-faisceau à la limite de l'ion unique (proton, alpha) et quantification de l'évolution temporelle des dommages
 - ex. time-lapse imaging @ **AIFIRA**

Ce que le GDR peut nous **apporter**

28

- Diffusion des informations
 - ▣ thèses, post-doctorats
 - ▣ colloques
- Organisation de rencontres thématiques (et soutien financier associé)
- ...

29

Merci pour votre attention

Contact Master Projet : Sébastien Incerti (incerti@cenbg.in2p3.fr)