

GT 12

Les outils et méthodes nucléaires
pour la radiobiologie

Enjeu sociétal

1. Estimer le risque des rayonnements ionisants pour la santé

- Effets des faibles doses (cancer radio-induits)
 - Génotoxicité, aberrations chromosomiques...
 - Mal connu ex: hypersensibilité
- Effets des fortes doses
 - Dysfonctionnements et dommages à l'échelle des organes...

2. Améliorer les thérapies du cancer par rayonnements

- Faisceaux d'ions de haute énergie (Hadronthérapie)
 - Tumeurs localisées (protons) radio-résistantes (carbone)
- Thérapie vectorisée (radio-isotopes alpha et beta-)
 - Cellules non visibles par les méthodes d'imagerie ou délocalisées

❖ Challenges de ces thérapies innovantes



Contrôle
tumeur

Complications
Tissus sains

Les questions scientifiques (1/2)

1. Elucider les mécanismes fondamentaux impliqués
 - Depuis les effets **physico-chimiques précoces**....
...jusqu'aux conséquences les plus tardives
 - Cible:
 - ADN, Mitochondries, Membrane cellulaire ou...
....cellule voisine!!!! (bystander)
2. Développer des marqueurs
 - de sensibilité individuelle et de réponse tumorale pour personnaliser
 - l'estimation du risque des radiations
 - les plans de traitements
3. Accroître le bénéfice des traitements en associant aux thérapies des adjuvants.
 - Éléments lourds ou nano particules

Les questions scientifiques (2/2)

4. Acquérir en masse des données physiques, chimiques et biologiques

- Protocoles communs
- Dans des conditions multiples
 - Irradiation
 - Environnement + lignées cellulaires,
 - Adjuvant

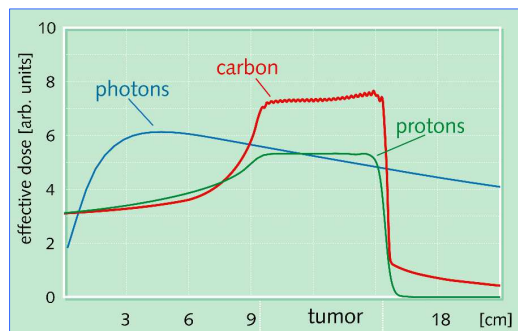
❖ Données trop peu nombreuses

5. Développer des modèles biophysiques

- Synthétiser, comprendre et prédire
- Effets = f(**individu/tumeur, irradiation**)
 - **Individu / Tumeur = (organes concernés, radiosensibilité individuelle, tumeur)**
 - **Irradiation = (dose, particule, énergie, débit de dose)**

❖ Planification des traitements

❖ Estimation du risque



L'apport de l'IN2P3/IRFU

Pas de compétences propres en biologie...

...mais dans une thématique fortement pluridisciplinaire

Des compétences propres notamment en

- Acquisition, stockage et analyse de **masses de données**
- Mise au point **d'instruments** complexes et innovants
- Réalisation et gestion de **plateforme d'irradiation**
- **Modélisation et simulation**
 - Physique Statistique, Mécanique quantique
 - Monte-Carlo
 - Physique et chimie des **l'interaction des rayonnements ionisants** avec la matière

Les physiciens, ingénieurs et techniciens

- prennent un **rôle déterminant** dans plusieurs aspects de cette thématique
- ✓ **...en collaboration** avec les biologistes

Plan d'actions

1. Plateformes d'irradiation et d'instruments associés
2. Données à grande échelle
3. Simulation des effets physico-chimiques précoces
4. Modélisation de la dose biologique et du comportement tumoral

=> IMN5, IMN6 du GDR MI2B

1-Plateformes d'irradiation et d'instruments associés (1/3)

Constat

« Faible nombre de plateformes disponibles = principal facteur limitant les études de radiobiologie »

- Plateformes d'irradiations
 - Rayonnements de **qualités différentes**
 - Particules : Type, Energie, débit...
 - Macro/Micro faisceau
 - **Dosimétrie**
 - Macro (Uniforme +/- 5%) + Micro (TEPC)
 - Ion par ion
 - Débit de dose
 - **Laboratoire de radiobiologie**
 - Implication de biologistes sur place
- Equipement de recherche innovants
 - Conditions d'irradiation originales
 - Outils de mesures des effets biologiques
 - Imagerie des marqueurs biologiques

1-Plateformes d'irradiation et d'instruments associés (2/3)

- **IRRABAT au GANIL**

- Système DOSION de contrôle de la dose
- LARIA



- **AIFIRA au CENBG**

- Cell by Cell, microfaisceaux de particules (proton et alpha)
- ✓ Complètement réinstallée → échelle nanométrique + Laboratoire de biologie de type L2



- **PAVIRMA à Clermont-Ferrand**

- Irradiateur X
- ✓ neutrons de basse énergie



- **RADIOGRAFF à Lyon**

- Irradiation test de cellules (2011) avec proton 3.5 MeV
- ✓ Passeur d'échantillons + enceinte thermostatée + Laboratoire d'accueil



- **ARRONAX à Nantes**

- Extraction dans l'air de particules alpha
- ✓ Réduction du débit + Homogénéisation du faisceau



- **CYRCÉ à Strasbourg**

- ✓ En réflexion



❖ ETOILE (Lyon) Archade (Caen) ICPO (Orsay)

1-Plateformes d'irradiation et d'instruments associés (3/3)

- I. Maintenir l'effort de cohérence et de complémentarité
 - Particule, énergie, géographie

- II. Favoriser le développement d'instruments et de protocoles communs
 - Protocoles biologiques
 - Dosimétrie multi-échelle (Macro / Micro / Nano)
 - Référence X (Effet de particules / Rayons X)

- III. Favoriser l'accueil et la réalisation des expériences de radiobiologie

❖ Accès

- De plus en plus **payant...**
- **Budgétisé** dans FranceHadron, Labex Primes

2- Données à grande échelle (1/2)

- **Caractère stochastique des radiations ionisantes,**
 - Pas de comparaison directe
 - Comparaison de moyennes
- **Idée**
 - Imaginer des observables biologiques nouvelles basées sur les grandeurs statistiques plus complexes
- **Stratégie de masse**
 - Production et analyser en masse des données
 - Expérimentales / Théoriques

Complexes, mais

- Lever verrous scientifiques (/ méthodes standard utilisées par les biologistes)
- Compétences de l'IN2P3/IRFU

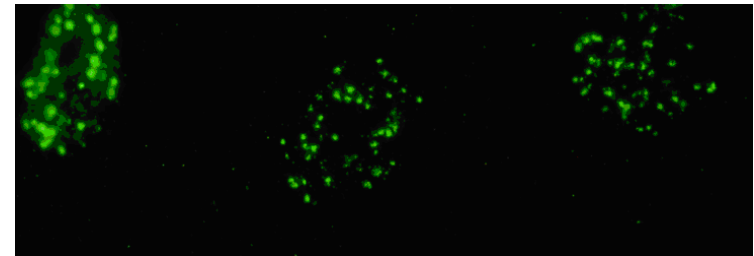
2- Données à grande échelle (2/2)

- Exemple : Imagerie de marqueurs fluorescents

- Observable biologique:
 - Dommages d'ADN ou d'autres mécanismes moléculaires
 - + évolution avec le temps
- Outils statiques basés sur les cartographies
 - de foci (expérimental)
 - de dépôt d'énergie (simulation)



Labex PRIMES



- Difficultés : rendre l'acquisition et analyse automatique

- Définition de protocole biologique
- **Reproductibilité** en biologie

3- Simulation des effets physico-chimiques précoces (1/2)

- Développer des outils pour :
 - Comprendre les effets des irradiations
 - Notamment les effets de particules et d'énergie
 - Produire les données d'entrée des modèles biophysiques
 - Cartographie de dépôt de doses
 - Spectre de micro et nano-dosimétrie...
- Les pistes principales de recherches
 - Amélioration de la description des processus physico-chimiques fondamentaux
 - Empirique → modèles quantiques
 - Haut TEL
 - Intégration progressive des éléments cellulaires
 - ADN, protéines, systèmes antioxydant...



Labex PRIMES

3- Simulation des effets physico-chimiques précoces (2/2)

Approches

- Combinaisons
 - Codes spécialisés : légers, souples
 - Plateforme généraliste G4-DNA : généraliste, open source, visible
- Comparaison expérience-théorie
 - Radiolyse pulsée (Arronax / GANIL)
 - Interaction ion-molécule biologique (DIAM)



4- Modélisation de la dose biologique et du comportement tumoral (1/2)

Ce qui couvre les phénomènes de :

- croissance /réduction du volume tumoral,
- modification des caractéristiques
 - génétiques, biochimiques, mécaniques, morphologiques et migratoires

...de cellules de différents types et dans différentes conditions d'environnement et d'irradiation.

Approches multi-échelles

- Modèles nano et microscopiques : *In-vitro*
 - comportement de cellules isolées
- Transfert vers des plateformes de simulation macroscopique: *In-vivo*
 - Gate, Géant4, système de planification des soins
 - applications médicales

4- Modélisation de la dose biologique et du comportement tumoral (1/2)

Exemple de description microscopique

- Développement tumoral

Observables : Mouvements, mécanique, morphologie, croissance

- Modèles mathématiques, Physique statistique



- Sensibilité aux paramètres d'irradiation

Observables : Mort cellulaire, Cassures d'ADN

- Inputs : Distribution des dépôts d'énergie et du stress oxydatif
- Modèles de micro- / nano-dosimétrie



Labex PRIMES