

Alteração na Absorção de Dose Celular Decorrente da Utilização de Nanopartículas de Ouro Associadas à Radionuclídeos de Aplicação Clínica: Estudo Simulado

Alteration in the Absorption Cell Dose Arising from the use of Gold Nanoparticle Associated with the radionuclides of Clinical Application: Simulate Study

Lucas Culik¹, Marcelo Schwarcke¹

¹Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, Brasil

Resumo

O presente trabalho é uma proposta para avaliar qual é a eficiência na utilização de radionuclídeos de aplicação clínica em medicina nuclear em um sistema conjugado com nanopartículas de ouro. Para obter os resultados necessários para a interpretação desta combinação foi utilizado o código de simulação Monte Carlo PENELOPE, onde foi simulando as estruturas principais de uma célula eucarionte. Para simular a irradiação nas estruturas celulares foi utilizado o espectro de emissão dos principais radionuclídeos de uso clínico em serviço de medicina nuclear. O material contendo as nanopartículas de ouro foi modelado de acordo com as proporções estequiométricas encontradas na literatura. Os resultados obtidos demonstraram que para as energias simuladas, dimensões inferiores a 2,0µm não apresentam resposta significativa para o uso de nanopartículas no reforço da dose absorvida localmente. É observado uma pequena diminuição na dose absorvida localmente devido a emissão de partículas carregadas, acredita-se que ocasione um aumento na emissão gama secundária que irá ser depositada fora do corpo analisado. Mas este efeito é pequeno ao comparar ao aumento da energia absorvida devido a interação gama com os corpos contendo as nanopartículas, demonstrando assim um reforço na dose absorvida localmente. Sendo observada a existência de um aumento na dose absorvida local devido a utilização de nanopartículas, Paraprotocolos de tratamento com base no princípio da teranóstica, o imageamento do local tratado será afetado em sua precisão estatística, uma vez que a radiação gama será atenuada pelas nanopartículas presentes no material. Sendo necessário conhecer se o aumento da dose absorvida localmente possui maior importância no protocolo de tratamento do que a imagem da absorção do material radioativo no órgão alvo.

Palavras-chave: nanopartícula de ouro; medicina nuclear; simulação Monte Carlo; PENELOPE.

Abstract

The present work is a proposal to assess, which is the efficiency in the use of radionuclides of clinical application in nuclear medicine service conjugated system with gold nanoparticles. To obtain the results needed for the interpretation of this combination, was using the Monte Carlo simulation code PENELOPE, where was the main structures of a simulated eukaryote cell. To simulate irradiation on cellular structures was used the emission spectrum of main radionuclide clinical use in nuclear medicine service. The material containing gold nanoparticles was modeled according the stoichiometric proportions found in the literature. The results obtained, present for the simulated energies to smaller bodies than 2,0µm, no substantial response to the use of nanoparticles in the reinforcement of locally absorbed dose. Is observed a small decrease in locally dose absorbed due to emission of charged particles, it is believed that causes an increase in the emission secondary range to be placed outside the study body. But this effect is small when comparing to the increase of energy absorbed due to interaction with the bodies containing nanoparticles, so demonstrating an increase in the locally dose absorbed. Being observed that there is an increase in dose absorbed locally due to the use of nanoparticles. For protocols based on the principle of target radionuclide therapy, the imaging of the treaty sit will be affected in their statistical accuracy, since the gamma radiation will be attenuated by the nanoparticles present in the material. Being necessary to know if this increase in the locally absorbed dose has greater importance in the treatment protocol than the image of the absorption of the radioactive material in the target organ.

Keywords: gold nanoparticle; nuclear medicine; Monte Carlo simulation; PENELOPE.

1. Introdução

Observa-se uma tendência na pesquisa de novos fármacos desenvolvidos com tecnologia manométrica, funcionalizados para agregar com

maior eficiência radionuclídeos utilizados na terapia molecular^{1,2}. Outros trabalhos discutem a possibilidade de utilizar nanopartículas metálicas como elemento gerador de uma maior energia

depositada na região exposta, através de feixes de irradiação externos ao paciente. Sua utilização está relacionada ao processo no qual, um elemento com alto número atômico, possa contribuir no aumento da absorção fotoelétrica, produção de fotoelétrons, elétrons Auger e Raio X característico localmente^{3,4}.

Estas nanopartícula metálicas (NP) possuem em sua formação, número atômico elevado, que devido à interação eletromagnética, podem atuar como um meio intensificador de uma deposição de energia ou como um meio dissipador da deposição de energia⁵. Sendo assim utilizada como um elemento de preservação de uma região de importância fundamental em um processo de irradiação^{6,7}.

A influência das nanopartículas metálicas é estudada do ponto de vista de uma irradiação externa, onde apenas fótons interagem como o material nano-estruturado, demonstrando sua eficiência como elemento de uso no reforço da dose absorvida no tecido^{8,9}. Outras pesquisas demonstram uma viabilidade na utilização dos mesmos materiais em processo de irradiação interna, utilizados na radioterapia molecular ou teranóstica¹⁰.

O presente estudo simulado busca analisar o efeito decorrente da adição de nanopartículas metálicas conjugadas aos principais radionuclídeos utilizados em medicina nuclear, observando assim o efeito no espectro de deposição de dose e nos valores de dose absorvida em cada região simulada da célula. Possibilitando analisar a viabilidade na utilização desta técnica em possíveis tratamentos empregados na radioterapia molecular.

2. Material e métodos

2.1 Geometria da célula irradiada

Foi utilizado uma geometria esférica para representar uma célula eucarionte, possuindo as seguintes estruturas celulares: nucléolo ($r=1,0\mu\text{m}$), núcleo ($r=2,5\mu\text{m}$) e citoplasma ($r=5,0\mu\text{m}$)¹¹, como mostra a Figura 1. As geometrias foram englobadas por uma caixa cúbica de arestas iguais a $11,0\mu\text{m}$, simulando assim a imersão desta célula em um material. Como o objetivo do estudo é avaliar o efeito que a adição de nanopartículas em uma célula pode provocar na interação de partículas carregadas com este meio, utilizou-se para isso o mesmo material em todas as estruturas celulares. Sendo escolhido o material água, obtido na base de dados do código de simulação Monte Carlo PENELOPE (*Penetration and ENERGY LOSS of Positron and Electron*)^{12,13} e o material (água+nanopartícula), foi criado com base em sua fórmula estequiométrica e densidades¹⁴.

2.2 Configuração da fonte de irradiação

A fonte de irradiação, ou seja, os espectros de emissão, energias e probabilidades, foram obtidos utilizando-se a base de dados do *Brookhaven*

*National Laboratory*¹⁵, para radionuclídeos de maior aplicação em medicina nuclear (¹²³I, ¹³¹I, ⁶⁷Ga, ^{99m}Tc, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y e ¹⁸F).

Foi simulada a interação de 100 milhões de eventos primários para cada espectro de energia em uma geometria de irradiação isotrópica. Sendo alterado o corpo contendo o material nanoparticulado e mantido constante ao citoplasma o sorteio das interações primárias.

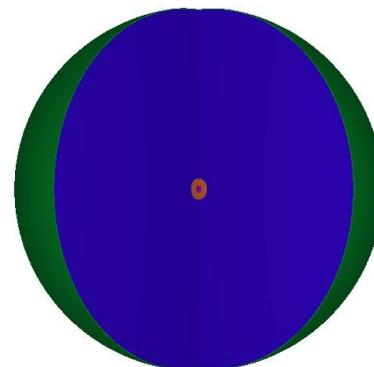


Figura 1. Representação geométrica da estrutura celular simulada utilizando o código de simulação Monte Carlo PENELOPE, onde a estrutura representativa da caixa cúbica foi suprimida da imagem de forma a possibilitar uma visualização das estruturas celulares.

2.3 Compilação dos resultados

Para realizar a análise do efeito da adição de nanopartículas no interior de uma célula eucarionte, foram utilizados os arquivos de saída de dados do código PENELOPE: *3d-dose.dat* e *spc-enddet.dat*. Os arquivos foram interpretados através da utilização de códigos desenvolvidos em linguagem MATLAB (*MATRIX LABORATORY, Mathworks Inc.*) pelos autores. Os resultados obtidos foram comparados em relação aos mesmos resultados obtidos sem a presença de material nano-estruturado na geometria celular simulada.

3. Resultados

Os resultados obtidos no arquivo *3d-dose.dat* foram analisados separadamente para os espectros de elétrons, pósitrons, beta e fótons, como demonstrado na Figura 2. Foi comparado o resultado sem nanopartículas no corpo (primeira coluna) e com nanopartículas no corpo (segunda coluna). A distribuição de dose entre os dois resultados foi subtraída de forma a obter-se apenas a dose depositada devido a interação com o material nanoparticulado.

Os valores médios foram utilizados como forma de comparação entre as distribuições de cada espectro em relação a sua distribuição sem interferência de material nanoparticulado.

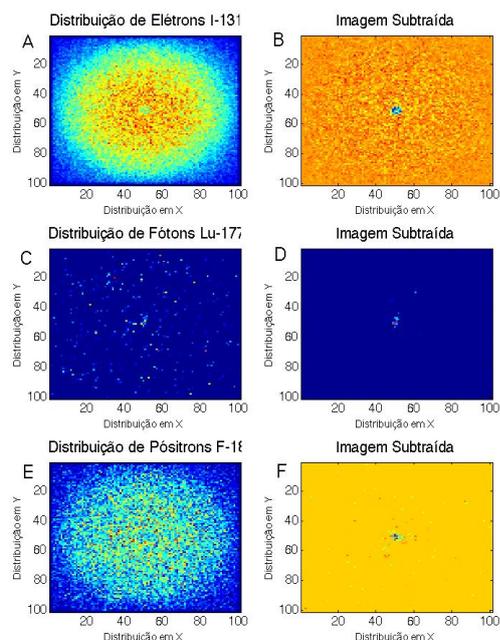


Figura 2. Imagens A e B, correspondem a distribuição de elétrons para o espectro do ^{131}I , imagens C e D, correspondem a distribuição de fótons para o espectro do ^{177}Lu e imagens E e F, correspondem a distribuição de pósitrons para o espectro do ^{18}F . Em todas as distribuições apresentadas as nanopartículas estão concentradas no corpo representativo do núcleo.

As percentagens relativas ao aumento de dose absorvida referente a presença de nanopartículas nos corpos simulados é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Percentagens relativas ao aumento da dose absorvida no corpo, os valores positivos demonstram aumento no valor da dose absorvida e valores negativos demonstram diminuição no valor da dose absorvida.

Elemento	Nucléolo	Núcleo	Citoplasma
$^{123}\text{I}-\gamma$	+0,2372%	+5,1925%	+566,60%
$^{123}\text{I}-e^-$	-0,0142%	-0,0446%	-0,9527%
$^{131}\text{I}-e^-$	-0,0092%	-0,0389%	-0,4253%
$^{131}\text{I}-\gamma$	-----	+6,4900%	+525,4%
$^{18}\text{F}-\beta^+$	-0,0044%	-0,1060%	-3,9160%
$^{153}\text{Sm}-\beta^-$	-0,0015%	-0,0769%	-3,7039%
$^{153}\text{Sm}-e^-$	-0,0233%	-0,1578%	-1,7298%
$^{153}\text{Sm}-\gamma$	+0,6846%	+4,3153%	+641,48%
$^{177}\text{Lu}-\beta^-$	-0,0255%	-0,1718%	-1,3052%
$^{177}\text{Lu}-e^-$	-0,0256%	-0,1712%	-1,3032%
$^{177}\text{Lu}-\gamma$	-----	+3,3232%	+1.073,6%
$^{67}\text{Ga}-\gamma$	+0,0549%	+1,0509%	+162,7%
$^{67}\text{Ga}-e^-$	-0,0016%	-0,0659%	-3,2402%
$^{90}\text{Y}-\beta^-$	-0,0015%	-0,0693%	-3,4541%
$^{90}\text{Y}-e^-$	-0,0045%	-0,0675%	-0,5248%
$^{90}\text{Y}-\gamma$	+1,8892%	+3,0221%	+3.640,8%
$^{99\text{m}}\text{Tc}-e^-$	-0,0109%	-0,0194%	-0,4081%
$^{99\text{m}}\text{Tc}-\gamma$	+0,4072%	+5,7567%	+816,3%

Para compreender os resultados obtidos com a distribuição de dose na célula devido a utilização do arquivo *3d-dose.dat*, foi utilizado o espectro de energia depositada (*spc-enddet.dat*) em cada corpo simulado. Obtendo resultados para cada espectro de emissão dos radionuclídeos estudados neste trabalho, como os demonstrados na Figura 3 para o ^{177}Lu .

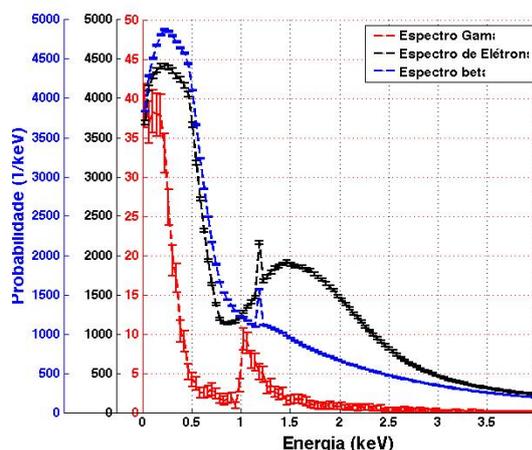


Figura 3. Exemplo do espectro da energia depositada no corpo representativo ao citoplasma para a emissão do ^{177}Lu , para sua emissão gama, beta e elétrons.

4. Discussão e conclusões

Dentre os resultados observados na Tabela 1, observam-se para os espectros de emissão gama, uma maior absorção de sua energianas regiões onde existe a presença de nanopartículas, já para os espectros de emissão de partículas carregadas não ocorre uma variação significativa em sua distribuição de dose. Observa-se que a energia gama que provavelmente teriam atravessado o corpo sem depositar energia, devido à presença da nanopartícula passa a depositar uma maior percentagem de sua energia.

Para o corpo representativo do nucléolo, diâmetro de $2,0\mu\text{m}$, um registro suficiente de eventos para o espectro gama de emissão dos radionuclídeos, ^{131}I (364,48keV) e ^{177}Lu (208,36keV). Permitindo concluir que para espessuras inferiores à $2,0\mu\text{m}$ a presença ou não de material nanoparticulado não irá influenciar a distribuição de dose para as energias de emissão dos radionuclídeos estudados.

Os resultados exemplificados pela Figura 2 e na Tabela 1 permitem concluir que a utilização do material contendo nanopartículas com a função de blindagem de um órgão adjacente ao elemento alvo, só justificável para espectros de emissão de de partículas carregadas. Mas um sistema aplicação ineficiente pois todas as desintegrações ocorrerão com alguma percentagem de emissão gama, aumentando a dose local.

Como exemplificado na Figura 3 e nos demais resultados obtidos referentes ao espectro de energia depositada, 70% do espectro de energia depositada está compreendido entre 0-1,5keV. Correspondendo ao fator de uma maior produção de elétrons Auger, sendo estes responsáveis pela pelo o aumento da dose depositada localmente.

Na Figura 3 para o espectro de distribuição de energia depositada é observado um pico no para cada espectro, sendo este distribuído entre 1,0keV e 1,5keV. Este aumento é decorrente do raio X característico do Lutécio da transição $M\alpha_1$.

As nanopartículas representam em um aumento na dose depositada localmente, este efeito é comprovado, mas ao se pensar na terapia apenas

e nas reações que ocorrem. A presença de material nanopartícula não ocasiona um aumento de dose local, não justificando sua utilização. Os resultados ainda questionam se a utilização de elementos normalmente aplicados em terapêutica terão seu comportamento prejudicado quando relacionados a detecção gama externa, uma vez que seus espectros passam a ser alterados devido a interação com as nanopartículas.

Espera-se para a próxima etapa do estudo analisar a interferência que a presença de material nanoparticulado pode ocasionar na formação da imagem e se o comportamento observado apresenta um comportamento linear em relação a variação da concentração das nanopartículas no material e seu tamanho estrutural, além da influência de outros materiais metálicos com por exemplo a Prata.

Agradecimentos

Agradecimento ao Centro Universitário Franciscano pelo financiamento através de bolsa de pesquisa para o aluno e pela disponibilidade de recursos físicos e pessoal necessários para realização do trabalho.

Referências

- Callari M, Aldrich-Wright JR, de Souza PL, Stenzel MH. Polymers with platinum drugs and other macromolecular metal complexes for cancer treatment. *Progress in Polymer Science* 2014; 39(1):1614-1643.
- Dreaden EC, Austin LA, Mackey MA, El-Sayed MA. Size matters: gold nanoparticles in targeted cancer drug delivery. *Therapy Deliver* 2012; 3(4):457-478.
- Da Silva LE, Nicolucci P. Reforço local de dose em Radioterapia utilizando nanopartículas: estudo por simulação Monte Carlo. *Revista Brasileira de Física Médica* 2014.
- Khosravi H, Hashemi B, Mahdavi SR, Hejazi P. Effect of Gold Nanoparticles on Prostate Dose Distribution under Ir-192 Internal and 18 MV External Radiotherapy Procedures Using Gel Dosimetry and Monte Carlo Method. *J Biomed Phys Eng* 2015; 4;5(1):3-14.
- Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C, *et al.* Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine* 2009;5(2):136-142.
- Li WB, *et al.* Monte Carlo Simulations of dose enhancement around gold nanoparticles use as X-ray imaging contrast agents and radiosensitizers. *Proceedings by SPIE 9033 Medical Imaging 2014, Physics of Medical Imaging 2014*.
- Lin Y, Müllner M, Greiter MB, Xie WZ, Schlattl H, *et al.* Comparing gold nano-particle enhanced radiotherapy with protons, megavoltage photons and kilovoltage photons: a Monte Carlo simulation. *Physics in Medicine and Biology* 2014; 59(1):7675-7689.
- Herskind C, Wenz F. Radiobiological aspects of intraoperative tumor-bed irradiation with low-energy X-rays (LEX-IORT). *Transl Cancer Res* 2014; 3(1):3-17.
- Ngwa W, *et al.* Targeted radiotherapy with gold nanoparticles: current status and future perspectives. *Nanomedicine* 2014; 9(7):1063-1082.
- Schwarcke M, Marques T, Nicolucci, Baffa O. Silver Nanoparticle Added to Nuclear Medicine: A Preliminary Evaluation of Dose Increase in Iodine Therapy Assessed by Monte Carlo. *Medical Physics* 2010; 37(1):3173.
- Campos L, Carvalho AB, Lima FRA. Avaliação da dose absorvida usando Monte Carlo em folículos da tireóide considerando uma distribuição heterogênea de iodo radioativo. *Scientia Plena* 2011; 7(7):074801
- Baró J, Sempau J, Fernández-Varea JM, Salvat F. PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation on the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics*

Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms 1995;100(1):31-46.

- Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. (Issy-les-Moulineaux: OECD Nuclear Energy Agency); 2009
- Carney RP, Kim JY, Qian H, Jin R, Mehenni H, Stellacci F, Bakr OM. Determination of nanoparticle size distribution together with density or molecular weight by 2D analytical ultracentrifugation. *Nature Communications* 2011; 2(335):1-8.
- National Nuclear Data Center [homepage on the Internet]. Brookhaven National Laboratory; [acesso em 15 de março de 2015]. Disponível em <http://www.nndc.bnl.gov/chart/>

Contato:

Marcelo Menna Barreto Schwarcke
Centro Universitário Franciscano, Curso de Física Médica, Rua dos Andradas 1614, Santa Maria, RS, CEP 97010-032
mschwarcke@unifra.br