

Validation des modèles physiques et radiochimiques intervenant dans l'irradiation de molécules d'ADN en utilisant le logiciel GEANT4-DNA dans un environnement de grille.

T.Q.Pham^{1,2}, S.Incerti³, Y.Perrot^{1,2}, E. Delage^{1,2}, L.Maigne^{1,2} et les membres de la collaboration
GEANT4-DNA

1 Clermont Université, Université Blaise Pascal, LPC, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand

2 CNRS/IN2P3, UMR 653, LPC, F-63177 Aubière

3 CENBG, Centre d'Études Nucléaires de Bordeaux Gradignan, UMR5797 CNRS/IN2P3, équipe Interface Physique Chimie pour le Vivant. Chemin Solarium, La Haut Vigneau, BP 120, F-33175 GRADIGNAN Cedex

Introduction

Comprendre les mécanismes physiques et radiochimiques intervenant lors de l'interaction des rayonnements ionisants sur le vivant est d'un enjeu primordial pour mieux identifier les mécanismes de réparation ou d'apoptose mis en jeu à l'échelle de la cellule, la chromatine, le nucléosome et l'ADN. Le but de cette étude est de valider les modèles physiques et radiochimiques de l'outil de simulation Monte-Carlo GEANT4-DNA sur des géométries cellulaires et d'ADN. L'outil de simulation GEANT4-DNA est en cours d'intégration à la plateforme de simulation Monte-Carlo GATE dédiée à la simulation d'expériences de physique médicale (imagerie, radiothérapie) et de radiobiologie.

Matériel et Méthode

1. Validation des modèles physiques

De manière à valider les modèles physiques développés dans GEANT4-DNA [1], des points kernels de dose (DPKs) ont été simulés et différents modèles physiques intercomparés. Le point kernel de dose représente une distribution de dose autour d'une source ponctuelle d'électron mono-énergétique placée au centre d'un volume sphérique d'eau liquide discrétisé en couches concentriques. Le dépôt de dose est enregistré dans ces différentes couches. L'épaisseur de chaque couche est équivalente à une fraction du parcours CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) des électrons.

Nous avons calculé les DPKs avec GEANT4 9.5 en utilisant les modèles physiques dits Standard ou Livermore ainsi que les modèles GEANT4-DNA. Pour les modèles Standard et Livermore, les valeurs de parcours CSDA ont été tirées de la base de données ESTAR du NIST¹ alors que pour les modèles GEANT4-DNA, les valeurs de parcours ont été calculées *Table 1*. La validation a été effectuée par comparaison avec les résultats obtenus avec le code EGSnrc [2] pour des énergies allant de 10 keV à 100 keV.

Energie	10 keV	15 keV	50 keV	100 keV
Rcsda (g/cm ²)	2. 515E-04	5. 147E-04	4. 320E-03	1. 431E-02
Rcsda G4-DNA	2. 766E-04	5. 478E-04	4. 413E-03	1. 440E-02

Table 1 : Comparaison des parcours CSDA des électrons mono-énergétiques de 10 keV à 100 keV dans l'eau liquide tirés de la base de données ESTAR du NIST et obtenus GEANT4 DNA.

2. Intégration de l'outil de simulation GEANT4 DNA dans la plateforme de simulation GATE

¹ <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>

De manière à fournir une plate-forme de simulation multi-échelle, la plate-forme GATE 6.2 [3] a été enrichie des modèles physiques GEANT4-DNA à très basse énergie. La *Table 2* récapitule les modèles GEANT4-DNA pouvant être appelés dans GATE pour les différents types de particules.

Particules	e ⁻	p	H	α , He ⁺ , He ^o	C, O, N, Fe...
Diffusion élastique	9keV-1MeV Screened Rutherford 4eV-1MeV Champion				
Excitation	9eV-1MeV Born	10eV-500keV Miller Green 500keV-100MeV Born	10eV-500keV Miller Green	Effective charges scaling from same models as for proton	
Change de charge		100eV-10MeV Dingfelder	100eV-10MeV Dingfelder		
Ionisation	11eV-1MeV Born	100eV-500keV Rudd 500keV-100MeV Born	100eV-100MeV Rudd	1keV-400MeV	Effective charge scaling 0.5MeV/u- 10 ⁶ MeV/u
Excitation vibratoire	2eV-100eV Michaud et al				
Attachement	4eV-13eV Melton				

Table 2 : Les modèles physiques GEANT4 DNA pouvant être appelés dans GATE pour les différents types de particules.

Les temps de calcul avec GEANT4-DNA étant long, il est donné la possibilité aux utilisateurs de GATE d'appeler et de mixer les différents modèles comme proposé par Ivanchenko et al. [4]: modèles Standard ou Livermore dans les régions ne nécessitant pas une simulation détaillée et modèles GEANT4-DNA dans les régions d'intérêts.

3. Mise en application dans le cadre d'un traitement par protonthérapie

Nous avons utilisé le logiciel GATE_v6.1 pour simuler une ligne de protonthérapie IBA du National Cancer Center (NCC) de Séoul en Corée. Dans la *Figure 1*, sont présentés les composants de la ligne de protonthérapie simulés, en utilisant 30 millions de particules primaires (protons d'énergie moyenne 191,3 MeV) et les processus de physique HadronsTherapy-StandardPhysics sur la grille de calcul EGI avec l'outil GateLab [5].

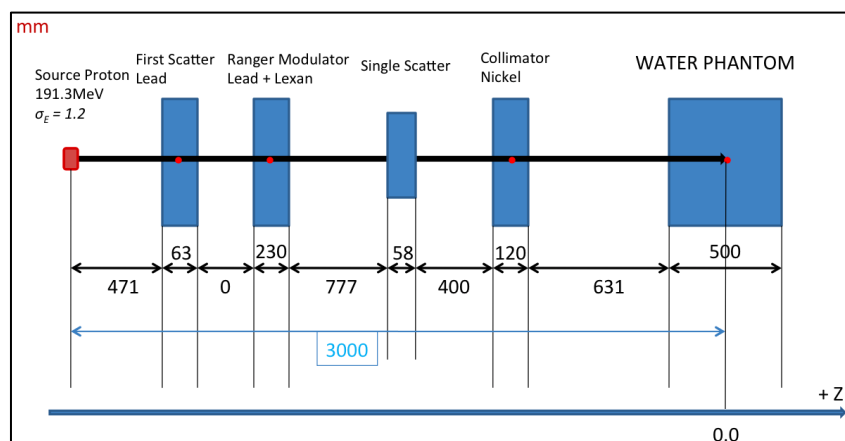


Figure 1 : Composants d'une ligne de protonthérapie IBA implémentés dans GATE v6.1.

4. Proposition de modèle de calcul de dose à l'échelle microscopique et nanoscopique

Nous avons utilisé GEANT4 DNA pour calculer les fréquences de dépôt d'énergie [6–9], dans des cylindres aux dimensions de l'ADN (2 nm x 2 nm), du nucléosome (10 nm x 5 nm) et de la chromatine (25 nm x 25 nm). Tous les cylindres ont été placés aléatoirement dans un volume sphérique (de rayon 500 nm) d'eau liquide (Table 3) comme illustré à la Figure 2.

Les fréquences de dépôt d'énergie ont ainsi été calculées pour des particules monoénergétiques: protons de 24 MeV et photons de 150 keV. A titre de comparaison les fréquences de dépôt d'énergie ont également été calculées pour des spectres réalistes issus de la ligne de protonthérapie IBA du National Cancer Center de Séoul (Corée) et d'un irradiateur RX 150 kV (X-RAD 320, plateforme PAVIRMA, Clermont-Ferrand).

La construction de géométrie moléculaire via la lecture des fichiers PDB (Protein Data Bank) est en cours d'intégration dans GATE. Ces fichiers standardisés fournissent la géométrie et les coordonnées des atomes de molécules, telle par exemple la configuration 1FZX qui décrit la géométrie d'un brin d'ADN de 12 paires de base. Une telle fonctionnalité permettra de superposer les coordonnées des paires de base de l'ADN avec les positions des dépôts d'énergie simulés afin de calculer un nombre de cassure simple ou double brin.

	Dimension du cylindre (diamètre « nm » x hauteur « nm »)	Rayon du volume sphérique (nm)	Nombre de cylindre dans le volume sphérique
chromatine	25 x 25	500	7000
nucléosome	10 x 5	500	30000
ADN	2 x 2	500	50000

Table 3 : Dimension des cylindres, rayon du volume sphérique et nombre de cylindre dans le volume sphérique.

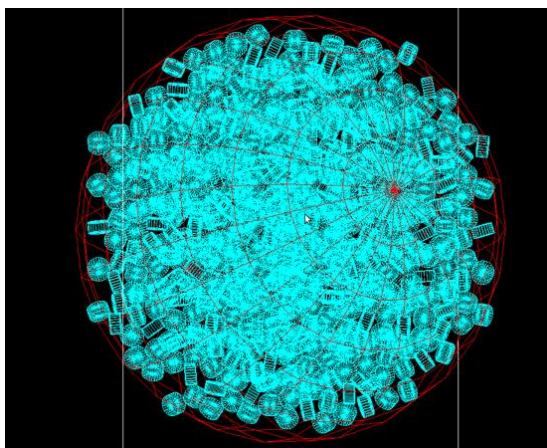


Figure 2 : Représentation de la configuration géométrique obtenue pour un nombre 30000 de cylindres de taille 10nm x 5nm dans une sphère de 500 nm de rayon.

Résultats

1. Validation des modèles physiques

D'après la Figure 3, pour les modèles de GEANT4 DNA, le modèle de diffusion élastique de Champion reste le plus approprié pour les très basses énergies (en dessous de 10keV). Pour les autres modèles par exemple Standard et Livermore de GEANT4, les différences observées sont dues aux modèles de diffusion multiple.

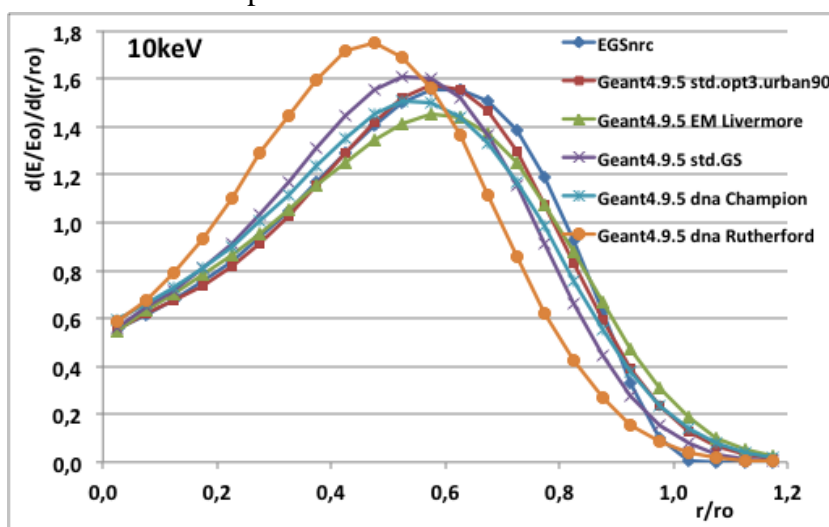


Figure 3 Comparaison de DPK obtenus avec les principaux modèles électromagnétiques Standard-option3(Urban90), Standard (Goudsmit Saunderson), Livermore, Geant4 DNA (Champion, Rutherford) de Geant4.9.5 et EGSnrc pour des électrons monoénergétiques de 10keV dans l'eau liquide.

2. Mise en application dans le cadre d'un traitement par protonthérapie

Par simulation GATE_v6.1, nous avons calculé la profondeur du Pic de Bragg dans un volume d'eau liquide, ces résultats ont été comparés avec les résultats expérimentaux effectués au NCC avec le détecteur PTW Markus Type 23343. La position du Pic de Bragg dans l'eau liquide a été obtenue à 13,1 cm que ce soit par la mesure ou par la simulation la Figure 4.

Un fichier d'espace des phases situé à la position du Pic de Bragg a été créé. Ce fichier nous a permis de dériver le spectre réaliste, représenté à la Figure 5, pour le calcul des fréquences de dépôt d'énergie.

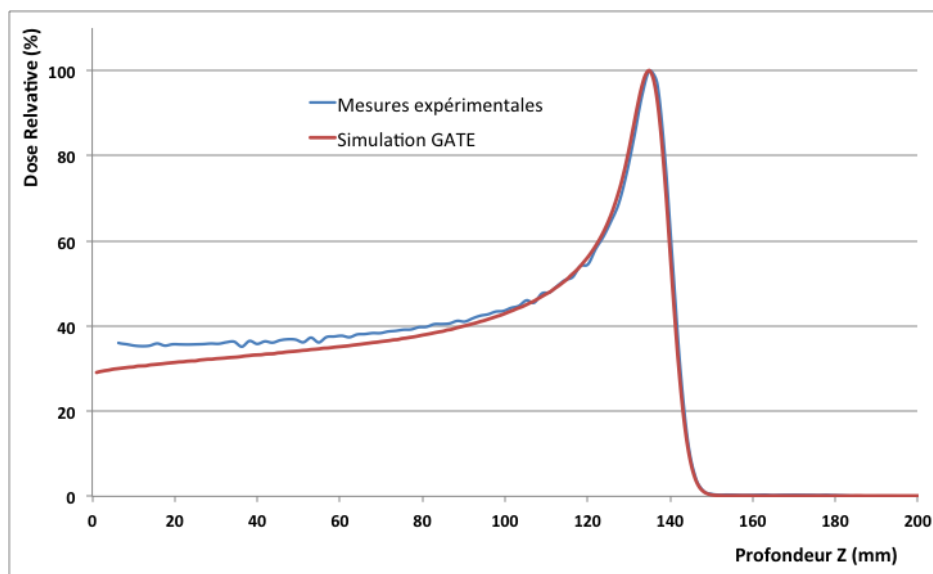


Figure 4: Comparaison du Pic de Bragg entre la mesure expérimentale et la simulation GATE v6.1 pour des protons de 191,3 MeV dans l'eau liquide.

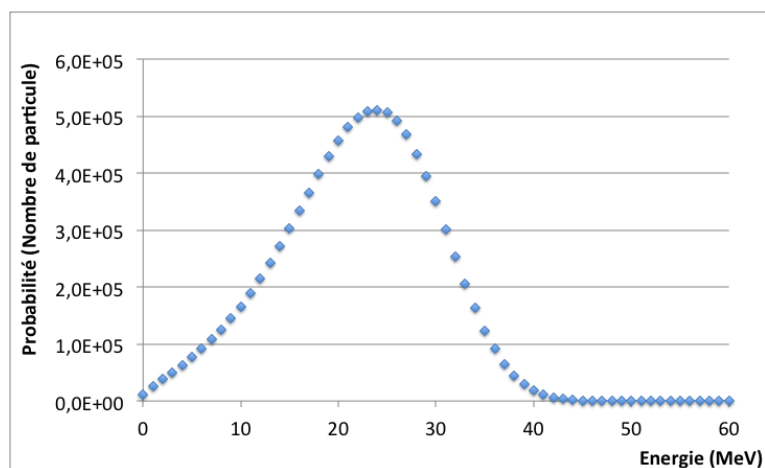


Figure 5 : Spectre en énergies pour le faisceau de protons au niveau du Pic de Bragg.

3. Proposition de modèle de calcul de dose à l'échelle microscopique et nanoscopique

Dans la Figure 6, l'énergie maximale déposée dans les cylindres aux dimensions de la chromatine pour des protons 24 MeV est inférieure à celle obtenue pour le spectre de la ligne de protonthérapie. Ceci est dû à la composante basse énergie du faisceau de protonthérapie : les protons de basse énergie ont un Transfert d'Énergie Linéique (LET) plus important à basse énergie et par conséquent déposent beaucoup plus d'énergie dans les volumes. Les fréquences de dépôt d'énergie dans les cylindres aux dimensions du nucléosome sont différentes. En cause également le spectre de la ligne de protonthérapie qui contient des niveaux d'énergies plus faibles et qui induit une probabilité de dépôt d'énergie différente sur les cylindres.

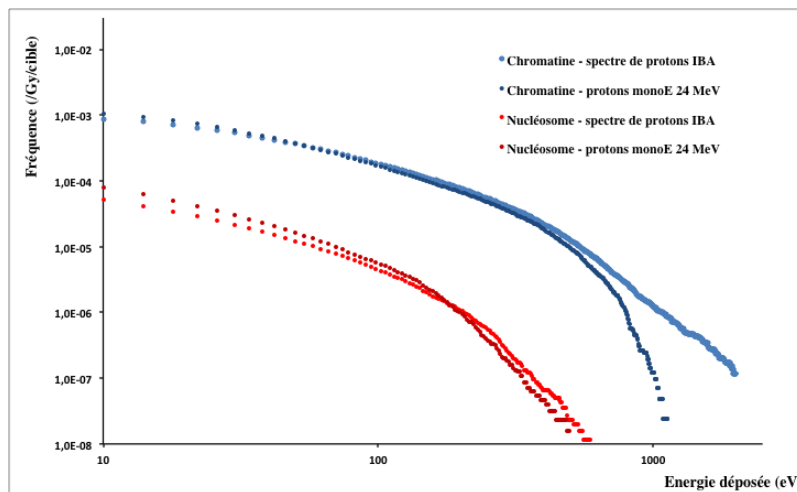


Figure 6 : Comparé la fréquence de dépôt d'énergie pour des protons monoénergétique 24 MeV et spectre de protons situé à la position du Pic de Bragg.

Conclusions

Cette étude a permis la simulation d'expérience de radiobiologie en utilisant les simulations Monte Carlo GATE, GEANT4 et GEANT4-DNA.

Une ligne de protonthérapie IBA (au NCC) en Corée a été simulée avec GATE v6.1 et validée avec la mesure expérimentale. Cette modélisation a permis le calcul de données microdosimétriques à l'échelle de la chromatine et du nucléosome qui pourront servir aux calculs de grandeurs radiobiologiques.

La plateforme de simulation GATE v6.2 est capable de simuler à la fois les modèles physiques classiques (Standard, Livermore) mais aussi les modèles physiques à très basse énergie GEANT4 DNA. Ces fonctionnalités seront accessibles dans la prochaine version de GATE.

Références:

- [1] S. Incerti, a. Ivanchenko, M. Karamitros, A. Mantero, P. Moretto, H. N. Tran, B. Mascialino, C. Champion, V. N. Ivanchenko, M. A. Bernal, Z. Francis, C. Villagrasa, G. Baldacchino, P. Guèye, R. Capra, P. Nieminen, and C. Zacharatou, "Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water," *Medical Physics*, vol. 37, no. 9, p. 4692, 2010.
- [2] I. Kawrakow, "Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version," *Medical Physics*, vol. 27, no. 3, pp. 485–498, 2000.
- [3] S. Jan, D. Benoit, E. Becheva, T. Carlier, F. Cassol, P. Descourt, T. Frisson, L. Grevillot, L. Guigues, L. Maigne, C. Morel, Y. Perrot, N. Rehfeld, D. Sarrut, D. R. Schaart, S. Stute, U. Pietrzyk, D. Visvikis, N. Zahra, and I. Buvat, "GATE V6: a major enhancement of the GATE simulation platform enabling modelling of CT and radiotherapy.," *Physics in medicine and biology*, vol. 56, no. 4, pp. 881–901, Feb. 2011.
- [4] V. N. Ivanchenko, S. Incerti, Z. Francis, H. N. Tran, M. Karamitros, M. A. Bernal, C. Champion, and P. Guèye, "Combination of electromagnetic physics processes for microdosimetry in liquid water with the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 273, pp. 95–97, Feb. 2012.

- [5] S. Camarasu-Pop, T. Glatard, H. Benoit-Cattin, and D. Sarrut, “Enabling Grids for GATE Monte-Carlo radiation therapy simulations with the GATE-Lab,” *Applications of Monte Carlo Method in Science and Engineering*, 2011.
- [6] D. E. Charlton, “The deposition of energy in small cylindrical targets by high LET radiations,” *Radiation protection dosimetry*, vol. 13, no. 1–4, pp. 123–125, 1985.
- [7] D. E. Charlton, H. Nikjoo, and J. L. Humm, “Calculation of initial yields of single- and double-strand breaks in cell nuclei from electrons, protons and alpha particles.,” *International journal of radiation biology*, vol. 56, no. 1, pp. 1–19, Jul. 1989.
- [8] H. Nikjoo and D. Goodhead, “Energy deposition in small cylindrical targets by monoenergetic electrons,” *International journal of radiation biology*, vol. 60, no. 5, pp. 739–756, 1991.
- [9] H. Nikjoo, D. T. Goodhead, D. E. Charlton, and H. G. Paretzke, “Energy deposition in small cylindrical targets by ultrasoft x-rays.,” *Physics in medicine and biology*, vol. 34, no. 6, pp. 691–705, Jun. 1989.