

<b>Titre Thèse</b> <b>Title</b>	<b>Étude par simulations Monte Carlo de l'endommagement cellulaire direct et indirect induit par les rayonnements ionisants</b>	
<b>(Co)-Directeur</b>	FABRIZIO CLERI	E-mail : <a href="mailto:fabrizio.cleri@univ-lille.fr">fabrizio.cleri@univ-lille.fr</a>
<b>(Co)-Directeur</b>		E-mail :
<b>(Co)-Encadrant (s)</b>		E-mail :
<b>Laboratoire(s)</b>	IEMN	Web : <a href="http://www.iemn.fr">www.iemn.fr</a>
<b>Groupe(s)</b>	Physique	Web :
<b>Financement acquis ?</b>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Origine :	
<b>Financement demandé</b>	Contrat Doctoral <input type="checkbox"/>	Etablissement porteur : Univ. Lille <input type="checkbox"/> Centrale Lille <input type="checkbox"/> JUNIA <input type="checkbox"/>
	Région <input checked="" type="checkbox"/>	Co-financement acquis : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Préciser son origine (qu'il soit acquis ou non) :
	Autre : SUJETS « FLECHÉS » IEMN : FLAGSHIP TECH POUR LA SANTÉ	

### Résumé :

Les simulations de transport de particules Monte Carlo (MC) sont un outil puissant pour étudier les effets biologiques induits par les rayonnements ionisants sur les systèmes vivants. Plusieurs codes MC, avec différents niveaux de complexité, sont couramment utilisés dans des domaines de recherche allant, par exemple, de la nano- et micro-dosimétrie, de la radiothérapie, de la radioprotection et du rayonnement spatial. A l'IEMN nous avons déjà développé depuis quelque temps un socle de connaissances cohérent autour de cette thématique, autant avec des sujets doctoraux en co-direction avec le Centre Oscar Lambret (doctorat de M. Charoy et B. Demol, tous deux boursiers CIFRE), qu'avec des projets comme l'EC-H2020 ESC2RAD récemment conclu sur « Calculs des Effets des Rayonnements dans l'Espace ». Cependant, il existe deux limites importantes aux travaux développés jusqu'à présent. Premièrement, les simulations ont généralement été limitées aux effets plus macroscopiques des rayonnements, généralement la simulation du dépôt d'énergie sur des matériaux et des structures biologiques à grande échelle. Deuxièmement, la technologie informatique relative, généralement basée sur des codes MC commerciaux, n'a jamais dépassé le niveau « utilisateur », sans aucune disposition pour des développements de codage visant des objectifs de recherche plus ambitieux.

Avec ce projet de bourse doctorale, nous voulons porter à un niveau supérieur les capacités d'un logiciel MC du domaine public, largement utilisé dans la communauté de la physique médicale, pour permettre de répondre à des questions scientifiques fondamentales d'une grande pertinence biomédicale et d'un impact potentiellement clinique. En particulier, le/la doctorant/e travaillera à l'amélioration d'un modèle existant, déjà développé à des fins radiobiologiques, afin de prendre en compte les dommages directs, indirects et mixtes induits par les particules ionisantes. Les effets du rayonnement sur l'ADN seront la cible principale, mais la distribution de la dose dans d'autres compartiments cellulaires sera également un sujet d'intérêt. Ce dernier thème prend de plus en plus d'importance dans les études sur le cancer et la radiothérapie, qui se limitaient traditionnellement aux dommages à l'ADN. La boîte à outils de simulation GEANT4-DNA sera utilisée pour simuler les étapes physiques, pré-chimiques et chimiques des premiers dommages induits par les photons et les protons.

Selon le développement actuel de la bibliothèque GEANT, l'eau liquide devrait être utilisée comme milieu principal pour les simulations. Cependant, nous nous attendons à ce qu'une modélisation plus réaliste de l'ADN et des protéines devienne disponible, au cours des travaux. En ce qui concerne les aspects pratiques, nous prévoyons de générer des paires de fichiers d'espace des phases distincts, l'un contenant les événements de dépôt d'énergie à l'intérieur de la région d'intérêt (ROI), et l'autre avec la position des espèces chimiques produites par la radiolyse de l'eau, couvrant l'échelle de temps de 0,1 ps jusqu'à 1 ns. Les informations contenues dans les deux fichiers doivent ensuite être superposées sur un modèle de matériau à résolution atomique. Pour les simulations d'ADN, le matériel serait constitué de plusieurs copies de fibres de chromatine de 30 nm, déjà disponibles dans la bibliothèque GEANT ; la majeure partie du travail se concentrerait sur les dommages indirects produits par l'attaque du radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ) sur le squelette sucre-phosphate, normalement par abstraction d'hydrogène. Cette approche de prise en compte des dommages indirects dans l'ADN n'est pas différente de celle utilisée par d'autres codes radiobiologiques. Nous introduirions des nouveaux paramètres critiques de rayon de réaction, pour identifier les rendements des cassures simple et double-brin, et total dans l'ADN, produits par des mécanismes directs, indirects et mixtes. Pour d'autres structures cellulaires, par exemple les mitochondries, une procédure similaire sera suivie en adoptant des modèles géométriques appropriés du matériau correspondant, incluant notamment la double membrane. Les résultats seront comparés aux données expérimentales, lorsqu'elles seront disponibles.

Ce travail représentera une avancée clé et une application-vitrine de l'utilisation des codes de transport MC en conjonction avec des modèles à la résolution moléculaire des composants cellulaires, pour l'étude fondamentale des dommages physico-chimiques induits par les rayonnements ionisants.

<b>Titre Thèse Title</b>	<b>Monte Carlo Study of the Direct and Indirect Cellular Damage Induced by Ionizing Radiation</b>	
<b>(Co)-Directeur</b>	FABRIZIO CLERI	E-mail : <a href="mailto:fabrizio.cleri@univ-lille.fr">fabrizio.cleri@univ-lille.fr</a>
<b>(Co)-Directeur</b>		E-mail :
<b>(Co)-Encadrant (s)</b>		E-mail :
<b>Laboratoire(s)</b>	IEMN	Web : <a href="http://www.iemn.fr">www.iemn.fr</a>
<b>Groupe(s)</b>	Physique	Web :
<b>Financement acquis ?</b>	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
	Origine :	
<b>Financement demandé</b>	Contrat Doctoral <input type="checkbox"/>	Etablissement porteur : Univ. Lille <input type="checkbox"/> Centrale Lille <input type="checkbox"/> JUNIA <input type="checkbox"/>
	Région <input checked="" type="checkbox"/>	Co-financement acquis : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Préciser son origine (qu'il soit acquis ou non) :
	Autre : SUJETS « FLECHÈS » IEMN : FLAGSHIP TECH POUR LA SANTE	

### Abstract:

Monte Carlo (MC) particle transport simulations are a powerful tool to study biological effects induced by ionizing radiation on living systems. Several MC codes, with different level of complexity, are commonly used in research fields going from, e.g., nano- and micro-dosimetry, radiotherapy, radiation protection, and space radiation. At IEMN we have since some time already developed a consistent knowledge base around this theme, both with doctoral subjects in co-direction with the Centre Oscar Lambret (PhD of M. Charoy and B. Demol, both with CIFRE grants), and with projects such as the recently concluded EC-H2020 ESC2RAD on 'Computation of Space Radiation Effects'. However, there are two important limits of the works developed until now. Firstly, the simulations have usually been limited to the more macroscopic effects of radiation, typically the simulation of energy deposition on large-scale materials and biological structures. Secondly, the relative computing technology, typically based on commercial MC codes, has never gone beyond the user-level, with no provision for coding developments aiming at more ambitious research goals.

With this PhD grant we want to bring the capabilities of a public-domain MC code widely used in the medical physics community to a higher level, whence fundamental scientific questions of high biomedical relevance and potentially clinical impact can be answered. In particular, the PhD candidate will work at the enhancement of an existing model, already developed for radiobiological purposes, in order to account for the indirect and mixed damage induced by ionizing particles. Radiation effects on the DNA will be the primary target, but also the radiation dose distribution to other cellular compartments will be a subject of interest. This latter theme is gaining increasing importance in cancer studies and radiation therapy, which were traditionally restricted to DNA damage only. The GEANT4-DNA modelling toolkit will be used to simulate physical, pre-chemical and chemical stages of the early damage induced by both photons and protons.

According to the current GEANT library development, liquid water should be used as the primary medium for simulations. However, we expect a more realistic modelling of DNA and proteins to become available in the course of the work. As for the practical aspects, we plan to generate pairs of separate phase-space files, one containing energy deposition events inside the region of interest (ROI), and another one with the position of chemical species produced by water radiolysis, covering the time scale from 0.1 ps up to 1 ns. The information contained in both files should then be superposed on a material model with atomic-resolution. For DNA simulations, the material would consist of several copies of 30-nm chromatin fibers, already available in the GEANT library; the main part of the work would focus on the indirect damage produced by the hydroxyl radical ( $\cdot OH$ ) attack on the sugar-phosphate, normally through hydrogen abstraction. This approach to accounting for the indirect damage in DNA is not dissimilar from the one used by other radiobiological codes. We would introduce new critical parameters of reaction radius, to identify single, double, and total strand break yields in DNA, produced by direct, indirect and mixed mechanisms. For other cellular structures, e.g. mitochondria, a similar procedure will be followed by adopting appropriate geometrical models of the corresponding material, notably including the double membrane. The results will be compared to experimental data, whenever available.

This work will represent a key advancement and a showcase application for the use of MC transport codes in conjunction with molecular-resolution models of cellular components, for the fundamental study the physico-chemical damage induced by ionizing radiations.