

برآورد آسیب حاصل از تابش رادیونوکلوئیدهای گسیلنده الکترون اوژه بر اساس مدل ZBB^۱ در حضور نانو ذرات متفاوت: مطالعه شبیه‌سازی مونت کارلو

علی عزیزی گنجگاه و پیوند طاهرپرور*

دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، گیلان، ایران.

*گیلان، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، کدپستی: ۳۳۳۶۹۷-۴۱۹۳۸.

پست الکترونیکی: p.taherparvar@guilan.ac.ir

چکیده

امروزه، پرتودرمانی یکی از کارآمدترین روش‌ها برای درمان سرطان به‌شمار می‌آید. تحقیقات نشان داده است که استفاده از نانوذرات با عدد اتمی بالا مانند طلا، نقره و گادولینیوم به‌عنوان حساس‌کننده پرتوی در پرتودرمانی بسیار مؤثر بوده و نهشت انرژی را در اندام هدف به‌واسطه عدد اتمی بالایشان افزایش می‌دهند. از سوی دیگر، استفاده از ذرات باردار کوتاه‌برد، مانند الکترون‌های اوژه با توجه به انرژی به نسبت کم آن‌ها، امکان تخریب سلول‌های بافت آسیب دیده با حداقل آسیب سلول‌های سالم مجاور را میسر خواهد نمود. در این مطالعه، اثرات انتشار الکترون‌های رادیونوکلوئیدهای گسیلنده الکترون اوژه مانند ^{۹۹m}Tc، ^{۲۰۱}Tl، ^{۱۳۱}I، ^{۱۲۵}I و ^{۱۱۱}In بر شکست تک رشته‌ای (SSB)، شکست دو رشته‌ای (DSB) از نوع مستقیم و غیرمستقیم و همچنین شکست دورشته‌ای ترکیبی (Hybrid DSB) در حضور و عدم حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و نقره با استفاده از ابزار Geant4-DNA برای مدل ZBB^۱ (که از کتابخانه بانک اطلاعات پروتئین انتخاب شده است) مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد؛ از میان گسیلنده‌های اوژه یاد شده، ^{۱۲۵}I و ^{۹۹m}Tc بیش‌ترین و ^{۱۳۱}I کم‌ترین آسیب DNA را ایجاد می‌کنند. از سوی دیگر افزودن نانوذرات طلا، گادولینیوم و نقره می‌تواند منجر به افزایش به ترتیب ۵۹٪، ۵۶٪ و ۵۵٪ آسیب DNA شوند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ^{۱۲۵}I و ^{۹۹m}Tc گزینه‌های مؤثرتری برای مهار یا کنترل سلول‌های سرطانی هستند. علاوه بر این افزودن نانوذرات طلا نیز می‌تواند منجر به بهبود اثربخشی درمان در اوژه تراپی گردد.

کلیدواژه‌گان: Geant4-DNA، الکترون اوژه، نانوذرات، شکست تک رشته‌ای، شکست دو رشته‌ای.

۱. مقدمه

جهانی است که طبق گزارشات، تقریباً از هر شش مرگ در سراسر جهان، یک مرگ شامل سرطان می‌شود. آمارهای اخیر نشان می‌دهد که تنها در سال ۲۰۲۰، ۱۸.۱ میلیون مورد سرطان جدید در سراسر جهان وجود داشته است [۲]. این بدان

سرطان به مجموعه پیچیده‌ای از بیماری‌ها اطلاق می‌شود که با رشد کنترل‌نشده سلولی تعریف می‌شوند. در طی این فرایند، سلول‌ها توانایی تنظیم صحیح رشد و تکثیر خود را از دست می‌دهند [۱]. امروزه سرطان یکی از نگرانی‌های عمده بهداشت

معناست که حدود ۰/۲۲۵٪ از جمعیت جهان در آن سال دچار سرطان شده‌اند. رایج‌ترین روش‌های درمان سرطان شامل: جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است. در این بین پرتودرمانی به دلیل این‌که دز پرتوی را به سلول‌های سرطانی به حداکثر می‌رساند و در عین حال آسیب به بافت‌های سالم اطراف سلول‌های سرطانی را به حداقل می‌رساند؛ یکی از پر اهمیت‌ترین و مؤثرترین روش‌های درمان سرطان است [۳]. در پرتودرمانی (اعم از داخلی و خارجی) به‌طور رایج از تابش‌هایی مانند پرتوهای ایکس، گاما و باریکه‌های الکترونی، پروتونی، هلیومی و یا یون‌های سنگین‌تر استفاده می‌شود. در برخی روش‌های پرتودرمانی، از تابش پرتوهای ساطع شده از رادیوداروی انتقال یافته به داخل بدن بهره می‌برند. در این روش از پرتوهای متفاوتی استفاده می‌شود که از جمله آن‌ها می‌توان به رادیونوکلوئیدهای گسیلنده بتا مانند رادیونوکلوئیدهای ساطع کننده الکترون اوژه اشاره نمود. در شیوه‌های پرتودرمانی، هدف؛ تأثیرگذاری بر سلول‌های بافت هدف به منظور از بین بردن سلول‌های تومور است. این پرتوها انرژی را در سلول‌ها به نهشت می‌گذارند که متعاقب آن تحریک مولکول‌ها به ویژه DNA را به دنبال خواهد داشت و منجر به آسیب غیرقابل ترمیم DNA و در نهایت مرگ سلولی می‌شود [۶-۴]. در این بین، رادیونوکلوئیدهای گسیلنده الکترون اوژه ابزارهای امیدوارکننده‌ای برای پرتودرمانی هدفمند هستند. آن‌ها می‌توانند دزهای بهینه را به حجم تومور برسانند و در عین حال منجر به آسیب حداقلی به بافت‌های سالم شوند [۷]. الکترون‌های اوژه انرژی‌های بسیار پایینی (از چند eV تا چند keV) و به تناسب آن؛ برد کوتاهی (در حدود چند نانومتر) در بافت‌های ساختار زیستی دارند. این امر امکان نهشت انرژی به صورت موضعی را فراهم می‌کند [۸-۱۰]. با این حال، به دلیل انتقال انرژی خطی^۱

(LET) بالا و برد کوتاه، آن‌ها باید در مجاورت اهداف سلولی باشند؛ تا مؤثر واقع شوند. الکترون‌های اوژه به کمک برهمکنش‌های کولنی و ایجاد یونش و برانگیزش می‌توانند با آسیب مستقیم به DNA به از بین بردن سلول‌های سرطانی کمک کنند. برخی از رادیونوکلوئیدهای گسیلنده الکترون اوژه که معمولاً در پرتودرمانی استفاده می‌شوند عبارتند از: ^{99m}Tc ، ^{201}Tl ، ^{131}I ، ^{125}I ، ^{111}In و ^{67}Ga [۱۷-۱۱]. سلول‌های طبیعی می‌توانند آسیب محدود DNA را ترمیم کنند، اما آسیب بیش از حد DNA بر ظرفیت ترمیم سلول‌های سرطانی غلبه می‌کند و منجر به مرگ سلولی (آپوپتوز^۲) می‌شود [۱۸، ۱۹]. رایج‌ترین آسیب‌های DNA معمولاً به صورت شکست‌های تک‌ارشته‌ای^۳ (SSB) و شکست‌های دورشته‌ای^۴ (DSB) دسته بندی می‌شوند. در این بین؛ به‌منظور افزایش حساسیت و توان نابودی بافت سلولی هدف، عموماً از حساس‌کننده‌های پرتویی استفاده می‌شود که عموماً منجر به بهبود نتایج درمان می‌شوند [۲۰]. آن‌ها فرآیندهایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که مقاومت در برابر پرتو ایجاد می‌کنند که از جمله آن‌ها می‌توان به ترمیم DNA، هیپوکسی^۵ [۲۱] و تنظیم چرخه سلولی اشاره نمود. حساس‌کننده‌های پرتویی حاوی عناصری با عدد اتمی بالا مانند نانوذرات طلا، که سطح مقطع جذب کل بیش‌تری برای واکنش‌پذیری دارند و کاهش دز تابش را به بافت‌های عادی و در عین حال افزایش دز در سلول‌های سرطانی را امکان‌پذیر می‌سازند، که این منجر به بهبود کنترل تومور می‌شود. مطالعات متعددی بر روی نانوذرات با عدد اتمی بالا مانند گادولینیوم (Gd)، هافنیوم (Hf)، تانتالیوم (Ta)، تنگستن (W)، نقره (Ag) و بیسموت (Bi) متمرکز شده‌اند تا پتانسیل آن‌ها را به عنوان حساس‌کننده پرتو بررسی کنند [۲۲، ۲۳]. با این حال، بیش‌تر این عناصر در تماس مستقیم باعث آسیب به بافت‌های سالم نیز

⁴ Double Strand Break

⁵ Hypoxia

¹ Linear energy transfer

² Apoptosis

³ Single Strand Break

می‌شوند [۲۴]. نانوذرات طلا ثابت کرده‌اند که یک ماده عالی برای حساس‌سازی پرتویی هستند، زیرا در عین سازگاری زیستی و جلوگیری از آسیب بیش از حد به بافت‌های اطراف، افزایش دز بالا را فراهم می‌کنند. آن‌ها به دلیل عدد اتمی بالا ($Z=79$) و سطح مقطع جذب کل در مقایسه با آب، حدود ۱۰۰ برابر بیشتر، سطح مقطع جذب فوتوالکتریک نسبتاً بالاتری را در تابش فوتونی نشان می‌دهند [۲۵، ۲۶]. این امر تولید الکترون ثانویه را افزایش می‌دهد و در نتیجه نهشت دز را در اطراف نانوذرات افزایش می‌دهد. علاوه بر این، نانوذرات طلا دارای چندین ویژگی سودمند هستند که آن‌ها را برای کاربردهای زیست پزشکی مناسب می‌کند. انعطاف‌پذیری آن‌ها به آن‌ها اجازه می‌دهد تا به راحتی و در اندازه دقیق، در قطرهای متفاوت بین ۱-۱۵۰ نانومتر شکل داده شوند [۲۷]. در کنار بهره‌گیری از نانوذرات طلا، ارزیابی عملکرد نانوذرات نقره و گادولینیوم نیز بسیار مورد توجه و ارزیابی قرار گرفته است [۲۸، ۲۹]. سطح نانوذرات امکان اتصال داروهای درمانی، پروتئین‌ها یا سایر مولکول‌ها را برای تحویل هدفمند فراهم می‌کند [۲۵].

۲. مواد و روش‌ها

۱.۲ کد مونت کارلو Geant4-DNA

برهمکنش‌های ایجاد شده در مقیاس مولکولی بسیار پیچیده هستند و نمی‌توان مستقیماً از طریق روش‌های تحلیلی به صورت دقیق مورد ارزیابی قرار گیرند. از این رو، استفاده از شیوه‌هایی برپایه روش مونت کارلو برای محاسبه آسیب DNA بسیار مهم است. با استفاده از روش‌های شبیه‌سازی بر پایه شیوه مونت کارلو؛ می‌توان توزیع برخوردها در داخل یک هسته و حتی دقیق‌تر، در مقیاس DNA را محاسبه کرد. روش مونت کارلو ابزاری قدرتمند برای بررسی اثرگذاری پرتوها بر سیستم‌های ساختار زیستی است. علاوه بر این، استفاده از شبیه‌سازی‌های

مونت کارلو به ایجاد روش‌های پرتودرمانی کارآمدتر کمک کرده و درک ما از آسیب DNA ناشی از پرتوها را به‌طور کلی افزایش داده است. دو نوع اصلی از کدهای مونت کارلو برای تحلیل آسیب DNA وجود دارد - تاریخچه متراکم^۱ (CH) و ساختار مسیر^۲ (TS) [۳۰]. کدهای CH مانند PENELOPE [۳۱] و MCNP [۳۲] نهشت کلی دز ماکروسکوپی را شبیه‌سازی می‌کنند اما به‌طور صریح همه برهمکنش‌ها را در مقیاس نانومتری شبیه‌سازی نمی‌کنند. آن‌ها از نظر محاسباتی سریع‌تر هستند. کدهای TS مانند Geant4-DNA [۳۳] و PARTRAC [۳۴]، برهمکنش‌های گام به گام را در مقیاس مولکولی و نانومتری با جزئیات بیشتر اما محاسباتی فشرده‌تر شبیه‌سازی می‌کنند. در سال‌های اخیر، در میان تمامی این کدها، کد Geant4-DNA به‌طور گسترده در کاربردهای زیست‌شناسی پرتوی و محاسبات نانودزیمتری مورد استفاده قرار گرفته است. Geant4-DNA (که افزونه Geant4 است) یکی از پیشرفته‌ترین و معتبرترین کدهای TS محسوب می‌شود. این کد می‌تواند ساختار مسیر در آب مایع را تا مقیاس نانومتری شبیه‌سازی و آسیب مستقیم و غیرمستقیم DNA را مدل‌سازی کند. قابلیت انجام شبیه‌سازی ساختار-مسیر در انرژی‌های کم (حدود eV) با دقت بالا از دیگر ویژگی‌های این کد است [۳۵].

۲.۲ روش شبیه‌سازی و هندسه

در این پژوهش از Geant4-DNA (نسخه ۱۱.۱.۱) استفاده شده است. این کد امکان بهره‌گیری از فایل‌های بانک اطلاعات پروتئین^۳ (PDB) برای نمایش هندسه DNA را فراهم می‌آورد [۳۶]. بانک اطلاعات پروتئین (PDB) یک پایگاه داده با دسترسی آزاد است که حاوی اطلاعات ساختاری دقیق در مورد مولکول‌های ساختار زیستی بزرگ از جمله پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک است. بایگانی PDB که توسط سازمان

³ Protein Data Bank

¹ Condensed History

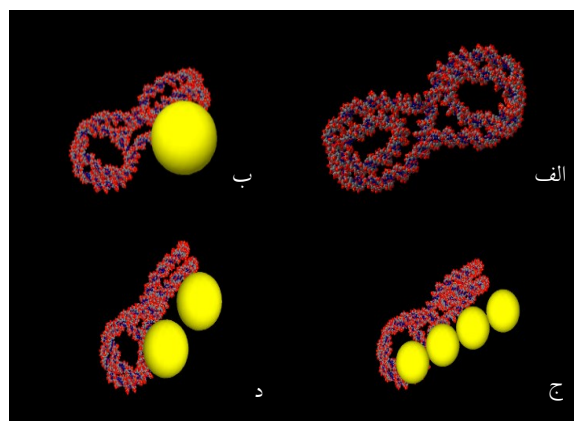
² Track Structure

(حجم هر کره $262/1 \text{ nm}^3$) و برای ۴ نانوذره شعاع $3/15$ نانومتر (حجم هر کره $130/92 \text{ nm}^3$) در نظر گرفته شد. شعاع نانوذرات به صورتی در نظر گرفته شد که حجم نانوذرات در هر حالت با یکدیگر یکسان باشد. تمامی نانوذرات در فاصله ۵ نانومتری از هندسه قرار دارند.

فهرست‌های فیزیکی G4EmDNAPhysics_option6 [۳۸] و G4EmDNAChemistry_option3 به ترتیب برای شبیه‌سازی مراحل فیزیکی و شیمیایی استفاده شد. G4EmDNAPhysics_option6 یک فهرست فیزیکی برای شبیه‌سازی مسیر انتقال الکترون‌ها در آب مایع در محدوده انرژی 11 eV تا 256 keV است. الکترون‌های کم‌تر از انرژی جنبشی قطع 11 eV متوقف و انرژی جنبشی آن‌ها در همان نقطه نهشت می‌یابد. لازم به ذکر است که برهمکنش‌های فوتون بر اساس کتابخانه Livermore/EADL97 در این فهرست فیزیکی گنجانده شده است. از سوی دیگر، G4EmDNAChemistry_option3 که به روش IRT^۲ نیز معروف است، زمان واکنش بین تمام جفت‌های احتمالی گونه‌های واکنش‌پذیر را به صورت جداگانه محاسبه می‌کند. سپس، واکنش‌ها یک به یک رخ می‌دهند و با جفت‌هایی با کوتاه‌ترین زمان واکنش شروع می‌شوند (در این روش، دیگر نیازی به انتشار گونه‌های شیمیایی و محاسبه واکنش‌های احتمالی بین گونه‌ها در هر مرحله زمانی نیست). این رویکرد به طور قابل توجهی حدود 10^3 برابر سریعتر از روش SBS^۳ است. همچنین از رادیونوکلوئیدهای گسیلنده الکترون اوژه (^{99m}Tc ، ^{201}Tl ، ^{131}I ، ^{125}I ، ^{111}In و ^{67}Ga) به عنوان چشمه و تعریف طیف آن‌ها بر اساس مرجع [۱۱] استفاده شد. چشمه‌ها به صورت همسان‌گرد و در فاصله ۲ نانومتری از نانوذرات قرار داده شدند. تعداد ذرات اولیه 10^7 الکترون انتخاب شد تا خطای آماری

جهانی مدیریت می‌شود، فایل‌های مختصات اتمی سه بعدی قابل دانلود را برای بیش از ۱۹۰۰۰۰ ساختار زیست مولکولی که به طور تجربی با استفاده از شیوه‌هایی مانند بلورشناسی اشعه ایکس و طیف‌سنجی NMR^۱ تعیین شده‌اند، فراهم می‌کند.

در این پژوهش از مدل 1ZBB که حدود $10^9 \times 3/1$ جفت باز (bp) دارد استفاده شده است. این مدل؛ ژنوم قورباغه آفریقایی است که به دلیل شباهت زیاد با توالی ژنوم انسان در تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرد. هندسه DNA تعریف شده در شکل ۱-الف ارائه شده است.



شکل (۱): الف) نمایی از مدل 1ZBB. پایه‌ها به صورت کره‌های قرمز و رشته‌های اول و دوم به ترتیب به رنگ آبی و خاکستری نشان داده شده‌اند. ب) نمایی از مدل 1ZBB با یک نانوذره با شعاع ۵ نانومتر. ج) نمایی از مدل 1ZBB با دو نانوذره با شعاع $3/97$ نانومتر. د) نمایی از مدل 1ZBB با سه نانوذره با شعاع $3/15$ نانومتر.

با افزودن نانوذرات به هندسه DNA بر اساس مدل ارائه شده در مطالعه چو و همکارانش، نقش اثرات نانوذرات مورد بررسی قرار گرفت [۲]. در کنار مدل اصلی و بدون حضور نانوذره در (شکل ۱-الف)، تعداد ۱ (شکل ۱-ب)، ۲ (شکل ۱-ج) و ۴ (شکل ۱-د) نانوذره کروی که در مطالعه چو و همکاران [۲] ارائه شد، استفاده گردید. برای ۱ نانوذره شعاع ۵ نانومتر (حجم $262/6 \text{ nm}^3$)، برای ۲ نانوذره شعاع $3/97$ نانومتر

³ Step-By-Step

¹ Nuclear magnetic Resonance

² Independent Reaction Time

(۳۸٪) به ترتیب برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{131}I شده است. همچنین، افزودن دو نانوذرات طلا منجر به افزایش ۴۶٪ (۶۶٪)، ۴۱٪ (۴۱٪)، ۴۱٪ (۳۹٪)، ۴۳٪ (۴۲٪)، ۴۴٪ (۴۵٪) و ۴۲٪ (۴۲٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور می‌شود. از سوی دیگر افزودن چهار نانوذرات طلا منجر به افزایش ۶۰٪ (۶۱٪)، ۵۷٪ (۵۹٪)، ۵۷٪ (۵۶٪)، ۵۸٪ (۵۷٪)، ۵۹٪ (۶۰٪) و ۵۶٪ (۵۶٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور می‌گردد.

برای نتایج مربوط به افزودن یک نانوذره گادولینیوم به DNA مدل سازی شده، افزایش شکست تک (دو رشته‌ای در حدود ۳۷٪ (۳۶٪)، ۲۹٪ (۲۶٪)، ۲۹٪ (۲۱٪)، ۳۲٪ (۲۵٪)، ۳۶٪ (۳۲٪) و ۲۹٪ (۲۹٪) به ترتیب برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{131}I قابل مشاهده است. همچنین، افزودن دو نانوذرات گادولینیوم منجر به افزایش به ترتیب برابر با ۴۱٪ (۴۱٪)، ۳۵٪ (۳۴٪)، ۳۲٪ (۲۹٪)، ۳۶٪ (۳۳٪)، ۴۰٪ (۴۱٪) و ۴۰٪ (۴۰٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور شده است. از سوی دیگر افزودن چهار نانوذرات گادولینیوم منجر به افزایش به ترتیب برابر با ۵۹٪ (۶۰٪)، ۵۶٪ (۵۵٪)، ۵۴٪ (۵۵٪)، ۵۷٪ (۵۵٪) و ۵۸٪ (۶۰٪) و ۵۴٪ (۵۳٪) برای رادیونوکلیدهای یاد شده می‌شود.

افزودن یک نانوذره نقره به DNA مدل سازی شده؛ افزایش شکست تک (دو رشته‌ای (مستقیم و غیرمستقیم) ۲۷٪ (۲۵٪)، ۳۲٪ (۳۱٪)، ۱۷٪ (۱۰٪)، ۲۳٪ (۱۳٪)، ۲۵٪ (۲۳٪) و ۹٪ (۱۷٪) به ترتیب برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{131}I را به دنبال داشته است. همچنین، افزودن دو نانوذرات نقره منجر به افزایش به ترتیب برابر با ۴۱٪ (۷٪)، ۳۱٪ (۳۲٪)، ۳۰٪ (۲۶٪)، ۳۸٪ (۳۰٪)، ۳۹٪ (۳۹٪) و ۳۷٪ (۳۸٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور شده است. از سوی دیگر افزودن چهار نانوذرات نقره منجر به افزایش به ترتیب برابر با

شبه‌سازی کم‌تر از ۱ درصد باشد. به منظور حصول نتایج خروجی، آسیب‌های مستقیم و غیرمستقیم SSB، DSB و همچنین نوع جدیدی از شکست (شکست ترکیبی) با کد نویسی مورد ارزیابی قرار گرفت. شکست ترکیبی زمانی شمارش می‌شود که دو SSB (یک SSB بر اثر آسیب مستقیم و یک SSB بر اثر آسیب غیرمستقیم) بر روی دو رشته با فاصله کم‌تر از ۱۰ جفت پایه روی دهد. مطابق گزارش‌های موجود (اشاره شده در مرجع [۱۳])، آستانه انرژی $8/22 \text{ eV}$ برای مراحل فیزیکی و شیمیایی استفاده شد. آسیب غیرمستقیم (مرحله شیمیایی) رادیکال‌ها و مولکول‌هایی از جمله H_2O_2 ، OH ، OH^- ، H^+ ، H ، H_2 را در آب تولید می‌کند که OH (هیدروکسیل) دارای بیش‌ترین ظرفیت برای تعامل با DNA است [۳۷]. رادیکال‌های هیدروکسیل با قند و گروه‌های پایه در DNA بیش از سایرین برهم‌کنش می‌کنند. احتمال شکستن رشته در DNA توسط رادیکال‌های هیدروکسیل ۱۳ درصد در نظر گرفته می‌شود [۱۳]. اگر انرژی ذخیره شده در DNA از مقدار آستانه $8/22 \text{ eV}$ بیش‌تر شود، SSB رخ می‌دهند. DSB زمانی شمارش می‌شود که دو SSB روی دو رشته با فاصله کم‌تر از ۱۰ جفت پایه اتفاق بیفتند.

۳. نتایج

جدول ۱، تعداد شکست‌های تک‌رشته‌ای و دو رشته‌ای (مستقیم و غیرمستقیم) و شکست ترکیبی را برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{131}I در عدم‌حضور و حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و نقره در مدل DNA پیاده‌سازی شده را نشان می‌دهد.

همان‌طور که از نتایج جدول قابل استنتاج است؛ افزودن یک نانوذره طلا به DNA مدل سازی شده منجر به افزایش شکست تک (دو رشته‌ای (مستقیم و غیرمستقیم) برابر با ۴۰٪ (۴۰٪)، ۳۴٪ (۳۱٪)، ۳۷٪ (۳۲٪)، ۴۰٪ (۴۰٪) و ۴۰٪ (۴۰٪)

این میزان افزایش برای دو نانوذرات به ترتیب برابر ۱٪ (۱٪)، ۵٪ (۳٪)، ۲٪ (۴٪)، ۴٪ (۴٪)، ۱٪ (۳٪) و ۵٪ (۳٪) برای رادیونوکلیدهای فوق الذکر می شود. از سوی دیگر، این میزان افزایش برای چهار نانوذرات به ترتیب برابر ۲٪ (۱٪)، ۲٪ (۲٪)، ۲٪ (۲٪) و ۱٪ (۱٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور است.

این افزایش در شکست هیبریدی برای یک نانوذره گادولینیوم (نقره) ۳۷٪، ۲۳٪، ۲۲٪، ۲۷٪، ۳۰٪ و ۲۵٪، ۵٪، ۱۰٪، ۱۷٪، ۲۰٪ و ۶٪، برای دو نانوذره گادولینیوم (نقره) ۴۱٪، ۳۰٪، ۳۰٪، ۳۵٪، ۲۶٪، ۴۸٪، ۴۱٪، ۲۸٪، ۲۶٪، ۳۲٪، ۳۸٪ و ۳۵٪) و برای چهار نانوذره گادولینیوم (نقره) ۶۰٪، ۵۳٪، ۵۵٪، ۵۸٪، ۴۹٪ (به ترتیب) برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I به دست آمد. افزایش میزان شکست ترکیبی طلا نسبت به گادولینیوم برای یک نانوذره برابر ۴٪، ۳٪، ۹٪، ۱۰٪، ۹٪ و ۷٪، دو نانوذره ۸٪، ۱۱٪، ۱۶٪، ۱۰٪، ۲۷٪ و ۱۶٪ و چهار نانوذره برابر ۱٪، ۹٪، ۱٪، ۲٪، ۲۵٪ و ۲۸٪ برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I حاصل شده است. از سوی دیگر، افزایش میزان شکست ترکیبی طلا نسبت به نقره برای یک نانوذره برابر ۱۹٪، ۲۱٪، ۲۲٪، ۲۰٪، ۲۰٪ و ۲۴٪، دو نانوذره برابر ۹٪، ۱۳٪، ۲۰٪، ۱۴٪، ۱۳٪ و ۴٪ و چهار نانوذره برابر ۱٪، ۱۴٪، ۶٪، ۳٪، ۲۴٪ و ۲۹٪ برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I شده است. همچنین، افزایش میزان شکست ترکیبی گادولینیوم نسبت به نقره برای یک نانوذره برابر ۱۵٪، ۱۹٪، ۱۳٪، ۱۲٪، ۱۲٪ و ۳۰٪، دو نانوذره به ترتیب برابر ۱٪، ۳٪، ۴٪، ۱۶٪ و ۲۰٪ و چهار نانوذره به ترتیب برابر ۱٪، ۵٪، ۵٪، ۱٪، ۱٪ و ۱٪ برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I به دست آمد.

۵۹٪ (۶۰٪)، ۵۵٪ (۵۴٪)، ۵۳٪ (۵۴٪)، ۵۷٪ (۵۵٪)، ۵۸٪ (۶۰٪) و ۵۴٪ (۵۳٪) برای رادیونوکلیدهای گسیلنده اوزه مورد مطالعه می گردد.

نتایج مربوط به مقایسه نانوذرات نشان می دهد؛ افزایش میزان شکست تک (دو) رشته ای نانوذرات طلا نسبت به گادولینیوم برای یک نانوذره به ترتیب برابر ۶٪ (۷٪)، ۶٪ (۶٪)، ۵٪ (۱۱٪)، ۷٪ (۹٪)، ۶٪ (۱۲٪) و ۱۵٪ (۷٪) برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I است. این میزان افزایش برای دو نانوذرات به ترتیب برابر ۷٪ (۸٪)، ۹٪ (۱۰٪)، ۱۳٪ (۱۴٪)، ۱۱٪ (۱۲٪)، ۷٪ (۶٪) و ۳٪ (۴٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور می شود. از سوی دیگر، این میزان افزایش برای چهار نانوذرات به ترتیب برابر ۱٪ (۱٪)، ۳٪ (۹٪)، ۶٪ (۲٪)، ۲٪ (۵٪)، ۱٪ (۱٪) و ۴٪ (۵٪) برای رادیونوکلیدهای یاد شده گردید. نتایج مربوط به مقایسه نانوذرات طلا نسبت به نقره؛ بیان گر افزایش ۱۸٪ (۲۰٪)، ۳٪ (۲۳٪)، ۱۸٪ (۲۲٪)، ۱۸٪ (۲۱٪)، ۲۱٪ (۲۲٪) و ۳۵٪ (۲۵٪) به ترتیب برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I در حضور یک نانوذره است. این میزان افزایش برای دو نانوذرات به ترتیب برابر ۸٪ (۹٪)، ۱۴٪ (۱۳٪)، ۱۵٪ (۱۸٪)، ۷٪ (۱۶٪)، ۸٪ (۹٪) و ۸٪ (۷٪) برای رادیونوکلیدهای مذکور گردیده است. از سوی دیگر، این میزان افزایش برای چهار نانوذرات به ترتیب برابر ۲٪ (۱٪)، ۵٪ (۱۰٪)، ۸٪ (۴٪)، ۴٪ (۶٪)، ۳٪ (۱٪) و ۵٪ (۶٪) برای رادیونوکلیدهای شبه سازی شده است. از سوی دیگر؛ افزایش میزان شکست تک (دو) رشته ای گادولینیوم نسبت به نقره برای یک نانوذره به ترتیب برابر ۱۳٪ (۱۴٪)، ۳٪ (۱۷٪)، ۱۴٪ (۱۲٪)، ۱۲٪ (۱۳٪)، ۱۵٪ (۱۱٪) و ۲۳٪ (۲۷٪) برای رادیونوکلیدهای ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{133}I حاصل شده است.

جدول (۱): شکست تک و دو رشته‌ای و شکست ترکیبی حاصل از رادیونوکلئیدهای ^{124}I ، ^{99m}Tc ، ^{67}Ga ، ^{111}In و ^{201}Tl در حضور و عدم حضور نانوذرات طلا، گادولینیوم و نقره.

	Au			Gd			Ag			
	Np	SSB	DSB	Hy.DSB	SSB	DSB	Hy.DSB	SSB	DSB	Hy.DSB
^{124}I	۰	۱۹۴۷۸۴	۹۹۵۰	۷۸۲۵	۱۹۴۷۸۴	۹۹۵۰	۷۸۲۵	۱۹۴۷۸۴	۹۹۵۰	۷۸۲۵
	۱	۳۲۹۴۳۱	۱۶۷۱۵	۱۲۹۸۸	۳۱۰۲۶۵	۱۵۶۰۷	۱۲۴۵۸	۲۶۸۴۸۸	۱۳۳۵۴	۱۰۵۲۸
	۲	۳۶۱۰۰۰	۱۸۵۲۰	۱۴۶۱۰	۳۳۴۳۱۵	۱۶۹۵۰	۱۳۴۰۹	۳۳۰۴۱۲	۱۶۷۸۱	۱۳۲۸۸
	۴	۴۸۳۸۱۰	۲۵۵۰۰	۱۹۸۵۲	۴۸۲۴۶۴	۲۵۲۶۲	۱۹۷۹۶	۴۷۲۱۷۵	۲۵۱۱۴	۱۹۶۶۸
^{99m}Tc	۰	۱۰۱۷۰۵	۵۶۲۱	۴۶۷۳	۱۰۱۷۰۵	۵۶۲۱	۴۶۷۳	۱۰۱۷۰۵	۵۶۲۱	۴۶۷۳
	۱	۱۵۴۳۳۴	۸۱۹۴	۶۲۸۳	۱۴۴۵۷۱	۷۶۵۷	۶۰۹۳	۱۴۹۳۹۶	۶۳۳۷	۴۹۲۹
	۲	۱۷۲۷۲۰	۹۵۵۹	۷۵۴۷	۱۵۶۳۱۰	۸۶۱۷	۶۷۰۰	۱۴۸۴۹۰	۸۳۰۷	۶۵۰۹
	۴	۲۳۸۵۲۳	۱۳۷۰۰	۱۰۸۴۸	۱۳۱۲۱۶	۱۲۵۲۲	۹۸۷۸	۲۲۵۷۳۸	۱۲۲۶۶	۹۳۷۰
^{67}Ga	۰	۱۰۰۸۵۶	۵۵۳۲	۴۳۷۷	۱۰۰۸۵۶	۵۵۳۲	۴۳۷۷	۱۰۰۸۵۶	۵۵۳۲	۴۳۷۷
	۱	۱۴۹۳۱۳	۷۹۲۲	۶۱۹۷	۱۴۲۱۷۱	۷۰۱۹	۵۶۰۲	۱۲۲۰۶۵	۶۱۴۴	۴۸۵۴
	۲	۱۷۱۳۵۲	۹۱۶۱	۷۳۹۴	۱۴۸۰۸۴	۷۸۲۵	۶۲۲۶	۱۴۵۱۷۹	۷۵۲۸	۵۹۴۱
	۴	۲۳۴۷۶۹	۱۲۷۲۶	۹۹۵۵	۲۲۱۱۳۶	۱۲۴۴۸	۹۸۷۱	۲۱۶۴۵۶	۱۲۱۵۹	۹۳۷۰
^{111}In	۰	۹۲۶۰۰	۵۱۱۹	۳۹۳۴	۹۲۶۰۰	۵۱۱۹	۳۹۳۴	۹۲۶۰۰	۵۱۱۹	۳۹۳۴
	۱	۱۴۷۳۴۸	۷۵۲۸	۵۹۳۴	۱۳۷۱۰۷	۶۸۱۹	۵۳۶۰	۱۲۰۰۹۴	۵۹۲۳	۴۷۱۶
	۲	۱۶۳۲۶۳	۸۷۷۴	۶۷۵۷	۱۴۵۴۳۴	۷۶۸۹	۶۰۳۷	۱۵۱۱۶۴	۷۳۵۱	۵۷۸۰
	۴	۲۲۲۸۱۷	۱۲۱۷۰	۹۳۷۴	۲۱۸۳۹۳	۱۱۵۲۵	۹۲۱۹	۲۱۳۸۰۳	۱۱۳۸۵	۹۰۹۴
^{201}Tl	۰	۸۷۱۵۱	۴۳۵۶	۳۵۴۷	۸۷۱۵۱	۴۳۵۶	۳۵۴۷	۸۷۱۵۱	۴۳۵۶	۳۵۴۷
	۱	۱۴۵۹۲۶	۷۲۹۰	۵۵۵۲	۱۳۷۱۴۰	۶۳۸۷	۵۰۶۲	۱۱۶۳۰۶	۵۶۹۷	۴۴۳۳
	۲	۱۵۷۱۰۷	۷۹۶۲	۶۵۷۳	۱۴۵۱۶۲	۷۴۴۵	۴۸۰۶	۱۴۳۵۴۱	۷۲۰۴	۵۷۱۵
	۴	۲۱۲۴۰۳	۱۰۹۹۷	۸۶۵۴	۲۱۰۵۹۷	۱۰۹۱۲	۸۵۲۶	۲۰۶۰۵۷	۱۰۸۵۴	۸۴۰۸
^{123}I	۰	۸۵۳۸۳	۳۴۸۲	۳۰۶۳	۸۵۳۸۳	۳۴۸۲	۳۰۶۳	۸۵۳۸۳	۳۴۸۲	۳۰۶۳
	۱	۱۴۳۶۴۲	۵۵۹۶	۴۳۳۹	۱۲۱۵۰۱	۵۷۶۱	۴۶۹۳	۹۳۶۳۱	۴۱۹۵	۳۲۷۶
	۲	۱۴۸۰۷۱	۶۰۳۳	۴۹۳۷	۱۴۴۰۶۸	۵۸۱۶	۵۹۰۸	۱۳۶۲۸۳	۵۶۲۲	۴۷۱۸
	۴	۱۹۳۹۷۹	۷۹۰۲	۶۳۹۶	۱۸۶۲۳۵	۷۵۳۲	۶۱۶۳	۱۸۴۵۵۶	۷۴۱۶	۶۰۸۲

۴. بحث و بررسی

بیش‌تری شده است. از سوی دیگر یافته‌های جدول ۱ حاکی از آن است که در یک حجم مشخص یکسان از نانوذرات (حجم 523.6 nm^3)، اگر ابعاد نانوذرات کوچک‌تر و تعداد آنها افزایش داده شود، میزان شکست‌های تک‌رشته‌ای، دو رشته‌ای و ترکیبی بیش‌تری در DNA ایجاد خواهد شد. از سوی دیگر، افزایش تعداد نانوذرات در مجاورت DNA، اگرچه کم‌اکان برتری نانوذرات طلا را در افزایش میزان شکست نشان می‌دهد؛

نتایج مربوط به ارزیابی شکست‌ها در حضور نانوذرات نشان می‌دهد که نانوذرات طلا نسبت به نانوذرات گادولینیوم و نقره در تمامی حالات؛ شکست بیش‌تری را ایجاد نموده است که این امر به دلیل عدد اتمی بالای طلا ($Z=79$) نسبت به گادولینیوم ($Z=64$) و نقره ($Z=47$) است. به تبع این اثر، نتایج مربوط به حضور گادولینیوم به جای نقره، مسبب شکست‌های

بیش تر نخواهد بود و با توجه به سطح مقطع واکنش‌ها منجر به شکست‌های DNA، بهره‌گیری از روش‌های مونت کارلو در تعیین اثرات تعیین رادیوایزوتوپ‌ها انتخاب بهتری است.

۵. نتیجه‌گیری

در این پژوهش با استفاده از کد مونت کارلوی Geant4-DNA آسیب‌های مستقیم و غیرمستقیم DNA ناشی از رادیونوکلوئیدهای گسیلنده الکترون اوژه ^{125}I ، $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ، ^{67}Ga ، ^{111}In ، ^{201}Tl و ^{131}I در حضور و عدم حضور نانوذرات طلا، نقره و گادولینیوم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از شبیه‌سازی‌ها نشان داد که الکترون‌های گسیل شده از ایزوتوپ‌های یاد شده به دلیل این‌که برد کوتاه و LET بالایی دارند در مقیاس نانومتر می‌توانند آسیب‌های قابل توجهی بر DNA وارد کنند و این امر بر بازدهی بالای روش‌های پرتومانی هدفمند صحنه می‌گذارد. مقایسه میان ایزوتوپ‌ها نشان دهنده توان بالای ایزوتوپ‌های ^{125}I و $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (پس از آن) در ایجاد شکست‌های تک/دورشته‌ای است و ایزوتوپ‌های ^{201}Tl و ^{131}I از این حیث در انتها قرار می‌گیرند. نتایج مربوط به افزودن نانوذرات نشان می‌دهد، افزودن نانوذرات با عدد اتمی بالا مانند طلا، گادولینیوم و نقره می‌تواند منجر به افزایش قابل توجه در میزان شکست‌های DNA (به واسطه تولید الکترون ثانویه بیش تر و در نتیجه نهشت دز بیش تر در اطراف نانوذرات) گردد. در این بین؛ نانوذرات طلا می‌توانند بسیار مؤثرتر از گادولینیوم و نقره عمل کنند و شکست بیش‌تری را بر DNA بر جای بگذارد. البته با افزودن نانوذرات و افزایش تعداد آن‌ها بر این افزایش کاسته می‌گردد. علاوه بر این، ما در این پژوهش نشان دادیم که در یک حجم مشخص از نانوذرات با افزایش تعداد و کاهش اندازه آن‌ها می‌توانیم نهشت انرژی بیش‌تری را در DNA شاهد باشیم که این امر منجر به شکست بیش‌تر در DNA می‌شود. به‌طور کلی یافته‌های پژوهش حاکی بر آن است

اما این فرایند عموماً از میزان برتری نانوذرات طلا نسبت به گادولینیوم و نقره (و همچنین گادولینیوم نسبت به نقره) می‌کاهد. این روند تقریباً برای تمامی ایزوتوپ‌های مورد استفاده قابل مشاهده است.

مقایسه میان گسیلنده‌های الکترون اوژه ارزیابی شده نشان می‌دهد؛ رادیونوکلوئید ^{125}I در تمامی حالات (بهره‌گیری از هر سه نانوذره طلا، گادولینیوم و نقره) بیش‌ترین درصد شکست‌های تک‌رشته‌ای، دورشته‌ای (مستقیم و غیرمستقیم) و ترکیبی را در مقایسه با عدم حضور نانوذرات داشته است. علاوه بر این، پس از ^{125}I ، رادیوایزوتوپ ^{201}Tl بیش‌ترین افزایش شکست را با افزایش تعداد نانوذرات طلا، گادولینیوم و نقره ایجاد نموده است. این امر بیان‌گر آن است که ^{201}Tl نیز می‌تواند گزینه مؤثری در افزایش شکست پس از ^{125}I در حضور نانوذرات باشد.

نتایج مربوط به شکست DNA وابسته به انواع ایزوتوپ‌های مورد استفاده و نانوذرات متفاوت، نشان می‌دهد، اگرچه با توجه به پیچیدگی برهمکنش‌های موجود در مقیاس‌های مولکولی، پیش‌بینی کامل شکست‌ها با تغییر نوع و تعداد نانوذرات به صورت کامل و دقیق امکان‌پذیر نخواهد بود، اما بهره‌گیری از نانوذرات طلا و استفاده از ایزوتوپ‌های ^{125}I (و پس از آن ^{201}Tl) می‌تواند در دستیابی به شکست بیش‌تر در مقیاس DNA بسیار مؤثرتر باشد.

اگرچه مطابق گزارشات ارائه شده در برخی مراجع؛ بیش‌ترین شکست DNA در الکترون‌های اوژه با انرژی پایین رخ داده است (که این انرژی‌ها مربوط به لایه‌های N و M هستند)، اما نتایج این پژوهش در مقایسه ایزوتوپ‌های گسیلنده اوژه نشان می‌دهد، با توجه به بهره متفاوت آن‌ها در گسیل الکترون‌های کم انرژی (کم‌تر از 1 keV)، الزاماً بهره بیش‌تر در انرژی‌های پایین‌تر رادیوایزوتوپ مورد مطالعه، عامل شکست

مؤثرتر و دقیق‌تر عمل نمایند و با کم‌ترین میزان آسیب به بافت سالم اطراف، سلول سرطانی را نابود نمایند.

که استفاده از رادیونوکلئیدهای ^{125}I و $^{99\text{m}}\text{Tc}$ و همچنین افزودن نانوذرات طلا می‌توانند در روش‌های طراحی هدفمند بسیار

۵. مراجع

1. K. Ganesh, J. Massagué. Targeting metastatic cancer. *Nat Med.* 27 (2021) 34-44.
2. C. A. Santiago, J. C. L. Chow. Variations in gold nanoparticle size on DNA damage: A Monte Carlo study based on a multiple-particle model using electron beams. *Appl. Sci.* 13 (8) (2023) 4916.
3. P. Taherparvar, A. Azizi Ganjgah. Effect of marker material on the dosimetric parameters of I-125 source (model 6711): Monte Carlo simulation. *RPE.* 4 (2) (2022) 19-24.
4. C. H. Yeong, M. H. Cheng, K. H. Ng. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 15 (2014) 845-863.
5. N. H. Huynh, J. C. L. Chow. DNA dosimetry with gold nanoparticle irradiated by proton beams: A Monte Carlo study on dose enhancement. *Appl. Sci* 11 (22) (2021) 10856.
6. S. Asadian, H. Mirzaei, B. Aziz Kalantari, M. R. Davarpanah, M. Mohamadi, A. Shpichka, L. Nasehi, H. Aboulkheyr Es, P. Timashev, M. Najimi, N. Gheibi, M. Hassan, M. Vosough. β -radiating radionuclides in cancer treatment, novel insight into promising approach. *Pharmacol. Res. Commun.* 160 (2020) 105070.
7. M. B. Idrissou, A. Pichard, B. Tee, T. Kibedi, S. Poty, J. -P. Pouget. Targeted radionuclide therapy using auger electron emitters: The quest for the right vector and the right radionuclide. *pharmaceutics* 13 (7) (2021) 980.
8. M. Seifi Moradi, B. Shirani Bidabadi. Microdosimetry calculation of Auger-electron-emitting radionuclides mostly used in nuclear medicine using GEANT4-DNA. *Appl. Radiat. Isot.* 141 (2018) 72-79.
9. A. Ku, V. J. Facca, Z. Cai, R. M. Reilly. Auger electrons for cancer therapy – a review. *EJNMMI Radiopharm. Chem.* 4 (1) (2019) 27.
10. J. -P. Pouget, L. Santoro, L. Raymond, N. Chouin, M. Bardiès, C. Bascoul-Molleivi, H. Huguet, D. Azria, P. -O. Kotzki, M. Pèlegriin, E. Vivès, A. Pèlegriin. Cell membrane is a more sensitive target than cytoplasm to dense ionization produced by auger electrons. *Radiat. Res.* 170 (2) (2008) 192-200.
11. R. Salim, P. Taherparvar. Monte Carlo single-cell dosimetry using Geant4-DNA: the effects of cell nucleus displacement and rotation on cellular S values. *Radiat. Environ. Biophys.* 58 (3) (2019) 353-371.
12. R. Salim, P. Taherparvar. A Monte Carlo study on the effects of a static uniform magnetic field on micro-scale dosimetry of Auger-emitters using Geant4-DNA. *Radiat. Phys. Chem.* 195 (2022) 110063.
13. P. Ahmadi, M. Shamsaei Zafarghandi, A. Shokri. Calculation of direct and indirect damages of Auger electron-emitting radionuclides based on the atomic geometric model: A simulation study using Geant4-DNA toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res B.* 483 (2020) 22-28.
14. N. Falzone, B. Q. Lee, J. M. Fernández-Varea, C. Kartsonaki, A. E. Stuchbery, T. Kibédi, K. A. Vallis. Absorbed dose evaluation of Auger electron-emitting radionuclides: impact of input decay spectra on dose point kernels and S-values. *Phys. Med. Biol.* 62 (6) (2017) 2239.
15. S. M. Goddu, R. W. Howell, D. V. Rao. Cellular dosimetry: absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and S-values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments. *J. Nucl. Med.* 35 (2) (1994) 303-316.
16. D. Beaumont, J. Y. Herry, M. Sapene, P. Bourguet, J. J. Larzul, B de Labarthe. Gallium-67 in the evaluation of sarcoidosis: correlations with serum angiotensin-converting enzyme and bronchoalveolar lavage. *Thorax.* 37 (1) (1982) 11-18.
17. S. Seien, J. Aaseth. Thallium-201 as an agent for myocardial imaging studies. *Analyst.* 120 (3) (1995) 779- 781.
18. A. C. Begg, F. A. Stewart, C. Vens. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat. Rev. Cancer.* 11 (2011) 239-253.
19. M. Baumann, M. Krause, J. Overgaard, J. Debus, S. M. Bentzen, J. Daartz, C. Richter, D. Zips, T. Bortfeld. Radiation oncology in the era of

- precision medicine. *Nat. Rev. Cancer*. 16 (4) (2016) 234-249.
20. L. Gong, Y. Zhang, C. Liu, M. Zhang, S. Han. Applications of radiosensitizer in cancer radiotherapy. *Int. J. Nanomed*. 16 (2021) 1083-1102.
 21. J. F. Fowler, G. E. Adams, J. Denekamp. Radiosensitizers of hypoxic cells in solid tumors. *Cancer Treat. Rev*. 3 (4) (1976) 227-256.
 22. A. Rajaei, S. Wang, L. Zhao, D. Wang, Y. Liu, J. Wang, K. Ying. Multifunction bismuth gadolinium oxide nanoparticles as radiosensitizer in radiation therapy and imaging. *Phys. Med. Biol*. 64 (19) (2019) 195007.
 23. T. Fält, M. Söderberg, J. Wassélius, P. Leander. Material decomposition in dual-energy computed tomography separates high-Z elements from iodine, identifying potential contrast media tailored for dual contrast medium examinations. *J. Comput. Assist. Tomogr*. 39 (6) (2015) 975-980.
 24. Y. Liu, P. Zhang, F. Li, X. Jin, J. Li, W. Chen, Q. Li. Metal-based nano enhancers for future radiotherapy: radiosensitizing and synergistic effects on tumor cells. *Theranostics*. 8 (7) (2018) 1824-1849.
 25. S. Shrestha, L. N. Cooper, O. A. Andreev, Y. K. Reshetnyak, M. P. Antosh. Gold Nanoparticles for Radiation Enhancement in Vivo. *Jacobs J. Radiat. Oncol*. 3 (2016) 026.
 26. J. C. L. Chow. Characteristics of Secondary Electrons from Irradiated Gold Nanoparticle in Radiotherapy. In: Aliofkhaezai, M. (eds) Handbook of Nanoparticles. Springer, Cham, 2016.
 27. J. Li, J. Zhang, X. Wang, N. Kawazoe, G. Chen. Gold nanoparticle size and shape influence on osteogenesis of mesenchymal stem cells. *Nanoscale* 8 (2016) 7992-8007.
 28. E. Taha, F. Djouider, E. Banoqitah. Monte Carlo simulation of dose enhancement due to silver nanoparticles implantation in brain tumor brachytherapy using a digital phantom. *Radiat. Phys. Chem*. 156 (2019) 15-21.
 29. S. J. Hosseini AliAbadi, D. Sardari, E. Saeedzadeh, S. Baradaran. Investigation of the extent of DNA damage under proton irradiation in the presence of various nanoparticles of Au, Gd and I, using Geant4-DNA toolkit. *Iranian J. Radiat. Safety Measurement* 10 (2) (2020) 1-10.
 30. S. Siddique, J. C. L. Chow. Gold nanoparticles for drug delivery and cancer therapy. *Appl. Sci*. 10 (11) (2020) 3824.
 31. P. Ahmadi, M. Shamsaei Zafar Ghandi, A. Shokri. Calculation of damages of Auger electron-emitting from radionuclides based on 1ZBB model: a simulation study using the Geant4 toolkit. *Iranian J. Radiat. Safety Measurement* 9 (6) (2020) 1-10.
 32. M. A. Bernal, J. A. Liendo. An investigation on the capabilities of the PENELOPE MC code in nanodosimetry. *Med. Phys*. 36 (2) (2009) 620-625.
 33. U. Titt, B. Bednarz, H. Paganetti. Comparison of MCNPX and Geant4 proton energy deposition predictions for clinical use. *Phys. Med. Biol*. 57 (2012) 6381-6393.
 34. R. Salim, P. Taherparvar. Dosimetry assessment of theranostic Auger-emitting radionuclides in a micron-sized multicellular cluster model: A Monte Carlo study using Geant4-DNA simulations. *Appl. Radiat. Isot*. 188 (2022) 110380.
 35. 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. Villagrasa, G. Baldacchin, P. Guèye, R. Capra, P. Nieminen, C. Zacharatos. Comparison of GEANT4 very low energy cross section models with experimental data in water. *Med. phys*. 37 (9) (2010) 4692-4708.
 36. S. Siddique, J. C. L. Chow. Recent advances in functionalized nanoparticles in cancer theranostics. *Nanomaterials (Basel)* 12 (16) (2022) 2826.
 37. E. Delage, Q.T. Pham, M. Karamitros, H. Payno, V. Stepan, S. Incerti, L. Maigne, Y. Perrot. PDB4DNA: Implementation of DNA geometry from the Protein Data Bank (PDB) description for Geant4-DNA Monte-Carlo simulations. *Comput. Phys. Commun*. 192 (2015) 282-288.
 38. S. A. Zein, M. -C. Bordage, H. N. Tran, G. Macetti, A. Genoni, C. D. Cappello, S. Incerti. Monte Carlo simulations of electron interactions with the DNA molecule: A complete set of physics models for Geant4-DNA simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res B* 542 (2023) 51-60.