

Estudio preliminar por simulación Monte Carlo de una nanopartícula radiactiva de ^{199}Au en un modelo celular simple

Preliminary Monte Carlo simulation study of a ^{199}Au radioactive nanoparticle in a simple cell model

Danny Giancarlo Apaza Veliz¹ <https://orcid.org/0000-0001-7645-2626>

Jorge Homero Wilches Visbal^{2*} <https://orcid.org/0000-0003-3649-5079>

Patrícia Nicolucci¹ <https://orcid.org/0000-0001-6501-1489>

¹Universidade de São Paulo, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Departamento de Física. Ribeirão Preto, Brasil.

²Universidad del Magdalena, Facultad de Ciencias de la Salud. Santa Marta, Colombia.

* Autor para la correspondencia: jhwilchev@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las nanopartículas tienen diversas aplicaciones científicas y tecnológicas. Su aplicación en el tratamiento tumoral constituye un campo de investigación abierto y en continuo desarrollo.

Objetivos: Modelar por simulación Monte Carlo una nanopartícula radiactiva de ^{199}Au y analizar su distribución de dosis.

Métodos: Una nanopartícula de ^{199}Au , de 200 nm de diámetro, se ubicó en el centro geométrico del modelo celular. El código PENELOPE v.2014 se empleó para calcular y cuantificar la distribución y el perfil de dosis de las partículas beta menos (β^-) y gamma (γ) emitidas en la desintegración radiactiva de la nanopartícula de ^{199}Au en el interior de la célula.

Resultados: La cantidad depositada por las partículas β - resultó 100 veces mayor y con menor dispersión que la depositada por las γ . La simulación mostró que la dosis se deposita completamente dentro de la célula y que, en general, el rango de la radiación γ es mayor.

Conclusiones: PENELOPE v.2014 constituye una herramienta adecuada para el modelaje de célula simple con nanopartícula de ^{199}Au incorporada, y para obtener las distribuciones y perfiles de dosis que generan las partículas emitidas durante el decaimiento. Debido a la baja toxicidad y al alto grado de selección de la nanopartícula de ^{199}Au , sus aplicaciones en la terapia contra el cáncer se consideran prometedoras.

Palabras clave: distribución de dosis; perfil de dosis; nanopartícula ^{199}Au ; modelo celular; PENELOPE.

ABSTRACT

Introduction: Nanoparticles have diverse scientific and technological applications. Their use in tumor treatment is an open and continuously developing field of research.

Objectives: To model by Monte Carlo simulation a ^{199}Au radioactive nanoparticle and to analyze its distribution in a simple cellular model.

Methods: A ^{199}Au nanoparticle, 200 nm in diameter, was placed at the geometric center of the cell model. The PENELOPE v.2014 code was used to calculate and quantify the distribution and dose of beta minus (β -) and gamma (γ) particles emitted during the radioactive decay of the ^{199}Au nanoparticle in the cell.

Results: The amount deposited by the β - particles resulted 100 times higher and with lower dispersion than that deposited by the γ particles. The simulation showed that the dose is completely deposited inside the cell and that the range of γ -radiation is larger.

Conclusions: PENELOPE v.2014 constitutes a suitable tool for single cell modeling with embedded ^{199}Au nanoparticle; moreover, it allows obtaining the dose distributions and profiles generated by the particles emitted during decay. Due to the low toxicity and high degree of targeting of the ^{199}Au nanoparticle, its applications in cancer therapy are considered promising.

Keywords: dose distribution; dose profile; ^{199}Au nanoparticle; cell model; PENELOPE.

Recibido: 18/12/2020

Aceptado: 11/05/2021

Introducción

Actualmente las nanopartículas se emplean en diversas áreas científicas y tecnológicas.⁽¹⁾ Sus dimensiones varían de 1 a 100 nm y, en algunos casos, alcanzan los 500 nm.^(2,3) Dependen de la forma, el tamaño y el origen,^(2,4) y se sintetizan, tanto de materiales orgánicos (principalmente lípidos o poliméricos) como de inorgánicos (metacrilato de polimetilo, poliestireno, oro, platino).^(4,5,6) Se emplean en la administración de medicamentos, las terapias y los tratamientos de diversas enfermedades, la separación y la purificación de moléculas y células biológicas, la generación de energía eléctrica, los agentes de contraste, entre otros.^(7,8)

En las últimas dos décadas se ha explorado ampliamente el uso de nanopartículas como agente terapéutico contra el cáncer.^(9,10,11) Sus principales ventajas se asocian con la alta especificidad y la selectiva toxicidad del tejido tumoral.^(11,12) Las metálicas y semiconductoras, especialmente las de oro (AuNp), resultan muy prometedoras,^(2,13,14) por el aumento de la dosis absorbida y la radiosensibilidad que inducen en el tumor.^(15,16,17,18) En radioterapia tienen como objetivo disminuir la dosis prescrita para el control local del volumen tumoral.^(19,20)

Se investiga la forma en que las nanopartículas interactúan con los haces de radiación y sus franjas de energía para aumentar la radiosensibilidad. Algunos estudios sugieren un incremento de la dosis administrada, en medios con nanopartículas, por haces de energía de kilovoltaje en comparación con los haces de megavoltaje.^(15,19,21,22) Esto obedece a que el efecto fotoeléctrico de los kilovoltios es mayor que en el de los megavoltios.

Las nanopartículas radiactivas se consideran una alternativa teranóstica emergente dentro de la radioterapia molecular.^(23,24,25) Entre las nanopartículas con material radiactivo, de uso potencial en radioterapia y radiodiagnóstico, se destacan las de oro 199 (¹⁹⁹Au) por sus propiedades relacionadas con los modos de desintegración radiactiva: partículas beta menos (β^-) y radiación gamma (γ). Las partículas β^- se emplean en terapia porque su corto rango garantiza la deposición local de la dosis. La radiación γ , debido a su baja energía,^(23,26) se

puede utilizar para obtener imágenes del paciente, lo que permitiría visualizar la evolución de la terapia mediante gammagrafía o SPECT.^(23,27)

El empleo de nanopartículas radiactivas aún se encuentra en exploración, especialmente sus propiedades dosimétricas, aplicaciones, modelos computacionales y usos terapéuticos; por tanto, la información dosimétrica sobre nanopartículas insertadas en células se considera muy importante. En consecuencia, el objetivo de este trabajo fue modelar por simulación Monte Carlo una nanopartícula radiactiva de ^{199}Au y analizar su distribución de dosis.

Métodos

La simulación del modelo celular simple con nanopartículas de ^{199}Au incorporadas se realizó a partir del código PENELOPE (PENetration and Energy LOSS of Positrons and Electrons) versión 2014, que se basa en el método Monte Carlo y se emplea para simular el transporte de electrones, positrones y fotones en geometrías simples y complejas.^(28,29) Los parámetros de entrada en las simulaciones se definieron para optimizar su rendimiento.

El número de partículas primarias simuladas y emitidas por la nanopartícula radiactiva se estableció en 10^9 para lograr una incerteza de $\pm 2\%$. Las energías de corte para fotones y partículas cargadas (electrones primarios, secundarios y positrones) se fijaron en 1 keV. Los parámetros que controlan la condensación de los historiales de partículas cargadas secundarias generadas (C1 y C2) se mantuvieron en 0,05 en todas las simulaciones,⁽²⁹⁾ para garantizar la precisión en las dosis calculadas dentro de la célula, debido a la presencia de la AuNp.

PENGEOM se utilizó para reproducir la geometría y el material del modelo de célula simple, y el de la nanopartícula de ^{199}Au insertada en él (fig. 1).

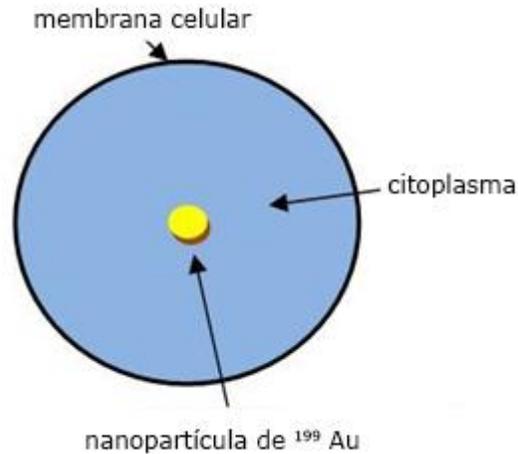


Fig. 1 - Geometría ilustrativa del modelo computacional de célula simple con nanopartícula de ^{199}Au .

El citoplasma y la nanopartícula de ^{199}Au se diseñaron como esferas de $13\ \mu\text{m}$ y $200\ \text{nm}$ de diámetro, respectivamente. En las simulaciones, el citoplasma se consideró conformado únicamente de agua y las demás estructuras no se tuvieron en cuenta, pues se asumió que las células están compuestas en un 70-80 % de agua. Una vez definido el modelo de célula simple con nanopartícula de ^{199}Au y las condiciones físicas de la simulación, se calcularon las distribuciones y el perfil de dosis de las partículas emitidas durante el decaimiento del ^{199}Au .

Los espectros de exposición de las partículas β^- y γ se extrajeron del banco de emisión del Laboratorio Nacional de Brookhaven.⁽²⁶⁾ Las propiedades físicas del ^{199}Au requeridas para la simulación se muestran en la tabla 1.

Tabla 1 - Propiedades físicas del ^{199}Au

Propiedades	Valor
Período de semidesintegración	3,14 d
Constante de decaimiento	$0,22\ \text{d}^{-1}$
$E_{\text{max}} (\beta^-)$	294 keV
$E_{\text{max}} (\gamma)$	158 keV
Radionúclido estable	^{199}Hg

Se consideraron únicamente las energías de las partículas β^- y γ con mayor probabilidad de emisión. Para los cálculos y gráficas relacionadas con las distribuciones y el perfil de dosis, se empleó el software MATLAB[®] 2015a (Microsoft Windows 10 Home, CPU: 1,8 GHz, RAM: 4 Gb).

Resultados

La distancia de la dosis generada por las partículas emitidas se calculó en relación con la superficie externa de la nanopartícula. Esta cantidad se normalizó a su máximo valor. Los valores de la distribución bidimensional de β^- y γ se visualizan en la figura 2.

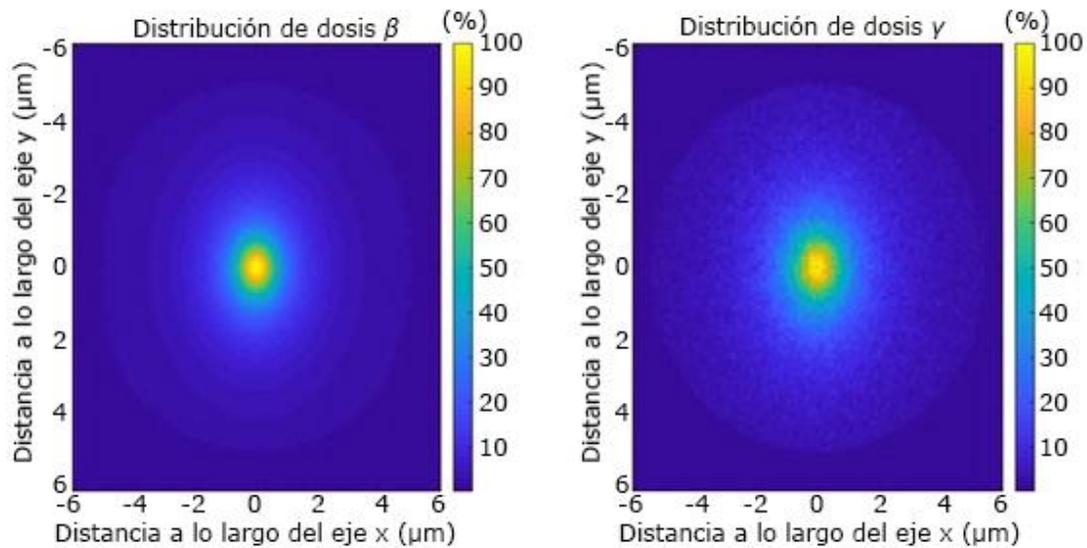


Fig. 2 - Distribución de la dosis depositada en la célula por las partículas β^- (izquierda) y γ (derecha) emitidas por la nanopartícula ^{199}Au .

La figura 3 muestra el porcentaje de dosis en profundidad del total producido por la suma de β^- y γ .

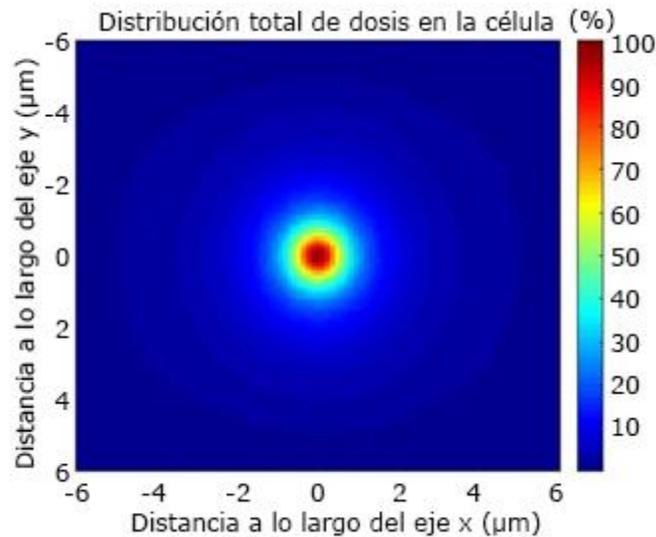


Fig. 3 - Distribución de la dosis total depositada en la célula debido a las partículas emitidas por la nanopartícula ^{199}Au .

Igualmente, se simuló un perfil para determinar la distancia a la que se depositan las partes expuestas por β - y γ . Como la fuente de radiación poseía simetría radial, es decir, emisión homogénea en todas las direcciones desde el centro del modelo celular, solo se debía tomar uno de los ejes del espacio tridimensional para el análisis dosimétrico y la distribución era equivalente en los demás ejes. En este caso se tomó el eje X.

El perfil se calculó a partir de la superficie externa de la nanopartícula. La proporción depositada por β - tuvo menos dispersión lo que significa una mayor concentración de la dosis en comparación con la depositada por la radiación γ , que alcanzó una dispersión más alta (fig. 4).

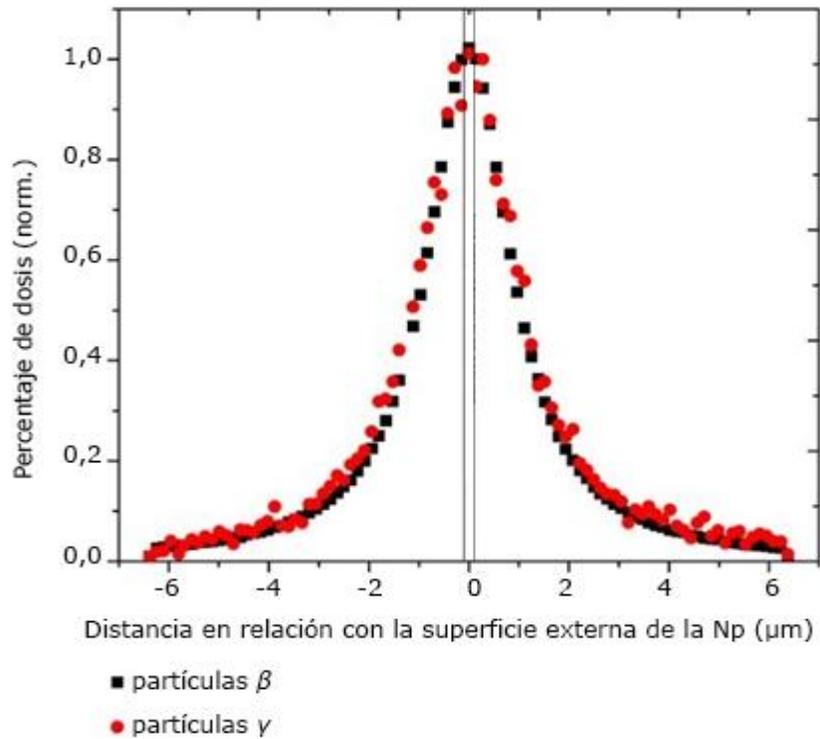


Fig. 4 - Perfil de dosis normalizado en relación con la superficie exterior de la nanopartícula ^{199}Au .

Los valores de la distribución de dosis y las distancias de deposición asociadas a cada una de las partículas emitidas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 - Porcentaje de dosis en profundidad (PDP) y distancias de deposición en relación con la distancia de la superficie externa de nanopartícula de ^{199}Au

PDP (%)	Distancia (µm)	
	β^-	γ
100	0,14	0,28
90	0,28	0,40
80	0,55	0,55
70	0,69	0,80
60	0,83	0,95
50	0,99	1,11
40	1,25	1,25
30	1,52	1,66
20	2,08	2,22
10	3,19	3,33

La distancia máxima de deposición de las partículas β^- y γ resultó de 0,14 y 0,28 μm , respectivamente. Para β^- , el rango de deposición del 90 al 50 % de la dosis se extendió de 0,28 a 0,99 μm ; mientras que para la radiación γ estuvo entre 0,40 μm y 1,11 μm . El 10 % de la dosis máxima depositada por las partículas β^- se obtuvo a una distancia de 3,19 μm del centro de la célula y para la radiación γ se alcanzó a una distancia de 3,33 μm .

Discusión

En este estudio se determinó la distribución y el perfil de deposición de dosis en un modelo celular simple. Las partículas β^- y γ se repartieron de forma normal. Las dosis de β^- fueron 100 veces mayores que las de la radiación γ ; probablemente, porque se encuentran más restringidas a la zona de exposición que las partículas γ , cuya radiación resulta mayor que la de β^- . Todo esto se debe al tipo de emisión de ^{199}Au y la probabilidad de interacción de las partículas β^- .

La exposición de β^- resulta superior por dos factores: su expansión en la desintegración de ^{199}Au y su mayor interacción con el medio al constituir partículas cargadas. Estos resultados indican que el depósito de la dosis se restringe más en las partículas β^- que en la radiación γ , aunque la energía se entrega dentro de los límites celulares para ambas partículas. Este trabajo no consideró las energías con menor posibilidad de emisión, para ello se necesita un modelo con más de una nanopartícula.

La simulación de Monte Carlo del modelo de célula única con una nanopartícula ^{199}Au de 200 nm muestra que la contribución directa de la dosis, dada por las emisiones de nanopartículas a la célula, está en el rango del 100 % al 10 %, debido a las emisiones de β^- y γ , para una distancia máxima de 3,19 y 3,33 μm para cada partícula, respectivamente, en relación con la superficie externa de la nanopartícula.

Las partículas β^- realizan un mayor aporte dentro de la célula simulada, cuantificada en 98 %, en comparación con el 2 % de la radiación γ . Estos hallazgos resultan prometedores porque la incorporación de una sola nanopartícula de ^{199}Au de 200 nm, significa menos del 0,01 % del peso del modelo de célula empleado. Además, teniendo en cuenta su baja toxicidad, esta garantiza una adecuada proporción dentro del rango terapéutico. Una

perspectiva de este estudio sería cuantificar el efecto térmico de la irradiación de nanopartículas de ^{199}Au en la célula y verificar si puede aumentar la probabilidad de muerte celular.

Referencias bibliográficas

1. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol.* 2018;9(1):1050-74. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjnano.9.98>
2. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arab J Chem.* 2019;12(7):908-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>
3. Hoshyar N, Gray S, Han H, Bao G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedic.* 2016;11(6):673-92. DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm.16.5>
4. Ealia AN, Saravanakumar MP. A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng.* 2017;263(3):032019. DOI: <https://doi.org/10.1088/1757-899X/263/3/032019>
5. Caldas M, Santos AC, Veiga F, Rebelo R, Reis RL, Correlo VM. Melanin nanoparticles as a promising tool for biomedical applications - a review. *Acta Biomater.* 2020;105:26-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.01.044>
6. Čubová K, Čuba V. Synthesis of inorganic nanoparticles by ionizing radiation - a review. *Radiat Phys Chem.* 2019;158:153-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2019.02.022>
7. Rezaei R, Safaei M, Mozaffari HR, Moradpoor H, Karami S, Golshah A, *et al.* The role of nanomaterials in the treatment of diseases and their effects on the immune system. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(11):1884-90. DOI: <https://doi.org/10.3889%2Foamjms.2019.486>
8. Ramalingam V. Multifunctionality of gold nanoparticles: Plausible and convincing properties. *Adv Colloid Interface Sci.* 2019;271:101989. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.101989>

9. Mu Q, Yan B. Nanoparticles in cancer therapy-novel concepts, mechanisms, and applications. *Pharmacol.* 2019;9(1). DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01552>
10. Aghebati A, Dolati S, Ahmadi M, Baghbanzhadeh A, Asadi M, Fotouhi A, *et al.* Nanoparticles and cancer therapy: Perspectives for application of nanoparticles in the treatment of cancers. *J Cell Physiol.* 2020;235(3):1962-72. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29126>
11. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012;54(5):631-51. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00044-3)
12. Awasthi R, Roseblade A, Hansbro PM, Rathbone MJ, Dua K, Bebawy M. Nanoparticles in cancer treatment: opportunities and obstacles. *Curr Drug Targets.* 2018;19(14):1696-709. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1389450119666180326122831>
13. Kalimuthu K, Cha BS, Kim S, Park KS. Eco-friendly synthesis and biomedical applications of gold nanoparticles: A review. *Microchem J.* 2020;152:104296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104296>
14. Hu X, Zhang Y, Ding T, Liu J, Zhao H. Multifunctional gold nanoparticles: a novel nanomaterial for various medical applications and biological activities. *Bioeng Biotechnol.* 2020;8(990):1-17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00990>
15. Chithrani DB, Jelveh S, Jalali F, van Prooijen M, Allen C, Bristow RG, *et al.* Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res.* 2010;173(6):719. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR1984.1>
16. Hoseinnezhad M, Mahdavi M, Mahdavi S, Mahdavizade M. An investigation of the effect of gold nanoparticles with different concentrations on increasing absorbed dose: an empirical and simulation study. *J Radiother Pract.* 2019;18(02):191-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1460396918000638>
17. Choi J, Kim G, Cho S Bin, Im H-J. Radiosensitizing high-Z metal nanoparticles for enhanced radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Nanobiotechnol.* 2020;18(1):122. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00684-5>
18. Gholami YH, Maschmeyer R, Kuncic Z. Radio-enhancement effects by radiolabeled nanoparticles. *Sci Rep.* 2019;9(1):14346. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50861-2>

19. Jones BL, Krishnan S, Cho SH. Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations. *Med Phys.* 2010;37(7Part1):3809-16. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.3455703>
20. Da Silva L, Nicolucci P. Local dose enhancement in radiation therapy: Monte Carlo simulation study. *Rev Bras Fís Méd.* 2014 [acceso 13/02/2020];8(1):14-8. Disponible en: www.rbfm.org.br/index.php/rbfm/article/download/282/268
21. Douglass M, Bezak E, Penfold S. Monte Carlo investigation of the increased radiation deposition due to gold nanoparticles using kilovoltage and megavoltage photons in a 3D randomized cell model. *Med Phys.* 2013;40(7):071710. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.4808150>
22. Santos V, Nicolucci P. Fator de aumento de dose em radioterapia com nanopartículas: Estudo por simulação de Monte Carlo. *Rev Bras Fís Méd.* 2018;11(3):2. DOI: <https://doi.org/10.29384/rbfm.2017.v11.n3.p2>
23. Al-Yasiri AY, White NE, Katti KV, Loyalka SK. Estimation of tumor and local tissue dose in gold nanoparticles radiotherapy for prostate cancer. *Reports Pract Oncol Radiother.* 2019;24(3):288-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.02.006>
24. Kannan R, Zambre A, Chanda N, Kulkarni R, Shukla R, Katti K, et al. Functionalized radioactive gold nanoparticles in tumor therapy. *W Nanomed Nanobiotechnol.* 2012;4(1):42-51. DOI: <https://doi.org/10.1002/wnan.161>
25. Yeh Y-C, Creran B, Rotello VM. Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology. *Nanosci.* 2012;4(6):1871-80. DOI: <https://doi.org/10.1039/C1NR11188D>
26. Sonzogni A. Interactive Chart of Nuclides: Half Life. Brookhaven Natl Lab. 2020 [acceso 20/10/2020]. Disponible en: <https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>
27. Nuttens VE, Wéra AC, Bouchat V, Lucas S. Determination of biological vector characteristics and nanoparticle dimensions for radioimmunotherapy with radioactive nanoparticles. *Appl Radiat Isot.* 2008;66(2):168-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2007.08.017>
28. Salvat F. The penelope code system. Specific features and recent improvements. *Ann Nucl Energy.* 2015;82:98-109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anucene.2014.08.007>
29. Salvat F. PENELOPE 2014: A Code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Barcelona, Spain: 2015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Danny Giancarlo Apaza Veliz.

Curación de contenidos y datos: Danny Giancarlo Apaza Veliz y Jorge Homero Wilches Visbal.

Investigación: Danny Giancarlo Apaza Veliz y Jorge Homero Wilches Visbal.

Metodología: Patricia Nicolucci.

Supervisión: Patricia Nicolucci.

Redacción-borrador original: Danny Giancarlo Apaza Veliz y Jorge Homero Wilches Visbal.

Redacción-revisión y edición: Patricia Nicolucci.