

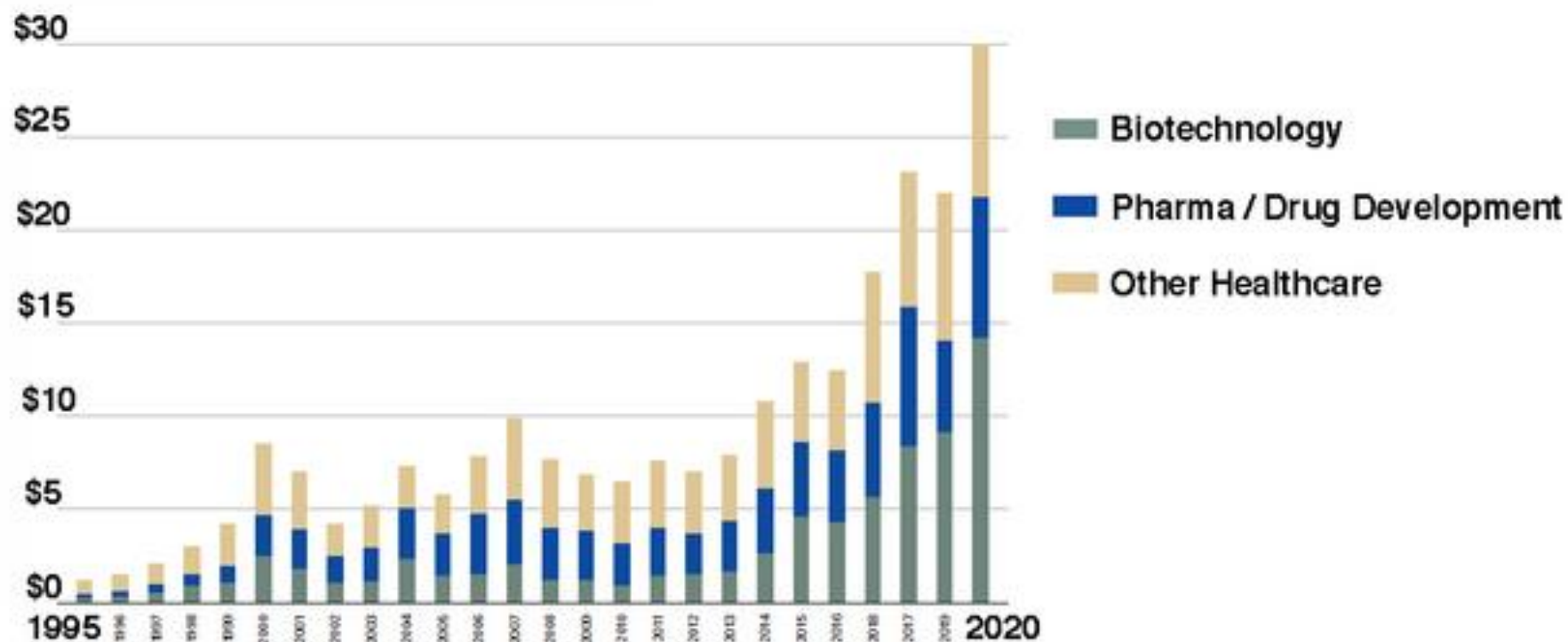


О проекте научной программы Института в области наук о жизни

А.Н. Бугай
директор ЛРБ

Смена парадигмы в фундаментальных исследованиях: взрывной рост интереса к наукам о жизни

National Life Science Venture Capital Funding in the U.S.
(in billions) from 1995 to 2020



Ядерно-физические методы ОИЯИ в науках о жизни



Радиационная биология

- Фундаментальная радиобиология
- Космическая радиобиология
- Медицинская радиобиология



Астробиология

- Поиск следов жизни
- Происхождение жизни



Радиационная медицина

- Протонная терапия
- Изотопы для диагностики и терапии



Радиоэкология

- Исследования экосистем и популяций
- Международные программы по мониторингу



Ядерные технологии для медицины

- Трековые мембраны для медицины
- Детекторы для томографии



Структурная биология

- Малоугловое рассеяние нейтронов
- Рентгеноструктурный анализ
- Оптическая спектроскопия

Долгосрочная стратегия развития ОИЯИ до 2030 года

Рабочая группа по направлениям Радиобиология и Астробиология (2019)

Chairman E. Krasavin (JINR), Corr. Member RAS, Lab. Dir. krasavin@jinr.ru

M. Ostrovsky (JINR), Acad. RAS ostrovsky3535@mail.ru

A. Rozanov (JINR), Acad. RAS aroza@paleo.ru

A. Bugay (JINR), Dr. bugay@jinr.ru

I. Koshlan (JINR), Dr. koshlan@yandex.ru

G. Timoshenko (JINR), Dr. tim@jinr.ru

Co-chairman **R. Arutyunyan**, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan University (Armenia) rouben_a@hotmail.com

M. Waligórski, Prof., Institute of Nuclear Physics, Krakow (Poland) z5waligo@cyf-kr.edu.pl

A.I. Gaziev, Prof., Institute of Cell Biophysics, the Russian Academy of Sciences (RAS), Pushchino (Russia) gaziev.iteb@gmail.com

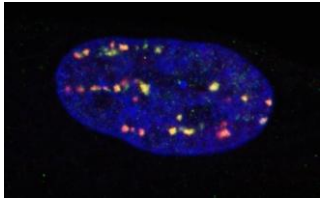
A.I. Grigoryev, Acad. RAS, Institute of Biomedical Problems RAS (Russia) grigoriev@imbp.ru

R. Hoover, Prof., Athens State University (the U.S.) Entogonia@aol.com

E. Di Mauro, Prof., La Sapienza University of Rome (Italy) ernesto.dimauro@uniroma1.it

Направления исследований

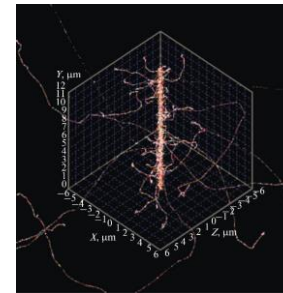
Молекулярная радиобиология



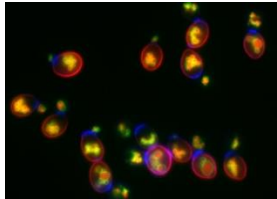
Радиационная физиология



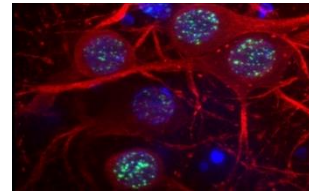
Математическое моделирование



Радиационная генетика



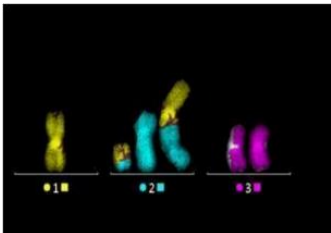
Нейро-радиобиология



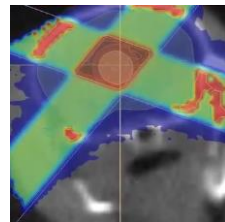
Радиационные исследования



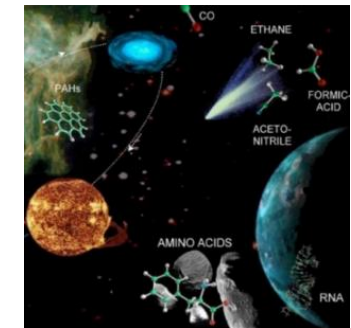
Радиационная цитология



Медицинская радиобиология



Астробиология



Совещания международной биофизической коллаборации GSI/FAIR, Darmstadt, 2019 INFN, Rome, 2020



REVIEW

published: 16 October 2020
doi: 10.3389/fphy.2020.00360



Biomedical Research Programs at Present and Future High-Energy Particle Accelerators

Vincenzo Patera¹, Yolanda Prezado², Faical Azaiez³, Giuseppe Battistoni⁴,
Diego Bettoni⁵, Sytze Brandenburg⁶, Aleksandr Bugay⁷, Giacomo Cuttone⁸,
Denis Dauvergne⁹, Gilles de France¹⁰, Christian Graeff¹¹, Thomas Haberer¹²,
Taku Inaniwa¹³, Sebastien Incerti¹⁴, Elena Nasonova⁷, Alahari Navin¹⁰, Marco Pullia¹⁵,
Sandro Rossi¹⁵, Charlot Vandevoorde³ and Marco Durante^{11,16*}

OPEN ACCESS

Edited by:

Zhen Cheng,
Stanford University, United States

Reviewed by:

Lucio Rossi,
European Organization for Nuclear
Research (CERN), Switzerland
Silvia Capuani,
National Research Council (CNR), Italy

¹ Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria, University "La Sapienza", Rome, Italy, ² Institut Curie, University Paris Saclay, Orsay, France, ³ iThemba LABS, NRF, Cape Town, South Africa, ⁴ TIFPA-INFN, Trento, Italy, ⁵ LNL, INFN, Legnaro, Italy, ⁶ KVI-CART, University of Groningen, Groningen, Netherlands, ⁷ JINR, Dubna, Russia, ⁸ INFN, Catania, Italy, ⁹ Université Grenoble-Alpes, CNRS/IN2P3, UMR5821, LPSC, GDR M2B, LabEx PRIMES, Grenoble, France, ¹⁰ GANIL, Caen, France, ¹¹ Biophysics Department, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany, ¹² HIT, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, ¹³ NIRS, QST, Chiba, Japan, ¹⁴ Université de Bordeaux, CNRS/IN2P3, UMR5797, Centre d'Etudes Nucléaires de Bordeaux Gradignan, Gradignan, France, ¹⁵ CNAO, Pavia, Italy, ¹⁶ Institut für Festkörperphysik, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, Germany

Формирование международной научной программы

Локальный этап

Биофизический семинар
ЛРБ, 11 февраля 2021
(120 участников)

Ученый Совет ОИЯИ,
18 февраля 2021

Межинститутский этап

Рабочее совещание
«Ядерно-физические
методы в науках о
жизни», 27-28 апреля
2021 (100 участников, 11
стран-участниц ОИЯИ)

VII Съезд по
радиационным
исследованиям,
12-15 октября 2021

Международный этап

Очередное совещание
Международной
биофизической
коллаборации

Участники программы



YSU,
CANDLE SRC
YerPhI
IMB NAS RA



Inst. Physiol. NASB
IBCE NASB
SPMRC NASB



IE BAS
NCRRP
Inst. Microbiol. BAS
Inst. Mol. Biol. BAS



INPC VAST
ITRRE VINATOM



CENTIS



NUM



INP PAS
INCT
SzU



IFIN-HH
UMF
UBB
IBR



CU
UPJS
IEP SAS



IBR ASCR
NRI



GSI/FAIR



INS "VINČA"

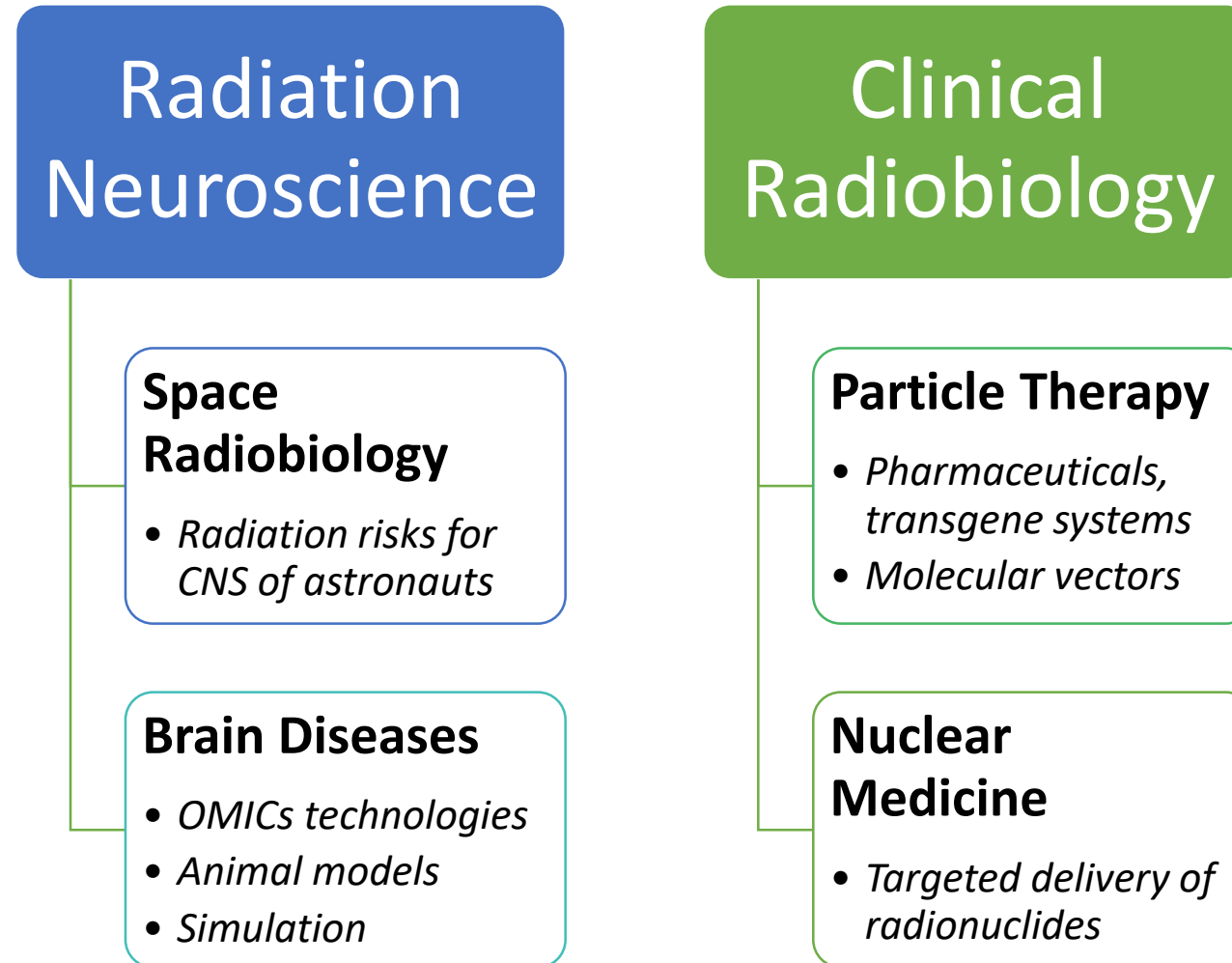


INFN
UNIUD



IBMP RAS
SINP MSU
ISR RAS
IMP RAS
IHNA RAS
SF IPh
I.P. Pavlov Inst. Physiol. RAS
M.V. Lomonosov MSU
IBMC
Skoltech
NMRRC (Obninsk)
FMBA FMBC
N.N. Blokhin NMRCO
Pirogov Med. Univer.

Разделы международной научной программы по радиобиологии



Нейрорадиобиология

Основная задача

исследование механизмов радиационно-индуцированных нарушений в ЦНС

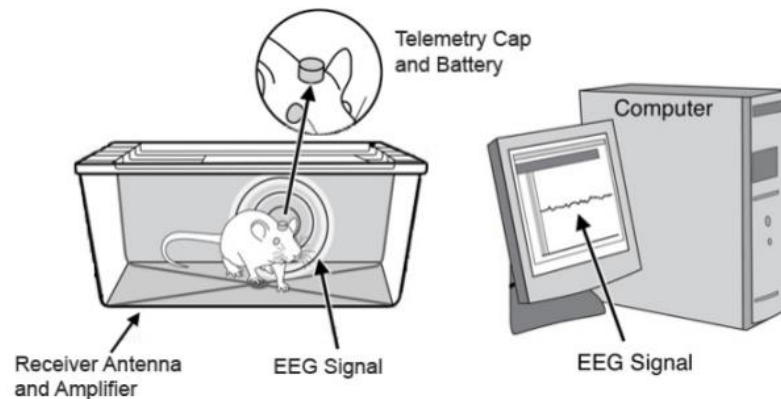
Космическая радиобиология

- Радиационно-физиологические исследования на млекопитающих и приматах, оценка радиационных рисков для космонавтов
- Исследование нейро-радиопротекторных свойств фармпрепаратов

Медицина

- Изучение в экспериментах *in vivo* побочных нарушений при моделировании лучевой терапии опухолей головного мозга
- Моделирования на животных развития нейродегенеративных заболеваний при действии ускоренных тяжелых ионов
- Математическое моделирование генетических и молекулярных механизмов нейродегенеративных заболеваний

Комплекс оборудования для изучения поведенческих реакций и функциональных нарушений ЦНС животных



Изучение электрофизиологии мозга

Необходимы приборы для визуализации и функциональной томографии!

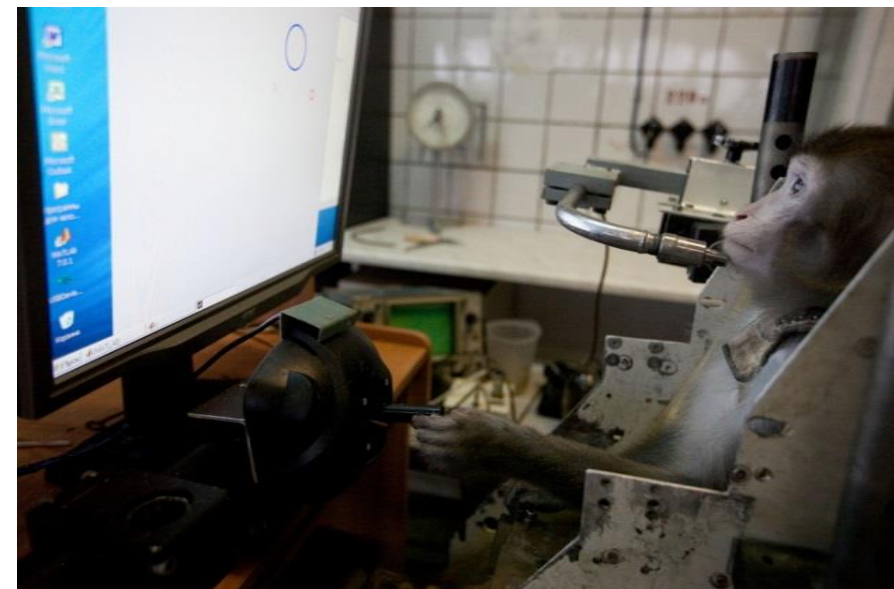
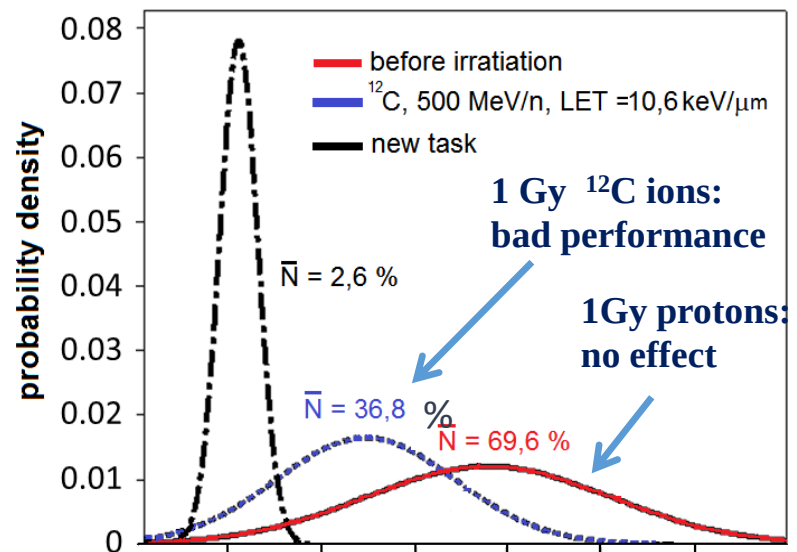


Исследование нейро-радиопротекторных свойств фармпрепаратов



Уникальные эксперименты на приматах

Обезьян предварительно обучили решать логические задачи на компьютере. Эффект воздействия ионов углерода 500 МэВ /нукл в дозе 1 Гр заключался в значительном подавлении когнитивной активности обезьян.

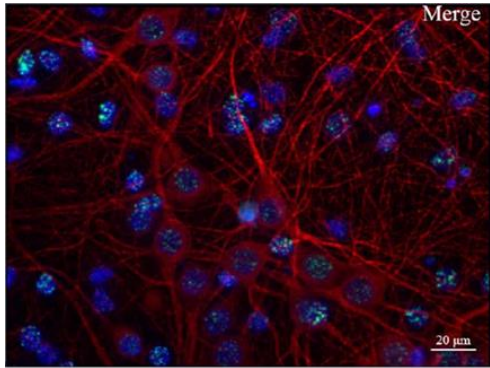


Автоматизированная компьютерная система моделирования деятельности оператора в полете

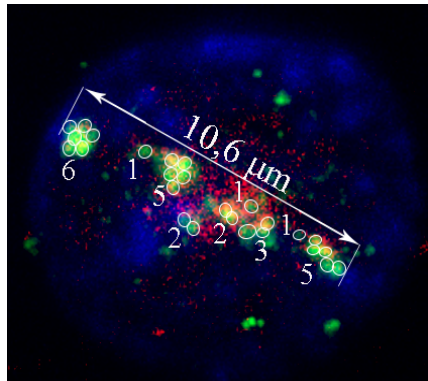
Сотрудничество:
Институт медико-биологических проблем РАН,
Институт медицинской приматологии РАН,
Институт высшей нервной деятельности и
нейрофизиологии РАН,
Московский Государственный Университет

Механизмы радиационных нарушений на клеточном и тканевом уровне

Boreyko et al, 2019,2020



visualization of DNA damage in hippocampal cell culture



DNA damage in rat hippocampus cells
1 hour after exposure to ^{78}Kr ion tracks

- **Индукция и восстановление повреждений ДНК:**

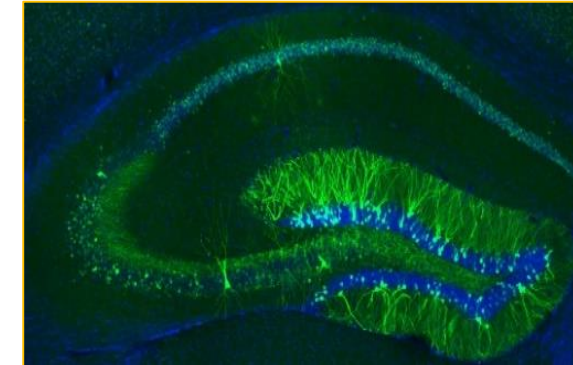
- в нервных клетках (*in vitro*)
- в структурах мозга (*in vivo*)

- **Подавление нейрогенеза**

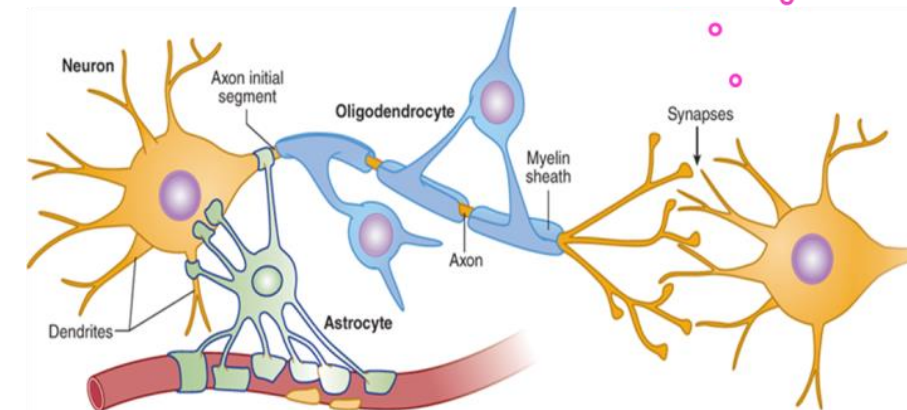
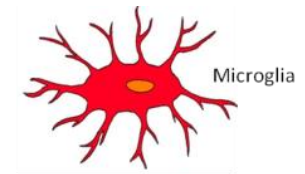
- **Роль глиальных клеток:**

демиелинизация
нейровоспаление
канцерогенез

- **Сосудистые нарушения**



Visualization of
different types of
nerve cells in rat
hippocampal slices



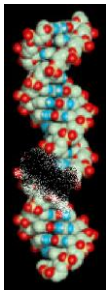
Source: Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor: Basic & Clinical Pharmacology, 13th Ed.

Связь радиации и нейродегенеративных заболеваний?

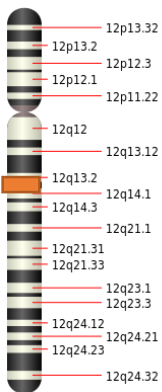
Связь радиации и старения?

Генетические и молекулярные механизмы нейродегенеративных заболеваний

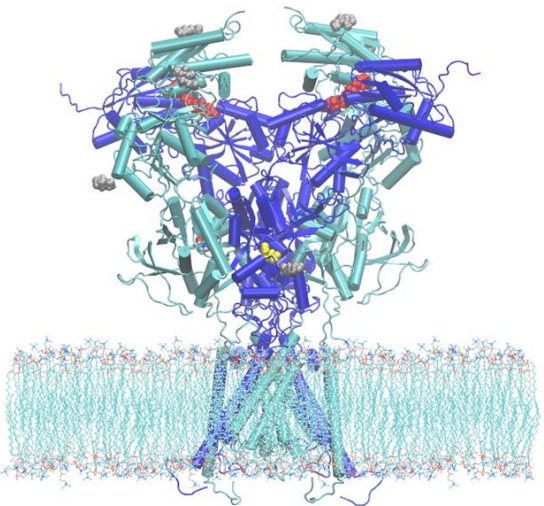
Бугай и др, 2019



DNA damage

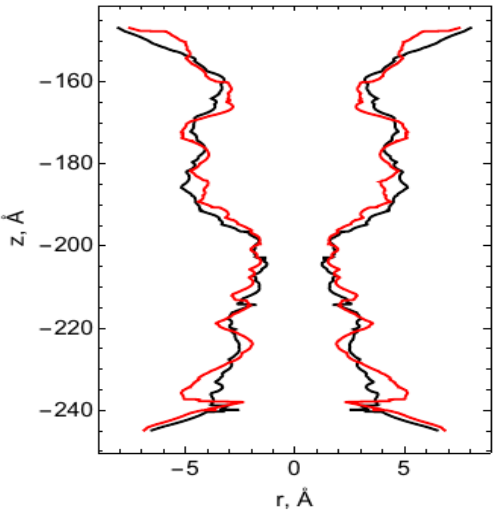


Chromosome 12
GRIN2B gene

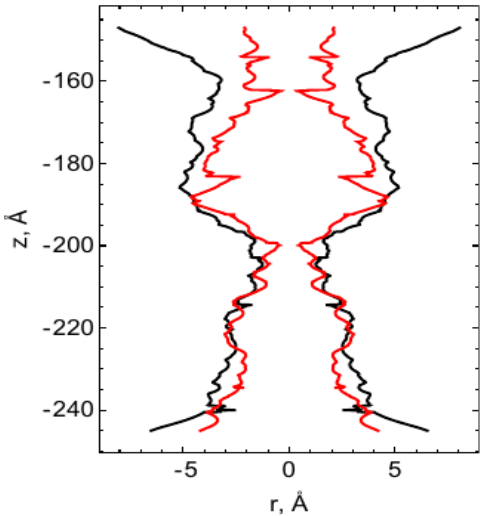


NMDA synaptic receptor

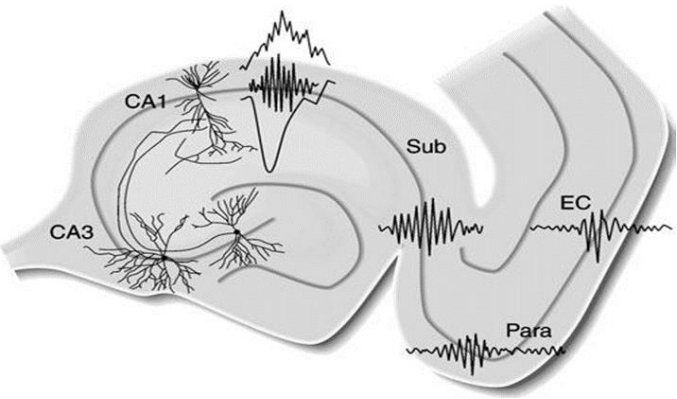
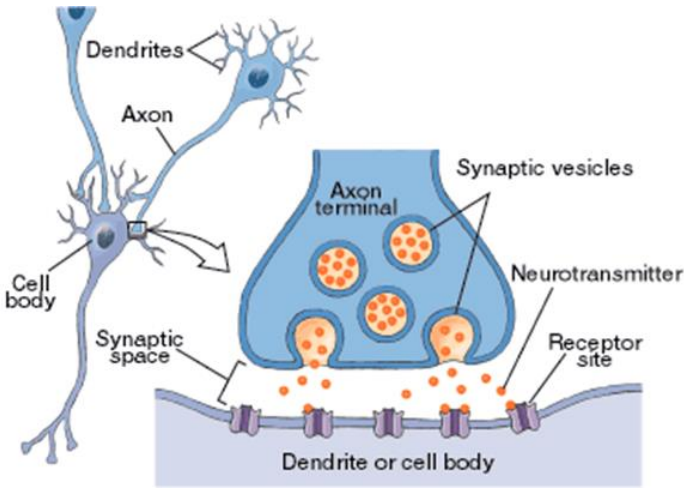
Mutation	Phenotype
p.Asn615Leu	West syndrome
p.Phe671_Gln672del	Mild ID, Autism



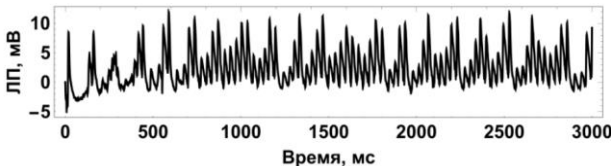
p.Asn615Leu



p.Phe671_Gln672del

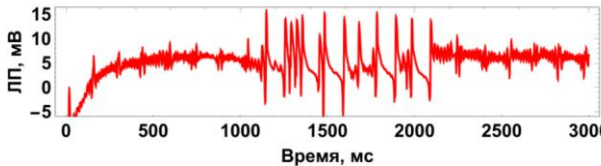


Native

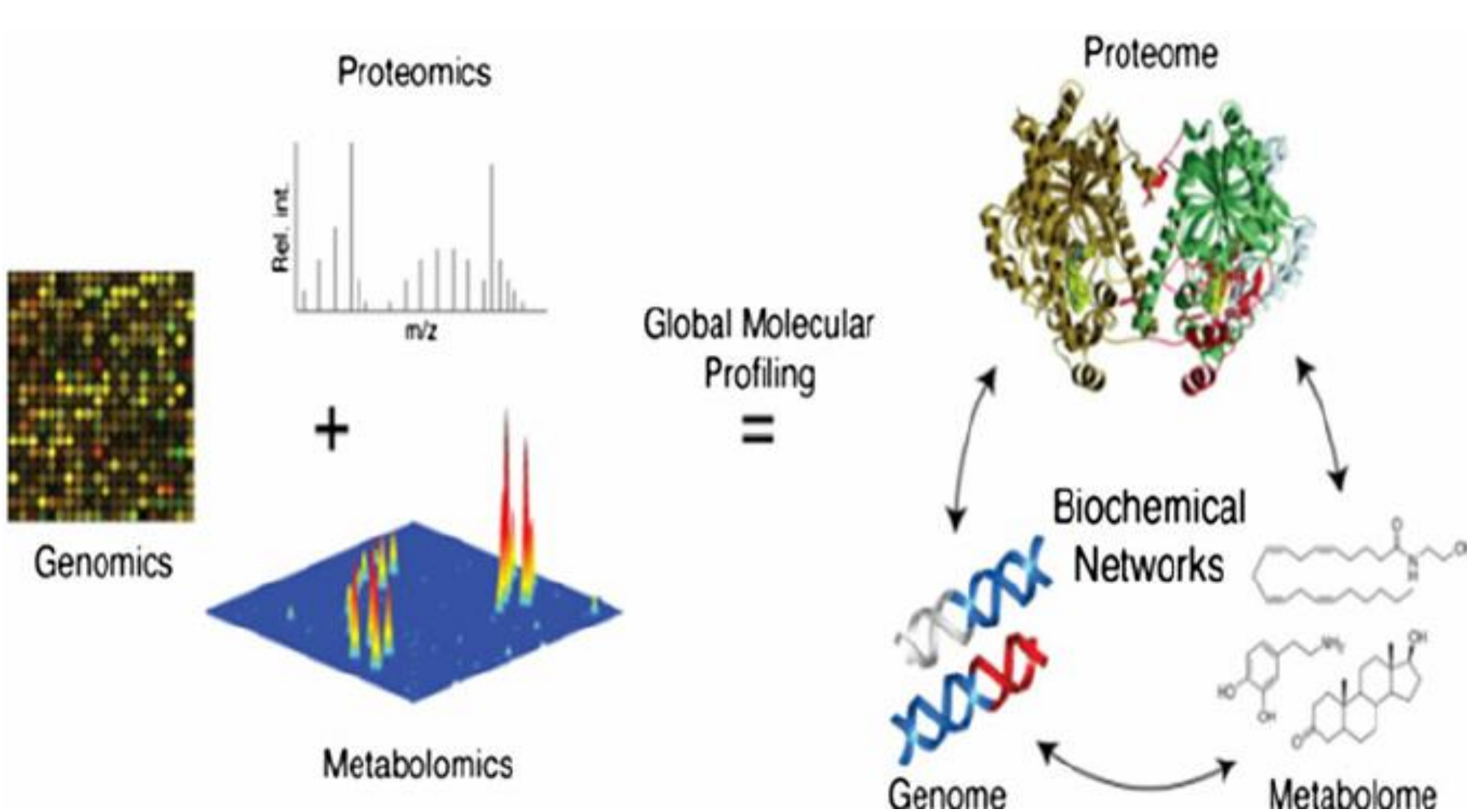


p.ASN615LEU

Epileptic seizure



OMICs-technologies. Big data analysis



experiments

Медицинская радиобиология

Основная задача:

Разработка новых прорывных подходов для повышения эффективности фотонной, адронной, нейтрон-захватной и радионуклидной терапии

Лучевая терапия

Разработка подходов повышения радиочувствительности путем вмешательства в работу генетических регуляторных сетей клетки:

фармпрепараты, трансгенные системы

способы их адресной доставки (молекулярные векторы)

Ядерная медицина

Разработка способов адресной доставки радиофармпрепаратов

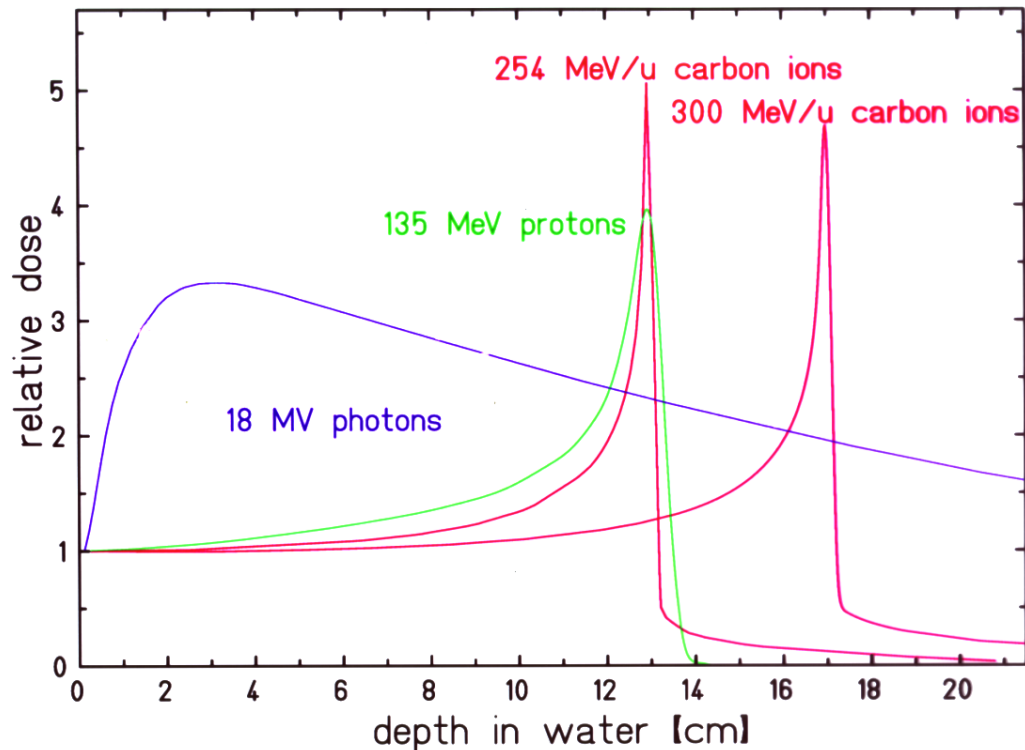
Предклинические исследования на животных.

Разработка новых схем планирования терапии

Медицинская радиобиология

Стратегия лучевой терапии

1. Конформный характер облучения мишени



2. Повышение биологической эффективности излучения

формирование в клеточных структурах облучаемой мишени максимального числа летальных повреждений



Смена стратегии

вмешательство в работу генетических регуляторных сетей клетки в ответ на радиационное воздействие

Способы воздействия на биохимическую машинерию клетки

Фармпрепараты

*Огромное число!
Зарегистрированы для
клинического применения*

По способу действия:

ингибиторы синтеза ДНК,
ингибиторы репарации,
блокаторы клеточного
цикла



Трансгенные системы

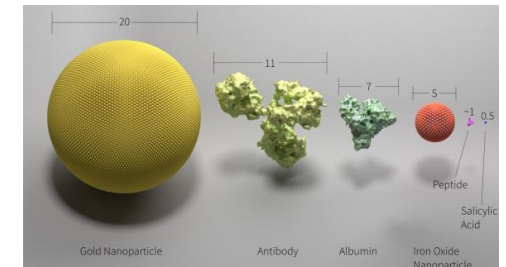
*Новейшие биотехнологии,
высокая селективность,
возможна адресная доставка,
сложность в клинической
регистрации*



Неорганические вещества

*Токсичны,
усиливают
энерговыделение при
взаимодействии с
излучением*

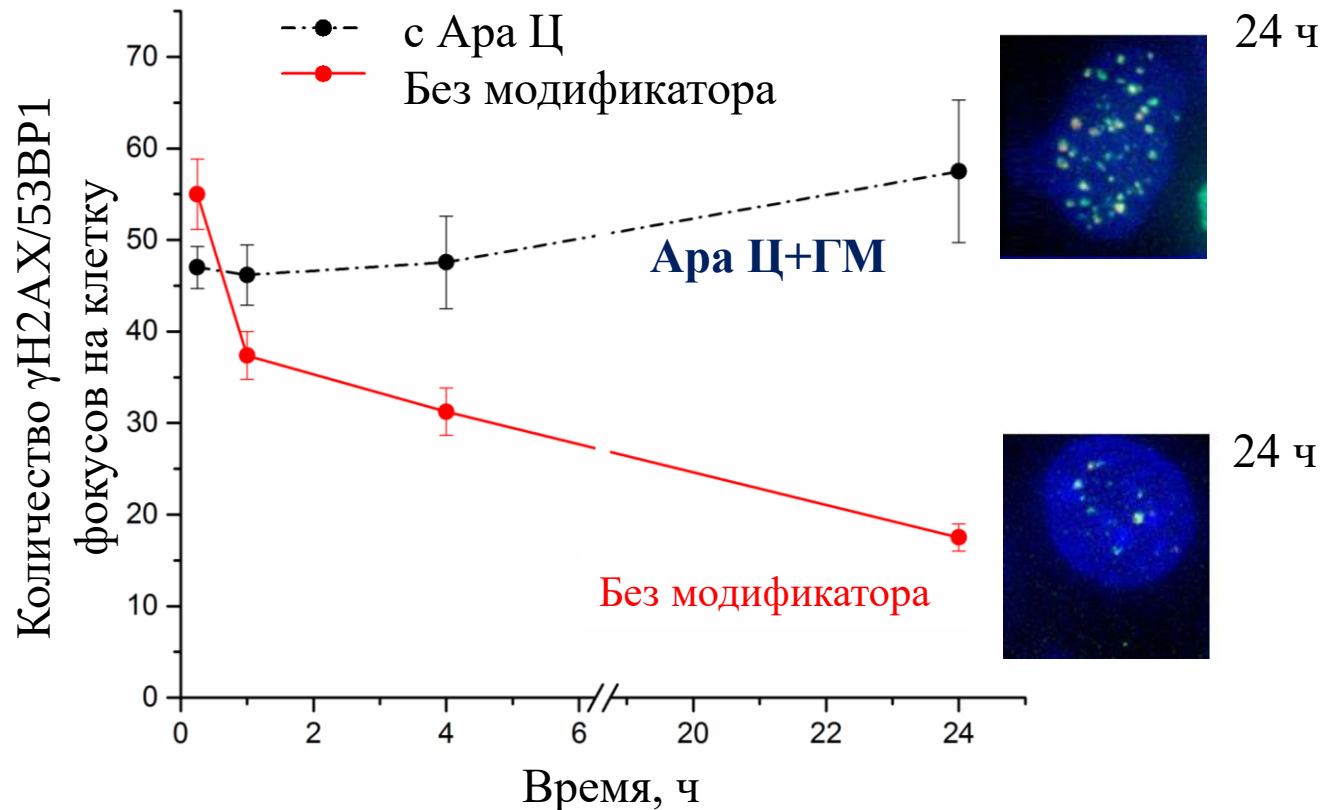
Наночастицы
металлов, квантовые
точки, дендримеры ...



ЛРБ разработан и запатентован новый метод повышения биологической эффективности фотонных и протонных пучков

Глиобластома человека (U87)

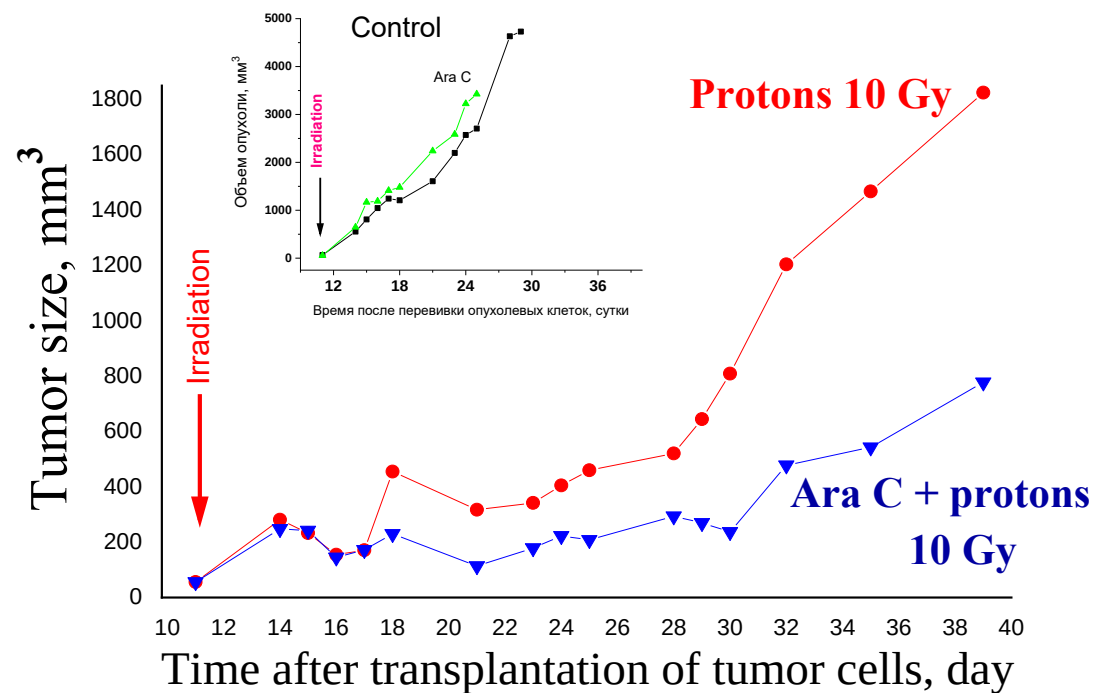
Облучение протонами (доза 1,25 Гр) в расширенном пике Брэгга



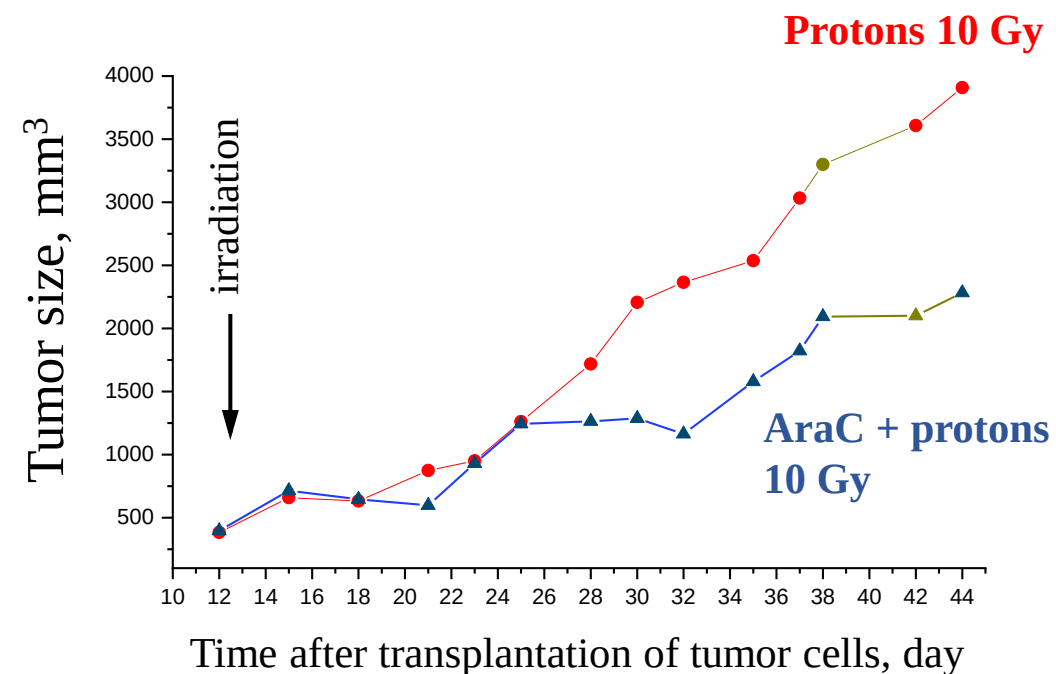
Предклинические исследования на лабораторных животных с привитой опухолью меланомы

Красавин, Замулаева, Каприн и др, 2019,2020

Initial tumor volume = 56 mm³

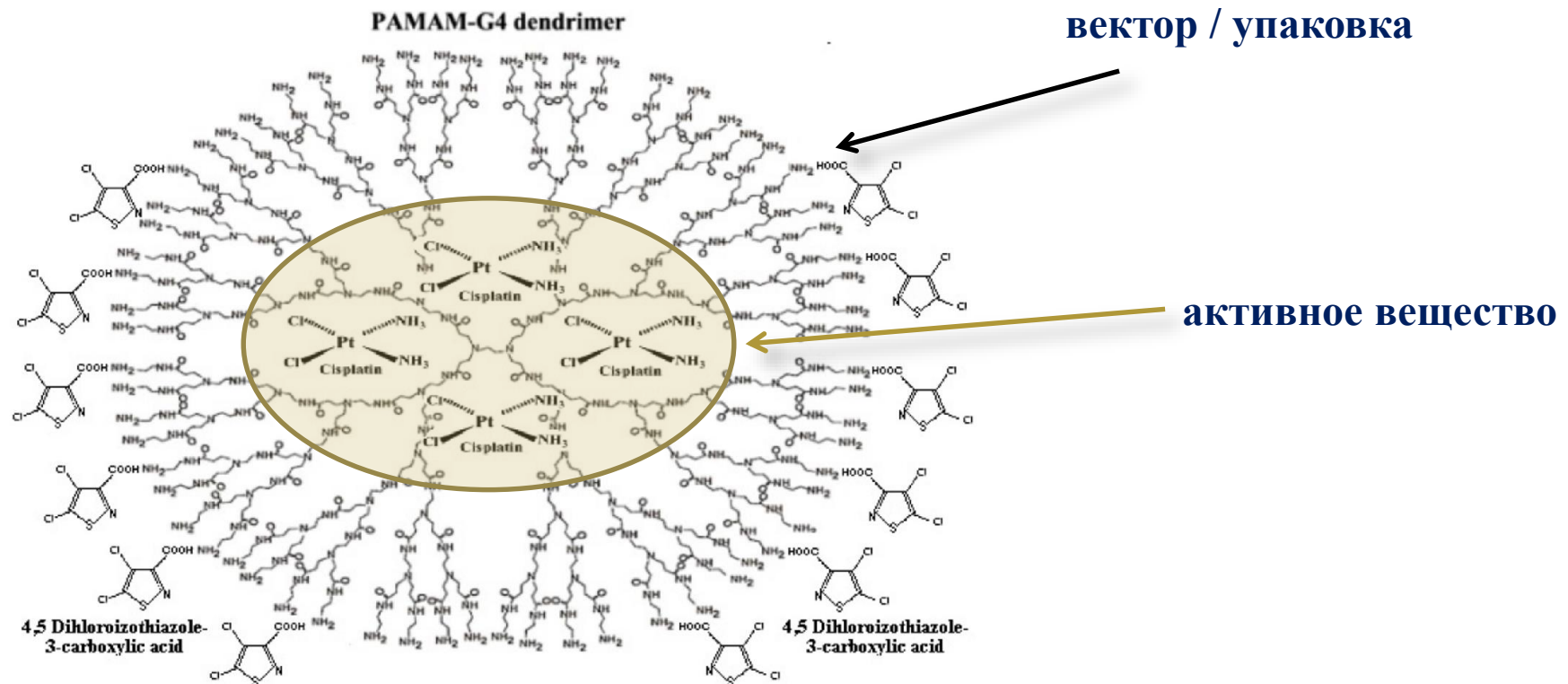


Initial tumor volume = 390 mm³



Мишенная терапия: векторы для доставки молекулярных агентов

Адресная доставка активных веществ (Etoposide, Carboplatin, Cytarabine, Gemcitabine) при химиотерапии опухолей головного мозга (глиобластома, астроцитомы, и др.)



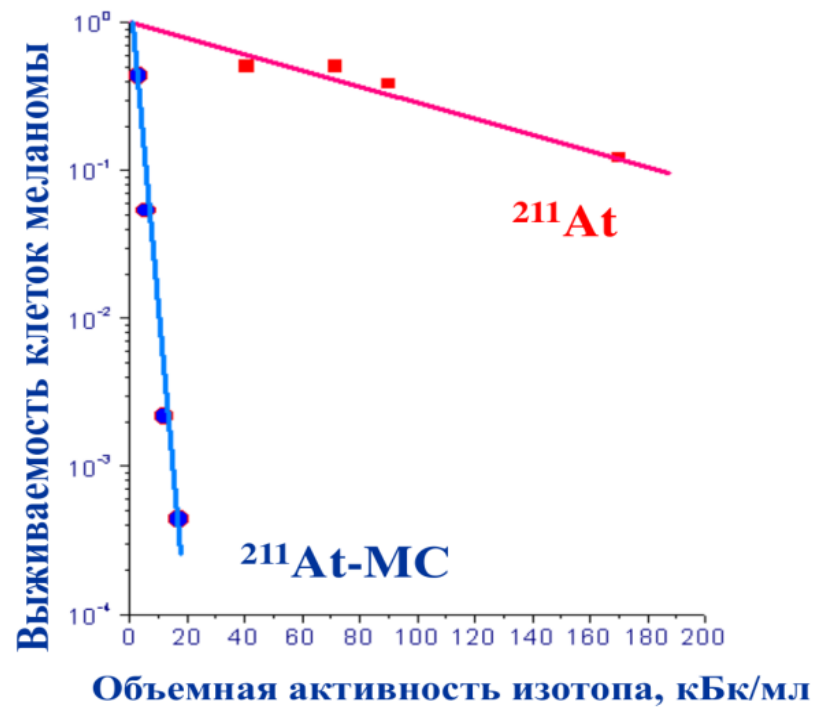
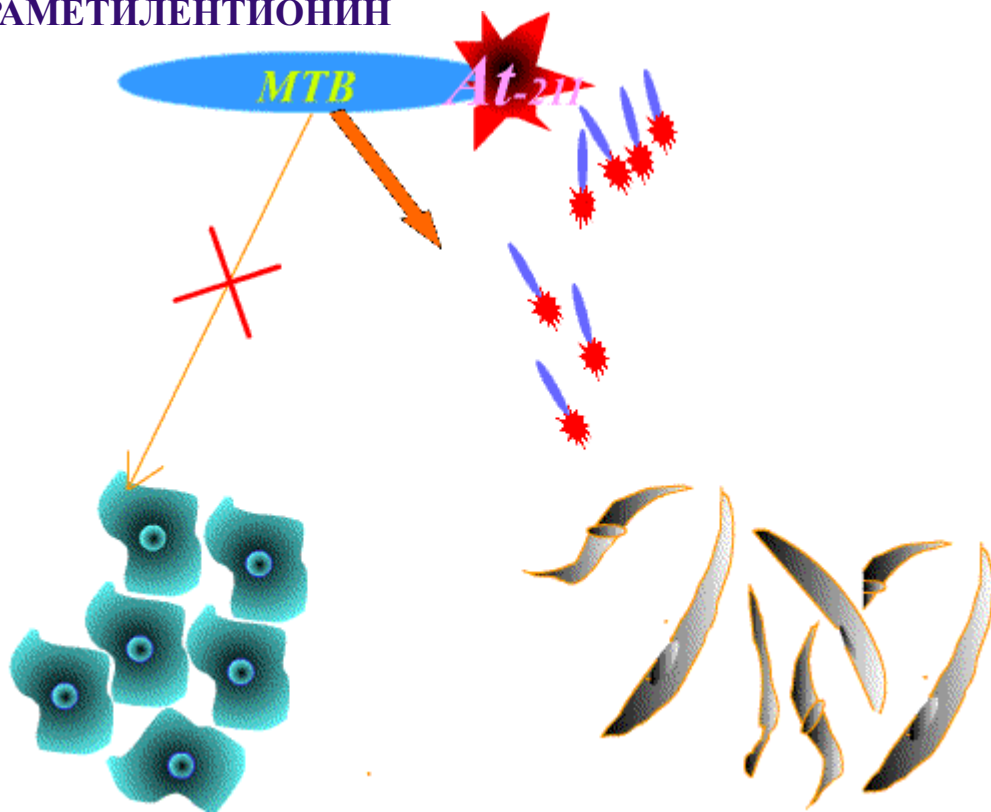
Ядерная медицина

Шмакова, Норсеев, Красавин, Кодина и др, 2002

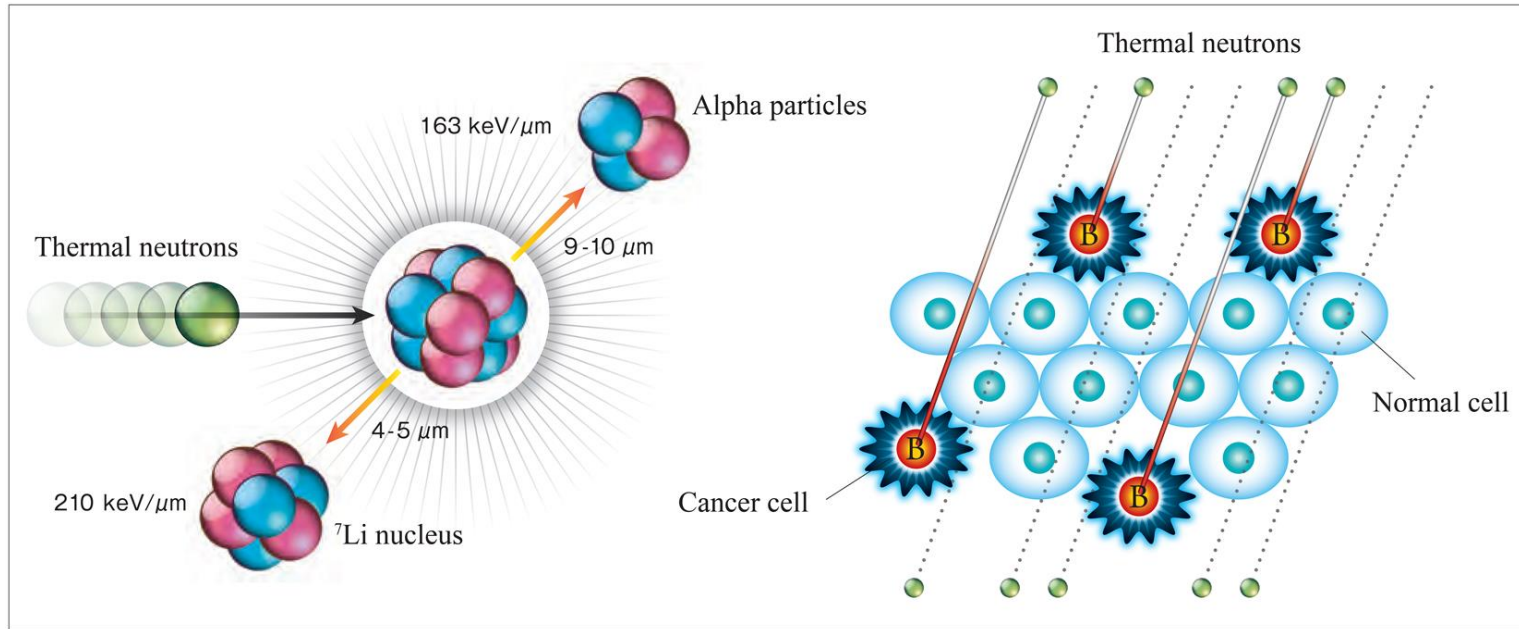
Мишенная терапия меланомы

Выживаемость клеток меланомы
in vitro

ТЕТРАМЕТИЛЕНТИОНИН



Новые подходы к бор-нейтрон захватной терапии



- Формирование в зоне опухоли поля тепловых нейтронов с высокой плотностью потока;
- Селективное накопление бор-содержащего препарата в опухолевых клетках с использованием молекулярных векторов;
- Усиление биологической эффективности продуктов реакции

- А.Н.Бугай¹, А.А.Камалов², В.К.Карпов³, Е.А. Красавин¹, Т.В.Кулевой⁴, А.Г.Малинин⁵, В.Н.Швецов¹
- 1 – ОИЯИ
- 2 – Медицинский научно-образовательный центр, МГУ
- 3 – Факультет фундаментальной медицины, МГУ
- 4 – Институт теоретической и экспериментальной физики имени А.И.Алиханова
- 5 – "Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"

Распределенная исследовательская инфраструктура

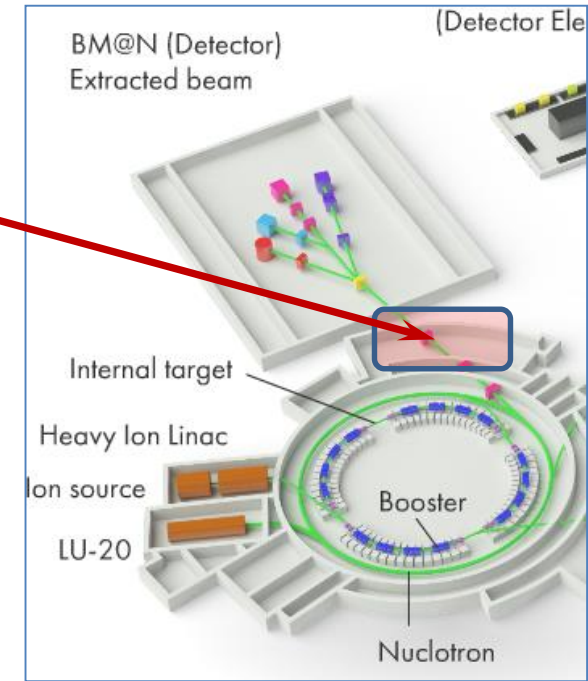
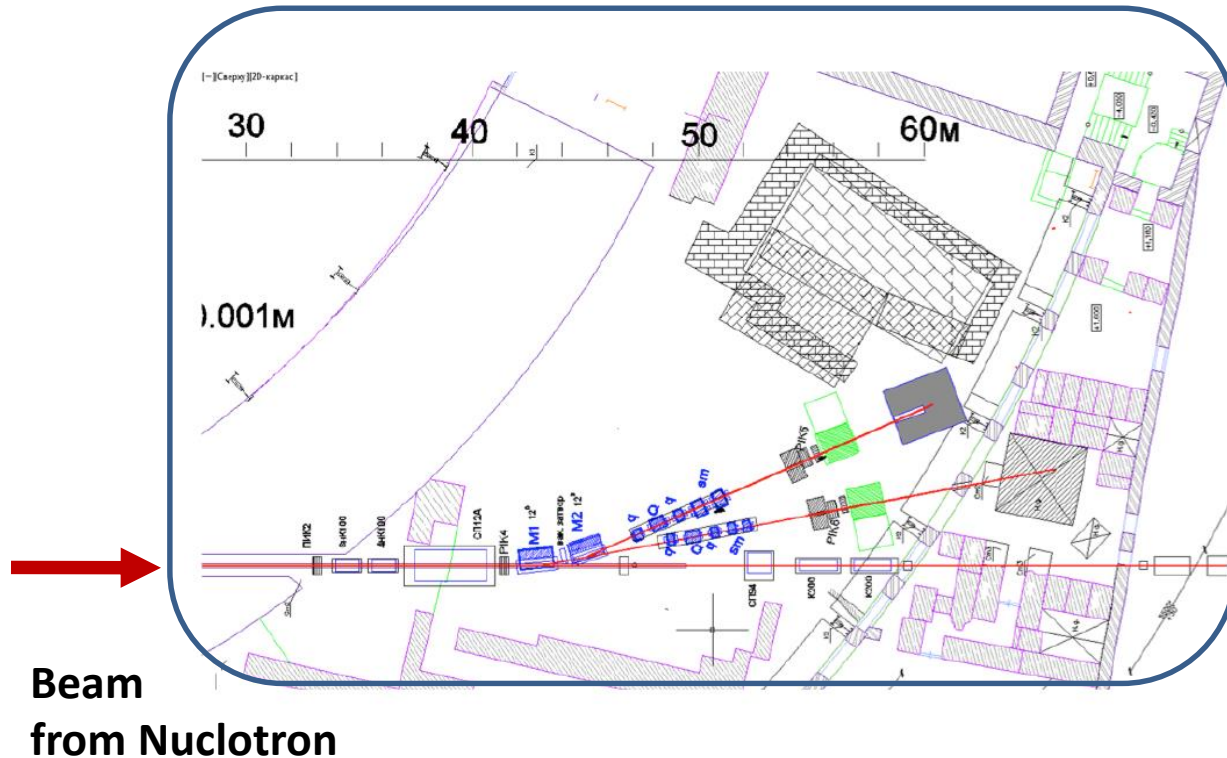


Внешние ЦКП для анализа транспортируемых биологических образцов

Experimental pavilion for biophysics and applied physics



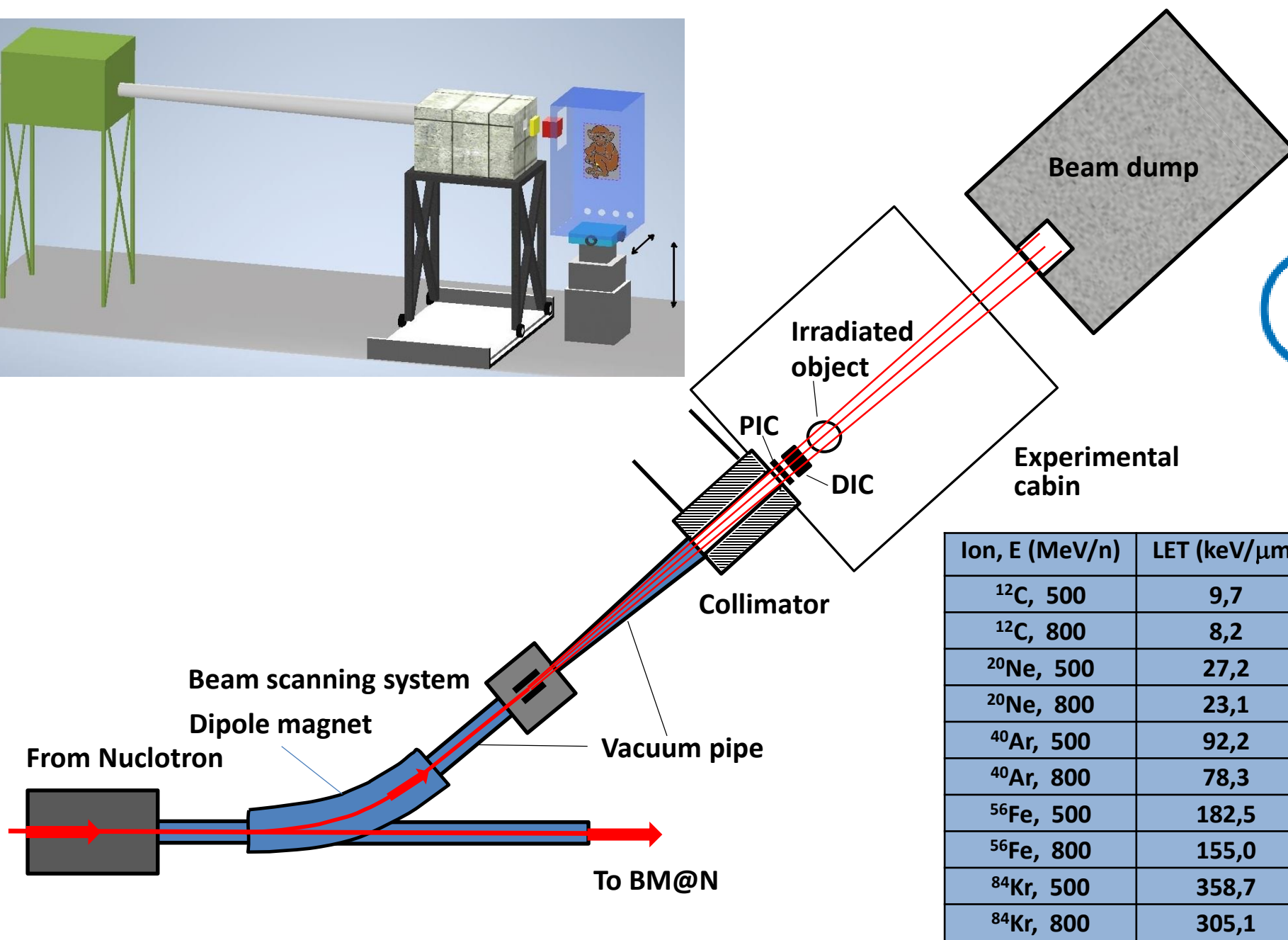
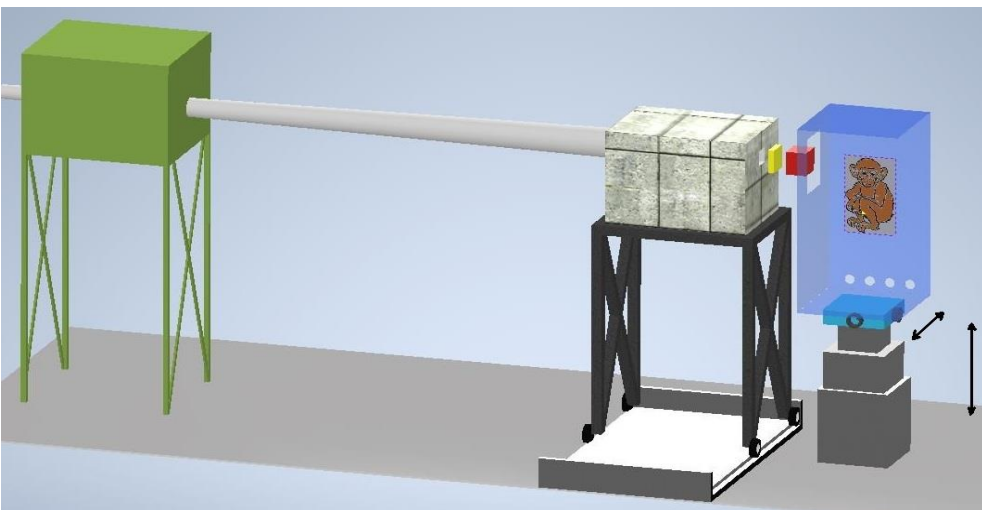
Applied
research area



Beamline for radiation
research for space

Beamline for radiobiology

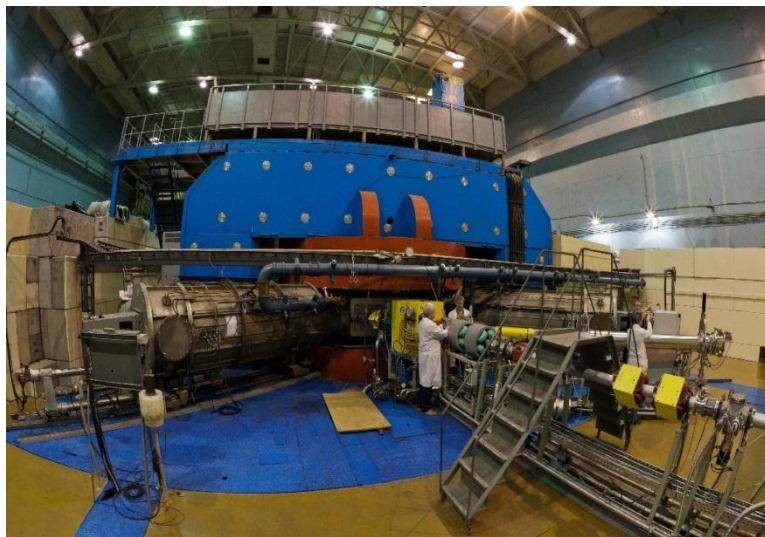
Beamline to BM@N



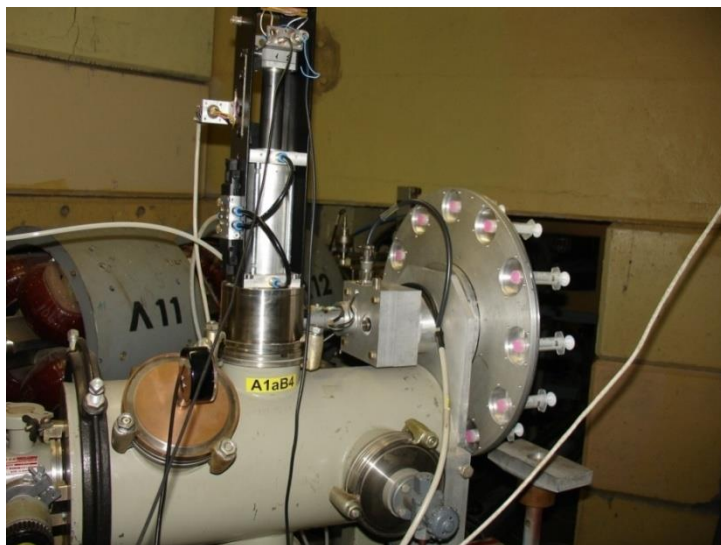
Ion, E (MeV/n)	LET (keV/μm)
¹² C, 500	9,7
¹² C, 800	8,2
²⁰ Ne, 500	27,2
²⁰ Ne, 800	23,1
⁴⁰ Ar, 500	92,2
⁴⁰ Ar, 800	78,3
⁵⁶ Fe, 500	182,5
⁵⁶ Fe, 800	155,0
⁸⁴ Kr, 500	358,7
⁸⁴ Kr, 800	305,1

$E = 300 - 1000 \text{ MeV/u}$

To BM@N



Commissioned: 1991
 Modernized: 1996
 Reconstruction: **2020-2022**



“Genome” facility

U-400M ACCELERATOR COMPLEX



Beams (examples)		
Ion	Ion energies [MeV/A]	Output intensity [pps]
${}^6\text{Li}$	46	5×10^{13}
${}^7\text{Li}$	35	6×10^{13}
${}^{11}\text{B}$	32	3×10^{13}
${}^{12}\text{C}$	47	2×10^{13}
${}^{15}\text{N}$	50	1×10^{13}
${}^{18}\text{O}$	33	1×10^{13}
${}^{20}\text{Ne}$	53	2×10^{12}
${}^{32}\text{S}$	53	1×10^{12}
${}^{40}\text{Ar}$	40	1×10^{12}
${}^{84}\text{Kr}$	27	2×10^{10}
${}^{132}\text{Xe}$	25	1×10^9

Медицинский циклотрон для протонной терапии НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



DLNP Phasotron



**New generation of medical proton cyclotron
in development 2021-2024:
Superconducting technology
High-dose rate regime**

Система ОФЭКТ/КТ с субмиллиметровым разрешением на базе детектора Тiмeрiх с кодирующим коллиматором



Характеристики тестовой системы ОФЭКТ

Количество детекторов	1
Поле зрения	30мм x 30 мм
Пространственное разрешение	0.8 мм
Энергетическое разрешение	10% (140keV)
Эффективность	35 cps/MBq
Томографическое пространственное разрешение	~2 мм
Линейность	1%
Время сканирования	<2 мин/проекция
Диапазон энергий РФП	30 – 300 keV
SNR	>70%

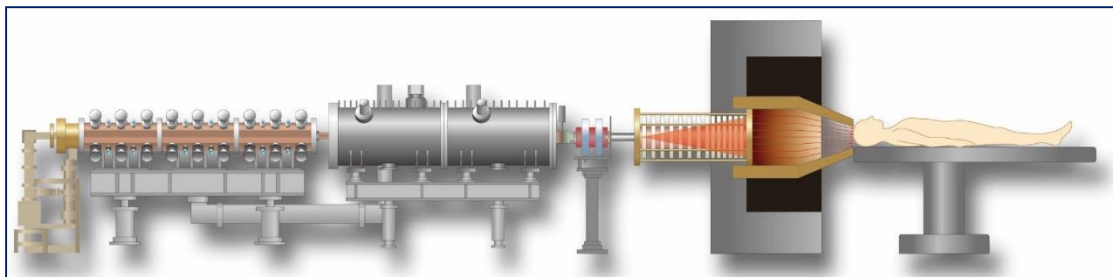
Стоимость системы Визуализации ОФЭКТ/КТ

Детектор, 9 шт.	54000 \$
Коллиматор	200 \$
Механика	4000 \$
Радиационная защита	2000 \$
Компьютер	3000 \$
Рентгеновская трубка	12000 \$
Итог	~ 75000 \$

Источник нейтронов



Источник на основе компактного RFQ ускорителя протонов

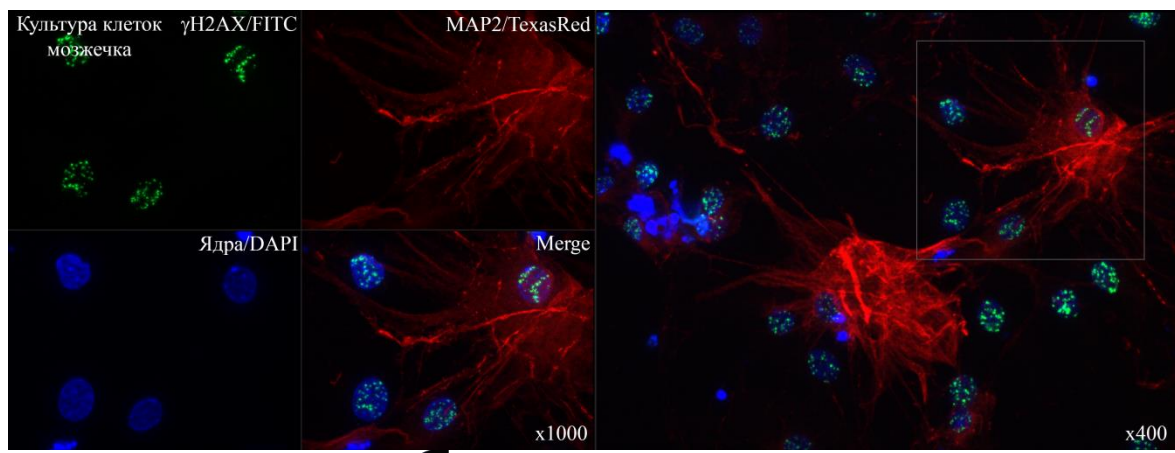


Плотность потока тепловых нейтронов в области опухоли
 $10^8 - 10^9$ н/см²/с;



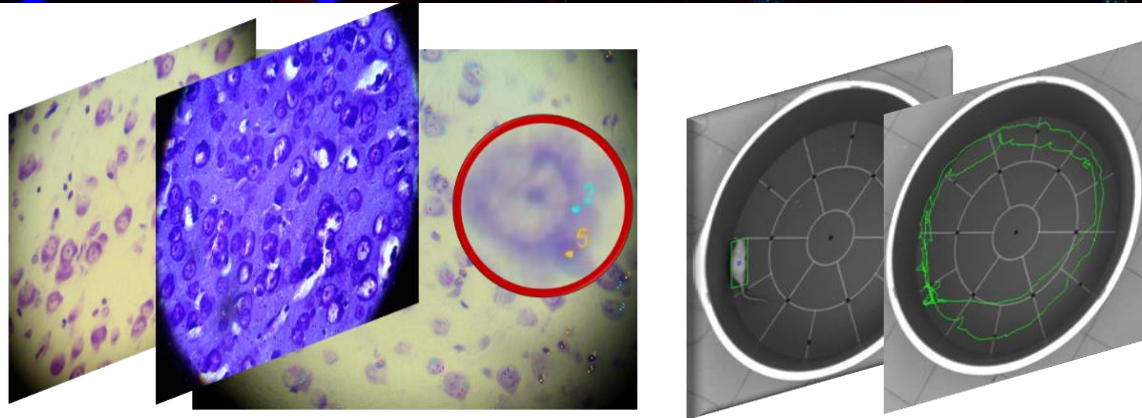


Information system for radiation biology (joint project of LIT and LRB)



The information system is based on:

- computer vision algorithms based on machine and deep learning technologies;
- modern IT solutions for storing, processing and visualizing data;



The information system will allow:

- to speed up and simplify the work with experimental data for various groups of researchers
- to simplify and accelerate the diagnosis of pathologies of the central nervous system, and in a particular case, the development of effective methods of prevention and protection from ionizing radiation.

Спасибо за внимание!