**Contribution aux exercices de prospective 2020-2030**

**Sciences Nucléaires et Vivant**

**Études Multi-Échelle des Conséquences Biologiques Radio-Induites.**

**De La Modélisation à l’Expérience, de la Cellule à l’Organisme**

(contact : H. Seznec)

Les interactions des particules chargées avec le milieu vivant jouent un rôle prépondérant dans de nombreux domaines : exposition aux rayonnements issus de la radioactivité naturelle, cancérogenèse, thérapie anticancéreuse (radiothérapie, médecine nucléaire). Cependant, bien que les effets biologiques induits par les rayonnements ionisants (RI) soient bien connus et depuis fort longtemps à forte dose, *les effets induits à de faible dose reste une question scientifique essentielle et majeure*. Comprendre comment de tels rayonnements agissent, notamment lors de l'exposition à de faibles doses, reste encore aujourd’hui un enjeu d’étude majeur nécessitant, entre autres, des études de biologie à l'échelle cellulaire et de l’organisme. Les études épidémiologiques et les expériences *in-vitro* n’ont pu, à ce jour, apportées de réponses concrètes.

Les RI interagissent avec la matière des systèmes biologiques par transfert énergétique provoquant des interactions physiques élémentaires : excitations, ionisations (mise en mouvement d’électrons). L’énergie transmise à un milieu biologique ne peut être directement mesurée et doit donc être quantifiée pour de nombreuses raisons (radioprotection, mesure de dose pour la radiothérapie, radiobiologie expérimentale, radioactivité naturelle). En radiothérapie conventionnelle, la dosimétrie est majoritairement réalisée dans un volume de l’ordre du cm3. La prise en compte de l’énergie cinétique transférée au milieu par le rayonnement primaire (en fonction de l’énergie des particules incidentes, de l’énergie transmise aux électrons du milieu et des coefficients d’extinctions massiques et de transmission) permet de définir la dose absorbée, car toute l’énergie initiale transmise n’est pas nécessairement absorbée par le milieu. Cette absorption va dépendre entre autres du parcours des électrons mis en mouvement et du volume considéré. Ainsi la dose absorbée est la quantité d’énergie déposée par unité de masse dans le volume considérée. *La notion de dose absorbée atteint vite une limite lorsque la masse ou le volume considéré devient petite, c’est-à-dire lorsqu’une dose doit être définie à l’échelle d’une cellule, d’un noyau cellulaire ou d’une molécule d’ADN* (<cm3).La notion de *microdosimétrie* devient alors essentielle pour simuler/modéliser et prédire la réponse biologique induite par un dépôt de dose non homogène. L'énergie déposée n'est plus une simple valeur, c'est maintenant une « *trace*» dont la forme va dépendre de paramètres tels que le type de particule, l’énergie de la particule et enfin la nature du milieu irradié.

De plus, le dépôt d'énergie doit être mis en rapport avec sa localisation dans la cellule afin de permettre une meilleure interprétation de son efficacité biologique. En effet, une grappe dense d'ionisations (*cluster*) n'aura d'effets biologiques que si elle est produite au niveau de l'ADN ou d'autres cibles impliquées dans la viabilité cellulaire. Enfin, *si on considère une irradiation homogène sur l’ensemble du volume d’un noyau cellulaire et une irradiation ciblée et contrôlée dans l’espace et restreinte à une région localisée d’un noyau cellulaire, le même nombre de particules incidentes conduira dans les deux modes d’irradiation à des dépôts d’énergie différents (mais une dose équivalente) et donc à des effets biologiques radio-induits associés.* Enfin, les interactions des RI dans la matière vivante conduisent à la formation de dommages qui sont pris en charge de manière plus ou moins efficace par les cellules (selon leurs complexités et localisations).

Selon *le « modèle classique » de la radiobiologie, l'ADN est considéré comme la cible biologique la plus sensible et la plus critique*. L'ADN est le support de l’information génétique/épigénétique de chaque cellule. L’induction de dommages complexes a des conséquences directes sur l’intégrité du génome.*De nombreuses études portent sur les effets radio-induits au niveau de l’ADN nucléaire, cependant les interactions se distribuent de manière aléatoire dans les cellules et ne touchent donc pas uniquement l'ADN. Les conséquences des dommages induits sur d'autres molécules ou complexes macromoléculaires (membranes, organites, ARN, etc.) sont beaucoup moins étudiées[[1]](#footnote-1).*Ceci peut notamment s’expliquer par la difficulté à définir des observables d’intérêts et pertinents mais encore à la difficulté à irradier sélectivement des compartiments subcellulaires définis sans pour autant endommager l’ADN. Enfin, l’étude de la relation entre **effets directs et indirects** (sur l’ADN) reste encore incomplète et nécessitent le développement de nouvelles approches expérimentales combinant : physique expérimentale, modélisation numérique, biologie moléculaire et cellulaire. Ainsi, de nouvelles approches doivent être envisagées afin de modéliser/simuler et d’étudier les effets potentiels induits par des expositions à des RI**[[2]](#footnote-2).** Parmi ces avancées peuvent être citées l’irradiation par microsonde nucléaire. Le développement de ces microsondes nucléaires a été initié afin de reproduire les expositions à des particules chargées (protons, alpha et ions lourds) en dose contrôlée (*jusqu’à la dose ultime une particule/une cellule*). L’irradiation par microsonde nucléaire a pour caractéristique majeure de prendre en compte les points critiques suivants : (i) le contrôle de la dose à l’échelle de la cellule[[3]](#footnote-3) ou de l’organite cellulaire[[4]](#footnote-4) ; (ii) le contrôle de la cible à l’échelle cellulaire au sein de l’organisme[[5]](#footnote-5) ; (iii) le contrôle de la qualité et de la reproductibilité de l’expérience. Il est admis que ces microsondes nucléaires contribuent de manière complémentaire à la recherche en biologie en permettant des études plus poussées sur les effets des RI sur le métabolisme cellulaire. Aujourd’hui ces dispositifs peuvent être utilisés pour irradier en dose contrôlée des échantillons biologiques multicellulaires. Ces outils offrent donc l’opportunité d’étudier également et plus spécifiquement les effets des faibles doses à l’échelle de l’organisme multicellulaire.

L’utilisation conjointe de modalités d’irradiation calibrées (micro-irradiation en dose contrôlée) et de plateforme de modélisation/simulation Monte Carlo (modélisation des effets physico-chimiques des rayonnements ionisants sur la matière biologique, outil GEANT4 et GEANT4DNA) nous permet d’envisager :

1. la validation des données obtenues par modélisation/simulation Monte Carlo à l’échelle mésoscopique (ADN génomique en suspension), de la cellule et de l’organisme ;
2. l’étude des effets radio-induits à l’échelle cellulaire en caractérisant les réponses médiées par les effets « directs » et « indirects » en intégrant les effets dirigés sur l’ADN (système de réparation, cycle cellulaire, dynamique/cinétique moléculaire en temps réel,…à
3. mais également sur les autres macromolécules des systèmes biologiques (métabolisme mitochondrial, métabolisme ARN, protéostasis, homéostasie ionique,…) ;
4. l’étude des effets radio-induits à l’échelle de l’organisme en considérant soit les mécanismes du développement, de l’organogenèse, de la reproduction mais également l’étude de population et les effets trans-générationnels potentiels (mécanismes génétiques et épigénétiques).

1. Mothersill, C. & Seymour, C. *Mutat. Res.* **750,** 85–95 (2012). [↑](#footnote-ref-1)
2. Mullenders, L et al. *Nat. Rev. Cancer* **9,** 596–604 (2009). [↑](#footnote-ref-2)
3. Muggiolu G; *et al.*. *Sci Rep.* 2017 Jan 31;7:41764. [↑](#footnote-ref-3)
4. Walsh DWM *et al*.. *Sci Rep*. 2017 Apr 25;7:46684. [↑](#footnote-ref-4)
5. Torfeh E *et al*.. *Sci Rep*. 2019 Jul 22;9(1):10568. [↑](#footnote-ref-5)