

Microdosimétrie des irradiations par microfaisceau d'ions par méthodes Monte Carlo

E. Torfeh^(1,2), G. Muggioli^(1,2), M. Simon^(1,2), G. Devès^(1,2), S. Incerti^(1,2), H. Seznec^(1,2) and P. Barberet^(1,2)

(1) Université de Bordeaux, Centre d'Etudes Nucléaires Bordeaux Gradignan (CENBG), Chemin du Solarium, 33175 Gradignan, France

(2) CNRS, UMR5797, Centre d'Etudes Nucléaires Bordeaux Gradignan (CENBG), Chemin du Solarium, 33175 Gradignan, France

Le groupe iRiBio (Interactions Rayonnements Ionisants et Biologie) du Centre d'études nucléaires de Bordeaux-Gradignan (CENBG) réalise des études en radiobiologie pour caractériser et déterminer les réponses biologiques cellulaires aux rayonnements ionisants (RI). Pour cela, le groupe a développé un microfaisceau des particules chargées (protons, particules alpha) sur la plateforme AIFIRA (Applications Interdisciplinaires des Faisceaux d'Ions en Région Aquitaine) du CENBG. La caractérisation précise de la dosimétrie des irradiations à l'échelle cellulaire est nécessaire pour mieux comprendre les réponses biologiques observées. Au cours de ma thèse, je développe des modèles microdosimétriques pour déterminer les grandeurs physiques non mesurables dans le cas de ces irradiations par des particules de haut TEL (Transfert d'Énergie Linéique) focalisées à l'échelle micrométrique, à l'aide de l'outil Monte Carlo Geant4 et de son extension pour la microdosimétrie Geant4-DNA. Les problématiques explorées sont les suivantes :

- 1- L'étude cinétique des protéines de réparation de l'ADN dans des cellules humaines (échelle cellulaire) :
Pour cette étude, des lignées cellulaires avec des protéines de réparation d'ADN marqué par GFP (*Green Fluorescent Protein*) ont été développées et irradiées avec un nombre croissant de protons ($TEL = 12 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$) et de particules alpha ($TEL = 148 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$). Le temps de recrutement de ces protéines au site de dommages ADN a été mesuré pendant les 30 min suivant l'irradiation grâce à la microscopie cellulaire en temps réel. Une différence de temps de relocalisation des protéines a été obtenue pour les 2 types de particules à différentes doses. Pour mieux comprendre ces réponses biologiques, la structure de trace des 2 types de particules ainsi que la distribution de l'énergie dans un noyau cellulaire ont été simulées puis clustérisées pour prédire le nombre des différents dommages ADN en se basant sur le code *Clustering* de Geant4-DNA. Nous avons observé que le temps de recrutement de ces protéines dépend de l'énergie totale déposée et de la densité spatiale des processus physique générés au sein de la cellule avec les 2 types de particules de différent TEL.
- 2- L'étude des effets radio-induits dans un organisme vivant (échelle multicellulaire) :
Pour cette étude, des embryons au stade 2-cellules d'un organisme multicellulaire en cours de développement, *C. elegans*, ont été irradiées avec des protons de 3 MeV focalisée sur $1.5 \mu\text{m}$. Des acquisitions de vidéo microscopie de ces embryons en cours de divisions ont été pris au début de l'irradiation jusqu'au stade de 8 cellules. Il s'agit pour cette étude de simuler la distribution de l'énergie déposée dans les différents compartiments d'un embryon de *C. elegans* (chromatine, volume nucléaire, ...). Pour cela, j'ai défini des géométries voxelisées réalistes de l'embryon à partir d'images confocales acquises au BIC (*Bordeaux Imaging Center*). Ces images voxelisées permettent de définir les différentes cibles biologiques d'intérêt grâce à des marquages fluorescents. D'après ces simulations, l'énergie totale déposée par les protons est localisée dans le noyau irradié et nulle dans le noyau non irradié. On observe une formation de points inter-chromosomiques dans le noyau irradié pendant la première division qui est maintenue pendant les divisions successives. La division cellulaire étant un processus assez rapide chez les embryons de *C. elegans* (~20 min.), nous avons étudié l'impact du niveau de condensation d'ADN (la chromatine) sur l'énergie déposée dans la chromatine. En utilisant la même méthodologie des géométries voxelisées, nous avons étudié divers stades de condensation de la chromatine au cours du développement de l'embryon.

Les résultats trouvés dans les 2 études montrent l'importance de combiner les calculs microdosimétriques avec les mesures expérimentales pour mieux comprendre les résultats biologiques.

Références

- P. Barberet *et al.*, "Monte-Carlo dosimetry on a realistic cell monolayer geometry exposed to alpha particles", *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 8, pp. 2189-2207, 2012.
- Z. Francis *et al.*, "Simulation of DNA damage clustering after proton irradiation using an adapted DBSCAN algorithm", *Comput. Methods Programs Biomed.*, no. 101, pp. 265-270, 2011.
- G. Muggioli *et al.*, "Single α -particle irradiation permits real-time visualization of RNF8 accumulation at DNA damaged sites", *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 41764, 2017.
- Bernal, M. A. *et al.* "Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit". *Phys. Medica*, vol. 31, no. 8, pp. 861-874, 2015.