

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023



Προσομοιωτική μελέτη της δράσης της ακτινοβολίας Cerenkov και νανο-βιοφωτονικών τεχνικών στη φωτοθεραπεία του καρκίνου

Κυριάκος Κοκκινογούλης¹, Μαρία Νάνου¹, Ελλάς Σπυράτου², Γεώργιος Τσιγαρίδας¹, Μυρσίνη Μακροπούλου¹, Καλλιόπη Πλατώνη², Ευστάθιος Π Ευσταθόπουλος²

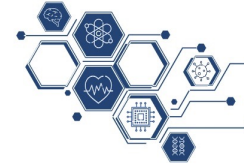
¹ Τομέας Φυσικής, Σχολή Εφαρμοσμένων Μαθηματικών και Φυσικών Επιστημών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, Ελλάδα

² Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Μονάδα Ακτινοφυσικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

Διοργανωτές

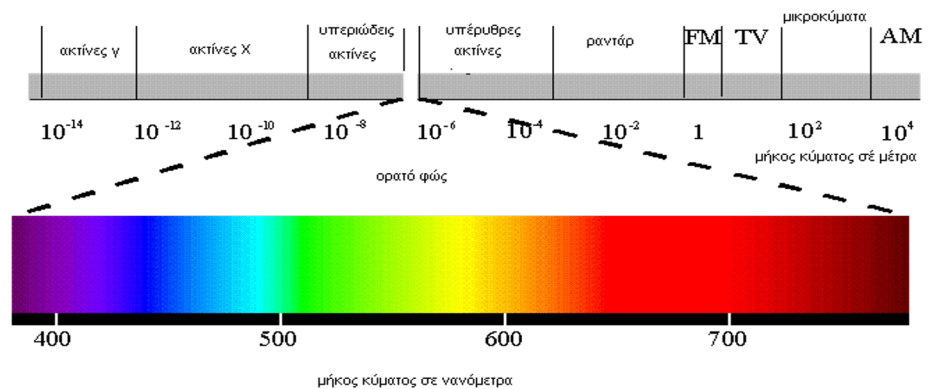


1. Εισαγωγή



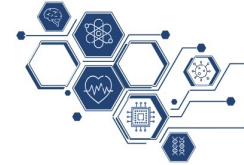
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- ❖ Οι σύγχρονες μέθοδοι απεικόνισης ή/και ακτινοθεραπείας στην ογκολογία βασίζονται στη δράση ποικίλων φυσικών παραγόντων:
 - **Ιοντίζουσα Ακτινοβολία** → με το μειονέκτημα της πιθανής εμφάνισης παρενεργειών ή/και μεταλλάξεων μετά την ακτινοβολήση
 - **Μονοχρωματική Ακτινοβολία στο Οπτικό Φάσμα (UV – VIS – NIR)** → με το μειονέκτημα του μικρού βάθους διείσδυσης της μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας στους ιστούς
- ❖ Για τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας των βιοφωτονικών τεχνικών προτείνεται η χρήση της **ακτινοβολίας Cerenkov**, που εκπέμπεται από κοινά ραδιοφάρμακα της Πυρηνικής Ιατρικής, ως παράγοντα για την εις βάθος ενεργειακή διέγερση κατάλληλων φωτοευαίσθητοποιητών.



Φάσμα ακτινοβολίας

(<https://users.sch.gr/xtsamis/OkosmosMas/Aktinovolies/Aktinovolies.htm>)



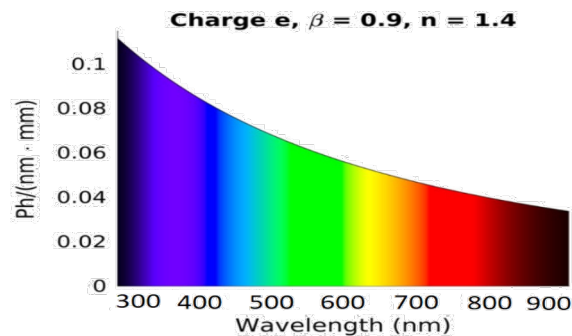
Ακτινοβολία Cerenkov

- Η/Μ ακτινοβολία με φάσμα εκπομπής μηκών κύματος (λ): 300 – 900 nm και ένταση $\sim \lambda^{-2}$, με κωνική χωρική κατανομή.
- Εκπομπή όταν φορτισμένο σωματίδιο κινείται σε ένα διηλεκτρικό μέσο με ταχύτητα $>$ της φασικής ταχύτητας του φωτός σε αυτό



Το φως Cherenkov στους βιολογικούς ιστούς έχει χαμηλή ένταση.

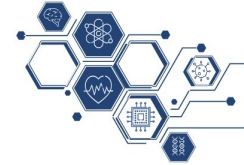
Προσπάθειες για τοπική ενίσχυση της έντασης χρησιμοποιώντας **Νανოსωματίδια (NPs)**.



Φάσμα και ένταση της ακτινοβολίας Cerenkov σε ένα υλικό με τα παραπάνω χαρακτηριστικά
[Ciarrocchi, E.; Belcari, N. Cerenkov luminescence imaging: physics principles and potential applications in biomedical sciences. *EJNMMI Phys* 2017, 4, 14, doi:10.1186/s40658-017-0181-8].

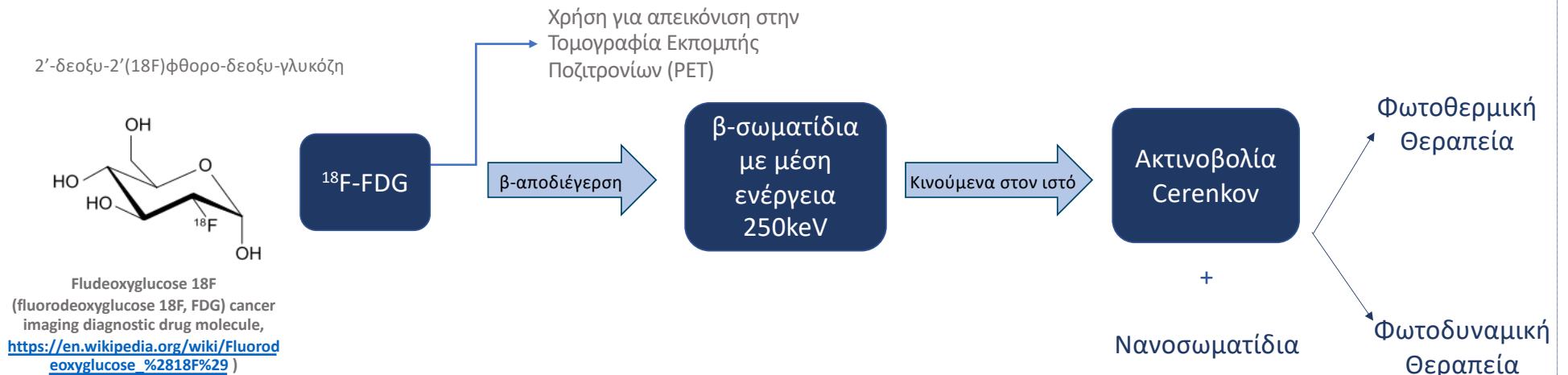
Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η υπολογιστική μελέτη της πιθανότητας χρήσης της ακτινοβολίας Cerenkov συνδυαστικά με νανοςωματίδια για την επίτευξη Φωτοδυναμικού και Φωτοθερμικού αποτελέσματος σε έναν βιολογικό ιστό και των συνθηκών για των οποίων αυτό είναι δυνατό.

3. Υλικά και Μέθοδοι

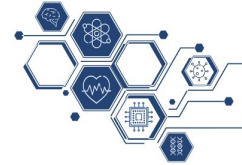


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- ❑ Αρχικά, υπολογίστηκε μέσω μαθηματικής προσομοίωσης στο Wolfram Mathematica, βασισμένη στη θεωρία Mie και την εξίσωση Frank – Tamm, η ενέργεια της ακτινοβολίας Cerenkov που εκπέμπεται από σωματίδια β από έναν ραδιοϊχνηθέτη (FDG) και που μπορεί να απορροφηθεί από νανόςφαιρες διαφορετικών υλικών (χρυσού, αργύρου, τιτανίας και πυριτίας) και διαστάσεων (10 – 100 nm).

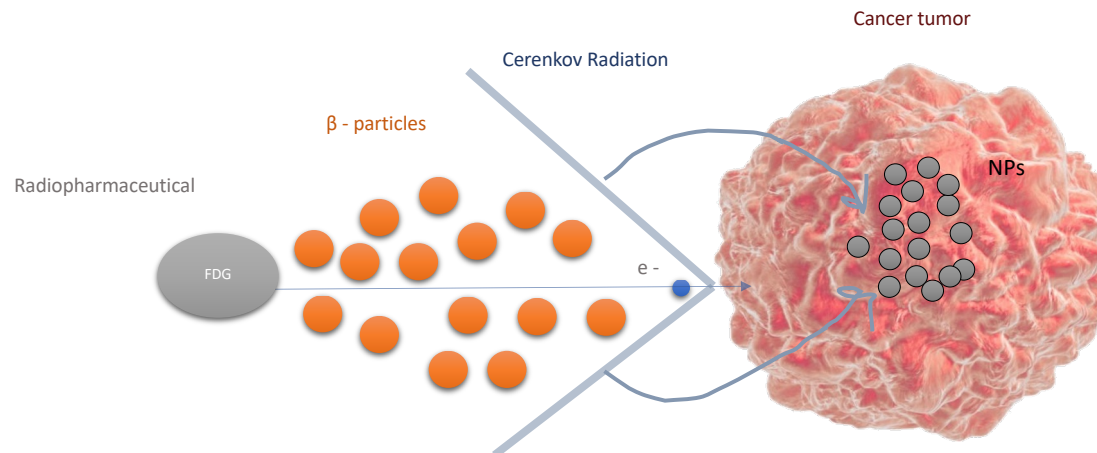


4. Υλικά και Μέθοδοι

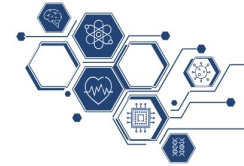


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

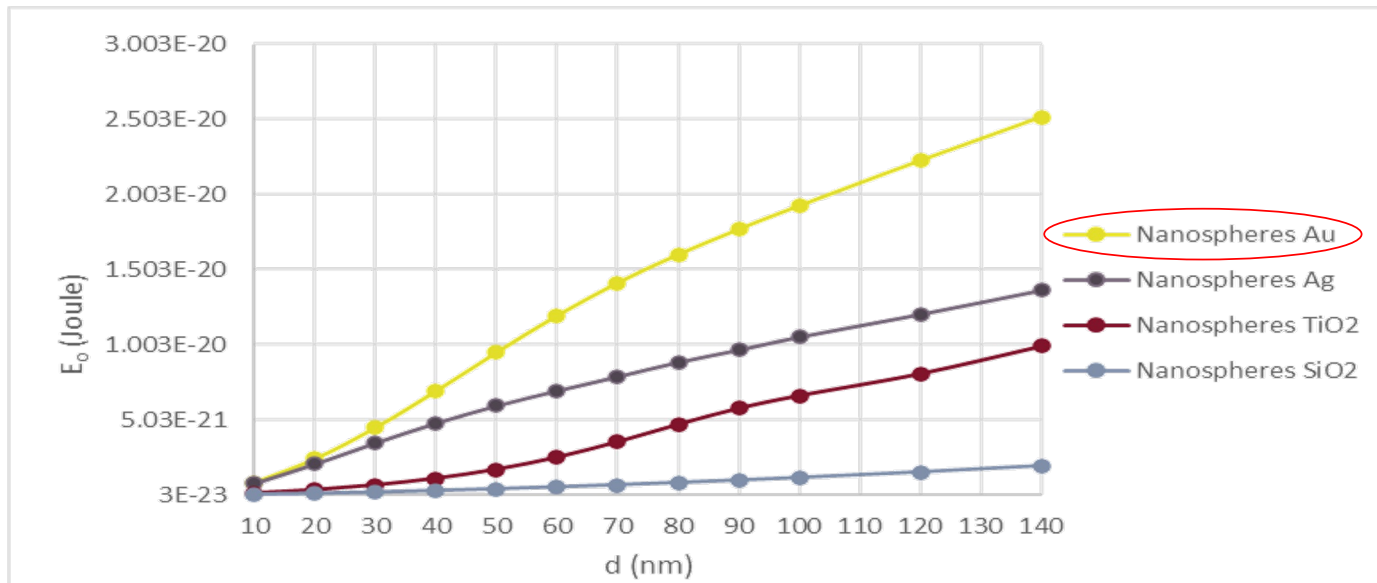
- ❑ Στη συνέχεια, μέσω υπολογιστικής προσομοίωσης με το λογισμικό COMSOL Multiphysics, εξετάστηκαν διαφορετικοί συνδυασμοί παραμέτρων, προκειμένου να ενισχυθεί το φωτοθερμικό αποτέλεσμα σε έναν ηπατικό ιστό.
- ❑ Μέσω νέας μαθηματικής προσομοίωσης στο Wolfram Mathematica, βασισμένη στην μαθηματική σχέση των Kanadiya et. al., εξετάστηκαν διαφορετικοί συνδυασμοί παραμέτρων ώστε να υπολογιστεί η ποσότητα των ελευθέρων ριζών (ανιόντων υπεροξειδίου O_2^- , υδροξυλίου OH^\bullet και μονήρους οξυγόνου 1O_2) που δημιουργούνται τοπικά στον βιολογικό ιστό για να ενισχυθεί το φωτοδυναμικό αποτέλεσμα και να θανατωθούν τα καρκινικά κύτταρα.



5. Αποτελέσματα



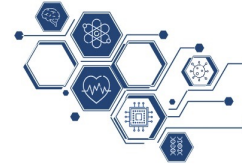
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023



Γραφική παράσταση της συνολικής ενέργειας που δύναται να απορροφήσει μία νανόςφαιρα διαφορετικών υλικών συναρτήσει της διαμέτρου της, όπως αυτή προκύπτει από τα αποτελέσματα της υπολογιστικής μελέτης στο Wolfram Mathematica.

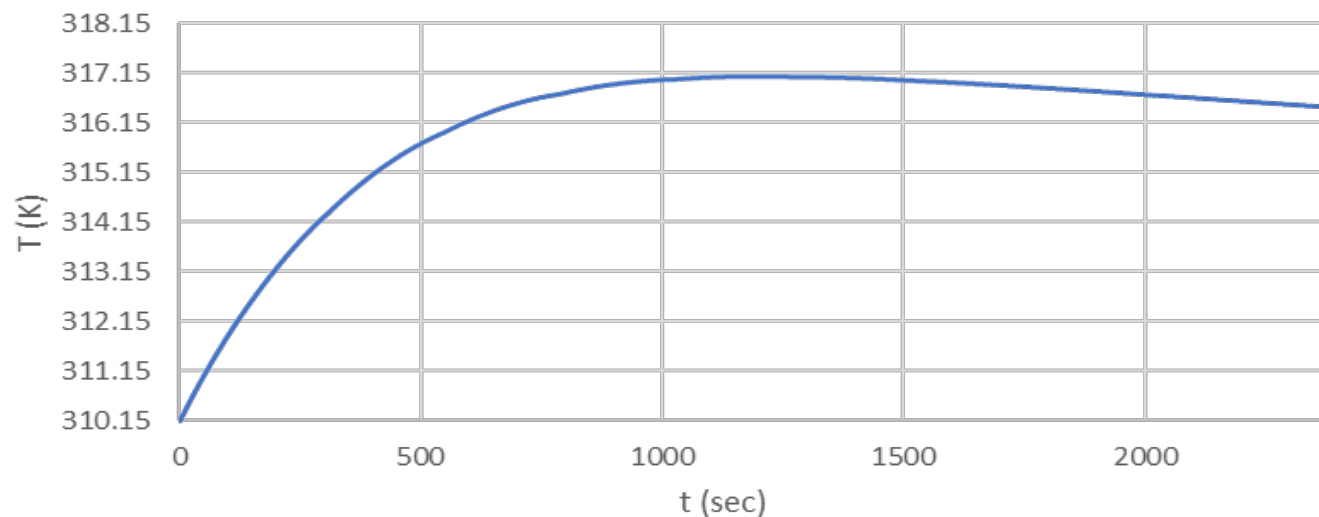
- Οι ενέργειες απορρόφησης της ακτινοβολίας Cerenkov από τις νανόςσφαιρες είναι πάρα πολύ μικρές (10^{-20} Joule)
- Αυξανόμενη της διαμέτρου του σωματιδίου → αυξάνεται η ενέργεια απορρόφησης
- Οι νανόςσφαιρες χρυσού φαίνεται να μπορούν να απορροφήσουν την περισσότερη ενέργεια από τα υπόλοιπα υλικά που μελετήθηκαν!!!

6. Αποτελέσματα



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Time evolution of the maximum temperature achieved in the target volume tissue with gold nanospheres of $d = 100$ nm



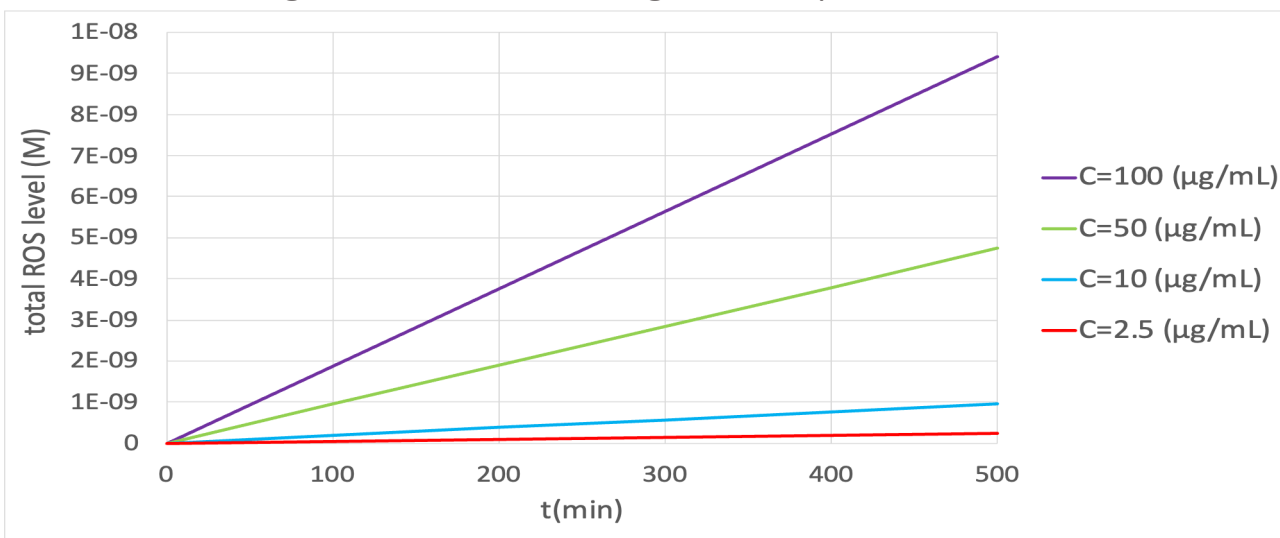
- Βρέθηκε μέσω υπολογιστικής προσομοίωσης στο COMSOL Multiphysics ότι, παραδείγματος χάρη, για αριθμητική πυκνότητα νανοσωματιδίων χρυσού διαμέτρου 100 nm ίση με $8,7 \cdot 10^{17} \text{ m}^{-3}$, απαιτείται συγκέντρωση ραδιοφαρμάκου (^{18}F -FDG) 0,8 ml και αρχικής ενεργότητας 550 MBq/ml, προκειμένου η θερμοκρασία στον όγκο στόχο να αυξηθεί στους 43,94°C σε 17 λεπτά και να προκληθεί υπερθερμία.
- Προκειμένου να υπάρξει υπερθερμία στον ιστό, παρατηρήθηκε εν γένει ότι απαιτείται μεγάλη ποσότητα και αρχική ενεργότητα του ραδιοφαρμάκου, καθώς και μεγάλη αριθμητική πυκνότητα Νανοσωματιδίων.

7. Αποτελέσματα



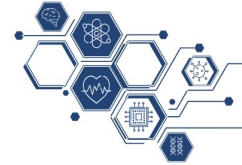
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Time evolution of the maximum ROS (Reactive Oxygen Species) level achieved in the target volume tissue with gold nanospheres of $d=100\text{nm}$



- Μέσω προσομοιωτικής μελέτης στο λογισμικό Wolfram Mathematica, για νανοσωματίδια χρυσού διαμέτρου $d=100\text{nm}$, με χρήση του ραδιοφαρμάκου $^{18}\text{F-FDG}$ αρχικής ενεργότητας 550 MBq/ml , παρατηρήθηκε ότι ο ρυθμός παραγωγής ελευθέρων ριζών αυξάνεται γραμμικά με τον χρόνο.
- Η συγκέντρωση των ελευθέρων ριζών που προκύπτουν για διάμετρο $d=100\text{nm}$ είναι της τάξης του $10^{-9}[\text{M}]$.
- Αυξανόμενης της συγκέντρωσης των νανοσωματιδίων χρυσού \rightarrow αυξάνεται ο ρυθμός παραγωγής των ελευθέρων ριζών

8. Συμπεράσματα

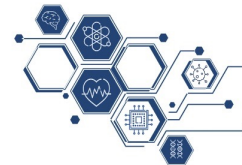


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτόμιες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

- Η ακτινοβολία Cerenkov που εκπέμπεται από έναν ραδιοϊχνηθέτη σε έναν βιολογικό ιστό δεν έχει μεγάλη ένταση, αλλά με την παρουσία νανοσωματιδίων χρυσού διαστάσεων μικρότερων των 100 nm, δύναται να ενισχυθεί η φωτοθεραπευτική δράση της.
- Ωστόσο, απαιτείται υψηλή αριθμητική πυκνότητα νανοσωματιδίων ή/και ακτινοβολία της πηγής.
- Επομένως, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ασφαλή κλινική της χρήση στο μέλλον.

Εν γένει, η καινοτόμος χρήση νανο-βιοφωτονικών τεχνικών, σε συνδυασμό με σύγχρονες διαδικασίες απεικόνισης της πυρηνικής ιατρικής θα μπορούσε να βελτιώσει μελλοντικά τη φωτοθεραπεία σε προκλινικό και κλινικό περιβάλλον!

9. Αναφορές



1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

1. S. Kavadiya and P. Biswas, J. Nucl. Med., vol. 60, no. 5, pp. 702–709, May 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.215608.
2. Spyratou, E.; Kokkinogoulis, K.; Tsigaridas, G.; Kareliotis, G.; Platoni, K.; Makropoulou, M.; Efstathopoulos, E.P. “Novel Biophotonic Techniques for Phototherapy Enhancement: Cerenkov Radiation as a Bridge between Ionizing and Non-Ionizing Radiation Treatment”, J. Nanotheranostics 2023, 4, 86–105. <https://doi.org/10.3390/jnt4010005>
3. N. Kotagiri, G. P. Sudlow, W. J. Akers, and S. Achilefu, Nat. Nanotechnol., vol. 10, no. 4, pp. 370–379, Apr. 2015, doi: 10.1038/nnano.2015.17.
4. R. Robertson, M. S. Germanos, C. Li, G. S. Mitchell, S. R. Cherry, and M. D. Silva, Phys. Med. Biol., vol. 54, no. 16, pp. N355–N365, Aug. 2009, doi: 10.1088/0031-9155/54/16/N01.
5. Mallidi S, Anbil S, Bulin A, Obaid G, Ichikawa M and Hasan T, 2016, Theranostics 6 2458–87.
6. Mie, Gustav (1908). "Beiträge zur Optik trüber Medien, speziell kolloidaler Metallösungen". Annalen der Physik. 330 (3): 377–445.