

Pôle «Radiobiologie»

Les outils, méthodes, modèles et simulation du « nucléaire » pour la radiobiologie

Coordinateurs:

- *Michaël Beuve IPNL mbeuve@ipnl.in2p3.fr*
- *Hervé Seznec CENBG seznech@cenbg.in2p3.fr*

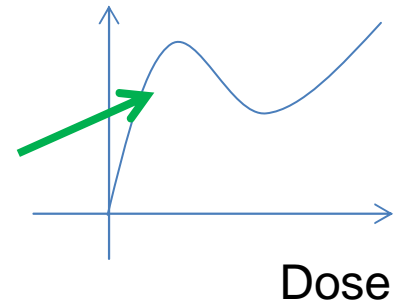
Enjeu sociétal

1. Estimer le risque des rayonnements ionisants pour la santé

– Effets des faibles doses (cancer radio-induits)

- Génotoxicité, aberrations chromosomiques...
- Mal connu ex: hypersensibilité

Hyper-sensibilité



– 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

– Microfaisceau

❖ **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/valider des marqueurs biologiques
 - 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.
 - Eléments 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

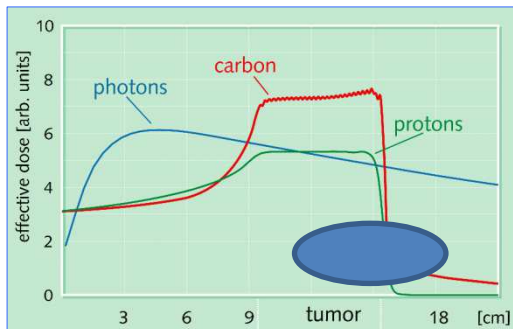
❖ Données trop peu nombreuses

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

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 de **l'interaction des rayonnements ionisants** avec la matière...

mais dans une thématique fortement pluridisciplinaire...

... il semble crucial

- d'impliquer les équipes biologistes le plus et le plus en amont possible
- d'intégrer dans les labos/équipes des biologistes (techniciens, ingénieurs, chercheurs....)
- **Ouverture de débats**
 - Entre Instituts/Commissions du CNRS
 - Entre Facultés/Départements/UFR des Universités
- **Rôle et visibilité des partenaires dans le GdR MI2B**

Pôle 2 : “Radiobiologie”

- P2-IMN1 : Mesures expérimentales des effets biologiques
- P2-IMN2 : Optimisation de plateforme d'irradiation
- P2-IMN3 : Optimisation de l'acquisition de données radiobiologiques
- P2-IMN4 : Simulation et Modélisation

P2-IMN1 : Mesures des effets biologiques

- Objectifs
 - Quantification des effets radiobiologiques
 - Compréhension des mécanismes
- Programmes de recherche
 - Nationaux ; FRANCE HADRON (WP 3 & 2.2), MeLuSyn
 - Régionaux : Archade, Arronax, LabEx Primes, PRRH/ETOILE,
- IN2P3
 - Actuellement : CENBG, IPNL, LPC Clermont
 - Projets: IPHC, LPC Caen, SUBATECH
- Projets / Equipes Biologistes partenaires (Liste non exhaustive)
 - Unité EA4645 (Coll. LPC Clermont)
 - Réparation génome mitochondrial
 - Radiosensibilité des Sarcomes Projet Interface

P2-IMN1 : Mesures des effets biologiques

- Unité CR-1502 INSERM (N. Foray)
 - Radiosensibilité des tissus sains cérébraux
- Unité EA3738 UCBL (C. Rodriguez-Lafrasse) (coll. IPNL, LPC Clermont)
 - Réponse des cellules tumorales
 - Mécanismes moléculaires et marqueurs biologiques
 - Optimisation thérapeutique
- Unité INSERM Vinco (F. Chibon) (coll. CENBG)
- Cervoxy du CYCERON (coll. LPC Caen)
 - BIOGRAPHIC
- Optique Physique et Radiothérapie en Aquitaine - Centre de lutte contre le Cancer, Institut Bergonié (Pr. Kantor) (coll. CENBG)
- ARRONAX
 - ✓ radiobiologie, radiolyse
 - ✓ bystander à l'aide d'un microscope « timelapse » confocal à fluorescence
 - ✓ Études dans le cadre de la thérapie interne vectorisée

P2-IMN2 : Optimisation de plateforme d'irradiation

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**

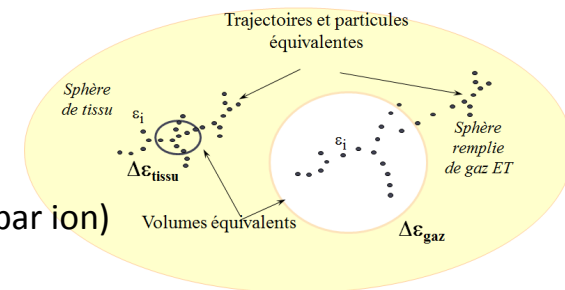
- Macro (Uniforme +/- 5%) + Micro (TEPC)
- A l'échelle de la cellule ou du compartiment cellulaire (Ion par ion)
- Débit de dose

– **Laboratoire de biologie**

- Implication de biologistes (Techniciens, Ingénieurs...) sur place et sur le long terme
- Nouvelles contraintes associées à la réglementation (risques biologiques, OGM, expérimentation animale, nanoparticules,)

• Equipement de recherche innovants

- Conditions d'irradiation originales
- Outils de mesures des effets biologiques (Imagerie, analyse génomique, ...)



P2-IMN2 : Optimisation de plateforme d'irradiation

- AIFIRA au CENBG

- Contrôle dose/cible, microfaisceaux de particules (proton et alpha)
- ✓ Complètement réinstallée → échelle micrométrique, enceinte thermostatée
- ✓ Laboratoire de biologie : cellulaire, moléculaire, microbiologie + plateforme d'imagerie
- ✓ + Projet en phase « prospective » + Cyclotron



- ARRONAX à Nantes

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



- CYRCÉ à Strasbourg

- ✓ Projet en réflexion, protons jusqu'à 24 MeV



- GANIL à Caen

- Système DOSION de contrôle de la dose
- LARIA et Irradiateur X Cyceron



- PAVIRMA et PAVIRMA II à Clermont-Ferrand

- Irradiateur X 320KV
- ✓ projet d'irradiateur neutrons de basse énergie



- RADIOGRAAFF à Lyon

- Irradiation test de cellules in-vitro avec proton 3 MeV (dans cellule)
 - Dose uniforme +/- 3% - Surface = 3 cm²
- Passeur d'échantillons + enceinte thermostatée
- ✓ Laboratoire de radiobiologie (mai 2013)
- ✓ En projet : Irradiateur X et ions alpha 7MeV



❖ ETOILE (Lyon) Archade (Caen) ICPO (Orsay), CAL (Nice)

P2-IMN2 : Optimisation de plateforme d'irradiation(3/3)

- I. Maintenir l'effort de cohérence et de complémentarité
 - Particule, énergie, géographie
 - Type d'expérience proposée ou potentielle
 - 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
- => Réseau des plateformes (Cf G. Montarou)
- SITE WEB en cours d'élaboration

P2-IMN2 : Optimisation de plateforme d'irradiation(3/3)

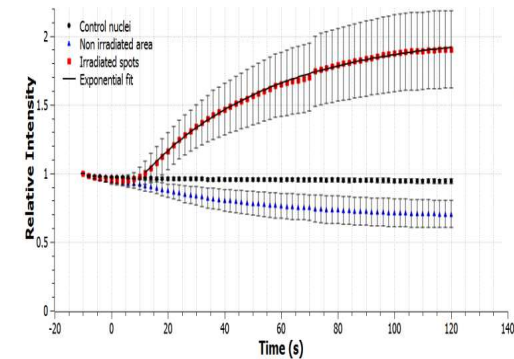
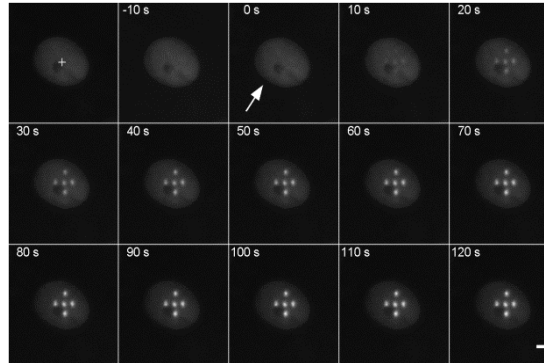
Questions

- Accès + capacité d'accueil et de support aux expériences
 - Fonctionnement, ETP
- => De plus en plus payant
- Pose le problème du fonctionnement récurrent des installations hors programme?)
 - Budgétisé dans France Hadron, Labex Primes

P2-IMN3 : Optimisation de l'acquisition de données radiobiologiques

Traitement d'images

- CELLIRES/PCV @AIFIRA : vidéo-microscopie en temps réel & quantitative (CENBG)



CENBG

Mobilisation en temps réel de la protéine XRCC1GFP au site endommagé par 1000 protons de 3 MeV (Image j)

- Stockage et traitement d'imagerie microscopique pour l'analyse des foci (LPC Clermont, IPN Lyon)

Acquisition de données biologique

- CELLIRES/PCV @AIFIRA : vidéo-microscopie en temps réel -imagerie quantitative (CENBG)
- Labex PRIMES WP 3 (LPC Clermont, IPN Lyon)
- ARONNAX (Subatech)

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 analyse 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, ROX, autres mécanismes moléculaires
- + évolution dynamique/cinétique et quantitative
- Échelle cellulaire et multi-cellulaire

– Outils statiques basés sur les cartographies

- de foci (expérimental)
- de dépôt d'énergie (simulation)

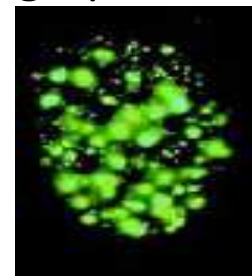


Image brute

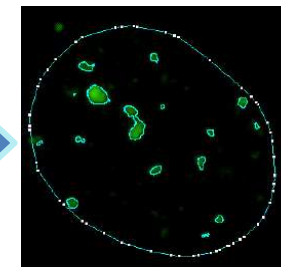
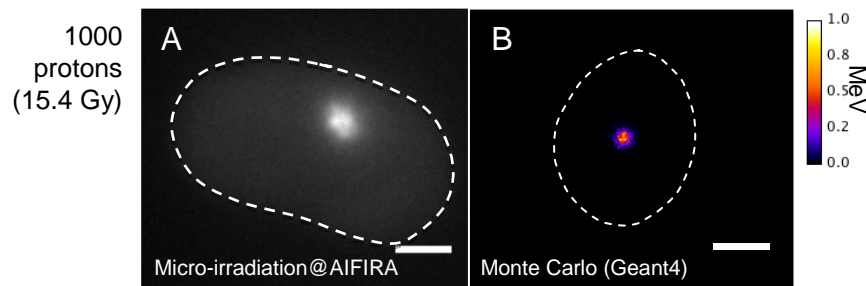


Image analysée avec
identification des foci



Intensité de fluorescence : mobilisation de la protéine XRCC1 au site endommagé vs. dépôt d'énergie à l'échelle sub-micronique

→ Programme d'analyse automatique d'images de microscope confocal :

- Reconnaissance de forme
- Détermination des foci et de leur topologie
- Réparation des DSB (évolution des foci dans le temps)

2- Données à grande échelle (2/2)

- Difficultés : rendre l'acquisition et analyse automatique
 - Définition de protocole biologique
 - **Reproductibilité** en biologie

⇒ Perspectives d'améliorations

- ⇒ Amélioration des conditions d'accueil et d'irradiation
- ⇒ Amélioration des protocoles biologiques



P2-IMN4 : Simulation et Modélisation

- Simulation des effets physico-chimiques précoces
- Modélisation de la dose biologique et du comportement tumoral

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
 - Ex: AAP PHYSCANCER : nanobiodose; AAP PHYSICANCER MICRONAUTE pour Geant4-DNA*
 - Haut TEL
 - Intégration progressive des éléments
 - Cellulaires & moléculaires : ADN, protéines, systèmes antioxydant...
 - Ex: Etude de O2/GSH sur la production des radicaux libres HO2/O2-*
 - Ex: Contrat ESA AO7146 pour la combinaison des étapes physico-chimiques et des géométries moléculaires au sein de Geant4-DNA*
 - Adjuvants : Nanoparticules, métaux ...
 - Ex: AAP PHYSCANCER : nanogold*



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

Approches

- Combinaisons
 - Codes spécialisés : légers, souples *Ex :LQD,PHYCHEML,CHEM*
 - Plateforme généraliste : généraliste, open source, visible *Ex :G4 DNA*
- Comparaison expérience-théorie
 - Radiolyse pulsée (Arronax / GANIL)
 - Données physiques, chimiques et biologiques (IPCV/CENBG)
 - Interaction ion-molécule biologique (GANIL/ IPNL)
- Collaborations
 - Collaboration Geant4-DNA (CENBG, LPC Clermont, LRad/CEA, INSERM, UPS Toulouse, IRSN, partenaires internationaux...)
 - FRANCE HADRON : WP 3.1.3 (IPNL, LPC Clermont)
 - MeLuSyn (IPNL, LPC Clermont, LOA, CIMAP, LPCO, LRad/CEA...)



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

Ce qui couvre les phénomènes de :

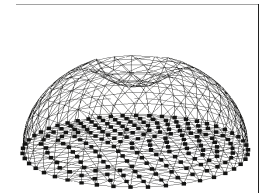
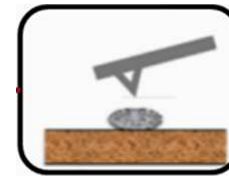
- croissance /réduction du volume tumoral,
- modification des caractéristiques
 - génétiques, biochimiques, mécaniques, morphologiques et migratoires

...de cellules de différents

- types
- conditions d'environnement
- 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, Geant4, système de planification des soins
 - applications médicales



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

Exemple de description microscopique

- Développement tumoral

Observables : Mouvements, mécanique, morphologie, croissance

- Modèles mathématiques, Physique statistique
- Modèles biomécaniques



- 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

- *Modèles de structure de traces : LEM, Katz,*
- *Modèles de microdosimétrie : MKM*
- *Développement du modèle NANOX*



Exemple de description macroscopique

- Contrôle tumoral

- *Extension des Modèles TCP pour l'hadronthérapie*

