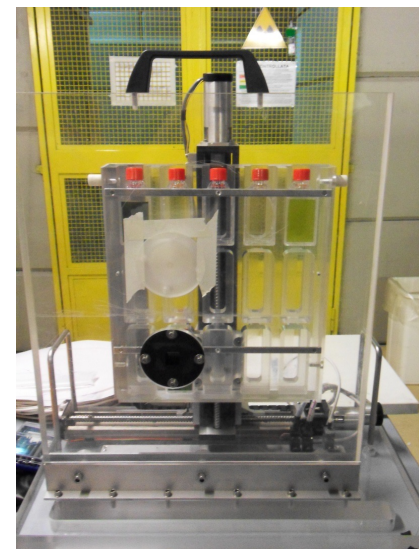
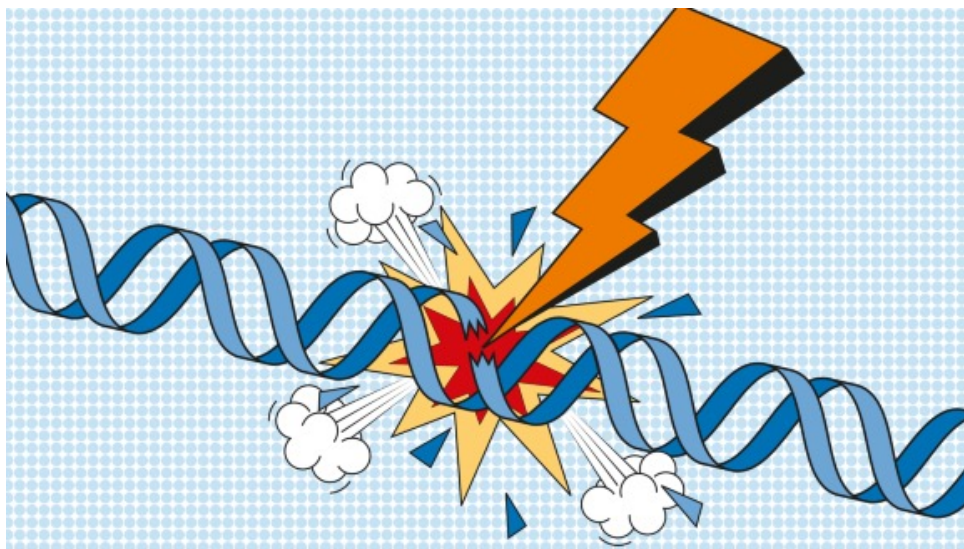
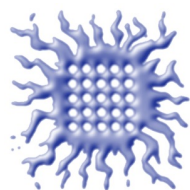




Биофизичке симулације утицаја зрачења на ћелије и ДНК ланце коришћењем пакета Geant4

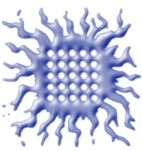


др Милош Ђорђевић

Лабораторија за физику 010

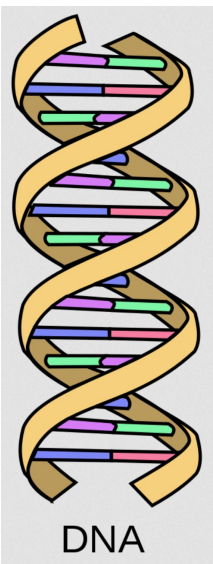
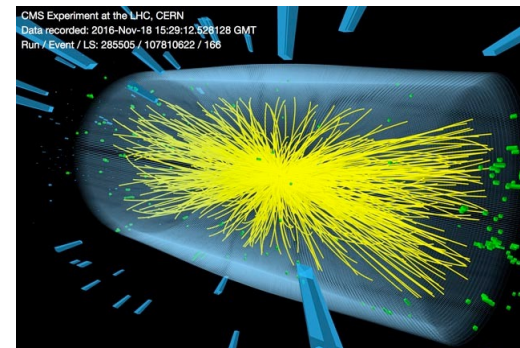
*Институт за нуклеарне науке "Винча",
Институт од националног значаја за
Републику Србију, Универзитет у Београду*



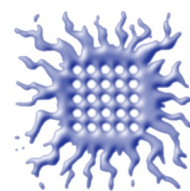


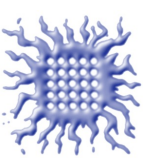
Преглед и структура семинара

- Биофизика и радијациона биологија у Институту "Винча"
- Биографија предавача, досадашње активности и експертиза
- Од физике високих енергија до терапије рака зрачењем



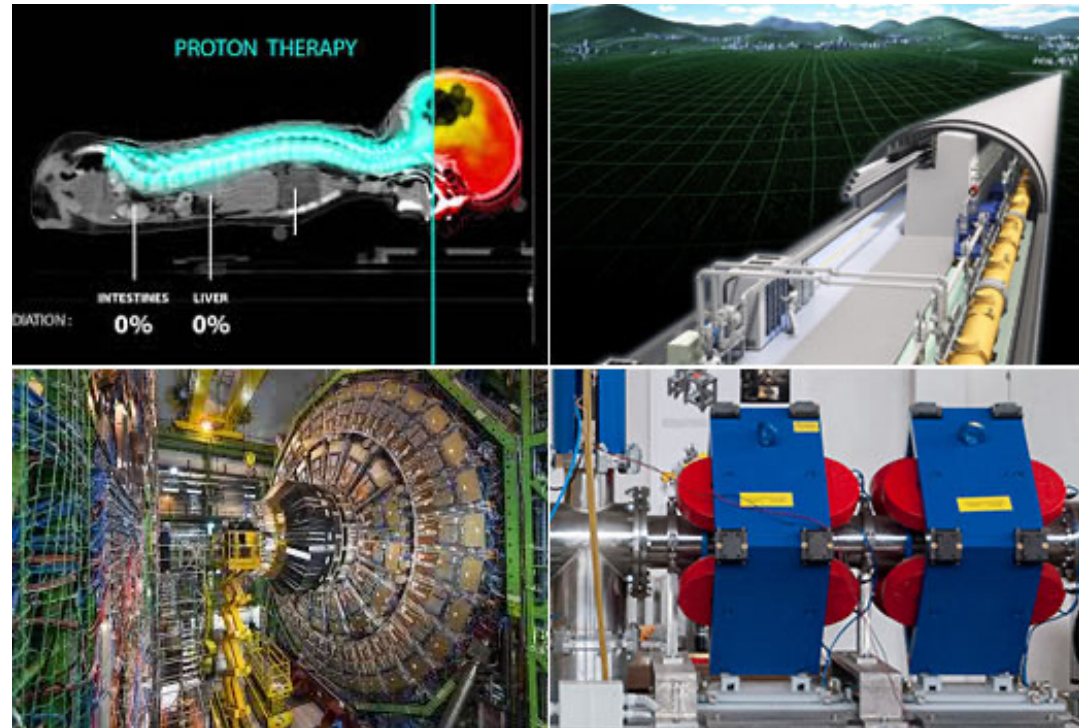
- Monte Carlo симулације утицаја зрачења на ћелије пакетом Geant4
 - апликација **Hadrontherapy** (Geant4 -> AdvancedExamples -> Hadrontherapy)
- MC симулације утицаја зрачења на ДНК ланце пакетом Geant4-DNA
 - апликација **molecularDNA** (Geant4 -> ExtendedExamples -> molecularDNA)
- Механизми репарације ДНК ланца, моделовање и експерименти
- Публикације, пројекти, међународна сарадња
- Могућности ангажовања у Институту "Винча"



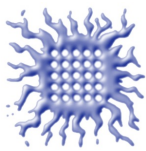


Лабораторија за физику 010 - ИННВ

- Једна од највећих и најстаријих лабораторија у Институту за нуклеарне науке “Винча”
- Више од 50 сарадника распоређених по секторима, велики број истраживачких тема



- Дугогодишња сарадња са више водећих истраживачких центара у свету: CERN, JINR Дубна, Русија, INFN-LNS Италија, LP2i Француска
- Веб страница: <https://www.vinca.rs/istrazivanja/laboratorije-i-centri/laboratorija-za-fiziku>

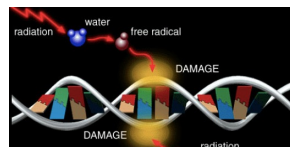
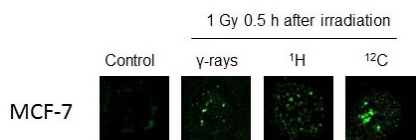
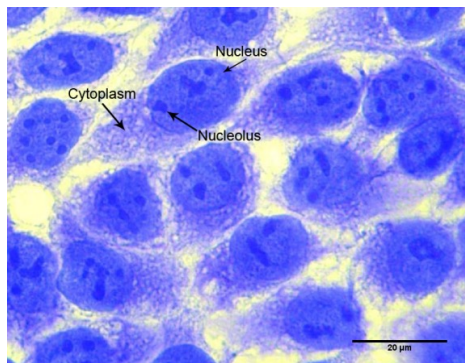
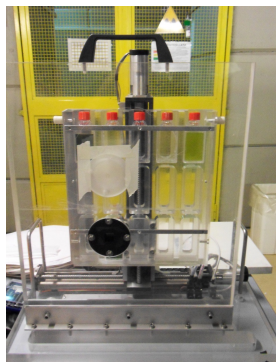
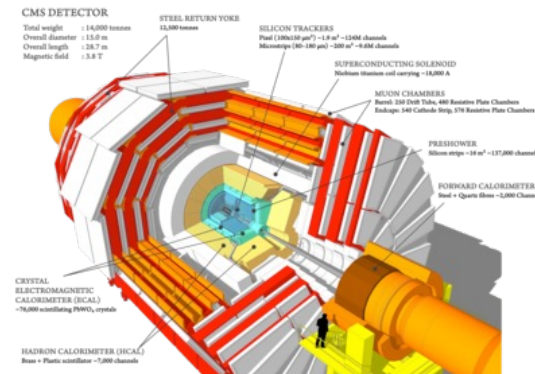


Физика честица и тешких јона са применама у биофизици

- Руководилац истраживачке теме (интерног пројекта у ИННВ):

Физика честица и тешких јона са применама у биофизици

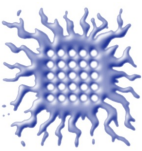
- Шест учесника пројекта (три физичара и три биолога, 5 PhD)
- Руководилац билатералног пројекта "Павле Савић" са Француском, од 2023. до данас



- Биофизичке симулације утицаја зрачења на ћелије и ДНК ланце, пакетом Geant4 (- DNA)

Симулације кривих преживљавања ћелија у односу на депоновану дозу (Survival vs Dose)

Monte Carlo симулације физичке, физичко-хемијске и хемијске фазе утицаја протона и јона хелијума на ДНК реалних геометрија



др Милош Ђорђевић (ВНС) - научна биографија

2001: Математичка гимназија у Београду

2006: Дипломирани физичар (ФФ, УБ)

2007: Мастер физичар (ФФ, УБ)

2012: Доктор физичких наука (ФФ, УБ)

2013-2014: Постдокторска специјализација у NCSR Demokritos, Атина, Грчка

2014-2016: Research Fellow at CERN, Geneva

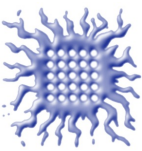
2017-2018: Corresponding Associate at CERN

2018-данас: Виши научни сарадник у ИННВ

2023-данас: Corresponding Associate at CERN

Коаутор више од 20 публикација у врхунским међународним часописима (PRL, PRV, JHEP и Cancers), више од 20 предавања по позиву на водећим НЕР конференцијама широм света;
Ментор једне докторске (2018) и једне мастер тезе (2017) (@CMS) на Физичком факултету (УБ)
Члан Колаборације CMS у CERN-у од 2007 до данас и члан Geant4 и Geant4-DNA (од 2021)
Рецензент радова и међународних пројеката





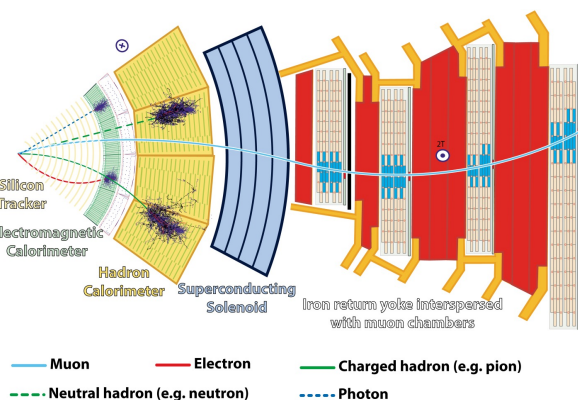
Откриће Higgs бозона, Particle Flow, JetMET, Trigger

- Учешће у открићу и карактеризацији Higgs бозона

PRL 120, 231801 (2018), JHEP 08 (2018) 066

JHEP 06 (2018) 102, JHEP 02 (2022) 169

Phys. Lett. B 726 (2013) 587

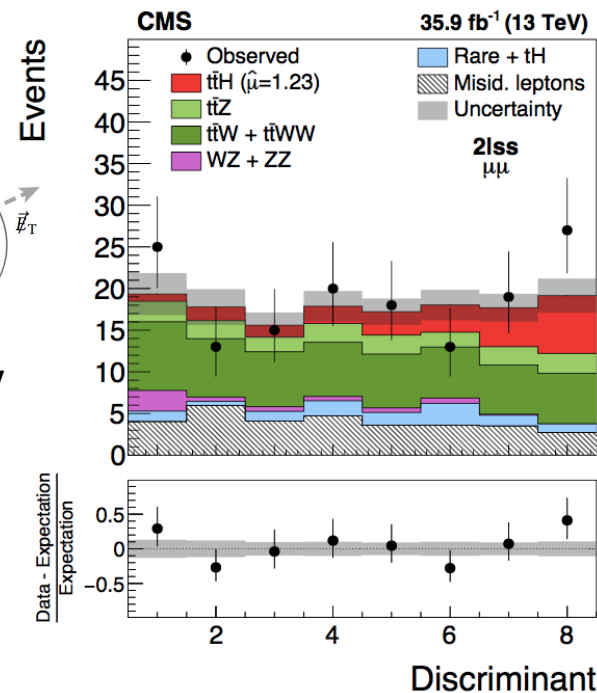
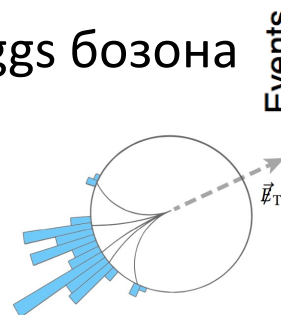


- Алгоритми за реконструкцију догађаја (Particle Flow), као и физичких објеката (jets/MET)

JINST 12 (2017) P10003

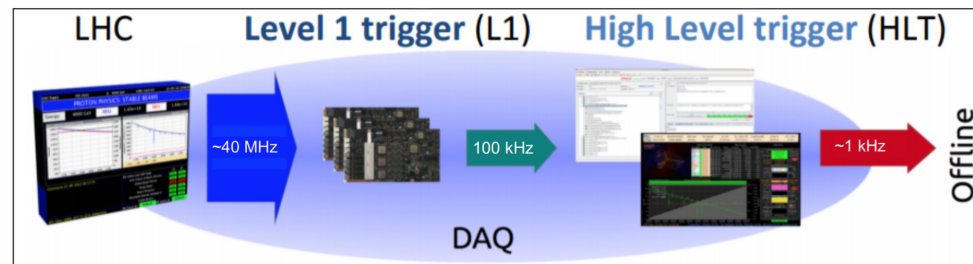
JINST 14 (2019) P07004

JINST 15 (2020) P09018

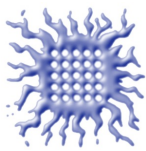


- Систем Trigger за online прикупљање података у Колаборацији CMS (CERN)

JINST 12 (2017) P01020

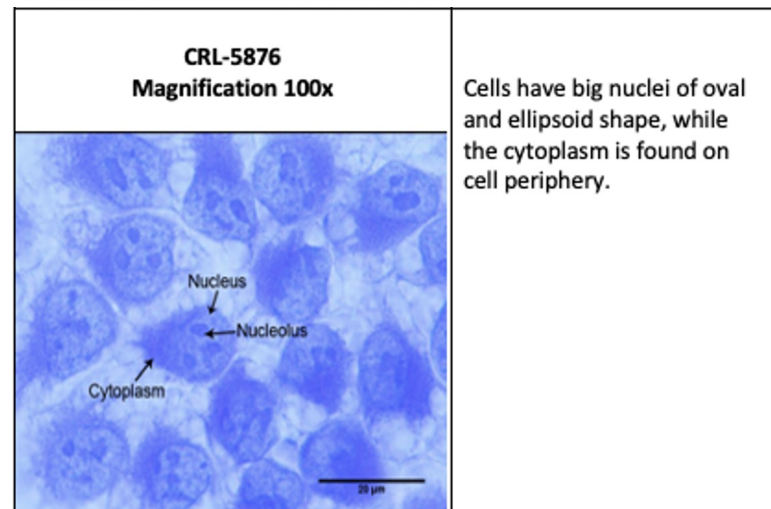


- Руководилац истраживачких група у CERN-у: 2021 – данас: STEAM (L2), 100+ чланова, 2016 – 2018 и 2018 – 2020: JetMET Trigger (L3), 20+ чланова, 2015 - 2018, PF Trigger (L3)



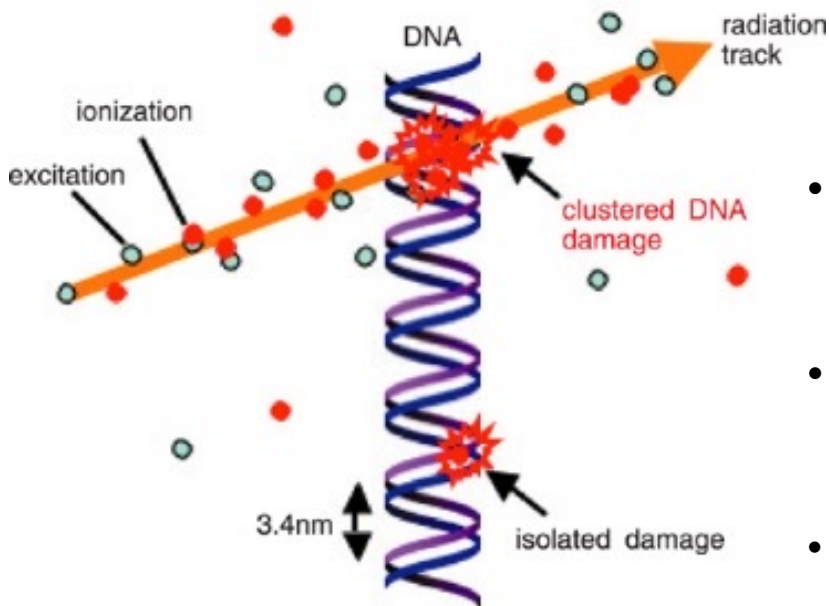
Утицај зрачења на ћелије и ДНК ланце

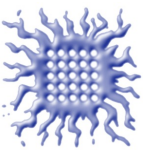
- Monte Carlo симулације утицаја зрачења на ћелије применом софтверског алата **Geant4**
- Ужа сарадња са Лабораторијом за молекуларну биологију и ендокринологију у Институту Винча; мерења ћелијског одговора на дати тип зрачења
- 2020–данас: члан радиобиолошке групе у ИННВ



- Члан колаборација **Geant4** и **Geant4-DNA**

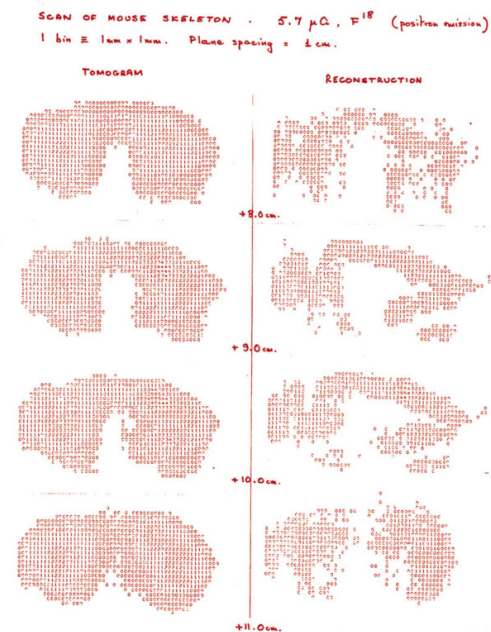
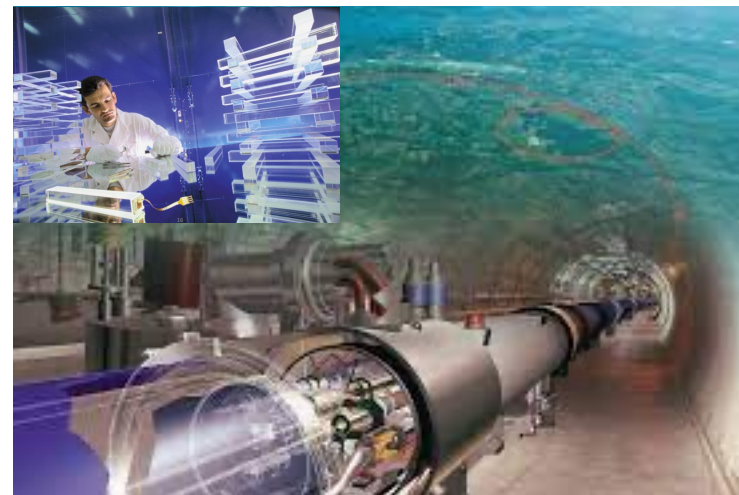
- Monte Carlo симулације интеракција зрачења са ДНК ланцима пакетом “molecularDNA” у **Geant4**
- Рачунарски захтевне симулације, извршавају се на **FERMI** кластеру у ИННВ (11+12 nodes/250+ CPU)
- Дугогодишња сарадња са LP2i, Бордо, Француска



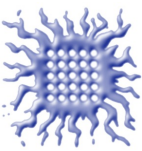


Од физике честица до примена у медицини

- CERN (1954 -) је највећа светска лабораторија за физику честица, основана примарно ради истраживања фундаменталних особина материје
- Детектори развијани за потребе експеримената у CERN-у унапредили су медицинску дијагностику
- Акцелераторске технологије за третман канцера
- Алгоритми за реконструкцију, брза електроника

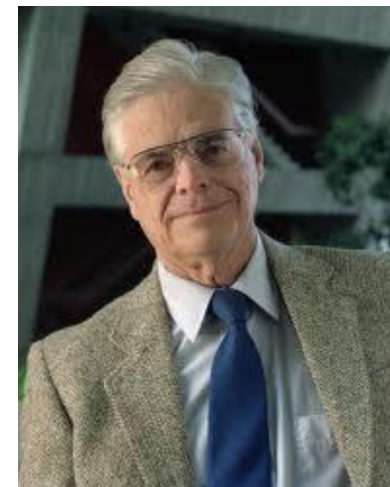


- Georges Charpak (1968) направио је револуцију у физици честица: Multi Wire Proportional Chamber (детекција хиљада честица / сек, лакше праћење трагова честица)
- David Townsend и Alan Jeavons су 70их година у CERN-у направили HIDAC и софтвер за прву PET слику мишева 1977 године у сарадњи са Кантоналном болницом у Женеви

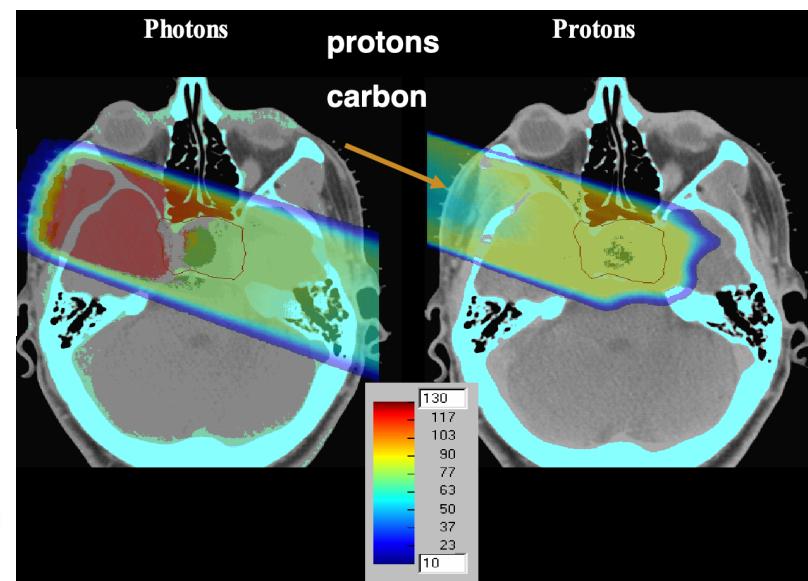
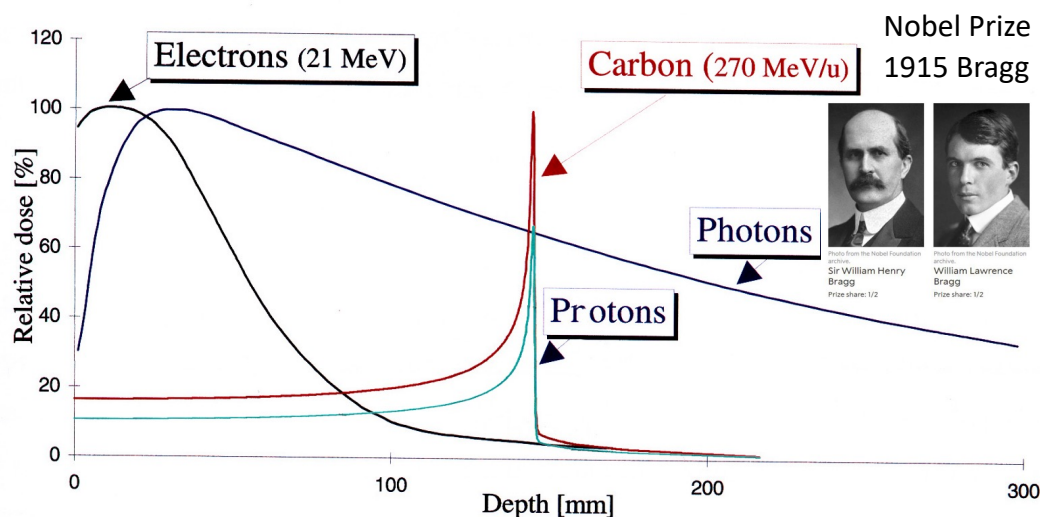


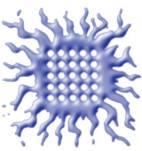
Хадронска терапија: идеја и концепт

- 1946. године Robert Wilson, физичар и оснивач Fermilab, USA први је предложио коришћење високо - енергијских снопова наелектрисаних честица за третман канцера
- John и Ernest Lawrence (Nobel prize 1939): Lawrence Livermore National Laboratory и Lawrence Berkeley National Laboratory
- Први пацијенти третирани протонима: Berkeley 1954. године
- 1990. први третман протонима у болници (Loma Linda, US)
- 1994. постројење за третман јонима угљеника (HIMAC, Japan)



Robert Wilson





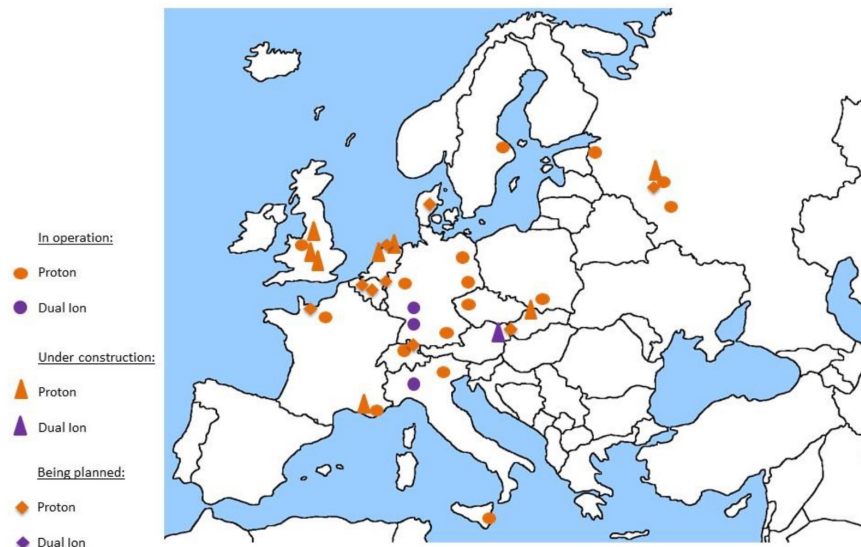
Европски центри за терапију зрачењем

Particle therapy centres in Europe - 2002

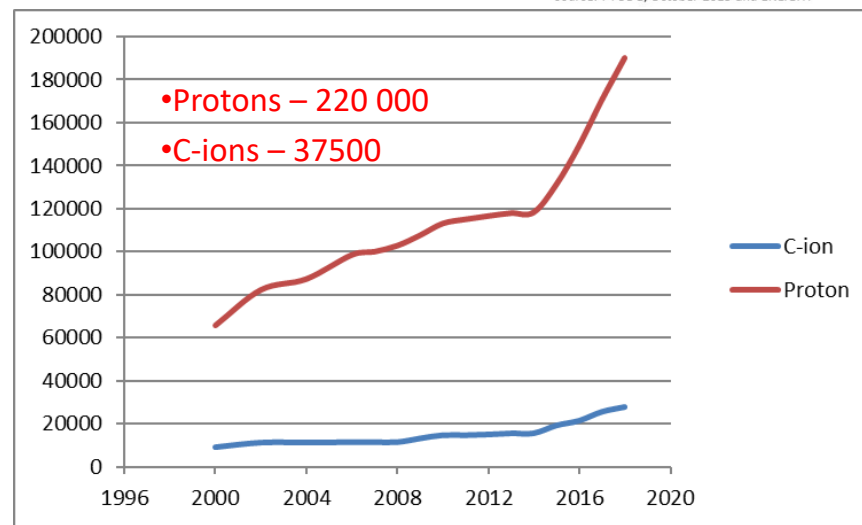
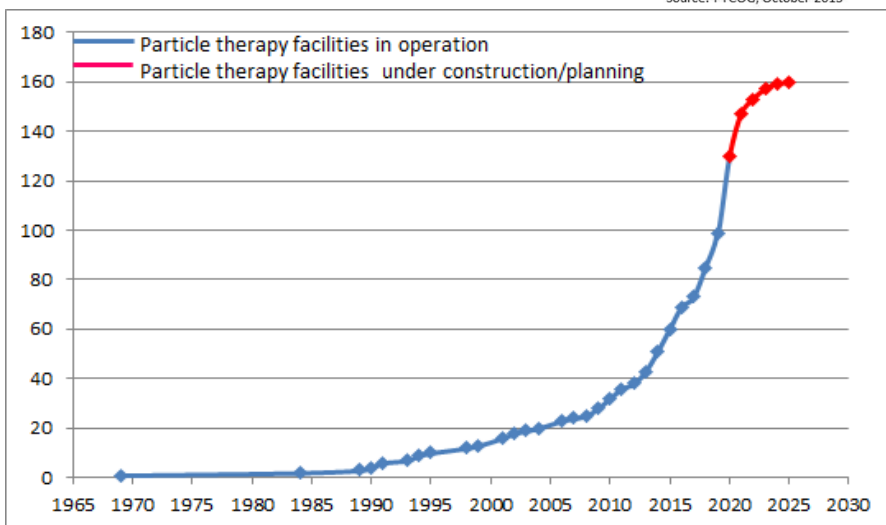


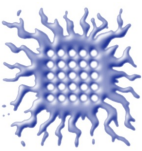
Source: PTCOG, October 2015

Particle therapy centres in Europe - 2015



Source: PTCOG, October 2015 and ENLIGHT





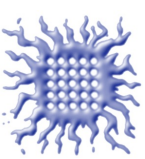
Светски центри за терапију зрачењем

- 2017: 60 Proton Centres, 10 Carbon Ion Centres worldwide [Frederick Bordry \(2020\)](#)



Durante M, Orecchia R, Loeffler JS, 2017

Nature Reviews | Clinical Oncology

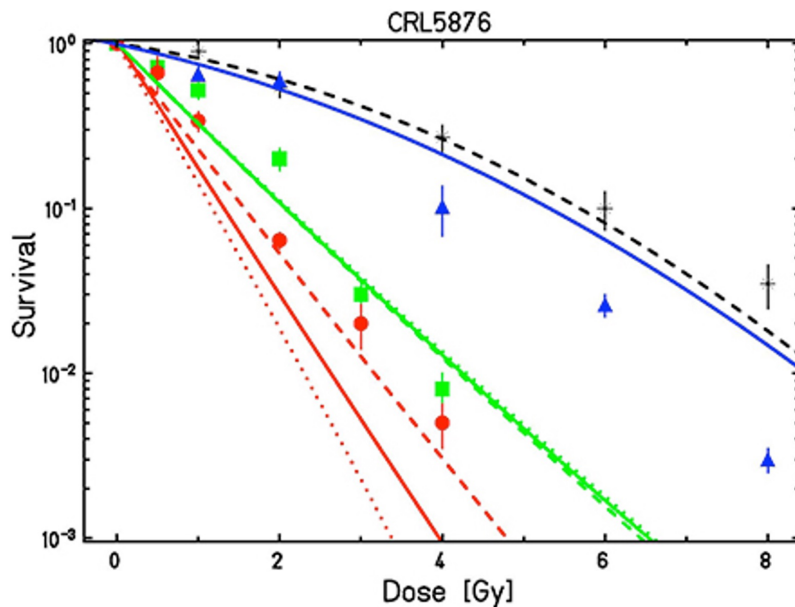
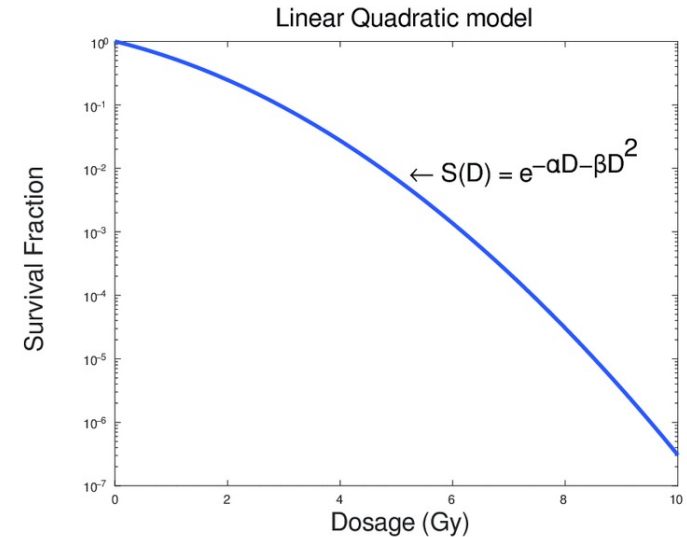


Линеарно-квадратни модел

- Један од кључних модела у биологији ћелија и физици, даје везу преживљавања ћелија и дозе

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$$

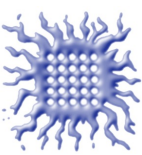
- Интензивно коришћен за анализу и предикције одговора ћелија на зрачење “in vivo” и “in vitro”



Cell type	α (Gy ⁻¹)	β (Gy ⁻²)	α/β (Gy)	D_t (Gy)
CRL5876	0.166 ± 0.059	0.042 ± 0.019	3.95	8.34
HTB140a [47]	0.036 ± 0.009	0.000 ± 0.000	inf	190
HTB140b [53]	0.0171 ± 0.0084	0.001 ± 0.0005	17.1	22.81
HTB177	0.120 ± 0.048	0.050 ± 0.016	2.4	6.64
MCF7	0.064 ± 0.176	0.057 ± 0.081	1.12	5.23

— C, Mono — C, 2mm SOBP - - - Photons
 - - - C, Mono, -0.1 mm - - - C, 2mm SOBP, -0.15 mm — p, mid SOBP
 C, Mono, +0.1 mm C, 2mm SOBP, +0.15 mm

[M. Scholz, ... , A.Ristic-Fira, I. Petrovic \(2020\)](#)



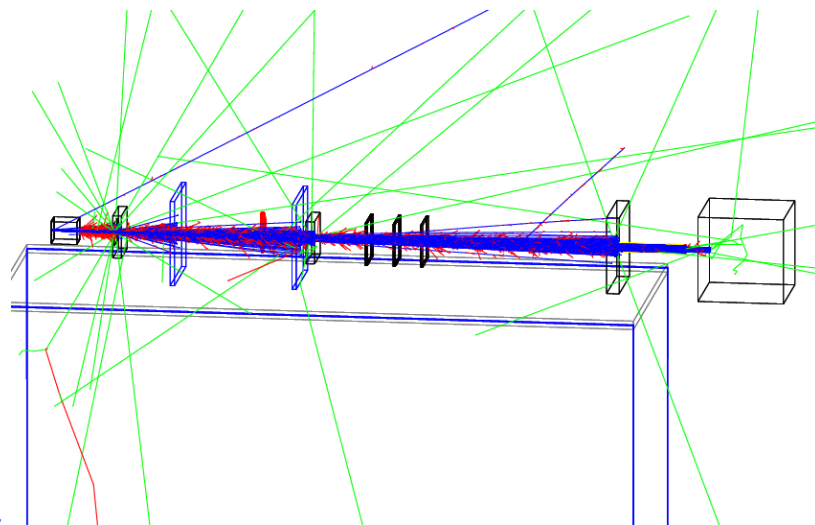
Апликација Hadrontherapy (Geant4)

- MC симулација линије снопа у Laboratori Nazionali del Sud (INFN), Катанија, Италија
- Могућности за рачунање дозе, LET, као и RBE
- Кључна варијабла: **Relative Biological Effectiveness**

$$RBE = \frac{D_{Photon}}{D_{Ion}} \Big|_{Isoeffect}$$

- RBE зависи од већег броја параметара, нпр. типа честица, енергије (тј. LET), дозе, као и типа ћелија

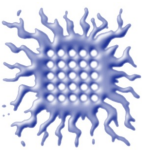
<https://gitlab.cern.ch/geant4/geant4/-/tree/master/examples/advanced/hadrontherapy>



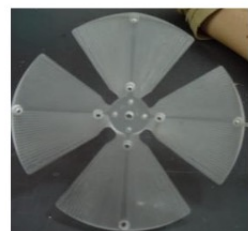
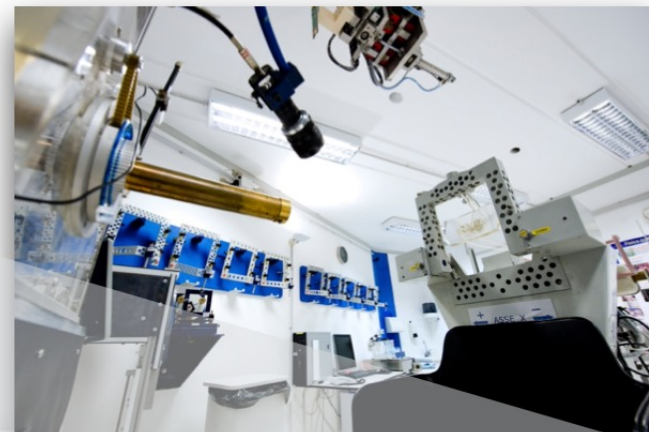
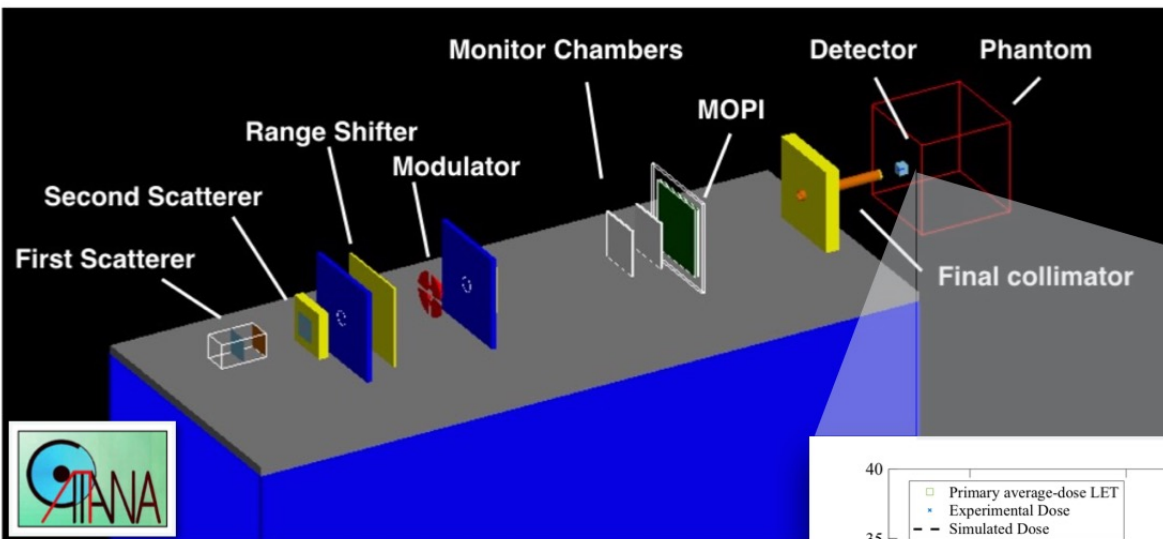
	alpha_x	beta_x	r_nucleus	D_t	specific_energy	let	alpha	beta	cell	particle	RBE_alpha
1	0.11	0.06	6.5	8	172.698	0.5	0.127549	0.0588984	U87	H	1.15953636363636
2	0.11	0.06	6.5	8	143.534	0.567824	0.138268	0.0582273	U87	H	1.25698181818182
3	0.11	0.06	6.5	8	119.965	0.644847	0.149487	0.0575248	U87	H	1.35897272727273
4	0.11	0.06	6.5	8	100.952	0.732319	0.161175	0.0567928	U87	H	1.46522727272727
5	0.11	0.06	6.5	8	85.4798	0.831656	0.173273	0.0560348	U87	H	1.57520909090909
6	0.11	0.06	6.5	8	72.4215	0.944468	0.18615	0.0552277	U87	H	1.69227272727273
7	0.11	0.06	6.5	8	61.3953	1.07258	0.19987	0.0543674	U87	H	1.817
8	0.11	0.06	6.5	8	52.3329	1.21808	0.21415	0.0534717	U87	H	1.94681818181818
9	0.11	0.06	6.5	8	44.5844	1.3833	0.229405	0.0525143	U87	H	2.0855
10	0.11	0.06	6.5	8	38.033	1.57095	0.245631	0.0514955	U87	H	2.23300909090909
11	0.11	0.06	6.5	8	32.4783	1.78404	0.262885	0.0504115	U87	H	2.38986363636364
12	0.11	0.06	6.5	8	27.7871	2.02604	0.281233	0.049258	U87	H	2.55666363636364
13	0.11	0.06	6.5	8	23.8148	2.30087	0.300765	0.0480292	U87	H	2.73422727272727

- Рачунање параметара линеарно квадратног модела (α, β) помоћу look-up таблица добијених као излаз програма Survival који има имплементиране LEM моделе (I, II и III) као и MKM модел и RR/RS

$$\bar{\alpha} = \frac{\sum_i \alpha_{D,i} D_i}{\sum_i D_i} \quad \bar{\beta} = \left(\frac{\sum_i \sqrt{\beta_{D,i}} D_i}{\sum_i D_i} \right)^2$$



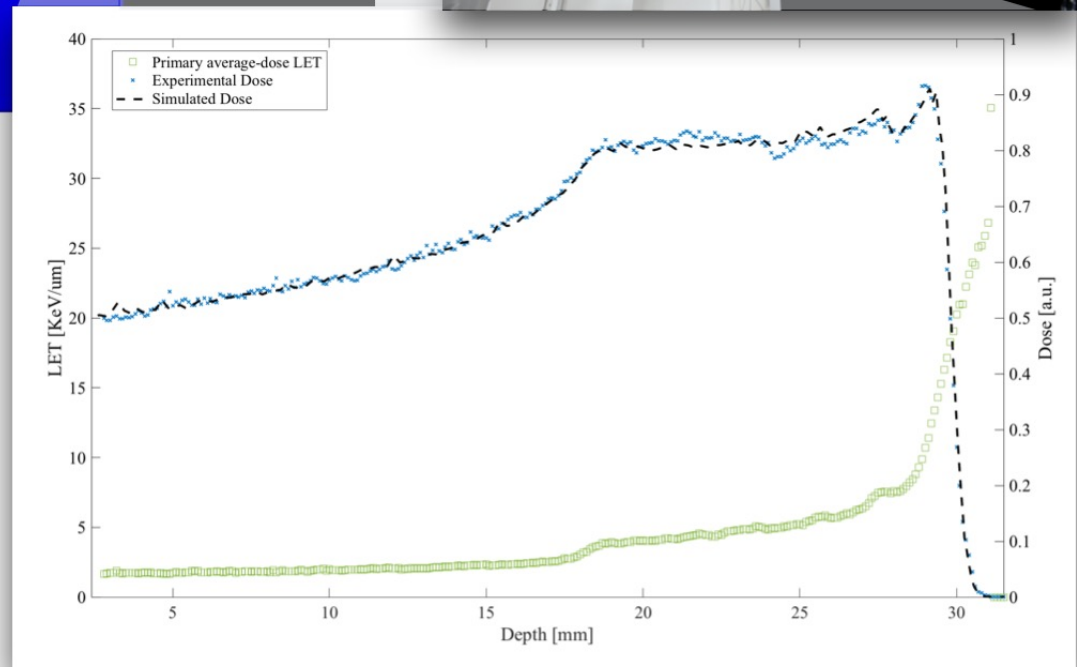
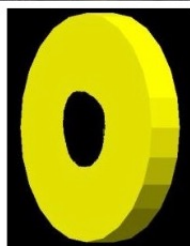
Hadrontherapy: линија снопа протона



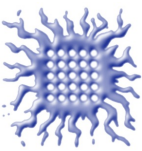
Modulation



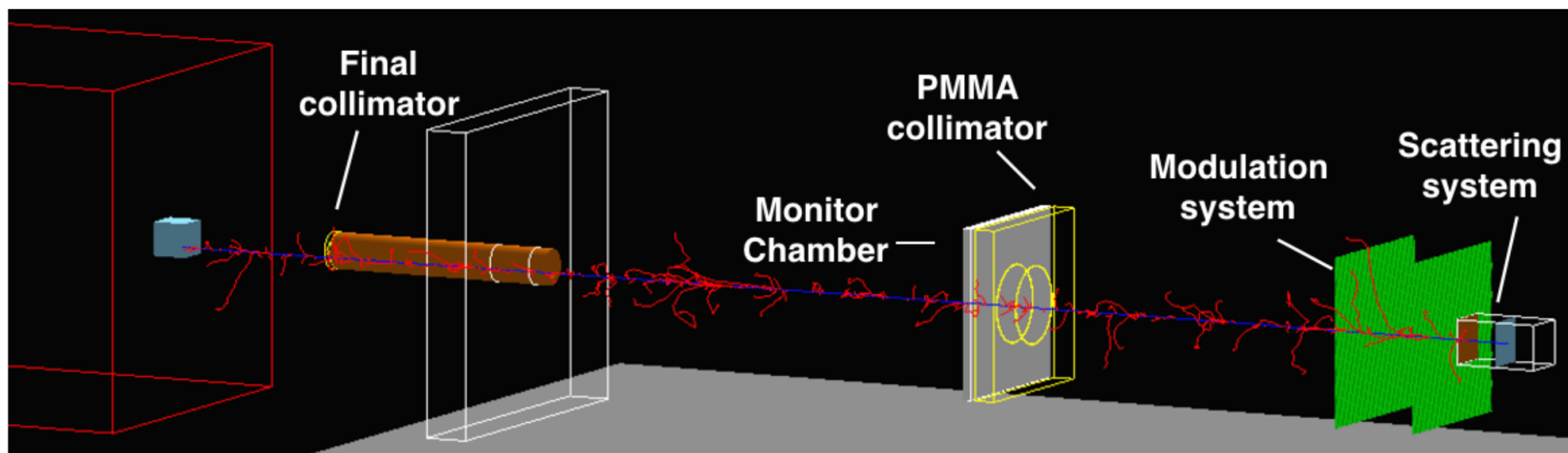
Collimation



[G. Petringa, P. Cirrone, L. Pandola \(2018\)](#)



Hadrontherapy: линија снопа угљеника



Zero Degree Beamline
of LNS-INFN for
radiobiological experiments
with ions beams



New implemented Elements

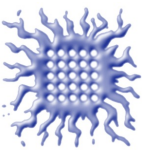
Modulation system:

- **Ripple Filters (I2C)**
- **Ridge Filter (I6O and 4He)**

Scattering system:

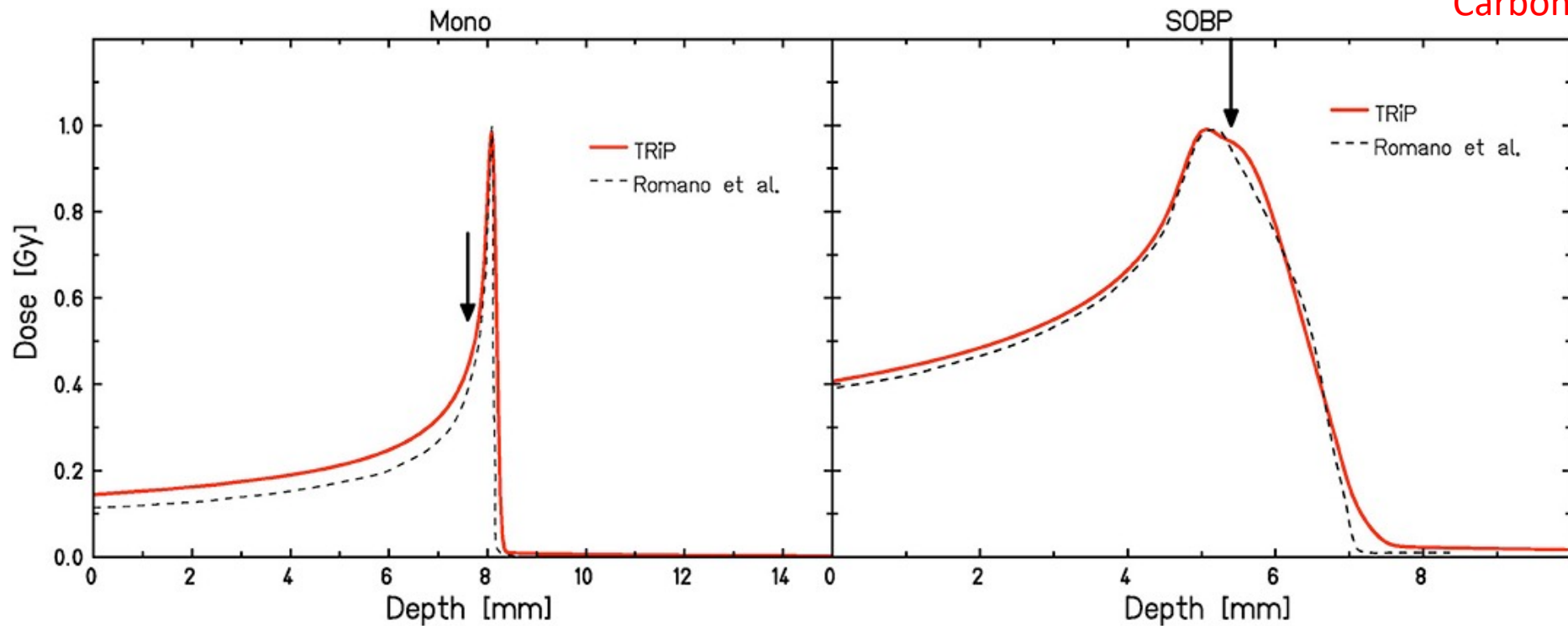
Double foil with a central stopper

[G. Petringa, P. Cirrone, L. Pandola \(2018\)](#)

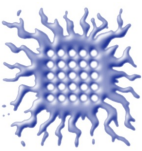


Моноенергетски и SOBP

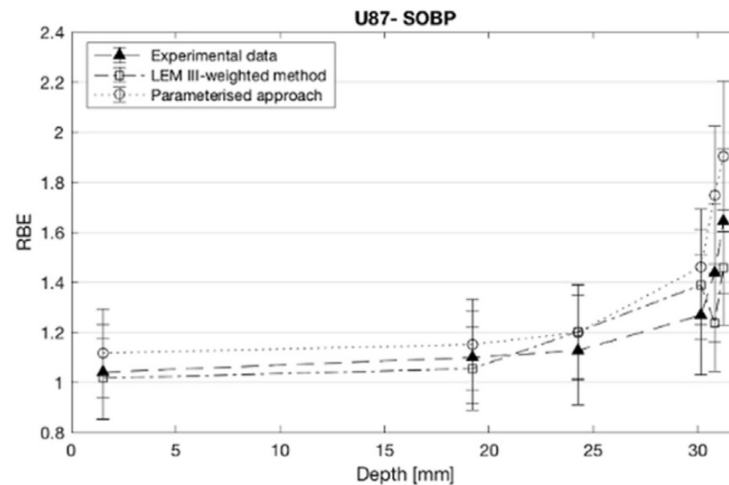
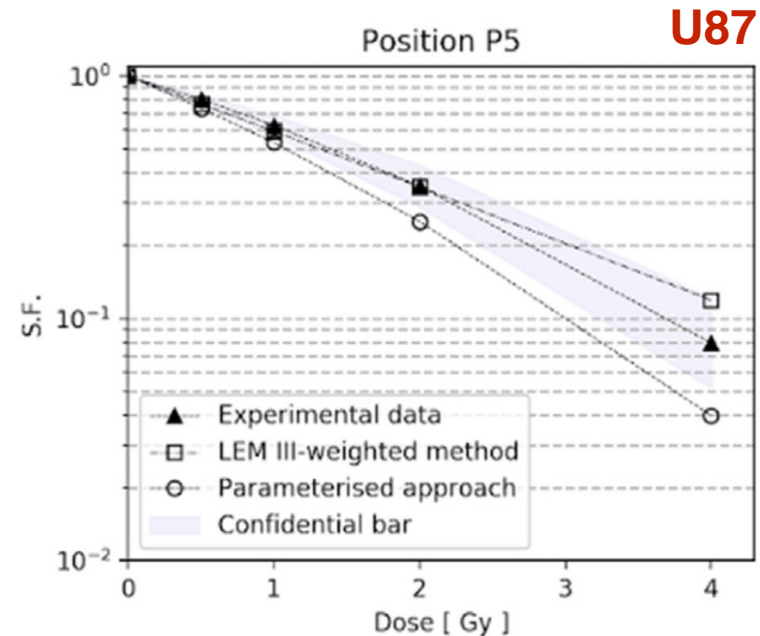
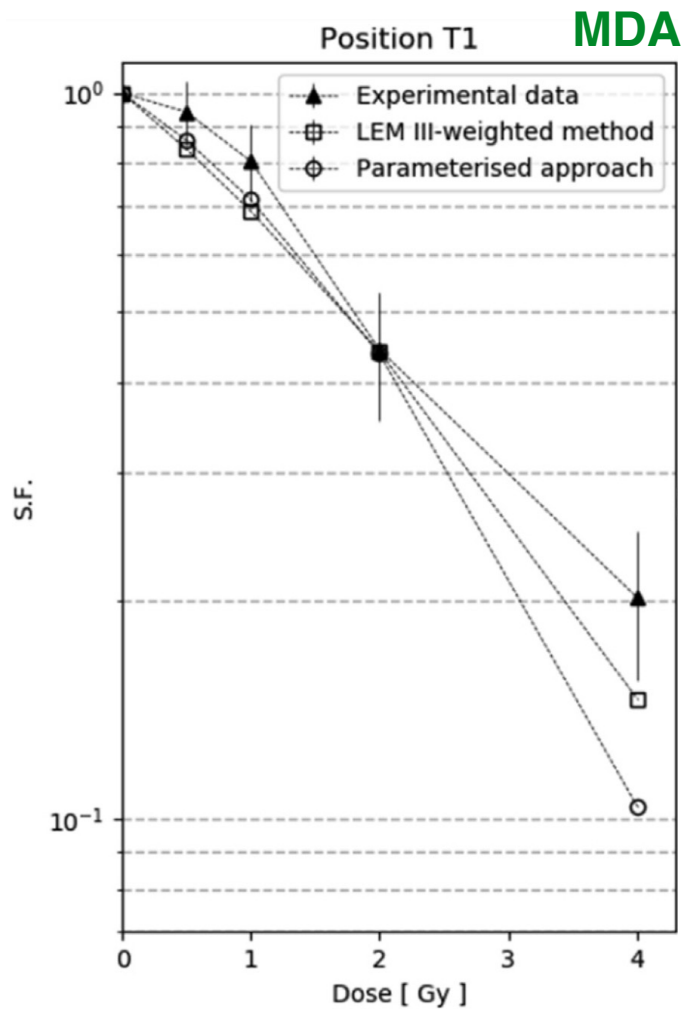
Carbon



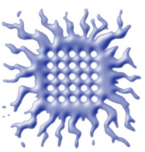
Front. Phys., 14 August 2020 | <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00272>



Hadrontherapy: избрани резултати

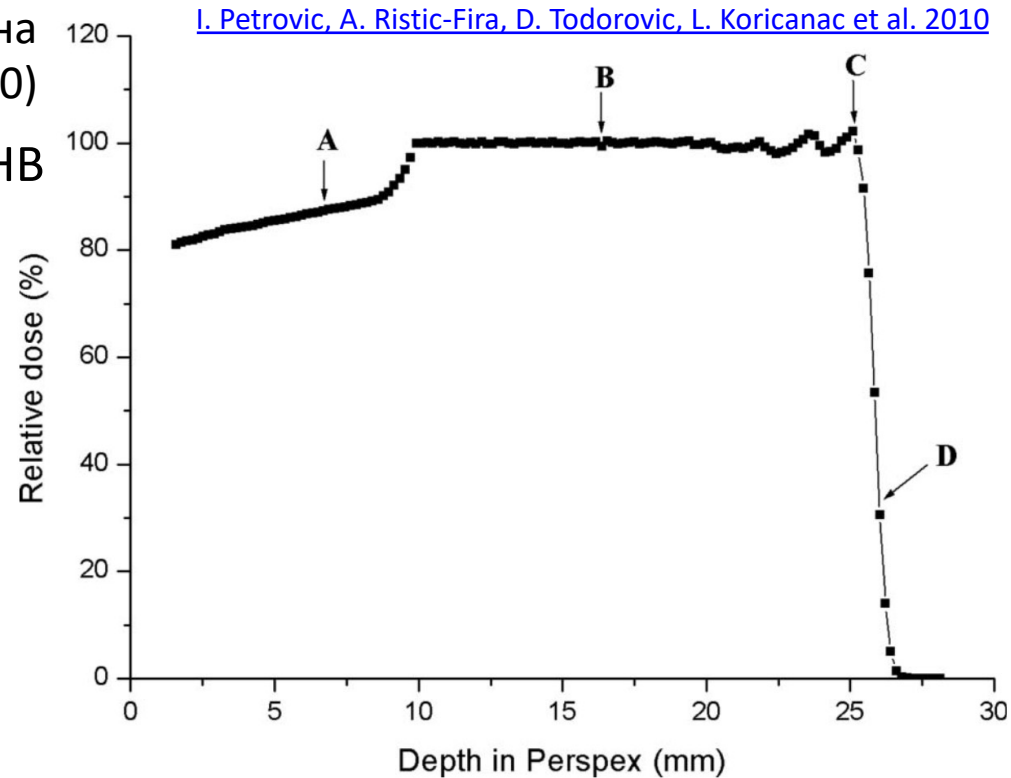
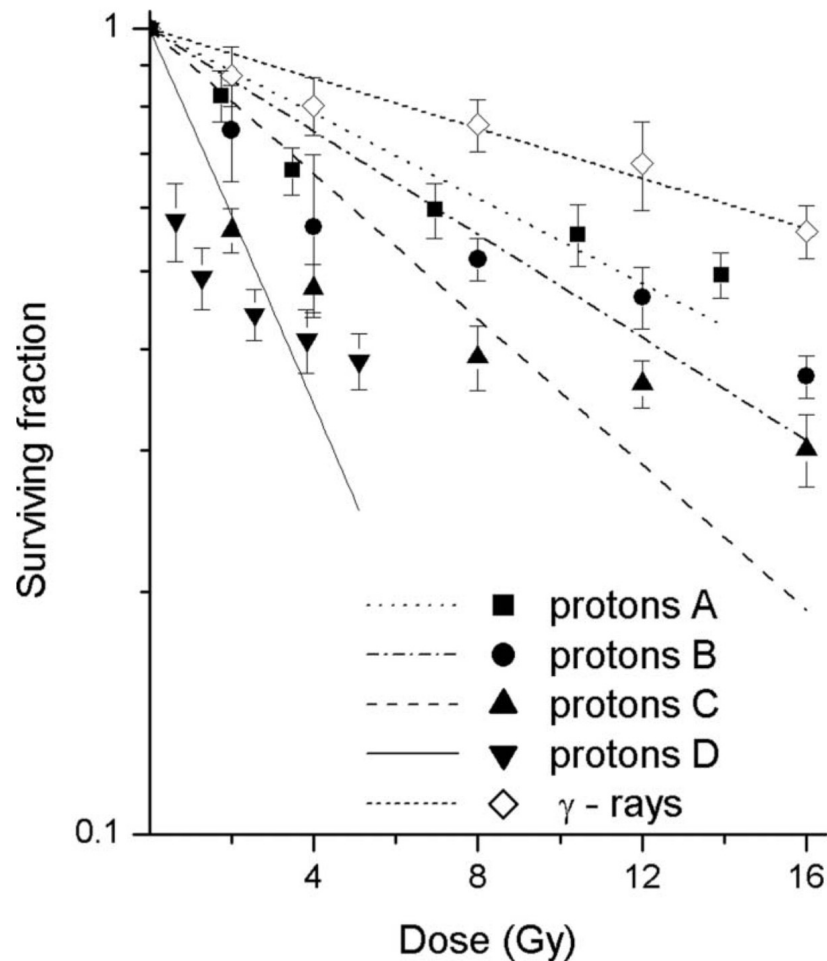


[G. Petringa et al 2019](#)

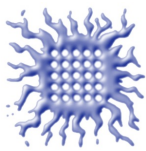


Радиобиолошка мерења – протони

- Испитивање утицаја снопова протона на радио резистентне ћелије рака (НТВ140)
- Зрачење у INFN-LNS, анализа у ИННВ

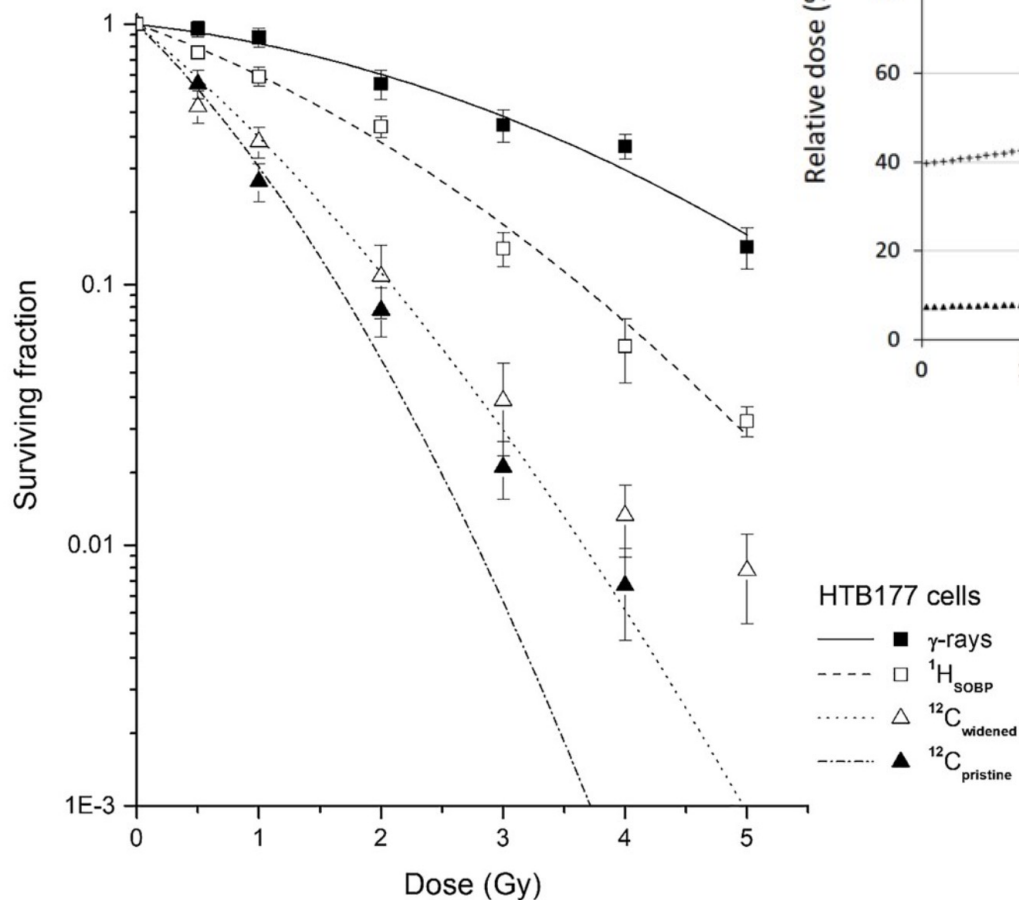


Irradiation position	Depth in Perspex (mm)	Relative dose (%)	LET	
			$\bar{E}$ (MeV)	(KeV/ μ m)
A	6.6	87.2 ± 2.6	50.9 ± 4.3	2.6 ± 0.1
B	16.3	100.0 ± 1.6	34.9 ± 2.2	4.7 ± 0.2
C	25.0	102.2 ± 3.4	11.7 ± 1.2	10.1 ± 0.4
D	26.0	32.1 ± 4.3	6.0 ± 1.4	18.8 ± 1.2

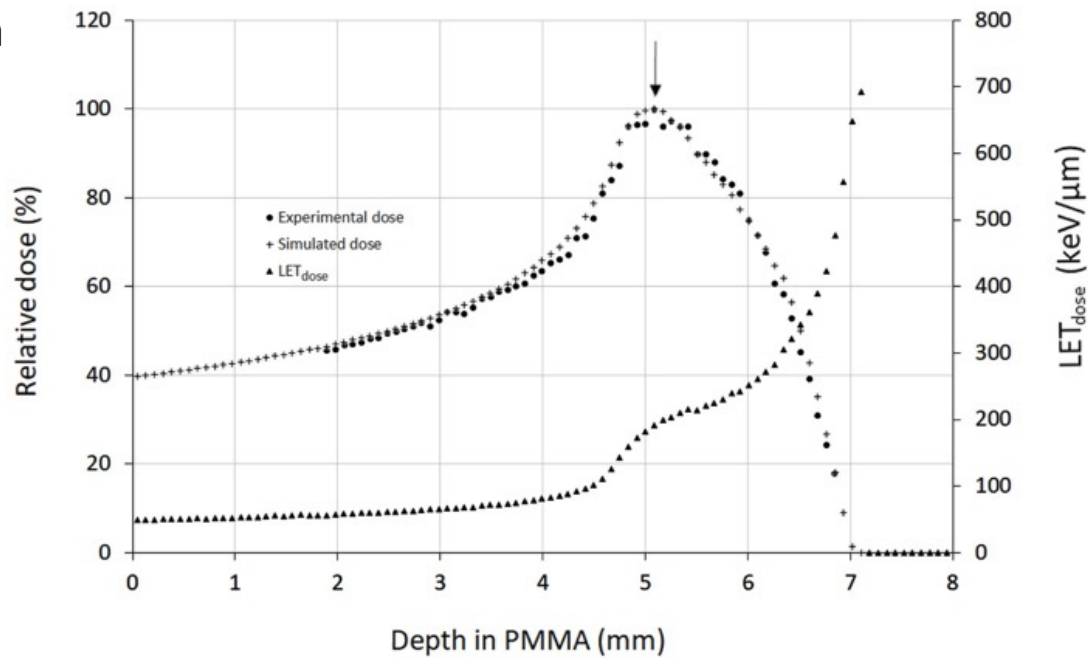


Радиобиолошка мерења – јони угљеника

- Испитивање утицаја јона угљеника на четири ћелијске линије канцера
- Озрачивање у INFN-LNS Катанија
- Анализа урађена у ИНН Винча**

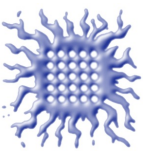


[I. Petrovic, A. Ristic-Fira, O. Keta, V. Petkovic et al. 2020](#)

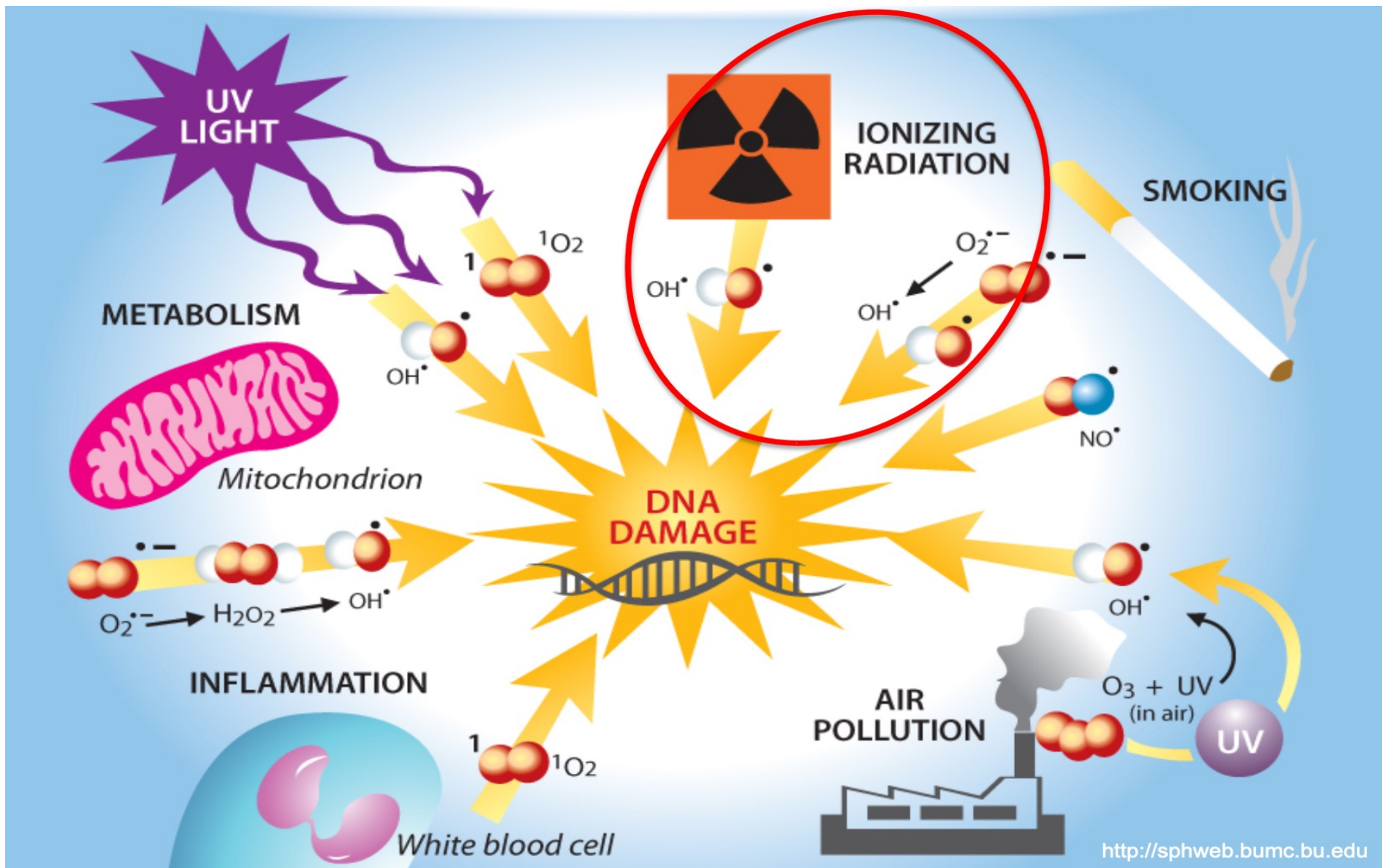


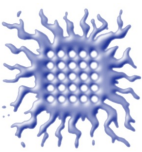
- Поређење кривих преживљавања за ћелијску линију озрачену фотонима, протонима (SOBP) и јонима угљеника моноенергетским као и SOBP снопом

mid SOBP ^1H (LET = 4.7 keV/mm)
widened ^{12}C (LET = 208 keV/mm)
pristine ^{12}C (LET = 197 keV/mm)



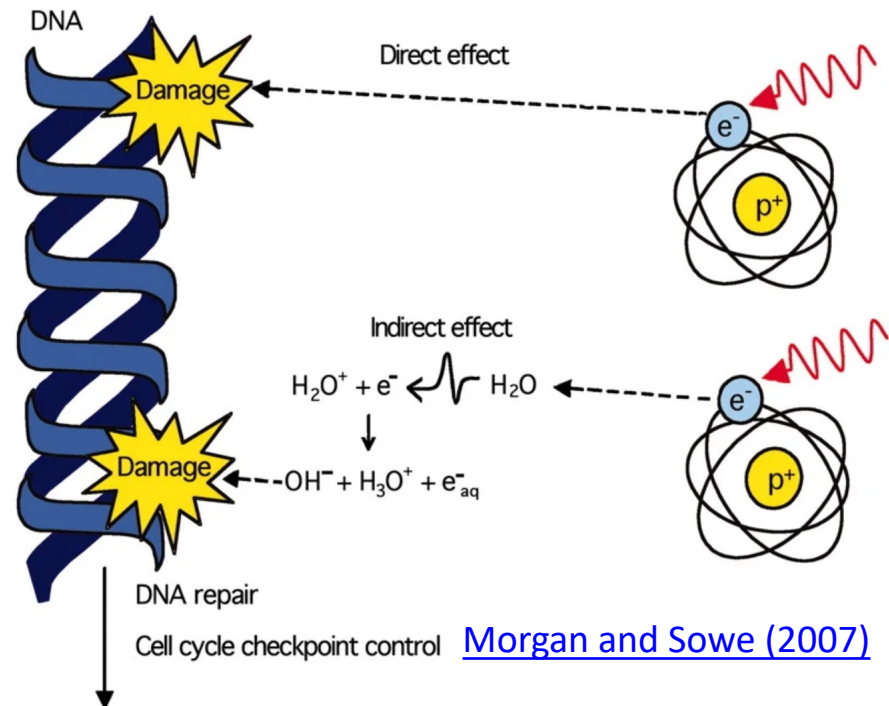
Фактори који утичу на оштећење ДНК





Утицај зрачења на ДНК ланце

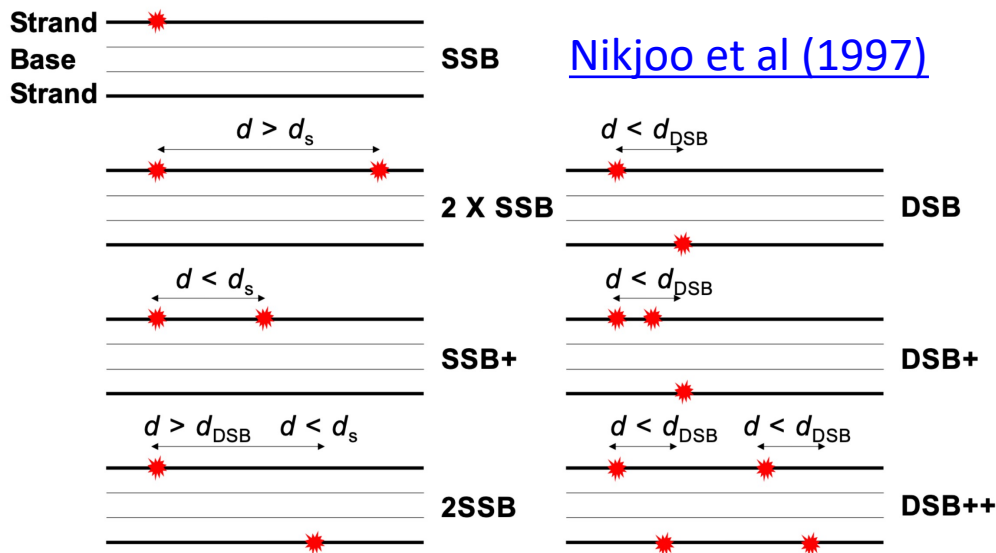
- Јонизујуће зрачење изазива директне (физичке) или индиректне (тј. хемијске, радиолизом воде) прекиде ДНК ланца
- Прекиди могу бити једноструки, Single Strand Break (SSB) као и двоструки (DSB)



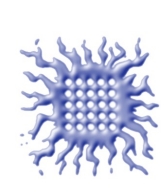
[Morgan and Sowe \(2007\)](#)

- ~ 55000 SSB / 1 ћелија / 1 дан, тј. 1 SSB на $\sim 10^5$ bp (6.4 Gbp укупно)
[Tice and Setlow \(1985\)](#)

- **10 – 50 DSB / 1 ћелија / 1 дан**
[Vilenchik and Knudson, 2003](#)
[Mehta and Haber, 2014](#)

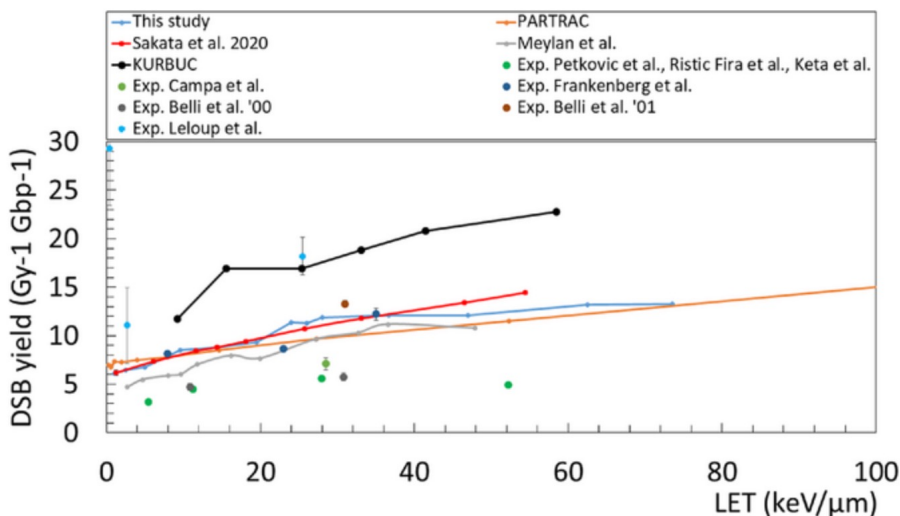


[Nikjoo et al \(1997\)](#)

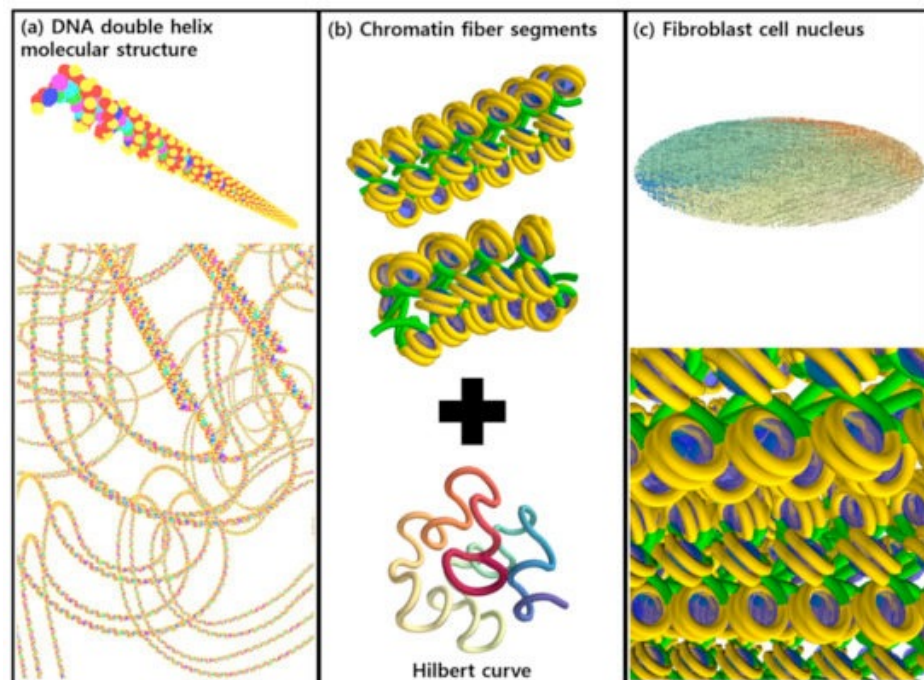


Апликација molecularDNA (Geant4)

- Јавно доступна од децембра 2022. године <https://github.com/Geant4/geant4/tree/master/examples/extended/medical/dna/moleculardna>
- Геометрије ДНК направљене од фрактала
- ДНК ланац смештен у елипсоидну ћелију
- Разматрање различитих ћелија канцера
- Симулације физичке, физичко-хемијске и хемијске фазе интеракције зрачења са ДНК

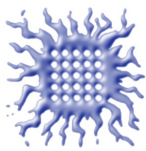


[K. Chatzipapas, H. Tran, M. Dordevic et al \(2022\)](#)



Cancers **2021**, 13(19), 4940; <https://doi.org/10.3390/cancers13194940>

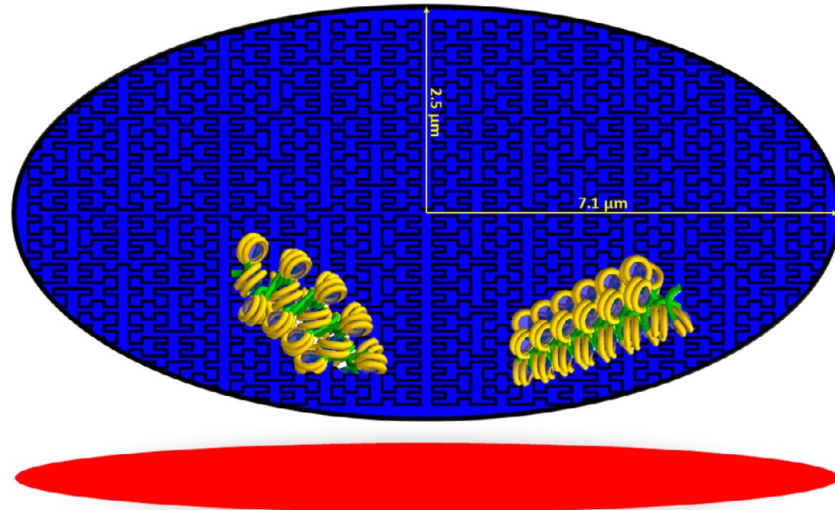
- Предикције броја једноструких и двоструких прекида ДНК ланаца
- Модели репарације ДНК ланаца
- Добро слагање са експериментима



Precision Radiation Oncology (2023)

Konstantinos P. Chatzipapas, Ngoc Hoang Tran, **Milos Dordevic**, Sara Zivkovic, Sara Zein, Wook Geun Shin, Dousatsu Sakata, Nathanael Lampe, Jeremy M.C. Brown, Aleksandra Ristic-Fira, Ivan Petrovic, Ioanna Kyriakou, Dimitris Emfietzoglou, Susanna Guatelli, Sébastien Incerti, ***Simulation of DNA damage using Geant4-DNA: an overview of the "molecularDNA" example application***, Precision Radiation Oncology, February 2023, <https://doi.org/10.1002/pro6.1186>

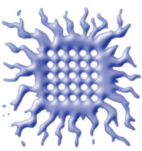
- Фрактална геометрија хуманих ћелија
- Физичке и хемијске фазе дејства зрачења
- Број прекида ДНК ланаца (број SSB и DSB)
- Расподела фрагмената ДНК по дужини
- Симулација поправки ДНК, S vs D криве



	KURBUC	PARTRAC	Geant4-DNA_2020/this study	Cylinders
R_{dir} (Å)	1.7–3.25	2VDWR	3.5	7
E_{min}^{break} (eV)	17.5	5	5	17.5
E_{max}^{break} (eV)	17.5	37.5	37.5	17.5
p_{OH}^{break}	0.13	0.7	0.405	1
T_{chem} (ns)	1	10	5	1–1000
d_{kill}^{chem} (nm)	4	12.5	9	0–9

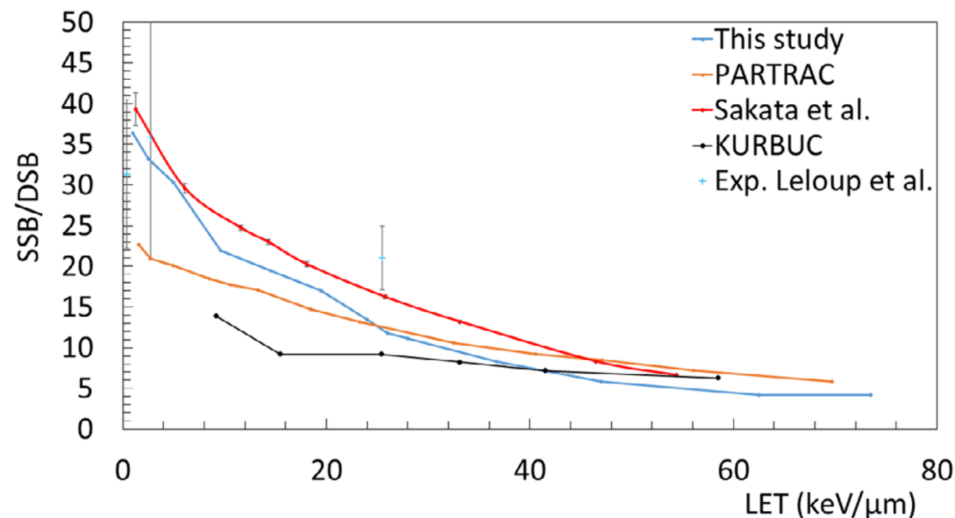
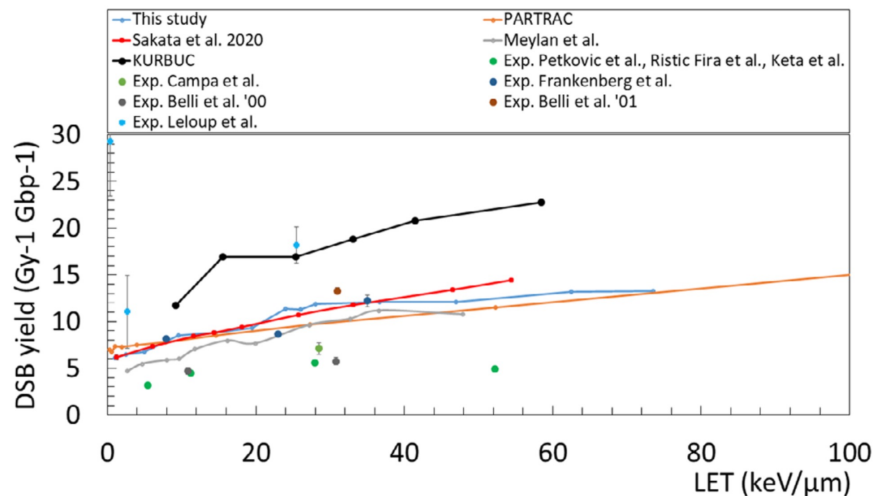
VDWR, van der Waals radius.

Параметри који
су коришћени за
МС симулације у
овој публикацији

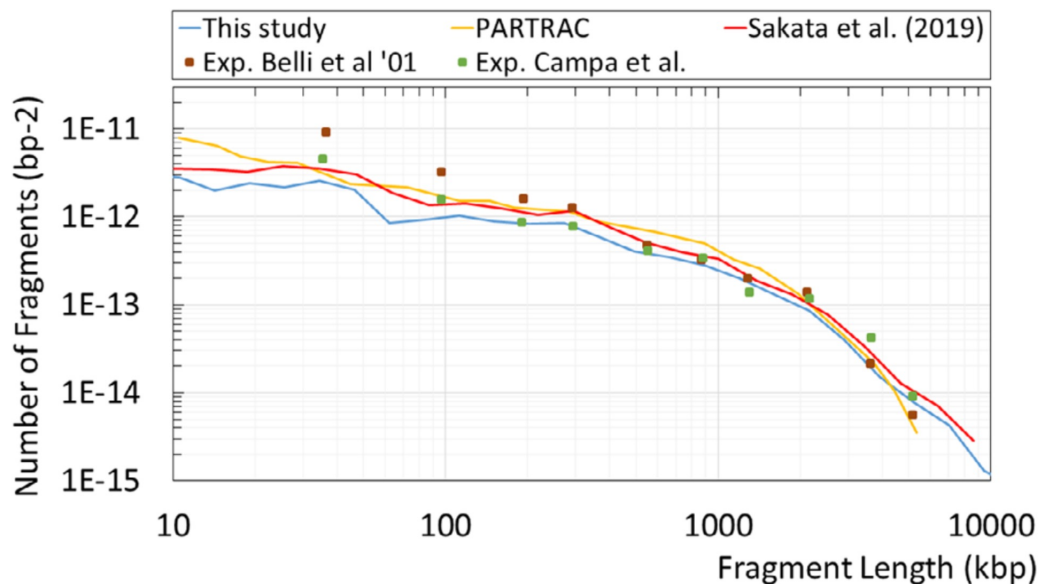


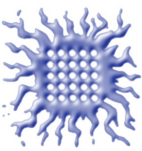
SSB, DSB и број фрагмената по дужини

[K. Chatzipapas, H. Tran, M. Dordevic et al \(2022\)](#)



- Резултати # SSB и DSB конзистентни са претходним симулацијама и експ.
- Додатна симулација протона енергије 1 MeV и акумулиране дозе од 100 Gy
- Расподела фрагмената (делова) ДНК
- Добро слагање са другим МС и експ.

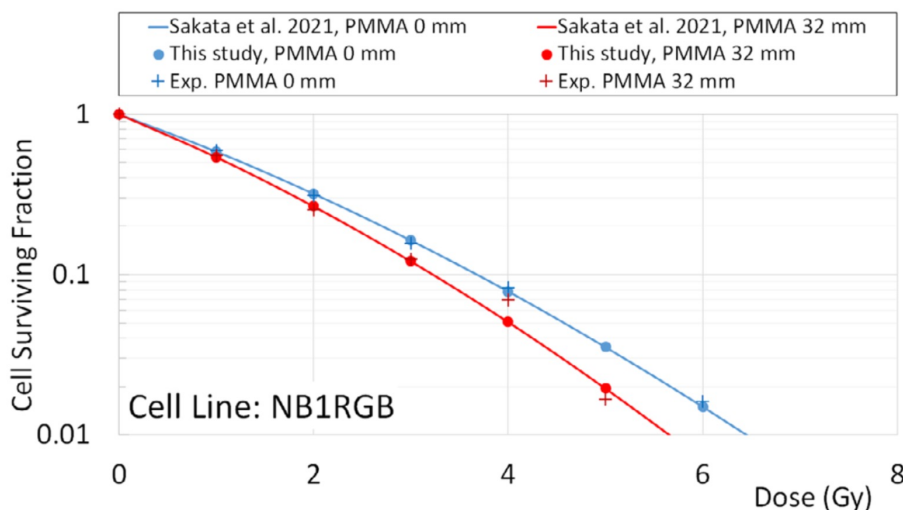




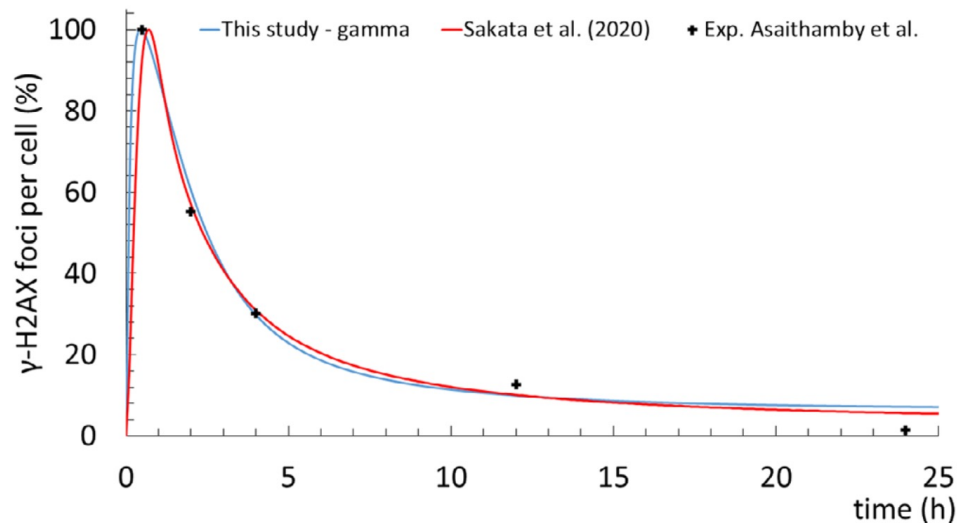
Репарација ДНК, крива преживљавања

- Расподела броја фокуса γ -H2AX у зависности од времена репарације
- Моделовано диференцијалним једначинама ([Belov et al 2015](#))
- Ћелијска линија HSF42 (ћелије фибробласта коже) зрачене са ^{137}Cs , апсорбованом дозом 1 Gy

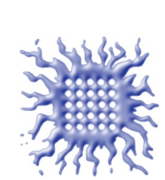
[K. Chatzipapas, H. Tran, M. Dordevic et al \(2022\)](#)



[K. Chatzipapas, H. Tran, M. Dordevic et al \(2022\)](#)

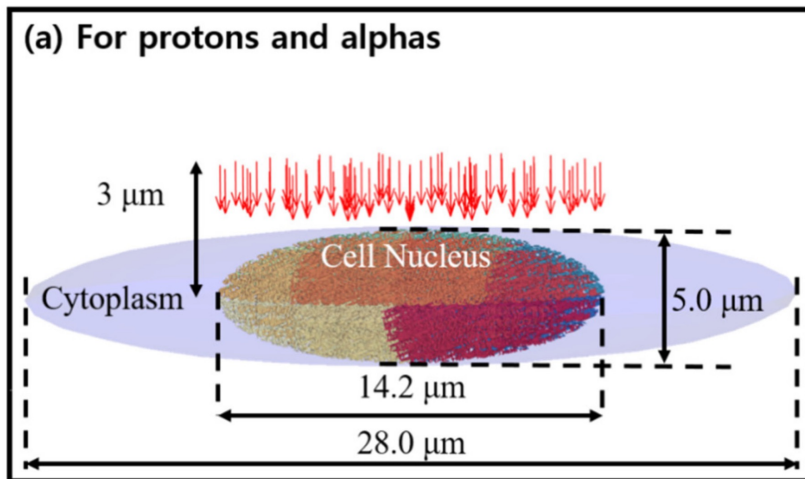
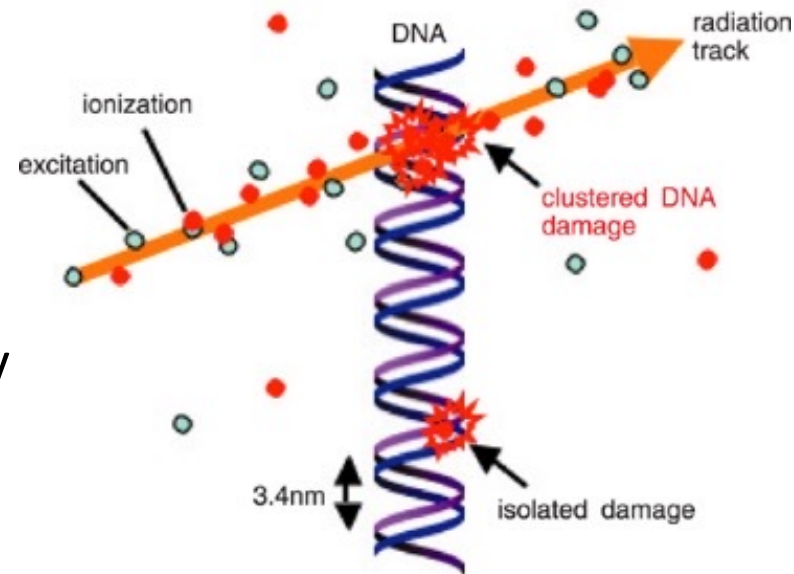


- Ћелијска линија NB1RGB (No. RCB0222)
- Озрачивање протонима енергије 70 KeV
- Two-Lesion Kinetics модел примењен ([RD Stewart 2001](#))

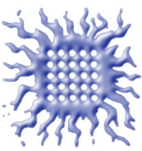


Утицај јона хелијума (^4He) на ћелије рака

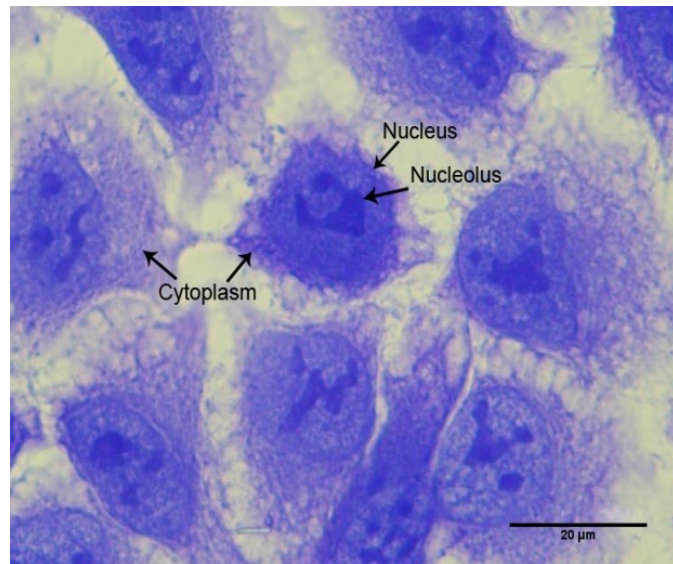
- Терапија канцера применом снопа јона хелијума ^4He може да буде алтернатива терапији протонима и јонима угљеника
- Апликација molecularDNA за симулацију оштећења ДНК изазваног зрачењем, од децембра 2022 јавно доступна (Geant4)



- Геометрије људских ћелија симулиране у оквиру апликације molecularDNA, где је ДНК ланац конструисан од фрактала
- Геометрије ћелија рака HTB177 и MCF7
- Зрачење ћелија снопом хелијума (^4He)



Димензије ћелија НТВ177 и МСF7

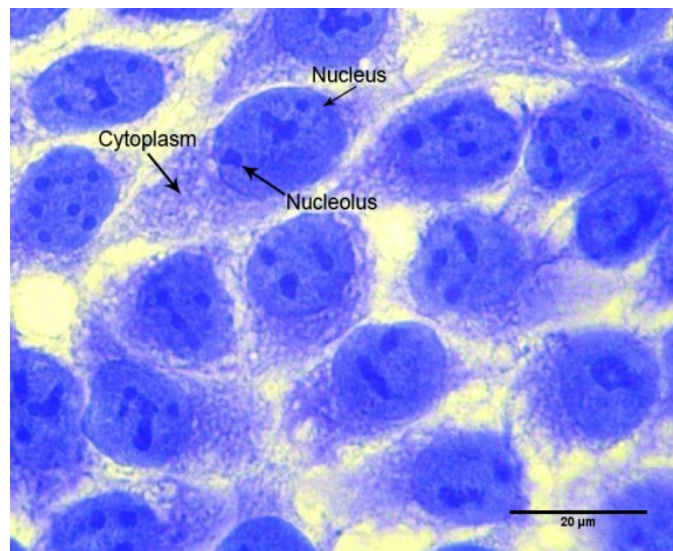
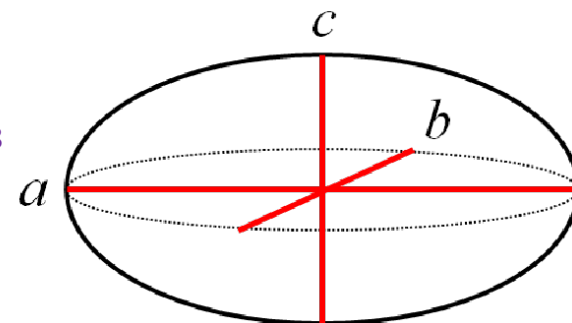


канцер плућа

- **НТВ177:** велике, неправилног облика, елипсоидно језгро
- Модел елипсоида, осе одређене уз помоћ пакета **ImageJ**

$a = 8.550 \mu\text{m}$ $b = 2.500 \mu\text{m}$ $c = 6.425 \mu\text{m}$ (**већа**)

Rasband, W.S., **ImageJ**, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2018

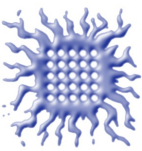


канцер дојке

- **МСF7:** велике, овално језгро, цитоплазма веће запремине
- Модел елипсоида, осе одређене уз помоћ пакета **ImageJ**

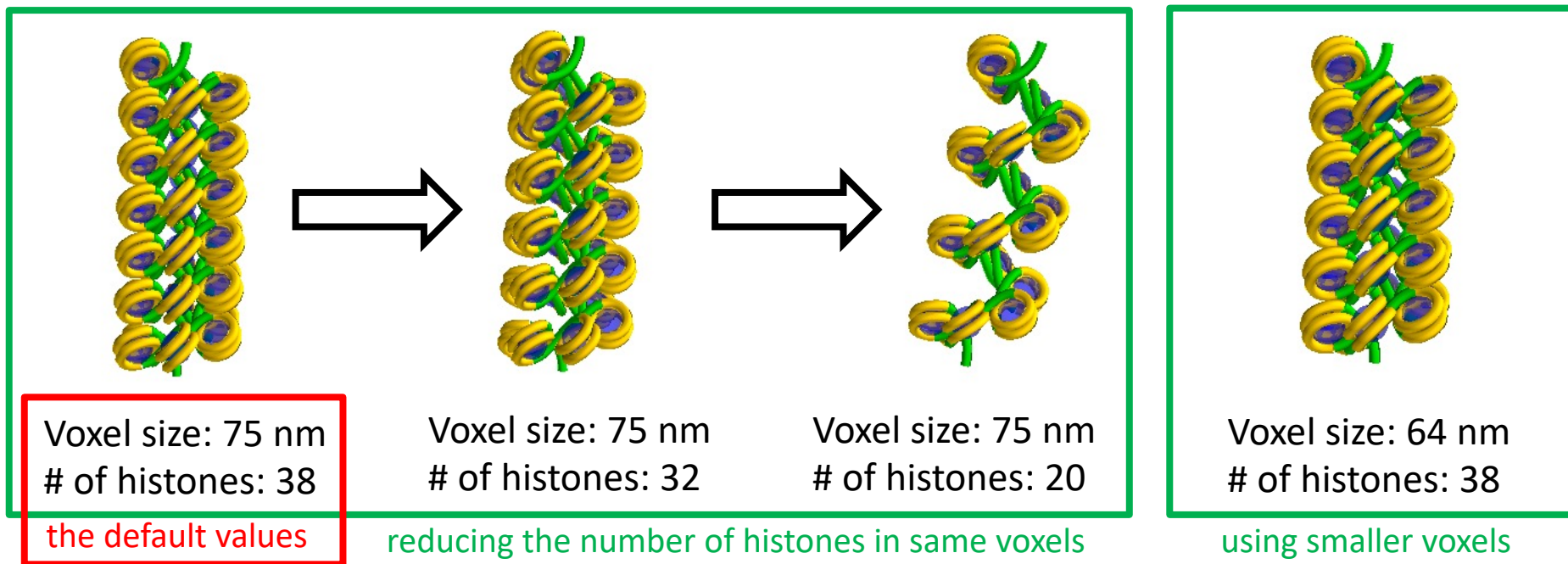
$a = 7.005 \mu\text{m}$ $b = 2.500 \mu\text{m}$ $c = 5.300 \mu\text{m}$ (**мања**)

$a = 7.100 \mu\text{m}$ $b = 2.500 \mu\text{m}$ $c = 7.100 \mu\text{m}$ ("human cell"/
molecular DNA)



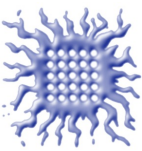
Модификација геометрија ћелија

- Креирање нових геометрија ћелија да би се одржао $N_{bp} \sim 6.4\text{Gbp}$
- Кориговање густине паковања већим вокселима и бројем хистона



HTB177: 77nm (38)

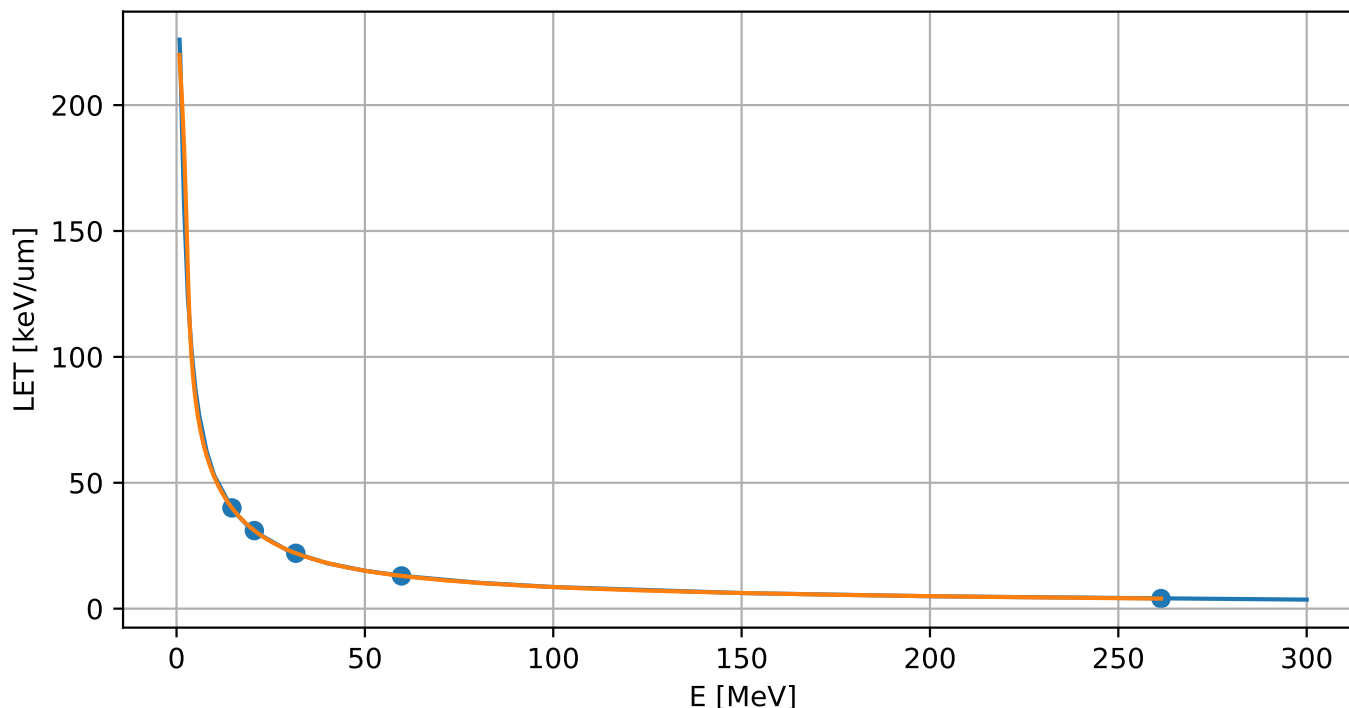
MCF7: 64nm (38)



Вредности LET у односу на енергију снопа

- Измерене вредности LET које одговарају озраченим ћелијама:

LET (experimental): 4.9 ± 0.1 , 10.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.4 , 39.1 ± 1.1 keV/ μ m



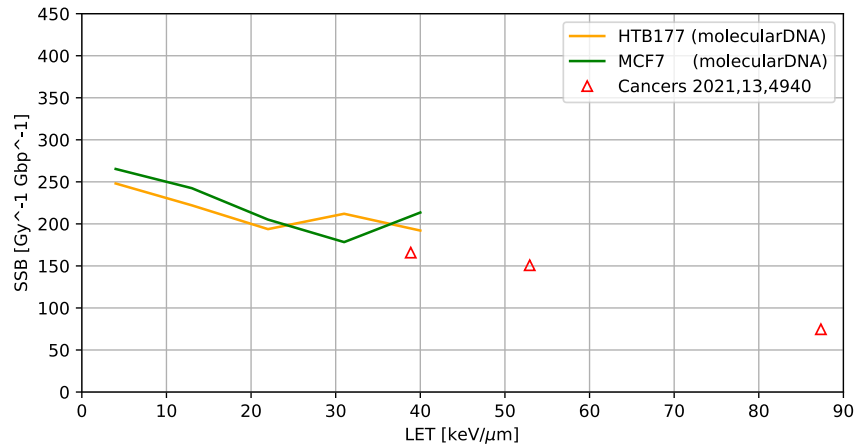
LET to energy
correspondence
from fitting ICRU
Report 90 values

- МС симулације изведене за следеће вредности LET, тј. енергија:

LET: [4, 13, 22, 31, 40 keV/ μ m] $\Leftrightarrow$ [261, 60, 32, 21, 15 MeV] (што одговара измереном опсегу)

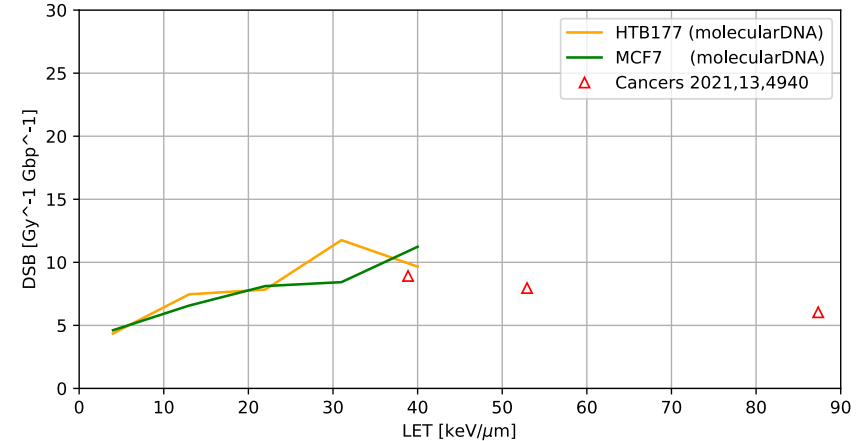
Број прекида ДНК: SSB, DSB и SSB/DSB

SSB

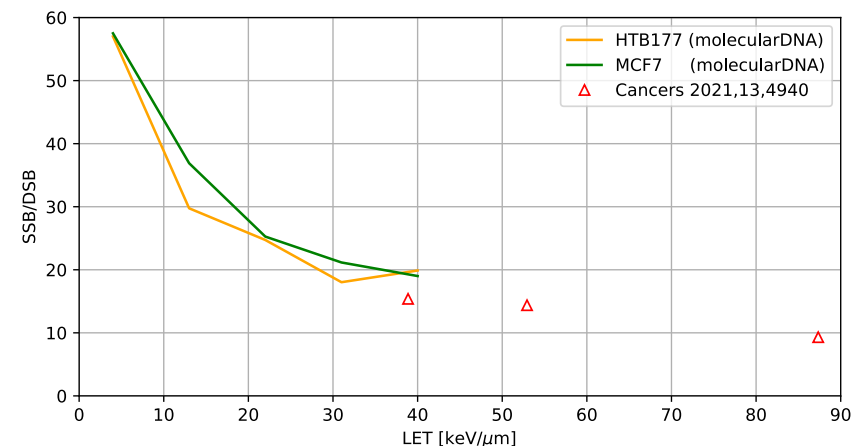


DSB

[M. Dordevic et al 2022](#)



SSB/DSB

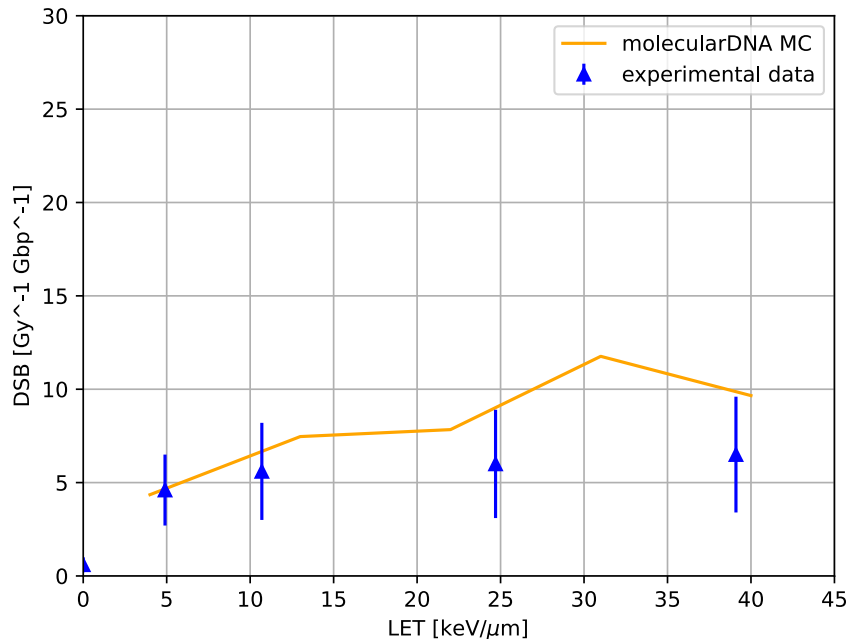


- Резултати су компатибилни са претходном симулацијом (LET вредности од 40 до 80 keV/μm)
- Блиске вредности између две разматране ћелијске линије (нормирање у односу на Gy и Gbp)

#DSB: поређење са експериментом

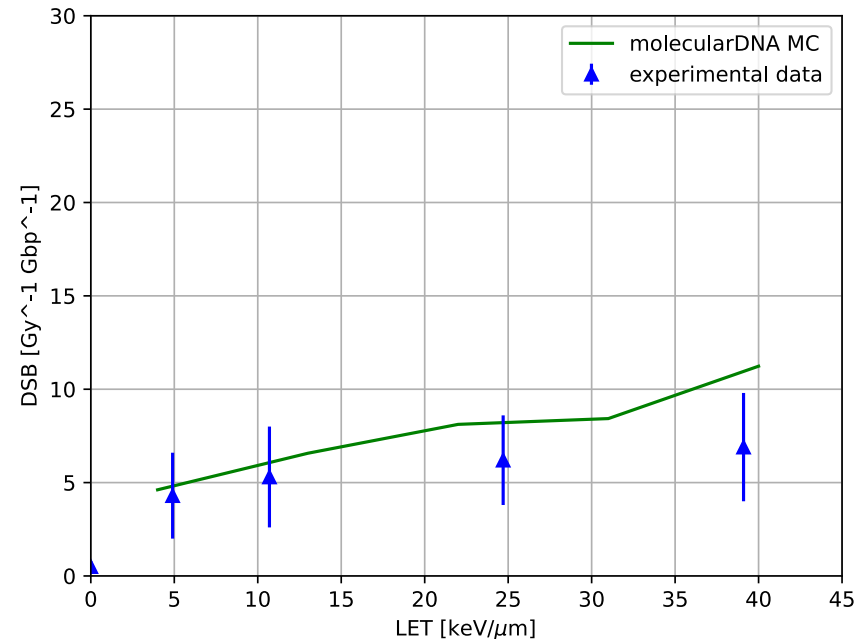
- Добро слагање са резултатима експеримента за обе ћелијске линије
 - истоветна скала као и тренд пораста ка вишим вредностима LET
 - симулација даје већи принос #DSB на вишим вредностима LET (јони високе LET индукију лезије ДНК врло блиске једна другој)**

HTB177



MCF7

[M. Dordevic et al 2022](#)



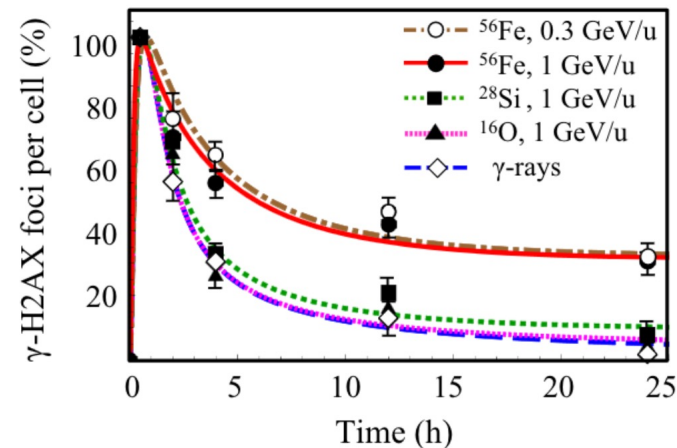
- Резултати добијени у приватној комуникацији са ауторима (А. Ристић, И. Петровић, О. Кета, В. Петковић, М. Dordevic et. al)

Репарација ДНК: познати механизми

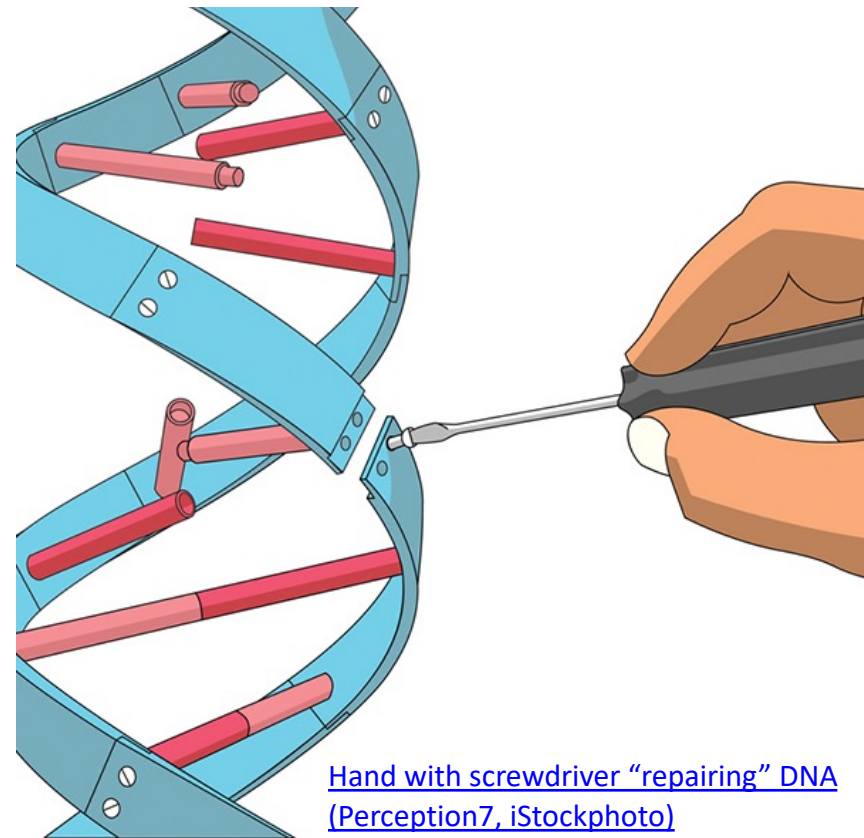
- У одсуству репарације, DSB доводе до мутације гена, хромозомских аберација, као и потенцијалне индукције малигних ћелија што су догађаји који воде ка карциногенези

$$\frac{dN_0}{dt} = \alpha(L) \frac{dD}{dt} N_{ir} - V_{NHEJ} - V_{HR} - V_{SSA} - V_{micro-SSA} - V_{Alt-NHEJ} \quad (\text{Belov et al 2015})$$

- Неколико водећих механизма репарације:
 - non-homologous end-joining (NHEJ)
 - homo-logous recombination (HR)
 - single-strand annealing (SSA)
 - microhomologies (micro-SSA)
 - alternative end-joining (ALT-NHEJ)



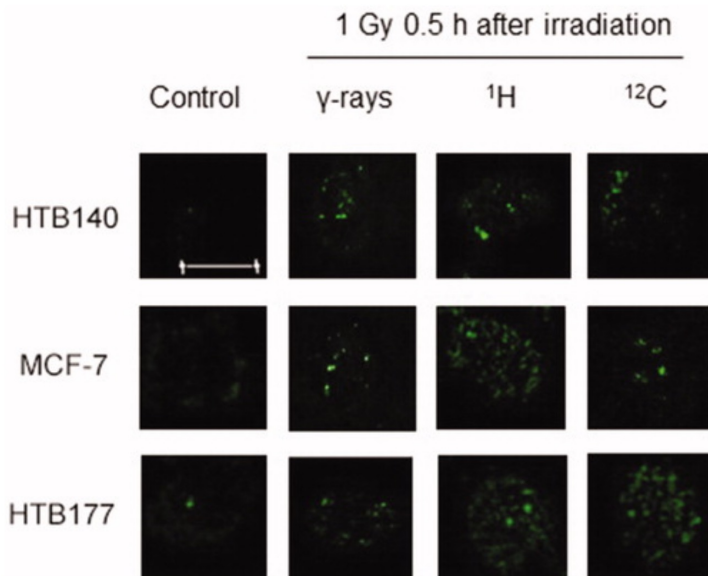
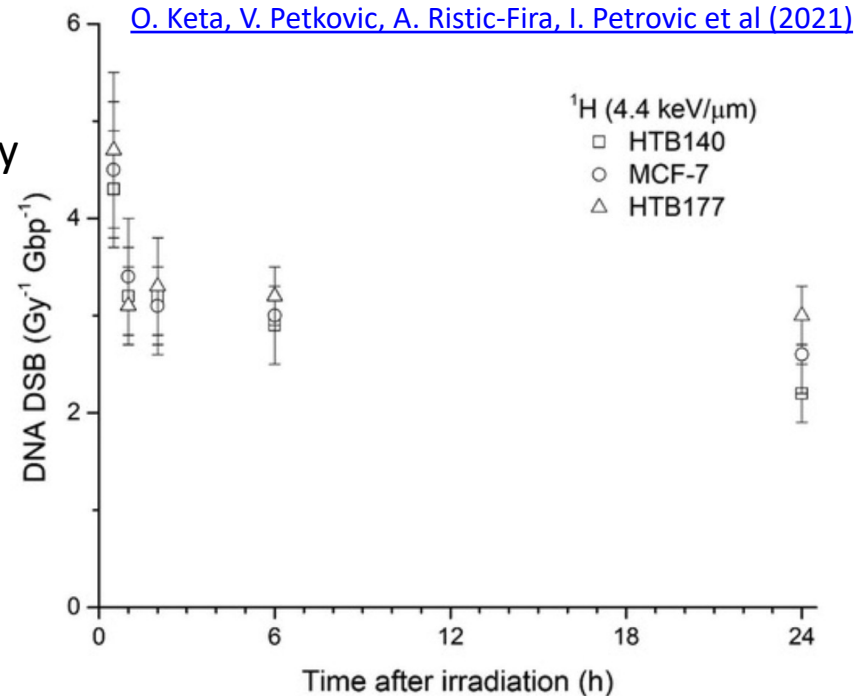
Математичко
моделовање
параметара
репарације
ДНК ланаца
диференциј.
једначинама



Hand with screwdriver "repairing" DNA
(Perception7, iStockphoto)

Радиобиолошка мерења репарације ДНК

- Одређивање расподеле броја ДНК у функцији времена са SOBP снопом протона: 62 GeV, 1 Gy
- Три ћелијске линије: HTB140, MCF7 и HTB177
- Временски тренуци мерења: 0.5, 1, 2, 6 и 24ч
- Претпоставка: број фокуса је једнак броју DSB



- Микрографски снимци једног ћелијског језгра са фокусима након 30 min од озрачивања снопом фотона, снопом протона и снопом јона угљеника
- Microscope: LeicaTCS SP5 II confocal, bar: 20 μm.



Изабране референце из области биофизике

1. Wook-Geun Shin, Dousatsu Sakata, Nathanael Lampe, Oleg Belov, Ngoc Hoang Tran, Ivan Petrovic, Aleksandra Ristic-Fira, **Milos Dordevic**, Mario A. Bernal, Marie-Claude Bordage, Ziad Francis, Ioanna Kyriakou, Yann Perrot, Takashi Sasaki, Carmen Villagrasa, Susanna Guatelli, Vincent Breton, Dimitris Emfietzoglou and Sebastien Incerti, ***A Geant4-DNA Evaluation of Radiation-Induced DNA Damage on a Human Fibroblast***, Cancers 2021, 13(19), 4940, DOI: 10.3390/cancers13194940
2. Dousatsu Sakata, Ryoichi Hirayama, Wook-Geun Shin, Mauro Belli, Maria A. Tabocchini, Robert D. Stewart, Oleg Belov, Mario A. Bernal, Marie-Claude Bordage, Jeremy M. C. Brown, **Milos Dordevic**, Dimitris Emfietzoglou, Ziad Francis, Susanna Guatelli, Taku Inaniwa, Vladimir Ivanchenko, Mathieu Karamitros, Ioanna Kyriakou, Nathanael Lampe, Zhuxin Li, Sylvain Meylan, Claire Michelet, Petteri Nieminen, Yann Perrot, Ivan Petrovic, Jose Ramos-Mendez, Aleksandra Ristic-Fira, Giovanni Santin, Jan Schuemann, Hoang N. Tran, Carmen Villagrasa, and Sebastien Incerti, ***Prediction of DNA rejoining kinetics and cell survival after proton irradiation for V79 cells using Geant4-DNA***, Physica Medica, Volume 105, 102508, January 2023, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2022.11.012>
3. Konstantinos P. Chatzipapas, Ngoc Hoang Tran, **Milos Dordevic**, Sara Zivkovic, Sara Zein, Wook Geun Shin, Dousatsu Sakata, Nathanael Lampe, Jeremy M.C. Brown, Aleksandra Ristic-Fira, Ivan Petrovic, Ioanna Kyriakou, Dimitris Emfietzoglou, Susanna Guatelli, Sébastien Incerti, ***Simulation of DNA damage using Geant4-DNA: an overview of the "molecularDNA" example application***, Accepted in Precision Radiation Oncology (2023), <https://arxiv.org/abs/2210.01564>
4. K. Chatzipapas, **M. Dordevic**, S. Zivkovic, Ngoc Hoang Tran, Nathanael Lampe, Dousatsu Sakata, Ivan Petrovic, Aleksandra Ristic-Fira, Sebastien Incerti, ***A Geant4-DNA simulation of human cancer cells irradiated with helium ion beams***, IV Geant4 International User Conference, Naples, Italy 2022, https://agenda.infn.it/event/21084/contributions/178021/attachments/95527/132346/Abstract_Geant4-DNA_M-Dordevic.pdf
5. D. Sakata, N. Lampe, M. Karamitros, W.-G. Shin, H. N. Tran, K. Chatzipapas, **M. Dordevic**, J.M.C. Brown, S. Incerti, A. Ristic-Fira, I. Petrovic and Geant4-DNA Collaboration, ***DNA damage simulation and prediction of biological endpoints using Geant4-DNA - Development of molecularDNA***, IV Geant4 International User Conference, Naples, Italy 2022, https://agenda.infn.it/event/21084/contributions/177781/attachments/95482/139284/20220801_Abtract_IVG4UWv2.1.pdf,

(две публикације тренутно на рецензији, једна публикација управо послата на рецензију)



Међународна сарадња, досадашњи и текући пројекти

- 1997-2011: Apoptosis, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) - Laboratori Nazionali del Sud (LNS), no. C61a, Inter. proj. continuously renewed (Italy)
- 2011: Radiobiological Studies of Human Malignant Cells after Irradiation with 62 MeV/u ^1H and ^{12}C Ions, no. HADMAC, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) - Laboratori Nazionali del Sud (LNS), International project continuously renewed (Italy)
- since 2009: Memorandum of Understanding in scientific collaboration between Vinča Institute and Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) - Laboratori Nazionali del Sud (LNS) (Italy), continuously renewed
- since 2009: GEANT4 (GEometry AND Tracking) toolkit – International Collaboration at CERN, members of Low Energy and Advanced Examples Working groups (Geneve, Switzerland)
- **2010-2014: FP7, ENSAR (European Nuclear Science and Applications Research), TransNational Access Activities (TNAs):** TNA03 INFN–LNL–LNS, HADMAC – Hadrons on Malignant Cells, Grant Agreement no. 262010
- since 2012: ELIMED - MEDical and multidisciplinary applications at ELI (Extreme Light Infrastructure) – beamlines (Prag, Check Republic)

Members within Italian team

- 2013-2014: Validation of the GEANT4-DNA Simulation Code by Quantification of Early DNA Damages Induced by Ionizing Radiation - G4DNAQuanti, Bilateral project with CNBG/IN2P3/CNRS (PRC – Projets de recherche conjoints, CNRS) (France)
- **2016-2021: Horizon 2020, ENSAR2, Networking Activities (NAs): NA5 - MediNet, Task2, WG7** - Cellular signaling and biological studies for biological dosimetry, (EU), Grant Agreement no. 654002
- **2016-2021: Horizon 2020, ENSAR2, Transnational Access Activities (TAs): HADMAC – Hadrons on Malignant Cells**, (EU), Grant Agreement no. 654002
- 2016-2018: Biophysical study of the effects induced by carbon ion beams and secondary particles produced by nuclear fragmentation, **Progetti Grande Rilevanza**, MAECI - Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, no. PGR00219, Project of particular relevance with INFN-LNS (Italy)
- 2018-2020: DAmage MOnTe Carlo modelling of irradiated cancer cells – DAMOCLES, PICS – Projet International de Coopération Scientifique, CNRS, no. 8070, International scientific project with CNBG/IN2P3/CNRS (France)
- 2019-2021: Study of radiobiological enhancement of a clinical proton beam from the $^{11}\text{B} \rightarrow 3\alpha$ nuclear reaction. **Progetti Grande Rilevanza**, MAECI - Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, no. PGR00794, Project of particular relevance with INFN-LNS (Italy)
- 2021-2023: EXPRO+/BioRad3, The EXPRO+ invitation to tender proposes to implement in Geant4 and in its Geant4-DNA extension the first experimentally-validated multi-scale (in space and time) simulation platform for the modelling of biological rad. effects in space, AO-1- 10318, ESA
- 2022-2027: EURO-LABS, Transnational Access (TA) to European Laboratories for Accelerator Based Sciences, supported by EC



Стручна пракса, мастер, докторат, запослење



- Могућност обављања стручне праксе у Институту Винча
 - краћих боравака/пројеката до израде мастер рада
 - CERN/CMS и биофизика
- Могућност укључивања у рад у оквиру Колаборације CMS
- CERN-ова летња школа, програми за докторске студије



- Биофизичке MC симулације:
 - Сарадња са LP2i, Бордо, Француска; билатерални пројекти
 - Могућност краћих боравака, похађања Geant4 школа итд.
 - Израда докторске тезе (co-tutelle) са Универзитетом у Бордоу

Хвала на пажњи!