

10ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Χρήση μαγνητικών νανοσωματιδίων στη θεραπεία καρκίνου μέσω υπερθερμίας

Γεράσιμος Καλλιάφας¹, Γεώργιος Μπουραντάς², Γεώργιος Καγκάδης³, Βασίλειος Λουκόπουλος¹,

¹Τμήμα Φυσικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 26500, Ρίο, Ελλάδα, e-mail: kalliafas@upatras.gr, vxloukop@upatras.gr

²Τμήμα Γεωπονίας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Νέα Κτίρια, 30200, Μεσολόγγι, Ελλάδα, Ελλάδα, e-mail: gbourantas@upatras.gr

³Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, 26500, Ρίο, Ελλάδα, e-mail: kagadis@upatras.gr

Διοργανωτές



1. Εισαγωγή-Σκοπός

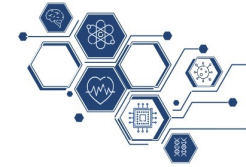


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτόμιες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Μια νέα και καινοτόμος μέθοδος για τη θεραπεία του καρκίνου είναι η υπερθερμία στην οποία έχουμε:

- Αύξηση της θερμοκρασίας στην περιοχή του όγκου στο θεραπευτικό εύρος (42-46° C)
- Η αύξηση της θερμοκρασίας προκαλεί βιοχημικές αντιδράσεις στον όγκο ο οποίος είναι πιο επιρρεπής στις μεταβολές της θερμοκρασίας.
- Η χρήση νανοσωματιδίων τα οποία βρίσκονται σε μαγνητικό ρευστό βοηθά στην καλύτερη και πιο ομοιόμορφη κατανομή της θερμοκρασίας στην περιοχή του όγκου.
- Χρησιμοποιούμε μοναδικής περιοχής (single-domain) νανοσωματίδια τα οποία με την εφαρμογή ενός εναλλασσόμενου εξωτερικού μαγνητικού πεδίου προκαλούν τη θέρμανση του καρκινικού όγκου.
- Τα νανοσωματίδια τα οποία φαίνεται να είναι οι καλύτεροι υποψήφιοι για αυτή τη θεραπεία είναι τα οξείδια του σιδήρου (μαγνητίτης, αιματίτης) και τα κράματα σιδήρου με άλλα μέταλλα Fe-Cr-Nb-B τα οποία έχουν χαμηλή θερμοκρασία Curie.
- Οι παράμετροι οι οποίοι επηρεάζουν το πεδίο θερμοκρασίας είναι το μέγεθος, σχήμα και η συγκέντρωση των νανοσωματιδίων καθώς και το πλάτος και η συχνότητα του πεδίου.

2. Μέθοδοι και Υλικά



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

Για την περιγραφή του προβλήματος κάνουμε μαθηματική μοντελοποίηση σε έναν καρκινικό όγκο. Συγκεκριμένα θεωρούμε:

- Ο όγκος είναι σφαιρικός σε μέγεθος και περικλείεται από έναν ορθογώνιο χωρίο το οποίο προσομοιώνει τον υγιή ιστό.
- Το πεδίο της θερμοκρασίας βρίσκεται λύνοντας αριθμητικά την εξίσωση μεταφοράς βιοθερμότητας του Pennes⁽¹⁾ η οποία δίνεται από τη σχέση

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) - \omega_b \rho_b c_b (T_0 - T_b) + q_m + P_h$$

- Για την επίλυση της χρησιμοποιούμε μη-πλεγματικές μεθόδους (meshless methods) και η λύση τους μας δίνει το πεδίο θερμοκρασίας στις περιοχές που μας ενδιαφέρουν.
- Για τον προσδιορισμό του όρου πηγής P_h χρησιμοποιούμε το μοντέλο του Rosenweig⁽²⁾ για τον προσδιορισμό της μεθόδου θέρμανσης των νανοσωματιδίων.

2. Μέθοδοι και Υλικά

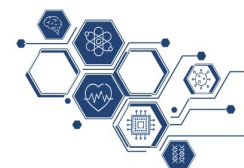


1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Τα νανοσωματίδια που χρησιμοποιούμε για αυτή τη θεραπεία πρέπει να ικανοποιούν ορισμένα χαρακτηριστικά τα οποία είναι:

- Βιοσυμβατότητα, Βιοαποδόμηση, χαμηλή τοξικότητα, χημική λειτουργικότητα, απομακρυσμένη ενεργοποίηση.
- Κατάλληλοι υποψήφιοι με αυτά τα χαρακτηριστικά είναι τα Υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια οξειδίων του σιδήρου (IONPs) όπως ο μαγνητίτης (Fe_3O_4) και ο αιματίτης (Fe_2O_3 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) καθώς και κράματα μετάλλων με χαμηλή θερμοκρασία Curie (Fe-Cr-Nb-B).
- Τα νανοσωματίδια εμφανίζουν μεγάλο εύρος παραμετροποίησης για την καλύτερη εφαρμογή της θεραπείας. Συγκεκριμένα μπορούμε να μεταβάλλουμε το μέγεθος, σχήμα, ομοιομορφία, συγκέντρωση, μέθοδο έκχυσης καθώς και τις παραμέτρους του πεδίου όπως συχνότητα και πλάτος πεδίου για να επιτύχουμε καλύτερα αποτελέσματα.

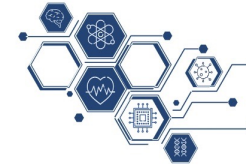
3. Αποτελέσματα



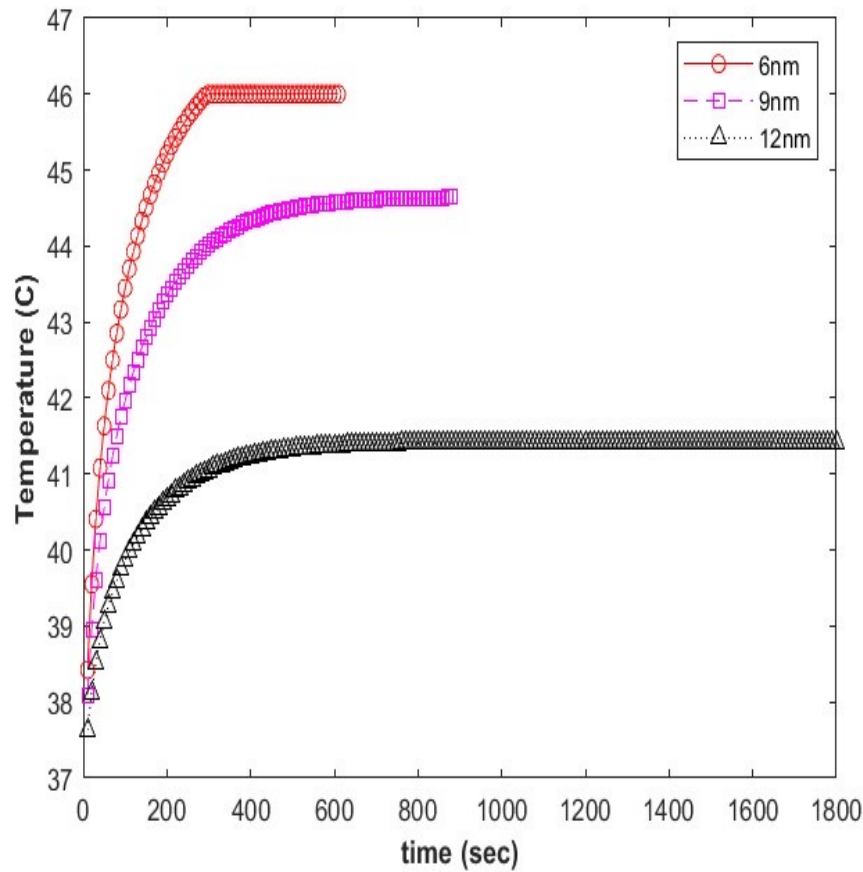
1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Φυσικών Επιστημών στην Υγεία:
Καινοτομίες και Προοπτικές
22-23 Σεπτεμβρίου 2023

Παράμετροι	Νανοδομημένα Μαγνητίτη	Νανοδομημένα Fe-Cr-Nb-B
Ακτίνα	6-9-12 nm	6-9-12 nm
Κλάσμα όγκου	$4.48 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-3}$
Μαγνήτιση χωρίου	446 kA/m	254160 kA/m
Σταθερά ανισοτροπίας	41000 J/m ³	18963 J/m ³
Πλάτος πεδίου	12000 A/m	13500 A/m
Συχνότητα πεδίου	300 kHz	300kHz
Όρος πηγής	$5.88 \cdot 10^5$ W/m ³	$3.61 \cdot 10^5$ W/m ³

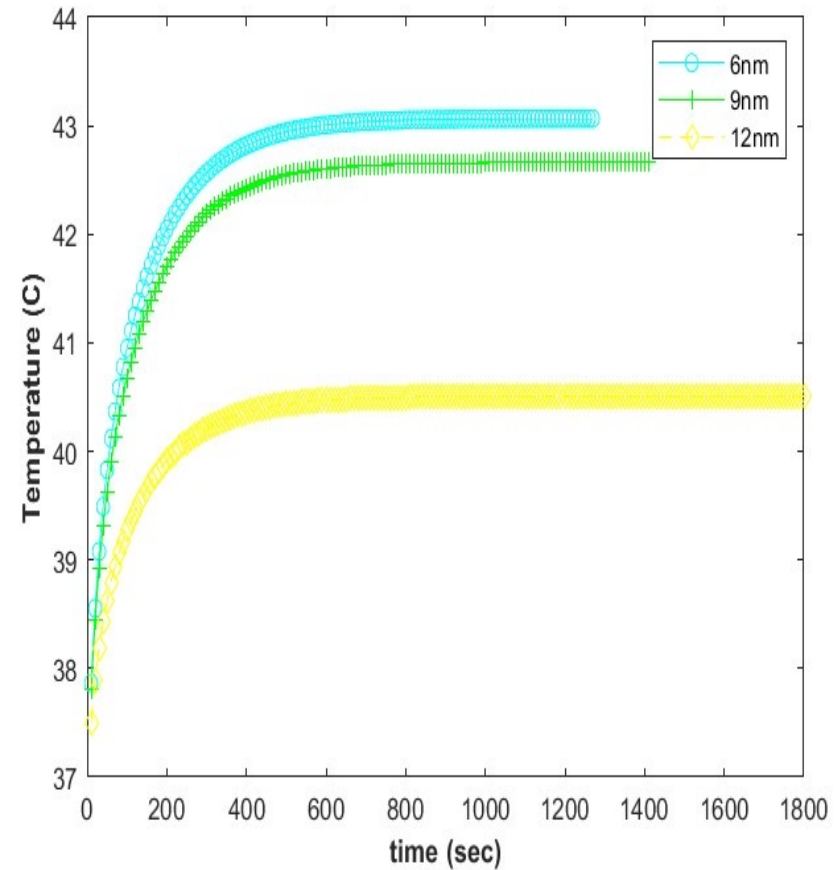
3. Αποτελέσματα



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

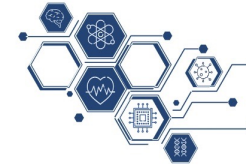


Πεδίο θερμοκρασίας για νανοσωματίδια μαγνητίτη



Πεδίο θερμοκρασίας για νανοσωματίδια Fe-Cr-Nb-B

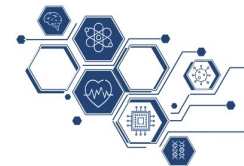
3. Αποτελέσματα



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

- Παρατηρούμε ότι έχουμε διαφορετική μέγιστη θερμοκρασία που μπορούν να επιτύχουν τα νανοσωματίδια ανάλογα με το μέγεθος τους. Παρατηρούμε ότι τα νανοσωματίδια με μικρότερη ακτίνα παρουσιάζουν μεγαλύτερη θερμοκρασία σε σχέση με τα μεγαλύτερα.
- Παρατηρούμε επίσης ότι τα νανοσωματίδια με μικρότερη ακτίνα επιτυγχάνουν γρηγορότερα το στόχο που έχουμε επιβάλει για την απόπτωση στον καρκινικό όγκο σε σχέση με τα μεγαλύτερα.
- Επίσης τα νανοσωματίδια μαγνητίτη επιτυγχάνουν υψηλότερες θερμοκρασίες και καταφέρνουν να πετύχουν την απόπτωση που θέλουμε γρηγορότερα σε σχέση με τα νανοσωματίδια Fe-Cr-Nb-B.
- Τα νανοσωματίδια Fe-Cr-Nb-B επιτυγχάνουν μέγιστη θερμοκρασία κοντά στη θερμοκρασία Curie η οποία είναι στο θεραπευτικό εύρος και δε ξεπερνά τους 46° C όποτε και δεν έχουμε επίδραση στον υγιή ιστό⁽³⁾.

4. Συμπεράσματα



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

- Μελετήθηκαν δυο νανοσωματίδια (μαγνητίτης και κράματα μετάλλων σιδήρου) για θεραπεία υπερθερμίας με χρήση νανοσωματιδίων.
- Τα δυο είδη νανοσωματιδίων ελέγχθηκαν σχετικά με τη θερμοκρασία την οποία μπορούν να αποδώσουν κατά την εφαρμογή ενός εναλλασσόμενου εξωτερικού μαγνητικού πεδίου για θέρμανση στην περιοχή του όγκου.
- Παρατηρήθηκε ότι ένας κρίσιμος παράγοντας είναι το μέγεθος των νανοσωματιδίων και πως η θερμοκρασία εξαρτάται από αυτό⁽⁴⁾.
- Ο χρόνος που χρειάζεται για να επιτύχουμε την απαιτούμενη ζημιά στον όγκο βρέθηκε ότι είναι μικρότερος για τα νανοσωματίδια μαγνητίτη σε σχέση με τα νανοσωματίδια Fe-Cr-Nb-B.

5. Βιβλιογραφία



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

1. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperature in the resting human forearm. *Journal of Applied Physiology* 1948; **1**(2):93–122.
2. R.E. Rosensweig, Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Volume 252, 2002, Pages 370-374
3. Tang, Flesch, and Jin, “A Method for Increasing the Homogeneity of the Temperature Distribution during Magnetic Fluid Hyperthermia with a Fe-Cr- Nb-B Alloy in the Presence of Blood Vessels.
4. “Physical Mechanism and Modeling of Heat Generation and Transfer in Magnetic Fluid Hyperthermia through Néelian and Brownian Relaxation
5. Etemadi and Plieger, “Magnetic Fluid Hyperthermia Based on Magnetic Nanoparticles”; Suriyanto, Ng, and Kumar,