

Modélisation cellulaire dans un contexte de radioimmunothérapie

Arnaud FX^a, Bardiès M^b, Pouget JP^{c,d} et Bordage MC^a

^aLaboratoire PLAsma et Conversion d'Énergie (Laplace UMR 5213), Toulouse

^bInstitut de Recherche Thérapeutique de l'Université de Nantes (INSERM UMR 892), Nantes

^cInstitut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), Montpellier

^dInstitut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN), Fontenay aux Roses

Il est maintenant reconnu que l'efficacité biologique d'une irradiation à l'iode 125 varie en fonction de sa localisation cellulaire^[1]. Dans ce contexte, une étude a été menée à l'IRCM visant deux lignées cellulaires de carcinome (A-431 et SK-OV-3) dans un contexte de radioimmunothérapie (RIT)^[2]. Cette étude a montré qu'on observait une toxicité supérieure avec de l'iode 125 couplée à un anticorps non-internalisant (localisation membranaire) par rapport à de l'iode 125 couplée à un anticorps internalisant (localisation cytoplasmique). De plus pour une lignée particulière, il semble que la toxicité d'un anticorps non-internalisant peut être du même ordre que lors d'une localisation nucléaire du radionucléide. Cette étude montre l'importance des cibles cellulaires secondaires aux rayonnements ionisants.

Dans ce cadre là, nous tentons de comprendre à l'échelle cellulaire les différents dépôts d'énergie des électrons émis par l'iode 125, y compris les électrons de très basse énergie selon la localisation des sources radioactives. Nous nous basons sur des données expérimentales et issues de simulations.

La première partie théorique de notre travail porte sur une comparaison basée sur des calculs de facteurs S entre différents codes Monte-Carlo disponibles à très basse énergie incluant Penelope^[3] valable jusqu'à 50 eV, CPA100^[4] et Geant4-DNA^[5] valables jusqu'à 10 eV environ, valeur correspondant au premier seuil d'excitation de la molécule d'eau.

Nous réalisons ensuite une simulation d'irradiation cellulaire en RIT avec Geant4-DNA. Pour ce faire nous modélisons un modèle cellulaire complexe à partir d'une imagerie cellulaire confocale par immunofluorescence. Ce modèle peut être considéré comme complexe de part sa géométrie non-sphérique et de part sa distribution hétérogène des sources radioactives.

Grâce à ce modèle, nous évaluons alors l'intérêt d'utiliser une géométrie complexe en comparant ce modèle réaliste à un modèle sphérique théorique pour une distribution de sources identique. Nous nous intéressons ensuite à la prise en compte d'une distribution de sources hétérogène en comparant celle-ci à une distribution homogène pour un modèle cellulaire identique.

Les premiers résultats montrent de fortes hétérogénéités sur l'énergie déposée au noyau selon le type de géométrie considérée. La prise en compte de la distribution hétérogène ne semble quant à elle pas influencer fortement sur d'éventuelles disparités au niveau de l'énergie déposée au noyau.

- [1] Warters R.L., Hofer K.G., Harris C.R., Smith J.M.; "Radionuclide toxicity in cultured mammalian cells : elucidation of the primary sites of radiation damage", *Rad. Res.*, vol 12(1-4), p.398-407 (1978)
- [1] Pouget JP., Santoro L., Raymond L., Chouin N., Bardières M., Bascoul-Mollevi C., Huguet H., Azria D., Kotzki P.O., Pèlerin M., Vivès E. and Pèlerin A., " Cell membrane is a more sensitive target than cytoplasm to dense ionization produced by Auger electrons ", *Rad. Res.*, vol. 170(2), p. 192-200 (2008)
- [2] Baro J., Sempau J., Fernandez-Varea J.M., Salvat F., "PENELOPE : An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter", *Nucl. Instr. And Meth. Phys. Res.*, vol.100(1), p.31-46 (1995)
- [3] Terrissol M., Beaudré A., "Simulation of space and time evolution of radiolytic species induced by electrons in water", *Rad. Prot. Dos.*, vol.31(1), p.175-177 (1990)
- [4] Chauvie S., Francis Z., Guatelli S., Incerti B., Mascialino B., Moretto P., Nieminen P., Pia M.G., "Geant4 Physics Processes for Microdosimetry Simulation : Design Foundation and Implementation of the First Set of Models", *IEE Trans. Nucl. Sc.*, vol.54(6), P. 2619-2628 (2007)