



امانه خانه دوستی ایران

مقاله پژوهشی

مجله سنجش و اینمنی پرتو، جلد ۹، شماره ۲، بهار ۱۴۰۰، صفحه ۱۰-۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۱۱/۱۸، تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۳/۳۰



بررسی تغییر میزان آسیب‌های DNA تحت تابش پروتون در حضور نانوذرات مختلف طلا، گادولینیوم و ید با استفاده از ابزار Geant4-DNA

سیدجواد حسینی علی‌آبادی^۱، داریوش سرداری^{۱*}، الهام سعیدزاده^۱ و سمانه برادران^۲

^۱گروه مهندسی هسته‌ای پرتوپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران.

^۲پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، تهران، ایران.

*تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه مهندسی هسته‌ای پرتوپزشکی، کد پستی: ۷۷۵-۱۴۵۱۵

پست الکترونیکی: dsardari@hotmail.com

چکیده

پرتو درمانی یکی از روش‌های مؤثر در درمان سرطان است. استفاده از پروتون و یون‌های سبک در درمان پرتویی به علت برهم‌کنش فیزیکی متفاوت نسبت به فوتون‌ها و اعمال دز متتمرکز در ناحیه برآگ در حال توسعه می‌باشد. با این حال ارائه روش‌های نوین در افزایش بازده درمان همواره مورد توجه بوده است. یکی از این روش‌ها، افزودن نانوذرات مواد با عدد اتمی بالا به بافت است که ضمن افزایش عدد اتمی مؤثر بافت، موجب ارتقاء دز مؤثر در زمان درمان پرتویی و ایجاد آسیب‌های بیشتر در DNA بافت هدف می‌گردد. در این مقاله با استفاده از ابزار Geant4-DNA مولکول B-DNA با فرمت بانک اطلاعاتی پروتئین، (PDB)^۱ را در هندسه شبیه‌سازی توزیع نموده و آسیب‌های واردہ از طريق گرفتن پروتون در گستره انرژی ۰/۱ MeV را محاسبه کردایم. تعداد و بازده آسیب‌های تکرشته‌ای (SSB)^۲ و دورشته‌ای (DSB)^۳ با درنظر گرفتن برهم‌کنش‌های مستقیم و غیرمستقیم با/بدون حضور نانوذرات^۴ محاسبه شده است. با مقایسه مشاهده شد که نتایج محاسبات بدون نانوذرات با نتایج حاصل از پژوهش‌های قبلی سازگاری خوبی دارد. نتایج به دست آمده از این تحقیق، افزایش آسیب‌ها تا ۱۵ درصد برای آسیب‌های تکرشته‌ای و تا ۸۰ درصد برای آسیب‌های دورشته‌ای را در حضور نانوذرات طلا نشان می‌دهد. همچنین میزان آسیب‌های در حضور نانوذرات ید و گادولینیوم به ترتیب با ۷ و ۱۳ درصد کاهش نسبت به طلا مشاهده شدند. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد نانوذرات می‌توانند با هدف بهبود اثربخشی درمان پرتوی مورد استفاده قرار گیرند.

کلیدواژگان: پروتون‌ترابی، آسیب‌های تکرشته‌ای، آسیب‌های دورشته‌ای، نانوذرات، DNA، شبیه‌سازی Geant4-DNA

¹ Protein Data Bank

² Single Strand Break

³ Double Strand Break

⁴ Nano Particle

۱. مقدمه

متعادل شده با شدت^۲ انجام می‌گردد [۱۰]. یکی از روش‌های جدید برای بهینه‌سازی در پرتو درمانی، تزریق مواد با عدد اتمی بالا به بافت هدف است. سطح مقطع برهمنکنش پرتوی این مواد به طور قابل توجهی نسبت به آب، ترکیب اصلی محیط‌های زنده بیشتر است. در نتیجه با استفاده از این روش دز جذبی ناشی از پرتوها در تومور و به دنبال آن آسیب‌های وارد بر DNA افزایش می‌یابد [۱۱]. به این منظور، مواد با عدد اتمی بالا در ابعاد نانو و ترکیب شیمیایی خاصی تولید می‌شوند. ابعاد نانوذرات از ۱ تا ۱۰۰ nm در ۲ یا ۳ بعد متغیر هستند [۱۲]. نانوذرات را می‌توان از طریق افزایش اثر نفوذپذیری و ماندگاری^۳ وارد تومور نمود [۱۳] و به دلیل اندازه کوچک، مشاهده شده است که نانوذرات به راحتی در سلول‌ها نفوذ می‌کنند [۲۰]. پرتودهی بافت حاوی نانوذرات، باعث سمتیت سلولی حاد نمی‌شود [۲۲، ۳۱]. البته حساسیت پرتوی نانوذرات به نوع و اندازه آن‌ها، رده سلولی، نوع و انرژی تابش، غلاظت و محل قرارگیری آن درون سلولی بستگی دارد [۱۴]. کاربرد نانوذرات طلا از اوایل سال‌های ۱۹۵۰ در جهان مورد توجه تحقیقات پزشکی قرار گرفت. با این حال، فقط در بیست سال گذشته استفاده عملی از نانوذرات [۱۵-۲۳] به عنوان حساس‌کننده‌های پرتوی در تومور برای افزایش بازده در پرتو درمانی پیشنهاد شده است. استفاده از این روش برای ایجاد حساسیت پرتوی در بافت توسط ماتسودایرا^۴ و همکاران در سال ۱۹۸۰ شرح داده شد [۲۴]، که اثر افزایشی پرتو ناشی از ید روی سلول‌های آسیب‌دیده را که با اشعه ایکس پرتودهی شده بودند، اندازه‌گیری کردند. دلیل این موضوع، افزایش دز جذب شده از تابش فوتون‌های کم انرژی، به دلیل سطح مقطع فوتوالکتریک بیشتر نسبت به آب است. این مطالعات سپس در چندین تحقیق دیگر دنبال شد که از ید و باریم برای نشان

پرتو درمانی یکی از روش‌های اصلی برای درمان سرطان است. از زمان اولین استفاده پژوهشکی آن در سال ۱۸۹۶، این روش هم‌چنان به عنوان متدائل‌ترین روش درمان سرطان استفاده می‌گردد [۱]. پرتو درمانی با استفاده از پرتوهای یونیزاسن مثل پروتون یا یون‌های سبک دیگر در مقایسه با فوتون درمانی معمولی مزایای فیزیکی و زیستی قابل توجهی دارد. این روش نوین باعث می‌شود که ضمن اعمال دز بالا به حجم مورد نظر، از پرتوگیری بافت‌های سالم تا حد امکان، پیشگیری به عمل آید [۲، ۳]. پرتو درمانی باعث ایجاد شکستهای تکرشته‌ای (SSB) و دورشته‌ای (DSB) در DNA می‌گردد که چنان‌چه ترمیم نشوند، منجر به مرگ سلول می‌شوند [۴]. بهمین دلیل تعداد و ساختار فضایی تخرب ایجاد شده توسط پرتوهای یونیزاسن به عنوان یک رخداد بسیار مهم زیستی در نظر گرفته می‌شود. این آسیب‌ها ممکن است از طریق برهمنکنش مستقیم و غیرمستقیم پرتوها با DNA صورت گیرد [۵]. علی‌رغم این‌که روش‌های تجربی می‌توانند برای برآورده کمی بازده انواع آسیب‌های DNA مورد استفاده قرار گیرند، اطلاعاتی در خصوص محل دقیق آسیب در DNA ارائه نمی‌دهند [۶]. از این‌رو با روش‌های شبیه‌سازی به بررسی برهمنکنش‌های بیوفیزیکی پرتوها با ماده می‌پردازیم. از جمله روش‌ها و کدهای محاسباتی موجود به منظور شبیه‌سازی می‌توان به کدهای PARTRAC [۷] و MCNP [۸] و Geant4 [۹] اشاره کرد.

هدف اصلی در پرتو درمانی به حداقل رساندن دز دریافتی حجم تومور و افزایش مرگ سلولی است. در پرتو درمانی با اشعه ایکس که با استفاده از شتاب‌دهنده‌های خطی^۱ انجام می‌شود، بهینه‌سازی روش اعمال دز به شبیه پرتو درمانی

² IMRT (intensity modulated radiotherapy)

³ Enhanced Permeability and Retention

⁴ Matsudaira

¹ Linac (Linear Accelerator)

پیش‌بینی‌های افزایش دز ماکروسکوپی تجربی مقایسه کردند و توافق خوبی بین نتایج آزمایشگاهی و مدل شبیه‌سازی شده نانوذرات طلا به دست آوردند.

لین^۸ و همکارانش [۴۴] میزان دز در مجاورت نانوذرات طلا را در پنهان وسیعی از انرژی‌های فوتون و پروتون که در پرتو درمانی کاربرد دارند، مقایسه کرده و افزایش دز تا ۱۴ برابر و مستقل از انرژی پروتون را مشاهده کردند.

اخیراً مکاری و همکارانش [۴۵] و همچنین شمشیری و همکارانش [۴۶] با استفاده از ابزار Geant4-DNA بررسی برهم‌کنش‌های مستقیم و غیرمستقیم پروتون با DNA، تعداد شکست‌های تکرشته‌ای و دورشته‌ای DNA را با روش توزیع انباشت انرژی محاسبه نموده و با نتایج تجربی و محاسباتی به دست آمده قبلی [۴۷-۴۹] مقایسه کرده‌اند. با استفاده از یافته‌های آنها و همچنین نتایج تحقیق کیم و همکاران [۳۷] که در مورد افزایش دز در حضور نانوذرات طلا در برهم‌کنش پروتون با بافت انجام شده است، ما در این مقاله، افزایش دز و میزان آسیب‌های DNA، به خصوص تعداد شکست‌های تکرشته‌ای و دورشته‌ای و بازده تولید آنها در حضور نانوذرات مختلف طلا، ید و گادولینیوم را به روش مونت‌کارلو بررسی کردیم. در این کار با استفاده از ابزار شبیه‌سازی Geant4-DNA [۵۰، ۵۱] توزیع مولکول‌های DNA با فرمت PDB مدل‌سازی شد. این روش به ما امکان می‌دهد تا افزایش تعداد آسیب‌های DNA ناشی از حضور نانوذرات مختلف را به طور دقیق محاسبه کرده و با هم مقایسه نماییم.

دادن مزیت آنها در درمان تومورهای تحت تابش فوتون کم انرژی استفاده می‌گردید [۲۵-۲۹].

در مطالعات تجربی روی موش‌ها، هرولد^۱ و همکارانش [۳۳] و هاینفلد^۲ و همکارانش [۳۴] افزایش دز مؤثر بیولوژیکی را ضمن به کار بردن نانوذرات طلا در درمان پرتویی با اشعه ایکس مشاهده و ثبت کردند. طی یک دهه بعد، افزایش شکست دورشته‌ای DNA در سلول‌های کشت شده حاوی نانوذرات طلا پس از پرتو دهی مشاهده شد [۳۵]. مطالعه آزمایشگاهی و پرتو دهی سلول‌های کشت شده توسط لیو^۳ و همکارانش [۳۶] کاهش نرخ بقای سلولی تا ۴۵٪ را پس از پرتو دهی نمونه حاوی ترکیب نانوذرات پلی‌اتیلن-گلیکول-طلا^۴ نشان داد. کیم^۵ و همکارانش [۳۷] نقش الکترون‌های ثانویه و اشعه ایکس مشخصه که از نانوذرات تحت تابش پروتون گسیل می‌شوند در نابودی سریع تومور با افزایش دز و همچنین افزایش سطح گونه‌های اکسیژن‌دار^۶ درون سلولی را مشاهده کردند. به منظور درک سازوکارهای ممکن در رابطه با اثرات افزایش دز مشاهده شده ناشی از حضور نانوذرات طلا تحت تابش پرتوهای یونساز، مطالعات مختلفی بر پایه شبیه‌سازی مونت‌کارلو انجام شده است. این شبیه‌سازی‌ها، توانایی توصیف کامل فرآیندهای برهم‌کنش تابش یونیزان در بافت را دارند [۱۵] و این تحقیقات، با بررسی انباشت انرژی در مقیاس نانو در مجاورت یک نانوذره به بررسی تأثیرات نانوذرات می‌پردازند [۴۳-۴۹]. به عنوان مثال، لختمن^۷ و همکارانش [۳۹] برای نشان دادن تأثیر حضور نانوذرات طلا در سلول، نتایج شبیه‌سازی‌های مونت‌کارلو در مقیاس نانو را با

¹ Herold

² Hainfeld

³ Liu

⁴ polyethylene-glycol-Au

⁵ Kim

⁶ reactive oxygen species

⁷ Lechtmann

⁸ Lin

در این مطالعه، ما از Geant4-DNA برای محاسبه انباشت انرژی و توزیع گونه‌های شیمیایی در آب اطراف نانوذرات استفاده می‌کنیم. به موازات آن، از فیزیک الکترومغناطیسی Geant4 برای شبیه‌سازی فعل و انفعالات فیزیکی در نانوذرات استفاده می‌شود زیرا مدل‌های فیزیکی کم انرژی در حال حاضر در Geant4-DNA برای مواد غیر از آب در دسترس نیستند. مدل استفاده شده در Geant4-DNA حالت پیش‌فرض انتخاب شده که پروتون‌ها را تا انرژی MeV ۱۰۰ و الکترون‌های ثانویه را از انرژی eV $7/4$ MeV تا ۱ تراپرد می‌کند. برهم‌کنش‌های فیزیکی درنظر گرفته شده شامل یونیزاسیون و برانگیختگی به منظور محاسبه انرژی انباشه در نوکلئوتیدها و هم‌چنین برهم‌کنش‌های شیمیایی رادیکال‌های هیدروکسیل با DNA مورد بررسی قرار گرفته است.

۲.۲. هندسه

هندسه شبیه‌سازی از دو کره تودرتو به قطرهای ۶۰ و ۲۰۰ nm تشکیل شده که از آب پر شده است. مولکول‌های DNA به‌کمک فایل PDB در کره داخلی با مکان و راستای تصادفی توزیع شده‌اند. زاویه فضایی هر یک از قطعات نیز به‌طور اتفاقی تعیین شده تا باریکه موازی پروتون با تمام وجوده DNA برهم‌کشن داشته باشد. در این کار تعداد ۵۰۰ مولکول DNA شبیه‌سازی و توزیع شده است.

منبع مولد باریکه پروتون به شکل صفحه دایره‌ای با قطر ۲۰۰ nm، جهت پرتودهی کره‌ها در خارج از آن‌ها و با فاصله ۳۰۰ nm از آن تعریف شده‌است و ذرات پروتون را به‌طور موازی به طرف کره‌ها گسیل می‌کند. هم‌چنین تعداد ۱۰۰۰ عدد کره به عنوان نانوذرات با قطر ۵ nm شبیه‌سازی و در فضای بین دو کره به‌طور اتفاقی توزیع گردید تا غلظت نانوذرات درون کره معادل $1/7 \mu\text{g NP/mg tissue}$ بودست آید [۳۴].

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲. ابزار شبیه‌سازی

Geant4 یک مجموعه ابزار مونت‌کارلو و قابل دسترس است که امکان شبیه‌سازی برهم‌کنش‌های ذرات و ماده را فراهم می‌کند. این کد امروزه در حوزه‌های مختلف کاربردی از فیزیک با انرژی بالا گرفته تا فیزیک هوافضا و پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵۱، ۵۰] و کاربران می‌توانند برهم‌کنش‌های فیزیکی انواع ذرات را با مشخص کردن لیستی از فرایندهای فیزیکی در Geant4 شبیه‌سازی کنند. فرایندهای فیزیکی، برهم‌کنش‌های متقابل فیزیکی را توصیف می‌کند (مانند یونیزاسیون، پراکنده‌گی چندگانه، ...) و می‌توانند چندین مدل فیزیکی را برای شبیه‌سازی برگزینند (که می‌توانند کاملاً نظری یا نیمه تجربی باشد). چنین مدل‌هایی سطح مقطع کل را محاسبه می‌کنند و وضعیت نهایی برهم‌کنش‌ها مانند تولید ذرات ثانویه، اتلاف انرژی و زاویه گسیل ذرات را به‌طور کامل توصیف می‌کنند.

اخیراً در چارچوب پروژه Geant4 کاربردهای میکروذیمتري و نانوذیمتري در آب مایع با انرژی بسیار کم و مقیاس زیر میکرومتر [۵۳، ۵۲] تعمیم داده شده است. در حال حاضر Geant4-DNA با استفاده از لیست فیزیک الکترومغناطیسی Geant4، برهم‌کنش‌های فیزیکی الکترون‌ها، اتم‌های هیدروژن و اتم هلیوم با گونه‌های باردار ($\text{H}^{\circ}, \text{H}^+, \text{He}^{\circ}, \text{He}^+, \text{He}^{2+}$) در آب را تا انرژی‌های خیلی پایین شبیه‌سازی می‌کند [۵۵، ۵۴]. بخش فیزیکی-شیمیایی و شیمیایی در Geant4-DNA [۵۶]، برای اولین بار در Geant4 v10.1 (دسامبر ۲۰۱۴) منتشر شد. این بخش برای شبیه‌سازی تولید گونه‌های باردار فوق، انتشار و برهم‌کنش‌های متقابل آن‌ها در آب به‌دبیال مدل‌سازی برهم‌کنش‌های فیزیکی درنظر گرفته شده است [۵۶].

نتایج آسیب‌های مجموع نوکلئوتیدهای حاصل از توزیع

۶ Gbp مولکول DNA در این شبیه‌سازی به طول کل ۵۰۰ آنچه در سلول انسان وجود دارد، بروز سپاری شد [۵۷].

۴.۲. شبیه‌سازی پرتودهی سلول

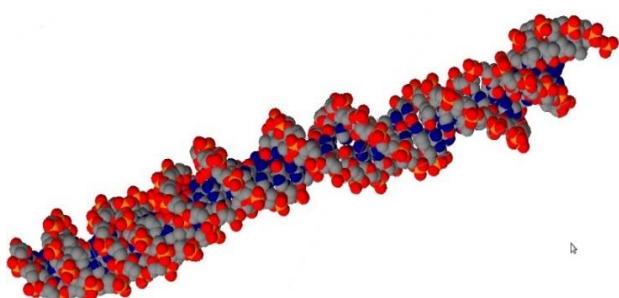
شبیه‌سازی مسیر ذرات براساس نوع برهم‌کنش‌های مستقیم در حالت یونش و برانگیزش و برهم‌کنش‌های غیرمستقیم توسط رادیکال‌های شیمیایی انجام شد. به‌این منظور برهم‌کنش‌های باریکه پروتون، در گستره انرژی $0/5$ MeV، با سلول حاوی مولکول‌های DNA شبیه‌سازی شد. برهم‌کنش‌های فیزیکی (مستقیم) در نظر گرفته شده به‌منظور محاسبه انرژی انباسته در نوکلئوتیدها و هم‌چنین برهم‌کنش‌های شیمیایی (غیرمستقیم) با DNA مورد بررسی قرار گرفته است. انرژی آستانه برای رخداد آسیب مستقیم (E_{ssb}) براساس پژوهش‌های انجام شده قبلی [۴۷-۴۹] برابر $17/5$ eV انتخاب شده است. در مرحله فرایندهای شیمیایی، رادیکال‌های آزاد در محیط تولید می‌شوند که از آن میان رادیکال هیدروکسیل با گروه‌های شکر-فسفات و یا باز واکنش می‌دهد و با احتمال $13/0$ در اتصالات شکر-فسفات ایجاد شکست می‌کند. سایر موارد آسیب‌ها به‌دلیل اهمیت کم یا ترمیم سریع قابل صرفه‌نظر کردن هستند. چشممه با 100 میلیون ذره اولیه در نظر گرفته شده است. کلیه برهم‌کنش‌ها تا انرژی برش $7/4$ eV برای الکترون‌های ثانویه شبیه‌سازی شد. سپس نتایج نسبی آسیب‌های DNA کمیت بازده تکرشته‌ای و دورشته‌ای در DNA محاسبه شده و با نتایج پژوهش‌های مشابه [۴۵, ۴۶] مقایسه و اعتبارسنجی شده است.

در مرحله بعد، به‌منظور مقایسه اثر تخریبی نانوذرات مختلف، 3 عنصر طلا، گادولینیوم و ید در هندسه مورد اشاره در 3 مرحله شبیه‌سازی شدند. در این حالت، با رعایت شرایط

۳.۲. ساختار DNA

مدل DNA به‌کار رفته در این تحقیق، B-DNA با فرمت بانک اطلاعاتی پروتئین (PDB) است. جنبه مهم در این تحقیق، انتخاب هندسه DNA است. برای اولین مرتبه در این کار، از طریق تکثیر مولکول‌های DNA با فرمت بانک اطلاعاتی پروتئین و جایگزینی آن‌ها در هسته سلول، ضمن پرتودهی با باریکه موادی پروتون، شکست‌های تکرشته‌ای و دورشته‌ای محاسبه شده است. فرمت بانک اطلاعاتی پروتئین، نمایش استانداردی از داده‌های ساختاری ماکرومولکول پردازش شده با اشعه ایکس و مطالعات تشخیص مغناطیسی هسته (NMR)^۱ است. در این روش، ساختار DNA پس از آنالیز XRD توسط نرم‌افزارهایی [۵۸] به کد ASCI تبدیل می‌شود و این داده‌ها در قالب فایلی با شناسه PDB ذخیره می‌گردد. این فایل در کد شبیه‌ساز Geant4-DNA قابل تفسیر است و مستقیماً به بخشی از هندسه شبیه‌سازی تبدیل می‌شود. این بازنمایی در دهه ۱۹۷۰ ایجاد شد و تاکنون نرم‌افزارهای زیادی برای استفاده از آن نوشته شده است.

مولکول DNA انتخاب شده برای شبیه‌سازی در این پژوهش، مطابق آنچه در شکل ۱ دیده می‌شود، قسمتی از ساختار 1ZBB.pdb است. قطعه‌ای از این فایل شامل 400 bp، معادل با طول تقریبی 136 nm را ویرایش کرده و برای استفاده در کد Geant4-DNA آماده نمودیم.



شکل (۱): قسمتی از مولکول DNA با فرمت PDB که از ویرایش ساختار اولیه 1ZBB [۵۸] به‌دست آمده است.

^۱ Nuclear magnetic Resonance

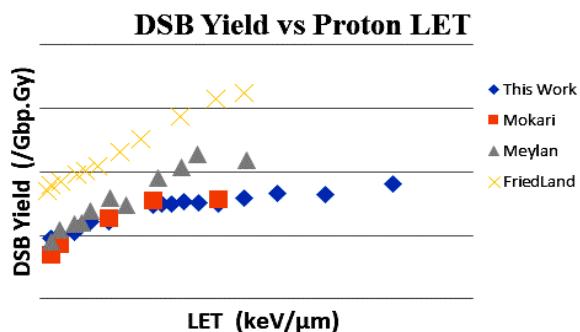
شیوه‌سازی در شرایط فیزیکی کاملاً یکسان با مرحله قبل برای سلول حاوی نانوذرات طلا، ید و گادولینیوم انجام شد و تعداد آسیب‌های تکرشته‌ای و دورشته‌ای و کمیت بازده آسیب در DNA به دست آمد.

در شکل ۲ مقادیر بازده دورشته‌ای (Y_{DSB}) را که در فرایند چرخه کشتن سلول‌ها نقش بزرگی ایفا می‌کنند با نتایج شیوه‌سازی پژوهش‌های انجام شده قبلی مقایسه کردہ‌ایم. این مقایسه با نتایج تجربی میلان و همکارانش [۴۷]، فردنلند و همکارانش [۴۹، ۴۸]، مکاری و همکارانش [۴۵] و شمشیری و همکارانش [۴۶] انجام شده است.

جدول (۱): پروتون بر حسب انرژی (MeV).

Energy (MeV)	LET (keV/ μm)	Energy (MeV)	LET (keV/ μm)
۰/۱	۸۱/۶۱	۰/۹	۲۸/۰۵۰
۰/۲	۶۷/۱۳	۱/۰	۲۶/۰۸۰
۰/۳	۵۵/۰۴	۲/۰	۱۵/۰۶۰
۰/۴	۴۷/۱۹	۳/۰	۱۱/۰۷۰
۰/۵	۴۱/۳۲	۴/۰	۹/۰۴۰
۰/۶	۳۶/۸۰	۵/۰	۷/۰۹۱
۰/۷	۲۳/۲۵	۱۰/۰	۴/۰۷۷
۰/۸	۳۰/۳۹	۲۰/۰	۲/۰۶۷

همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، در LET‌های کمتر از $30 \text{ keV}/\mu\text{m}$ نتایج مکاری و همکاران و هم‌چنین میلان و همکاران نزدیک است.

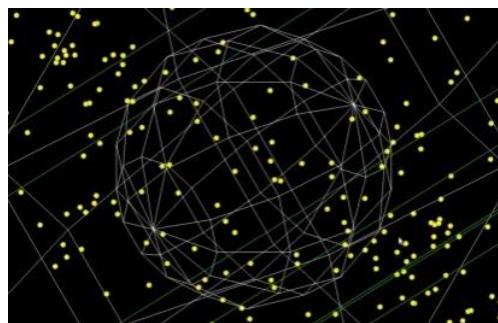


شکل (۲): بازده DSB ناشی از برهم‌کش پروتون با DNA. نتایج حاصل از این پژوهش با دست‌آوردهای سایر پژوهشگران مقایسه شده است [۴۸، ۴۷، ۴۵].

یکسان فیزیکی و هندسی، جنس نانوذره تغییر داده شد و تعداد آسیب‌ها محاسبه گردید.

۵.۲. نانوذرات

نانوذرات به کار رفته در این تحقیق به شکل کره‌هایی با قطر ۵ نانومتر شیوه‌سازی شدند. نانوذرات با ساختار اتمی تعریف شدند تا از برهم‌کنش‌های اضافی پروتون با ترکیبات شیمیایی مانند اکسیژن صرفه‌نظر گردد. این برهم‌کنش‌ها پیچیدگی محاسبات را افزایش می‌دهند و تأثیری در تعداد آسیب‌ها ندارند زیرا دانسیته کل نانوذرات افزوده شده مشخص است و اضافه‌شدن عناصر دیگر مانند اکسیژن، تعداد اتم‌های طلا را در شیوه‌سازی کاهش می‌دهد. همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، نانوذرات به طور اتفاقی در سلول پراکنده شدند و الکترون‌های ثانویه که در نتیجه برهم‌کنش پروتون پدید آمد با مولکول DNA درون هسته سلول برخورد می‌کنند.

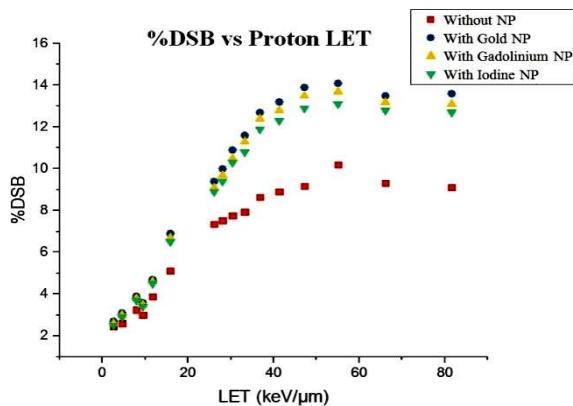


شکل (۲): توزیع نانوذرات در اطراف هسته سلول.

۳. نتایج و بحث

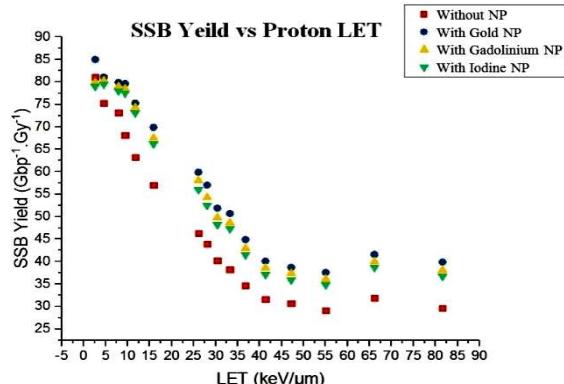
شیوه‌سازی برهم‌کنش باریکه پروتون در بازه انرژی $0/1$ تا 20 MeV مطابق جدول ۱ انجام و نتایج آن با کارهای قبلی مقایسه شده است. جدول ۱ مقادیر انرژی انتخاب شده در پرتودهی و مقدار $\text{LET}(\text{keV}/\mu\text{m})^1$ معادل آن که از جداول استاندارد به دست آمده را نشان می‌دهد. نتایج شیوه‌سازی را پس از این با مقدار LET بیان خواهیم کرد. هم‌چنین

¹ (LET) Linear Energy Transfer



شکل (۴): افزایش نسبی آسیب‌های دورشته‌ای ناشی از برهم‌کنش پروتون با DNA در حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و ید.

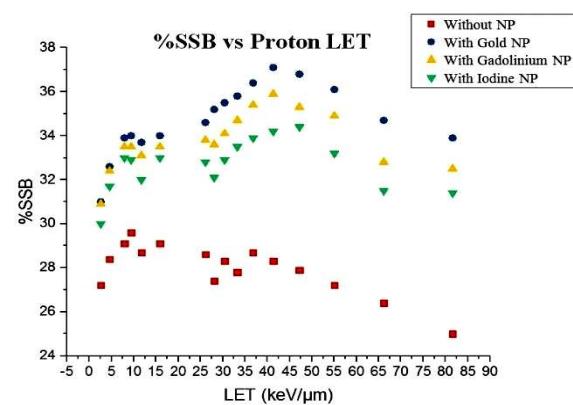
شکل ۴ افزایش نسبی آسیب‌های دورشته‌ای را در حضور نانوذرات مختلف نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، آسیب‌های دورشته‌ای با افزایش LET پروتون تا حدود ۱۰۰ درصد افزایش می‌یابد. اما مانند آن‌چه قبلاً گفته شد، در LET‌های پایین، تغییری در تعداد آسیب‌های دورشته‌ای علی‌رغم حضور نانوذرات دیده نمی‌شود. تغییرات اندک در افزایش آسیب‌ها برای نانوذرات مختلف مختص ناشی از چگالی الکترونی و عدد اتمی متفاوت در آن‌ها است.



شکل (۵): افزایش بازده SSB ناشی از برهم‌کنش پروتون با DNA در حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و ید.

تغییرات بازده آسیب‌های تکرشته‌ای با حضور نانوذرات در شکل ۵ دیده می‌شود. این تغییرات در بالاترین LET زیر ۳۰ درصد هستند. تفاوت بازده آسیب‌ها برای طلا و ید (بیشترین و کمترین عدد اتمی) نیز تقریباً ۷ درصد است.

عامل اصلی افزایش آسیب‌ها در حضور نانوذرات، الکترون‌های اوژه تولید شده در اثر برهم‌کنش پروتون با آن‌ها است. برای پروتون با انرژی معلوم، تعداد و انرژی الکترون‌های اوژه به چگالی الکtron و عدد اتمی نانوذرات بستگی دارد. شکل‌های ۲ تا ۶ آسیب‌های پروتون و تغییرات اثر افزایشی آسیب‌ها توسط نانوذرات مختلف طلا، گادولینیوم و ید را نشان می‌دهد. گادولینیوم و ید مواد اصلی به کار رفته در ماده حاجب^۱ جهت تصویربرداری پزشکی هستند. این مواد با ترکیبات شیمیایی خاص برای افزایش وضوح تصویر در پرتو تشخیصی (سی‌تی اسکن^۲ و ام‌آرآی^۳) به کار می‌روند.



شکل (۳): افزایش نسبی آسیب‌های تکرشته‌ای ناشی از برهم‌کنش پروتون با DNA در حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و ید.

شکل ۳ افزایش نسبی آسیب‌های تکرشته‌ای را تحت تأثیر نانوذرات مختلف طلا، گادولینیوم و ید نشان می‌دهد. به علت تفاوت عدد اتمی نانوذرات به کار رفته ($Z_{\text{Gd}}=64$, $Z_{\text{Au}}=79$, $Z_{\text{I}}=53$) در شبیه‌سازی، تعداد الکترون‌های ثانویه تولید شده در برهم‌کنش پروتون‌های فرودی با این نانوذرات متفاوت است و با کاهش عدد اتمی نیز کمتر می‌شود. بنابراین همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، با کاهش عدد اتمی نانوذرات، تأثیر آن‌ها نیز در افزایش درصد آسیب‌های تکرشته‌ای کمتر می‌شود اما روند تغییرات آن با سایر نانوذرات تقریباً یکسان است.

¹ Contrast

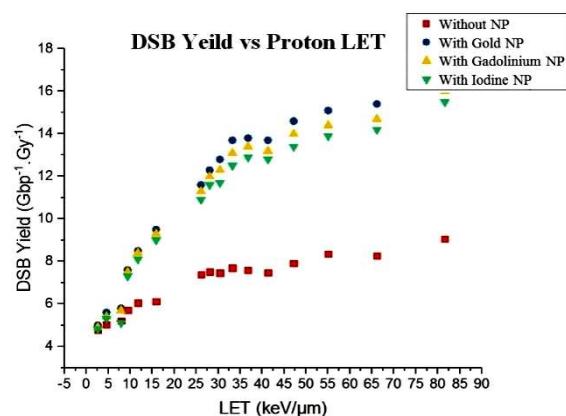
² (CT Scan) Computed Tomography Scanning

³ (MRI) Magnetic Resonance Imaging

۴. نتیجه‌گیری

براساس نتایج تحقیقات گذشته و هم‌چنین پژوهش حاضر، نانوذرات طلا اثر قابل توجهی در افزایش آسیب‌های DNA و به خصوص ایجاد آسیب‌های دورشته‌ای در پرتودرمانی دارند. تاکنون نانوذرات طلا در آزمایش‌های عملی به صورت نمونه آزمایشگاهی و یا تزریق به حیوانات آزمایشگاهی (موس) تأثیر مثبت خود را ثابت کرده‌اند اما به دلیل امکان ایجاد اثرات بیولوژیکی (سمی‌بودن در دزهای بالا) روی انسان، در پرتودرمانی از آن استفاده نشده است. عناصر گادولینیوم و ید به صورت ترکیبات بیولوژیکی برای ایجاد وضوح بالا در تصویربرداری تشخیصی استفاده می‌شوند. این عناصر و ترکیبات آن‌ها تقریباً هیچ‌گونه اثرات منفی روی انسان ندارند به جز موارد اندکی که باعث حساسیت شده است. چنان‌چه از این عناصر به عنوان نانوذره در فرایند پرتودرمانی استفاده شود (با توجه به نتایج بدست آمده از این تحقیق) می‌توان به نقش افزایش‌دهنده اثر پرتوی آن‌ها امیدوار بود.

مانند آن‌چه پیش از این توضیح داده شد، تعداد زیادی از آسیب‌های نوع تکرشته‌ای به دورشته‌ای تبدیل می‌شوند و همین موضوع باعث عدم تغییرات سریع در تعداد آن‌ها است.



شکل (۶): افزایش بازده DSB ناشی از برهم‌کش پروتون با DNA در حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و ید.

شکل ۶ افزایش قابل ملاحظه بازده آسیب‌های دورشته‌ای را در حضور نانوذرات نشان می‌دهد. اما تغییرات بین انواع نانوذرات به کار رفته در شبیه‌سازی زیر ۱۴ درصد است.

۵. مراجع

- [1] M. Lederman. The Early History of Radiotherapy: 1895–1939, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 7 (1981) 639–648.
- [2] D. Schardt, T. Elsasser and D. Schultz-Ertner. Heavy-Ion Tumor Therapy: Physical and Radiobiological Benefits, *Rev. Mod. Phys.* (2010) 82–383.
- [3] J.S. Loeffler and M. Durante. Charged Particle Therapy—Optimization, Challenges and Future Directions, *Nature Rev. Clin. Oncol.*, 10 (2013) 411–424.
- [4] H. Nikjoo and O. Nill. Radiation Track, DNA Damage and Response-A Review, *Rep. Prog. Phys.*, 79 (2016) 116601.
- [5] H. Nikjoo and S. Uehara. Track Structure Studies of Biological Systems, in *Charged Particle and Photon Interactions with Matter: Chemical, Physicochemical, and Biological Consequences with Applications*, New York, Marcel Dekker, (2004).
- [6] H. Nikjoo, S. Uehara and D. Emfietzoglou, *Interaction of Radiation with Matter*, Boca Raton, FL: CRC Press, (2012).
- [7] S. Incerti, J. Davise and M. Asaren. Comparison of GEANT4 Very Low Energy Cross Section Models with Experimental Data in Water, *Medical Physics*, 37 (2010) 4692–4708,
- [8] T. Goorley and G. Tomes. Initial MCNP6 Release Overview LA-UR-11-07082, *Nucl. Technol.*, 180 (2010) 298–315.
- [9] J.M. Fernández. Limitations (and Merits) of PENELOPE as a Track-Structure Code, *Int. J. Radiat. Biol.*, 88(1-2) (2012) 66–70.
- [10] M. Douglass, E. Bezak and S. Penfold. Monte Carlo Investigation of the Increased Radiation Deposition due to Gold Nanoparticles using Kilovoltage and Megavoltage Photons in a 3D Randomized Cell Model. *Medical Physics* 40(7) (2013) 071710.
- [11] H.N. Tran and D. Hirst. Geant4 Monte Carlo Simulation of Absorbed Dose and Radiolysis Yields Enhancement from a Gold Nanoparticle under MeV Proton Irradiation, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* 373 (2016) 126–139.

- [12] ASTM, International Terminology for Nanotechnology (ASTM International, West Conshohocken, PA, 2006).
- [13] Y. Matsumura and H. Maeda. A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy Mechanism of Tumoritropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs, *Cancer Res.* (46) (1986) 6387–6392.
- [14] M. Babaei and M. Ganjalikhani. The Potential Effectiveness of Nanoparticles as Radiosensitizers for Radiotherapy, *Bioimpacts* (4) (2014) 15–20.
- [15] S. McMahon, D.G. Hirst and F.J. Currell. Energy Dependence of Gold Nanoparticle Radiosensitization in Plasmid DNA, *J. Phys. Chem.* 115(41) (2011) 20160–20167.
- [16] A. Mesbahi. A Review on Gold Nanoparticles Radiosensitization Effect in Radiation Therapy of Cancer, *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 15(6) (2010) 176–180.
- [17] E. Lechtman and J. Suneill. Implications on Clinical Scenario of Gold Nanoparticle Radiosensitisation in regards to Photon Energy, Nano-particle Size, Concentration and Location, *Phys. Med. Biol.*, 56(15) (2011) 463.
- [18] K. Butterworth. Physical Basis and Biological Mechanisms of Gold Nano particle Radiosensitization, *Nanoscale* 4 (2012) 4830–4838.
- [19] Y. Zheng and U. Linn. Radiosensitization of DNA by Gold Nanoparticles Irradiated with High Energy Electrons, *Radiat. Res.* 169(4) (2008) 481–482.
- [20] S. McMahon D.G. Hirst and F.J. Currell. Comment on Implications on Clinical Scenario of Gold Nanoparticle Radiosensitization in Regards to Photon Energy, Nanoparticle Size, Concentration and Location, *Phys. Med. Biol.* 57(1) (2012) 287.
- [21] J. Suneill and H. Brown. Cell-Specific Radiosensitization by Gold Nano-particles at Megavoltage Radiation Energies, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 79(2) (2020) 531–539.
- [22] L. Smith, J. Kim and B. Ashow. Nanoparticles in Cancer Imaging and Therapy, *J. Nanomater.*, 2012 (2012) 1–7.
- [23] M. Castillo. Effects of Radiotherapy on Mandibular Reconstruction Plates, *Am. J. Surg.*, 156(4) (1988) 261–263.
- [24] H. Matsudaira, A.M. Ueno and I. Furuno. Iodine Contrast Medium Sensitizes Cultured Mammalian Cells to X-rays but not to Y rays, *Radiat. Res.*, 84 (1980) 144–148.
- [25] W. Hadnagy, A. Bauml and G. Stephan. Energy-Dependent Effect of Iodized Contrast Medium on Radiation-Induced Chromosome Aberrations, *Radiat. Environ. Biophys.*, 24 (1985) 71–74.
- [26] R.S. Mello, H. Callison, J. Winter, A.R. Kagan and A. Norman. Radiation Dose Enhancement in Tumours with Iodine, *Med. Phys.* 10 (1983) 75–78.
- [27] P. Dawson, M. Penhaligon, E. Smith and J. Saunders. Iodinated Contrast Agents as Radiosensitizers, *Br. J. Radiol.*, 60 (1987) 201–203.
- [28] N. Tokita, Y. Akime, S. Egawa and M.R. Raju. Biological Dosimetry for Iodine Contrast Medium and X-ray Interactions by Cell Survival, *Br. J. Radiol.*, 63(1990) 735–737.
- [29] K.S. Iwamoto, S.T. Cochran, J. Winter, E. Holbert, R.T. Higashida and A. Norman. Radiation dose Enhancement Therapy with Iodine in Rabbit VX-2 Brain Tumors, *Radiother. Oncol.*, 8(1987) 161–170.
- [30] N. Lewinski, V. Colvin and R. Drezek, Cytotoxicity of Nanoparticles, *Small* 4(1) (2008) 26–49.
- [31] E.E. Connor, J. Mwamuka, A. Gole, C.J. Murphy and M.D. Wyatt. Gold Nanoparticles are Taken up by Human Cells but do not Cause Acute Cytotoxicity, *Small* 1(3) (2005) 325–327.
- [32] D.F. Regulla, L.B. Hieber and M. Seidenbusch. Physical and Biological Interface Dose Effects in Tissue due to X-ray-Induced Release of Secondary Radiation from Metallic Gold surfaces, *Radiat. Res.*, 150 (1998) 92–100.
- [33] D.M. Herold, I.J. Das, C.C. Stobbe, R.V. Iyer and J.D. Chapman. Gold Microspheres: a Selective Technique for Producing Biologically Effective Dose Enhancement, *Int. J. Radiat. Biol.*, 76 (2000) 1357–1364.
- [34] J.F. Hainfeld, D.N. Slatkin and H.M. Smilowitz. The Use of Gold Nanoparticles to Enhance Radiotherapy in Mice, *Phys. Med. Biol.*, 49(2004) N309–N315.
- [35] D.B. Chithrani, S. Jelveh, F. Jalali, M.V. Prooijen, C. Allen, R.G. Bristow, R.P. Hill and D.A. Jaffray. Gold Nanoparticles as Radiation Sensitizers in Cancer Therapy, *Radiat. Res.*, 173 (2010) 719–728.
- [36] C.J. Liu, C.H. Wang, S.T. Chen, H.H. Chen, W.H. Leng, C.C. Chien, C.L. Wang, I.M. Kempson, Y. Hwu, T.C. Lai, M. Hsiao, C.S. Yang, Y.J. Chen and G. Margaritondo. Enhancement of Cell Radiation Sensitivity by Pegylated Gold Nanoparticles, *Phys. Med. Biol.*, 55(2010) 931–945.
- [37] J.K. Kim, S.J. Seo, H.T. Kim, K.H. Kim, M.H. Chung, K.R. Kim and S.J. Ye. Enhanced Proton Treatment in Mouse Tumors through Proton Irradiated Nanoradiator Effects on Metallic Nanoparticles, *Phys. Med. Biol.*, 57 (2012) 8309–8323.
- [38] I. El Naqa, P. Pater and J. Seuntjens. Monte Carlo Role in Radiobiological Modelling of Radiotherapy Outcomes, *Phys. Med. Biol.* 57 (2012) R75–R97.
- [39] E. Lechtman, S. Mashouf, N. Chattopadhyay, B.M. Keller, P. Lai, Z. Cai, R.M. Reilly and J.P. Pignol. A Monte Carlo-based Model of Gold Nanoparticle Radiosensitization Accounting for Increased Radiobiological Effectiveness, *Phys. Med. Biol.*, 58 (2013) 3075–3087.
- [40] S.J. McMahon, W.B. Hyland, M.F. Muir, J.A. Coulter, S. Jain, K.T. Butterworth, G. Schettino, G.R. Dickson, A.R. Hounsell, J.M. O'Sullivan, K.M. Prise, D.G. Hirst and F.J. Currell. Biological Consequences of Nanoscale Energy Deposition near

- Irradiated Heavy Atom Nanoparticles, *Sci. Rep.*, 1 (2011) 18.
- [41] S.J. McMahon, W.B. Hyland, M.F. Muir, J.A. Coulter, S. Jain, K.T. Butterworth, G. Schettino, G.R. Dickson, A.R. Hounsell, J.M. O'Sullivan, K.M. Prise, D.G. Hirst and F.J. Currell. Nanodosimetric Effects of Gold Nanoparticles in Megavoltage Radiation Therapy, *Radiother. Oncol.*, 100 (2011) 412–416.
- [42] S.H. Cho. Estimation of Tumour Dose Enhancement due to Gold Nanoparticles during Typical Radiation Treatments: A Preliminary Monte Carlo Study, *Phys. Med. Biol.*, 50 (2005) N163–N173.
- [43] B.L. Jones, S. Krishnan and S.H. Cho. Estimation of Microscopic Dose Enhancement Factor around Gold Nanoparticles by Monte Carlo Calculations, *Med. Phys.*, 37(2010) 3809–3816.
- [44] Y. Lin, S.J. McMahon, M. Scarpelli, H. Paganetti and J. Schuemann. Comparing Gold Nano-particle Enhanced Radiotherapy with Protons, Megavoltage Photons and Kilovoltage Photons: A Monte Carlo Simulation, *Phys. Med. Biol.*, 59 (2014) 7675–7689.
- [45] M. Mokari, M.H. Alamatsaz, H. Moeini and R. Taleei. A Simulation Approach for Determining the Spectrum of DNA Damage Induced by Protons. *Phys. Med. Biol.*, vol. 63, p. 175003, (2018).
- [46] P. Shamshiri, Gh. Forozani and A. Zabihi. Nuclear Inst. and Methods in Physics Research B 454(2019) 40–44 An investigation of the physics mechanism based on DNA damage produced by protons and alpha particles in a realistic DNA model.
- [47] S. Meylan, S. Incerti, M. Karamitros, N. Tang, M. Bueno, I. Clairand and C. Villagrassa. Simulation of Early DNA Damage after the Irradiation of a Fibroblast Cell Nucleus using Geant4-DNA, *Scientific Reports*, 7(2017) 11923.
- [48] W. Friedland, P. Bernhardt, P. Jacob, H.G. Paretzke and M. Dingfelder. Simulation of DNA Damage after Proton and Low LET irradiation, *Radiat. Prot. Dosim.*, 99(1-4) (2002) 99–102.
- [49] W. Friedland, E. Schmitt, P. Kundrát, M. Dingfelder, G. Baiocco, S. Barbieri and A. Ottolenghi. Comprehensive Track-structure Based Evaluation of DNA Damage by Light Ions from Radiotherapy Relevant Energies Down to Stopping, *Sci. Rep.*, 7 (2017) 45161.
- [50] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis and H. Araujo. Geant4—a Simulation Toolkit, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A*, 506(2003) 250–303.
- [51] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P.A. Dubois and M. Asai. Geant4 Developments and Applications, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53(2006) 270–278.
- [52] S. Incerti, G. Baldacchino, M. Bernal, R. Capra, C. Champion, Z. Francis, S. Guatelli, P. Guèye, A. Mantero, B. Mascialino, P. Moretto, P. Nieminen, A. Rosenfeld, C. Villagrassa and C. Zacharatou. The Geant4-DNA Project, *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.*, 1(2010) 157–178.
- [53] S. Incerti, C. Champion, H.N. Tran, M. Karamitros, M. Bernal, Z. Francis, V. Ivanchenko and A. Mantero. Energy Deposition in Small-scale Targets of Liquid Water using the Very Low Energy Electromagnetic Physics Processes of the Geant4 Toolkit, *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., Sect. A*, 306(2013) 158–164.
- [54] S. Incerti, A. Ivanchenko, M. Karamitros, A. Mantero, P. Moretto, H.N. Tran, B. Mascialino, C. Champion, V.N. Ivanchenko, M.A. Bernal, Z. Francis, C. Villagrassa, G. Baldacchino, P. Gueye, R. Capra, P. Nieminen and C. Zacharatou. Comparison of GEANT4 Very Low Energy Cross Section Models with Experimental Data in Water, *Med. Phys.*, 37(2010) 4692–4708.
- [55] M. Karamitros, A. Mantero, S. Incerti, G. Baldacchino, P. Barberet, M. Bernal, R. Capra, C. Champion, Z. El Bitar and Z. Francis. Modeling Radiation Chemistry in the Geant4 Toolkit, *Prog. Nucl. Sci. Technol.*, 2(2011) 503–508.
- [56] M. Karamitros, S. Luan, M.A. Bernal, J. Allison, G. Baldacchino, M. Davidkova, Z. Francis, W. Friedland, V. Ivanchenko, A. Ivanchenko, A. Mantero, P. Nieminem, G. Santin, H.N. Tran, V. Stepan and S. Incerti. Diffusion-controlled Reactions Modeling in Geant4-DNA, *J. Comput. Phys.*, 274(2014) 841–882.
- [57] M. Terrissol. Modeling of Radiation Damage by ^{125}I on a Nucleosome, *International Journal of Radiation Biology*, 66(1994) 447–452.
- [58] B. Lee. PhD thesis, Georgia Institute of Technology, (2014).