Mécanismes microscopiques impliquant des ions négatifs transitoires dans la dégradation de l'ADN

Discipline	Physique Théorique
Lieu	Laboratoire de Physique Théorique de Toulouse, Université Paul Sabatier
Directrice de stage	Dr. Phuong Mai Dinh
Email	dinh@irsamc.ups-tlse.fr
Téléphone	05 61 55 74 57
Financement	Bourse MESR demandée
Page web	http://www.lpt.ups-tlse.fr/dinh

Mots-clé :
Électrons de basse énergie, chromophores, ions négatifs transitoires, processus dynamiques, irradiation, ionisation, dommages de l'ADN, théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps, calcul numérique

Description :

Les thérapies non invasives contre le cancer, c'est-à-dire les radiochimiothérapies (utilisant en concomitance un agent radiosensible et la radiothérapie), les thérapies photothermiques (utilisant un pulse laser infra-rouge et des nanoparticules d'or) et les hadronthérapies (utilisant des ions comme projectiles chargés énergétiques), reposent sur la destruction des cellules malades par une irradiation électromagnétique intense. Microscopiquement, c'est la rupture des deux brins de l'ADN, via des transferts électroniques non triviaux, qui provoque la mort de la cellule. L'environnement de l'ADN joue ici un rôle-clé puisque les processus directs d'ionisation semblent être dominés par des processus indirects impliquant l'ionisation de l'environnement de l'ADN, donnant lieu à des électrons secondaires de faible énergie. Ces électrons secondaires, venant essentiellement de molécules d'eau environnantes, peuvent s'attacher à l'ADN pour créer des ions négatifs transitoires (INT) qui peuvent être dissociatifs, provoquant alors des ruptures de brins de l'ADN.

Quand la thérapie est appliquée en présence d'un agent dit radiosensible car se couplant facilement à une irradiation électromagnétique, les dommages causés à l'ADN peuvent être accrus de façon sur-additive. Par exemple, dans le cas du cisplatine $Pt(NH_3)_2$ utilisé en chimiothérapie, sa liaison à la position N7 des guanines de l´ADN augmente la réactivité aux électrons de faible énergie, et par conséquent, la production de coupures simples et doubles brins. Si des nanoparticules d'or sont utilisées de surcroît, la présence d´une grande quantité d´atomes métalliques près de l´ADN augmente localement et de façon considérable le nombre des électrons secondaires. Ainsi l'efficacité d'une radio- ou hadron-thérapie se trouve grandement augmentée par l'utilisation concomitante de radiation, de cisplatine et d'agrégats d'or. C'est en particulier la radiosensibilité de ces agrégats qui est exploitée puisque, en tant que métaux, les électrons de conduction se couplent de façon privilégiée avec un champ électromagnétique externe (produit par des électrons ou un projectile chargé ou neutre), alors que la matière organique s'y couple plus difficilement. On parle ainsi de chromophores.

Ce sont ces mêmes nanoparticules d'or qui sont exploitées en thérapies photothermiques : un pulse laser infra-rouge chauffe les agrégats d'or préalablement fixés sur des cellules cancéreuses par des moyens biochimiques et l'élévation de température locale détruit les cellules environnantes.

Du côté de la théorie, il existe certes des outils cliniques pour planifier ce type de thérapies. Cependant elles ne décrivent ces processus que d'un point de vue macroscopique, notamment en termes d'énergie déposée (ou de dose). La compréhension au niveau microscopique des mécanismes mis en jeu reste donc largement ouverte. Les électrons émis dans ces processus d'irradiation sont les agents dominants dans les dommages infligés à l'ADN des cellules irradiées. Il est donc indispensable d'utiliser une théorie microscopique capable de décrire la dynamique d'émission électronique, chose impossible par exemple en dynamique moléculaire classique. La description théorique de cette thèse fera appel au raffinement de la mécanique quantique et permettra de décrire à la fois le processus d'excitation (l'attachement d'un électron de basse énergie, en l'occurrence) et l'évolution subséquente, du moins sur les premiers instants de la dynamique, sur des parties-clé de l'ADN.

Le cadre théorique s'inscrira dans la version dépendante du temps de la théorie de la fonctionnelle de la densité (TDDFT). Une plateforme de programmes développés depuis plus de 15 ans dans notre groupe et en collaboration avec l'Institut de Physique Théorique d'Erlangen en Allemagne, sera utilisée de façon intensive (calculs sur des super-calculateurs régionaux et nationaux). Les premières investigations pourront porter sur les systèmes modèles suivants :

- l' effet chromophore dans les complexes $Na_m(H2O)_n$ irradiés par un laser optique, en lien avec les techniques de photothérapies contre le cancer ;
- l' attachement d' un électron de basse énergie sur le dimère $(O_2)_2$, le tétrahydrofurane (THF) ou le groupement phosphate intervenant dans le squelette de l'ADN, à confronter avec les mesures expérimentales du groupe de Léon Sanche (Département de Médecine Nucléaire et Radiobiologie, Sherbrooke, Canada) ;
- la collision de protons à haute énergie et des bases d'ADN isolées ou solvatées par quelques molécules d'eau, en collaboration étroite avec le groupe expérimental de Michel Farizon (Institut de Physique Nucléaire de Lyon) avec qui nous avons eu deux contrats ANR.

Des comparaisons pourront aussi être envisagées avec les données expérimentales du groupe de Patrick Moretto-Cappelle du Laboratoire Collisions-Agrégats-Réactivité de Toulouse.

Prérequis :

Des bases de mécanique quantique sont indispensables au bon déroulement de cette thèse. Des notions sur la physique des agrégats et sur la théorie de la fonctionnelle de la densité sont recommandées mais non obligatoires. Enfin le/la candidat(e) doit avoir un goût certain pour le calcul numérique afin de mener à bien cette thèse.

Contact :

Les candidat(e)s éventuel(le)s devront contacter Dr. P. M. Dinh (dinh@irsamc.ups-tlse.fr) et lui adresser un C.V. succinct ainsi qu'une lettre de motivation.