

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

VICTÓRIA RAPOSO DA SILVA

**Feixes de íons em um modelo celular
implementado em FLUKA e análise
de danos ao DNA**

Botucatu
2024

VICTÓRIA RAPOSO DA SILVA

Feixes de íons em um modelo celular implementado em FLUKA e análise de danos ao DNA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Física Médica do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Área de pesquisa: Física de Partículas

Orientador: Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silva, Victória Raposo da.

Feixes de íons em um modelo celular implementado em FLUKA
e análise de danos ao DNA / Victória Raposo da Silva. -
Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física
Médica) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto
de Biociências, Botucatu

Orientador: Joel Mesa Hormaza

Capes: 10501002

1. DNA. 2. Método de Monte Carlo. 3. Radiação - Dosimetria.
4. Métodos de simulação.

Palavras-chave: DNA; Método de Monte Carlo; Microdosimetria;
Simulação.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos ao orientador, Joel Mesa Hormaza, por todo o conhecimento, atenção e parceria.

À banca, Maria Eliza e Hamine, que aceitaram avaliar meu trabalho.

Aos colegas de laboratório e departamento, Beatriz Magiore, Samuel Gaiato e professor José Luiz Rybarczyk.

Aos meus avós, pai e madrinha, que já partiram desse plano, Aparecida Cionea, Luiz Elias Raposo, Áurea Madeira, Paulo Silva e Sônia Raposo.

Aos meus amigos, Sabrina, Tiago e Gabriele, que estiveram comigo desde o começo.

Aos meus familiares, Ricardo, Michelle, Luiz Roberto e Danielle Stoppa.

Ao meu parceiro, Marcos, obrigada por tudo.

À minha mãe e minha irmã, que me apoiam todos os dias, Sandra e Pamela.

À minha gatinha, Mescla.

“Não há limites para o que nós, como mulheres, podemos alcançar.”

— Michelle Obama

RESUMO

A microdosimetria é uma área de pesquisa essencial no desenvolvimento da radioterapia que visa compreender as flutuações da dose em nível subcelular. Este trabalho aborda a microdosimetria com feixes de prótons e de íons, com foco no estudo da deposição de energia em um modelo geométrico celular implementado via Método de Monte Carlo através do software FLUKA. Foram simulados cenários onde um feixe de prótons ou um feixe de partículas alfa, com energias de 1 a 20 keV, interagiram com um modelo celular simplificado. Detectores foram configurados para registrar a fluência e densidade de energia no meio durante as simulações. Os resultados demonstraram que uma maior quantidade de partículas alcança o núcleo conforme a energia do feixe aumenta, especialmente para partículas alfa. A análise da densidade de energia mostrou que a profundidade de máxima deposição aumenta com a energia cinética e também foi maior para partículas alfa. Posteriormente, utilizando o software MCDS (Monte Carlo Damage Simulation), os dados de dose adquiridos nas simulações foram utilizados para calcular a probabilidade de ocorrência de certos tipos de danos ao DNA - lesões de base (BD), quebras de fita simples (SSB) e quebras mais complexas (2SSB, DSB, DSB+ e DSB++). As simulações foram bem sucedidas e a implementação do modelo celular forneceu uma base para pesquisas futuras, visando modelos mais realistas e específicos.

Palavras - chave: Microdosimetria, Método de Monte Carlo, Simulação, DNA.

ABSTRACT

Microdosimetry is a crucial research area in the development of radiotherapy that aims to understand dose fluctuations at the subcellular level. This work addresses microdosimetry with proton and ion beams, focusing on energy deposition in a cellular geometric model implemented using the Monte Carlo method via FLUKA software. Scenarios were simulated where a proton beam or an alpha particle beam, with energies ranging from 1 to 20 keV, interacted with a simplified cellular model. Detectors were set up to record fluence and energy density in the medium during simulations. The results showed that more particles reached the nucleus as beam energy increased, especially for alpha particles. Energy density analysis revealed that the depth of maximum deposition increases with kinetic energy and was higher for alpha particles. Subsequently, using MCDS (Monte Carlo Damage Simulation) software, dose data from simulations were used to calculate the probability of various DNA damage types—base lesions (BD), single-strand breaks (SSB), and more complex breaks (2SSB, DSB, DSB+, and DSB++). The simulations were successful, and the implementation of the cellular model provided a foundation for future research aiming for more realistic and specific models.

Key - words: Microdosimetry, Monte Carlo Method, Simulation, DNA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1:	Perfis de deposição de dose para feixes de raios X (em azul), íons de carbono (em vermelho) e prótons (em verde).	12
Figura 3.1:	Modelo de extrapolação linear (curva a) para a correlação entre dose-efeito biológico, onde não são contabilizados possíveis efeitos de aumento da probabilidade de ocorrência na região de doses baixas (curva b) ou da existência de limiares ou de fatores de redução da incidência dos efeitos até então desconhecidos (curva c).	17
Figura 3.2:	Modelo de danos no DNA.	19
Figura 4.1:	Interface gráfica Flair.	21
Figura 4.2:	Processo de configuração das simulações.	22
Figura 4.3:	Geometria do modelo celular utilizado, corte no plano ZY. O núcleo está representado na cor verde e o citoplasma na cor laranja.	22
Figura 4.4:	O feixe está representado em vermelho, ao longo do eixo Z.	23
Figura 4.5:	Disposição dos detectores sobre o modelo geométrico celular.	23
Figura 5.1:	Fluência para feixes de prótons com 1 keV.	26
Figura 5.2:	Perfis de Fluência para feixes de prótons para todas as energias.	26
Figura 5.3:	Fluência para feixes de partículas alfa de 1 keV.	27
Figura 5.4:	Fluência para feixes de partículas alfa de 20 keV.	27
Figura 5.5:	Perfis de Fluência para feixes de partículas alfa para todas as energias.	27
Figura 5.6:	Alcance Protons (CSDA).	28
Figura 5.7:	Alcance Alpha (CSDA).	28
Figura 5.8:	Densidade de energia para feixe de prótons com 1 keV.	29
Figura 5.9:	Densidade de energia para feixe de próton com 20 keV.	29
Figura 5.10:	Perfis de densidade de energia para feixes de prótons.	30
Figura 5.11:	Densidade de energia para feixes de partículas alfa com 20 keV.	30
Figura 5.12:	Perfis de densidade de energia para feixes de partículas alfa.	30
Figura 5.13:	Gráfico de barras do percentual de danos ao DNA.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1:	Composição química do núcleo e do citoplasma da célula.	23
Tabela 4.2:	Estrutura de um input genérico, com os principais parâmetros e cartões definidos no Flair.	24
Tabela 5.1:	Percentual de fluência na entrada do núcleo.	28
Tabela 5.2:	Dose na entrada do núcleo.	31
Tabela 5.3:	Percentual de danos no DNA de acordo com a partícula e energia cinética inicial.	31

SUMÁRIO

Capítulo 1: Introdução	11
Capítulo 2: Objetivos	14
Capítulo 3: Fundamentação Teórica	15
3.1 Radioterapia com feixes de íons	15
3.2 Microdosimetria	16
3.3 Método de Monte Carlo	18
3.4 Danos ao DNA	18
3.4.1 MCDS	19
Capítulo 4: Materiais e Métodos	21
4.1 FLUKA	21
4.2 Configuração das Simulações	21
4.2.1 Modelo geométrico celular	22
4.2.2 Parâmetros do Feixe	23
4.2.3 Detectores	23
4.2.4 Parâmetros da Simulação	24
4.3 Processamento dos Resultados	24
Capítulo 5: Resultados e Discussão	25
5.1 Fluência	25
5.2 Densidade de Energia	29
5.3 DNA	31
5.4 Limitações do estudo	33
Capítulo 6: Conclusões	34

INTRODUÇÃO

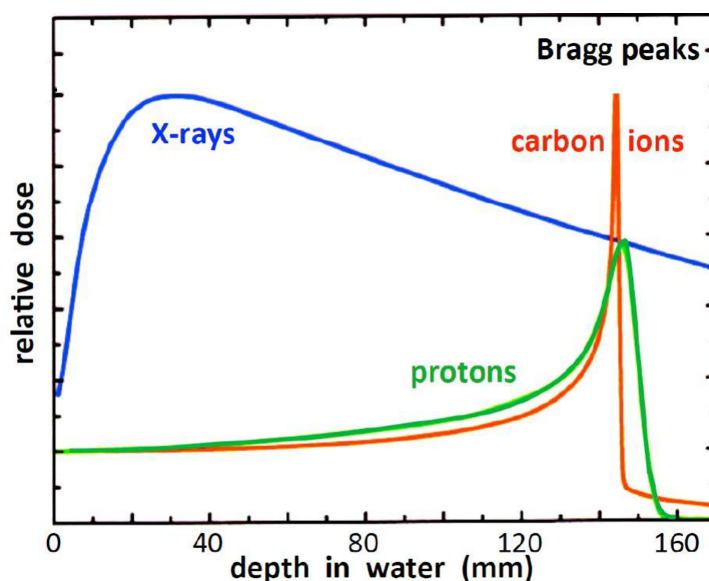
O câncer é um problema de saúde global, com alta taxa de mortalidade, que leva mais da metade dos pacientes diagnosticados à morte (MA; YU, 2006). Estimativas elaboradas pela *International Agency for Research on Cancer (Iarc)*, registraram em 2020 a ocorrência de 19,3 milhões novos casos de câncer no mundo (FERLAY et al., 2020). No Brasil, segundo a "Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil" realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), a incidência de novos casos para o triênio de 2023 a 2025, considerando todas as neoplasias, prevê 704 mil casos por ano. O tumor maligno mais incidente é o de pele não melanoma (31,3% do total de casos), seguido pelos de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) (INCA, 2023).

A radioterapia (RT) é uma forma de tratamento que utiliza radiação ionizante para eliminar tecido tumoral e é empregada em mais de 50% dos casos de câncer, tanto para fins curativos quanto paliativos. Seu princípio fundamental envolve a administração precisa da radiação ao tumor, buscando minimizar possíveis efeitos em tecidos saudáveis (TSUJII; KAMADA, 2012).

O tipo mais comum de radioterapia é a teleterapia (RUYSSCHER et al., 2019), que utiliza feixes de radiação externos ao corpo. Há uma ampla variedade de feixes que podem ser utilizados para tratamento. Feixes de fótons e de elétrons se destacam como os mais utilizados. Fótons são amplamente empregados devido à sua alta penetração, uma vez que não possuem massa ou carga, podendo tratar tumores profundos. Já os feixes de elétrons, são utilizados para tratamentos superficiais e localizados (LAMANNA et al., 2011). Além de elétrons, outros tipos de feixes de partículas carregadas, como feixes de prótons, íons e partículas alfa, podem oferecer vantagens e benefícios singulares ao paciente, dependendo do tipo, localização e estágio do câncer.

A utilização de feixes de prótons, íons e partículas alfa permite uma distribuição de dose mais precisa em tecidos-alvo, pois há uma grande densidade de ionizações um pouco antes do final da trajetória de partículas carregadas. Este ponto é conhecido como pico de Bragg, após o qual, pouca ou nenhuma dose é depositada. Dessa forma, conferindo

maior proteção aos tecidos saudáveis (JIANG, 2012) em comparação aos feixes de fótons (raios X), como mostra a Figura 1.1.



Fonte: (COLLINGS et al., 2022).

Figura 1.1: Perfis de deposição de dose para feixes de raios X (em azul), íons de carbono (em vermelho) e prótons (em verde).

A terapia com íons pesados, como íons de carbono, vem apresentando resultados clínicos promissores no tratamento de tumores resistentes à radiação (SCHARDT; ELSÄSSER; SCHULZ-ERTNER, 2010). Já partículas alfa, que são compostas por dois prótons e dois nêutrons, também são utilizadas na radioterapia (ZHU et al., 2015). Em ambos casos, essas partículas possuem alta massa e carga elétrica levando a um efeito altamente ionizante ao longo de seu trajeto e a alta produção de elétrons secundários. Isto leva a um aumento da indução de danos ao DNA, que se deve à formação de radicais livres, pela interação de elétrons secundários com moléculas de água presentes na célula.

Contudo, a utilização de feixes de íons para aplicações clínicas ou pesquisa ainda enfrenta dificuldades, como a necessidade de equipamentos especializados e instalações de alta tecnologia, que possuem custos de construção e manutenção muito superiores em comparação as instalações de radioterapia convencional (DURANTE; FLANZ, 2019). A realização de experimentos em dimensões micrométricas e com baixas doses torna-se pouco viável não apenas devido aos altos custos operacionais, mas também pelos desafios técnicos associados à manipulação precisa em escalas de dimensões celulares.

Neste contexto, o Método de Monte Carlo (MMC) emerge como ferramenta, permitindo simulações computacionais que descrevem adequadamente a natureza estocástica da deposição de energia por partículas (ELBAST et al., 2012). O uso de técnicas avançadas de modelagem e simulação possibilita a reprodução virtual das complexas interações entre íons e tecidos biológicos, oferecendo uma abordagem controlada e precisa para estudar a

distribuição de energia em escala celular, superando os desafios práticos de experimentos reais (SPANIER; GELBARD, 2008).

Buscando uma maior compreensão das interações em escala celular, o objetivo deste trabalho foi empregar o MMC para estudar o comportamento da fluência de partículas e densidade de energia depositada por feixes de prótons e partículas alfa, com baixas energias, analisando as interações em torno do pico de Bragg.

OBJETIVOS

O objetivo deste estudo consistiu em avaliar a fluência de partículas e densidade de energia depositada a partir de simulações Monte Carlo de um modelo celular simplificado submetido a feixes de prótons e feixes de partículas alfa de baixas energias, e analisar seus danos causados ao DNA.

De maneira específica, os objetivos consistiram em investigar a influência da variação de energia dos feixes incidentes de íons na distribuição de baixas doses dentro da estrutura celular, com foco no núcleo da célula.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Radioterapia com feixes de íons

Íons são átomos ou moléculas carregados devido a um desequilíbrio entre o número de prótons e elétrons (KLINGO, 2000). Feixes de íons pesados, como carbono, quando utilizados em tratamentos radioterápicos, oferecem uma conformidade de dose superior no tratamento de tumores malignos profundos em comparação com a terapia convencional de raios X (OHNO, 2013). A curva de dose em profundidade de íons em comparação com raios X de alta energia, destaca-se por conta da perda gradual de energia das partículas carregadas, contrapondo-se à perda exponencial de fluência dos raios X ao atravessar o tecido. Após atingir o pico de Bragg, íons cessam seu movimento, resultando em uma rápida diminuição da dose até atingir zero, nitidamente observado na curva de prótons. Para íons mais pesados, uma cauda surge devido à formação de fragmentos nucleares com alcances mais extensos do que os íons primários (JäKEL, 2019). A área do pico de Bragg concentra grande parte da radiação no tumor, oferecendo uma distribuição de dose altamente focalizada (NUNES, 2013). Esse comportamento de deposição de energia localizada tem sido empregado, onde a energia da partícula é selecionada de modo que o tumor esteja localizado na região de maior deposição de energia do feixe incidente.

Em áreas anatomicamente difíceis, como a base do crânio, seios paranasais e áreas paravertebrais, feixes de íons possibilitam o aumento da dose local mantendo a segurança dos tecidos normais. Além disso, íons de carbono ou hélio possuem características biológicas que melhoram o potencial de controle sobre tumores hipóxicos ou resistentes à radiação (DEBUS, 2009). A incerteza no alcance físico do pico de Bragg na terapia com partículas carregadas limita a exploração total do potencial dessa abordagem terapêutica (BELLO et al., 2020). Feixes de íons de baixa energia (até 50 keV) apresentam desafios específicos para experimentos e códigos de simulação, onde efeitos importantes que podem ser negligenciados em energias mais altas se tornam relevantes (KARAMYSHEV; WELSCH, 2014).

O parâmetro usado para descrever a perda gradual de energia da partícula carregada, à medida que penetra em um absorvedor, é chamado de *stopping power* - poder de freamento ou poder de parada. O poder de freamento por colisão é resultante da interação da partícula carregada com elétrons orbitais dos átomos do absorvedor, e o poder de freamento por radiação é resultante da interação da partícula carregada com os núcleos do absorvedor (PODGORSK, 2013). "*Stopping power*" pode ser definido como a média da perda de energia por comprimento de caminho $\frac{dE}{dx}$, geralmente referida como S. Em princípio, também pode ocorrer perda de energia radiativa, devido à emissão de Bremsstrahlung, mas pode ser negligenciada para feixes de íons em energias terapêuticas relativamente baixas. Para energias cinéticas muito baixas, íons começarão a capturar elétrons e sua carga será reduzida (JÄKEL, 2019).

A eficácia dos feixes de íons em tratamentos radioterápicos é avaliada por meio de dois parâmetros cruciais: o LET (Linear Energy Transfer) e o RBE (Relative Biological Effectiveness). O LET descreve a quantidade de energia que uma partícula ionizante deposita por unidade de comprimento de tecido atravessado. Quanto maior o LET, maior a densidade de ionização ao longo do trajeto da partícula, o que pode resultar em um maior dano celular. O RBE, por outro lado, compara a eficácia biológica de diferentes tipos de radiação ao produzir um determinado efeito biológico, como a destruição de células tumorais. Um RBE elevado indica que a radiação é mais eficaz em causar danos biológicos.

A aplicação ampla desse tipo de tratamento enfrenta desafios, incluindo os altos custos associados à infraestrutura, como aceleradores de partículas, e a limitação na disponibilidade de centros de tratamento com íons. As aplicações de íons em radioterapia estão em constante crescimento, com estudos de deposição de energia de íons em tecidos biológicos que levam a danos celulares (YORIYAZ, 2015).

3.2 Microdosimetria

A microdosimetria é o estudo da forma como a energia da radiação se espalha em escalas em níveis subcelulares, onde as interações da radiação acontecem em espaços da ordem de micrômetros. O termo "microdosimetria" tem origem das palavras "micro" (pequeno) e "dosimetria" (medir a dose) e busca entender como a radiação afeta coisas muito pequenas e a dose é distribuída em organismos vivos (ROSSI, 1976). Através da análise das interações em escalas microscópicas, a microdosimetria auxilia a compreensão de mecanismos subjacentes aos danos celulares, estabelecendo correlações entre a deposição de energia e os efeitos biológicos observados.

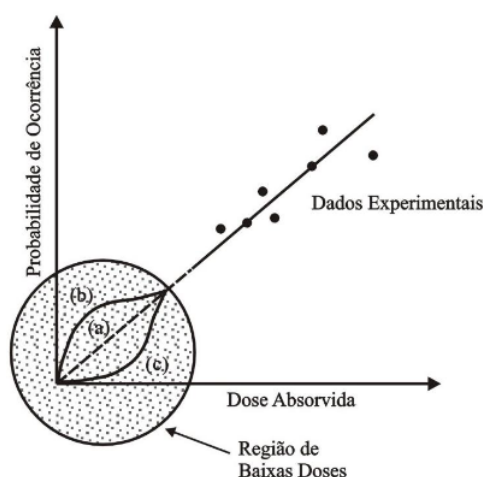
A quantidade de partículas que atravessam uma unidade de área em um determinado período de tempo é denominada fluência, apresentada na equação 3.1 abaixo, onde ϕ representa o número médio de interações por unidade de área, N o número total de even-

tos ou interações registrados no detector e A representa a área da superfície ou detector no qual os eventos foram registrados, e que se relaciona com a densidade de partículas ionizantes na região de interesse.

$$\phi = \frac{N}{A} \quad (3.1)$$

A fluência de partículas está diretamente ligada à dose de radiação que um tecido recebe durante o tratamento. No cálculo do poder de freamento (S) de partículas carregadas pesadas (PCP), ocorrem processos de colisões suaves e duras, relacionado com a ionização e a excitação dos átomos do meio. Mas, para energias de PCP muito baixas, devemos considerar também o processo de espalhamento elástico com o núcleo, cuja perda de energia é computada no poder de freamento nuclear, com valores muito inferiores ao eletrônico.

Para baixas energias, modificações devem ser feitas a fim de considerar eventos irrelevantes em outras faixas de energia. Algumas correções e aproximações devem ser consideradas, como a possibilidade de mudança da carga da partícula durante sua trajetória. Devido a inexistência de uma expressão analítica que descreva bem o comportamento do poder de freamento para todas as energias, há vários conjuntos de tabelas de dados para o cálculo dessa grandeza baseado em compilações de dados experimentais e uso de códigos de simulação (OKUNO; YOSHIMURA, 2016). As respostas biológicas à radiação de baixa dose são complicadas pelo fator de efeito taxa de dose, que dificulta a estimativa da resposta à dose por extrapolação a partir das respostas aos efeitos da radiação de alta dose, como indica a Figura 3.1 abaixo (TAUHATA, 1999). Assim, é de vital importância coletar evidências sobre as respostas biológicas à radiação de baixa dose.



Fonte: Tauhata (1999).

Figura 3.1: Modelo de extrapolação linear (curva a) para a correlação entre dose-efeito biológico, onde não são contabilizados possíveis efeitos de aumento da probabilidade de ocorrência na região de doses baixas (curva b) ou da existência de limiares ou de fatores de redução da incidência dos efeitos até então desconhecidos (curva c).

Experimentos reais na área de microdosimetria e terapia com íons requerem instalações especializadas e equipamentos caros, representando um obstáculo significativo em termos de recursos financeiros e tecnológicos. A simulação computacional é uma alternativa viável para a realização de estudos detalhados. Ao utilizar simulações computacionais, podemos explorar os aspectos microscópicos da interação de partículas ionizantes com a matéria. Isso, no entanto, traz consigo outros desafios, como a demanda por poder computacional, o tempo necessário para obter resultados precisos e possíveis problemas de convergência.

3.3 Método de Monte Carlo

O MMC é um método estocástico muito utilizado para gerar trajetórias atômicas de maneira aleatória (CLARK, 1961). A técnica é baseada na natureza estocástica de interações da radiação (OHNO, 2013) e utiliza sequências de números aleatórios para realizar simulações. No contexto do transporte de radiação, esse processo envolve uma família de partículas cujas coordenadas individuais mudam aleatoriamente a cada colisão. O comportamento médio dessas partículas é expresso em termos de grandezas macroscópicas, como fluxo ou densidade de partículas (YORIYAZ, 2015). A origem do MMC data à década de 1940, quando foi aplicado no Projeto Manhattan para calcular probabilidades em reações nucleares em cadeia. Desde então, com o avanço tecnológico, o método se desenvolveu e é amplamente utilizado em diversas áreas. À medida que o número de simulações aumenta, a estimativa de um valor esperado se torna mais precisa. O resultado é a média estatística dos resultados gerados em cada simulação, o que reduz a incerteza. O MMC desempenha um papel crucial na modelagem precisa e na simulação de eventos microscópicos, especialmente na microdosimetria. O MMC permite simulações detalhadas, abrangendo eventos complexos, como a média da dose em eventos, a deposição de energia (J/Kg), e a dose absorvida (Gy).

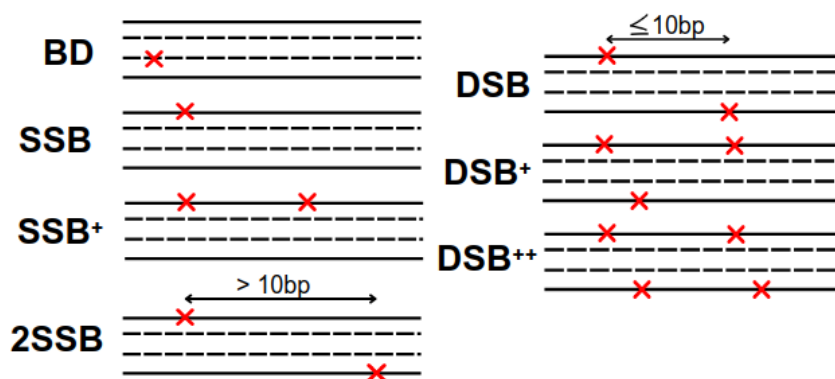
Optamos por utilizar o software FLUKA para realizar as simulações. O FLUKA é conhecido por sua versatilidade, o que o torna capaz de modelar precisamente uma vasta gama de aplicações. Além de sua capacidade, o FLUKA é um software gratuito, compatível com Windows e Linux, uma opção viável devido à sua precisão e licença disponibilizada pelo CERN.

3.4 Danos ao DNA

Os danos mais significativos da interação da radiação ionizante com tecido biológico são relacionados à molécula de DNA. É considerado dano quando a mudança causada pela interação da radiação possui caráter deletério, ou seja, nociva para a célula ou organismo. Elétrons secundários gerados durante as trajetórias de feixes de íons

contribuem significativamente para a indução de danos ao DNA, onde depositam dose e desencadeiam a formação de radicais livres ao interagirem com a água e outras moléculas biológicas (TAUHATA, 1999).

Os danos são classificados de acordo com a sua complexidade, sendo eles danos nas bases nitrogenadas (BD) ou quebras nas fitas de açúcar-fosfato. As quebras nas fitas resultam da abstração de hidrogênio da unidade de desoxirribose da estrutura principal do DNA e são classificadas como quebras simples (SSBs - Single Strand Breaks) ou como quebras duplas (DSBs - Double Strand Breaks), de acordo com a fita na qual se encontram e o número de pares de base (bp) entre elas, como mostra a Figura 3.2 abaixo.



Fonte: Nikjoo, H., et al. (2016).

Figura 3.2: Modelo de danos no DNA.

Para facilitar a observação, a dupla hélice do DNA é mostrada como quatro linhas lineares não torcidas. As linhas contínuas representam a estrutura de açúcar-fosfato e linhas tracejadas representam as bases nitrogenadas. Um "X" representa um BD ou uma quebra numa fita de DNA. Quando duas quebras estão em fitas opostas e a menos de 10bp de distância, são consideradas uma DSB; se duas quebras estão separadas por mais de 10bp, são referidas como 2SSB (NIKJOO et al., 2016).

Danos no DNA resultam em aberrações cromossômicas, principalmente devido às quebras duplas. As células danificadas podem conseguir realizar reparos mediados por enzimas ou morrem ao tentar se dividir. Em um reparo propenso a erros, pode dar origem a mutações na sequência de bases ou rearranjos mais grosseiros, podendo levar à morte reprodutiva da célula ou alterações no material genético das células sobreviventes, com consequências a longo prazo (TAUHATA, 1999).

3.4.1 MCDS

O software MCDS - Monte Carlo Damage Simulation - desenvolvido por Semenko e Stewart (2004) é um modelo Monte Carlo simples e rápido que simula a formação de dano no DNA, isolados ou múltiplos, por diferentes tipos de radiação. Utilizado por

Nikjoo, H et al. (2016) para reparametrizar o MCDS com feixes de íons leves e elétrons, o algoritmo MCDS faz simulações de Monte Carlo da estrutura das trilhas dos processos físicos e químicos iniciados pela radiação ionizante com um número mínimo de parâmetros ajustáveis.

MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 FLUKA

Para a simulação da interação entre partículas carregadas com matéria foi empregado o Método de Monte Carlo, utilizando o código FLUKA (versão 4-3.1), através da interface gráfica avançada Flair (versão 3.2-2), ilustrada na Figura abaixo.

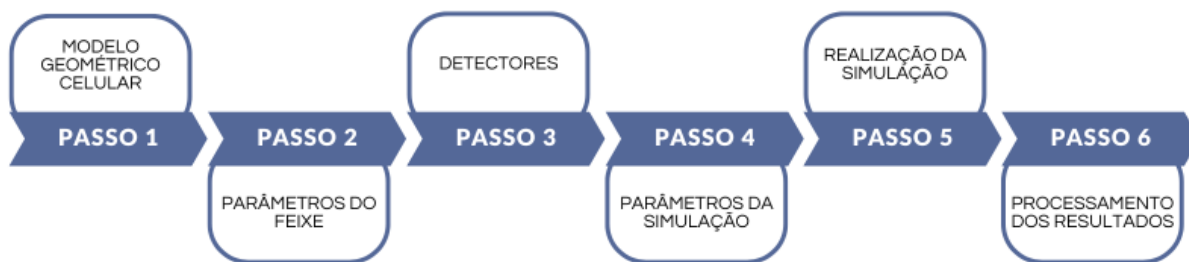


Fonte: fluka.org (2024).

Figura 4.1: Interface gráfica Flair.

4.2 Configuração das Simulações

O passo a passo empregado para a realização das simulações está detalhado na Figura 4.2.

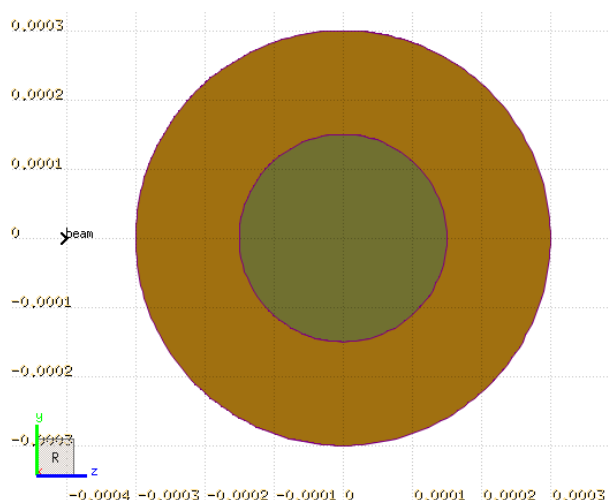


Fonte: A autora (2024).

Figura 4.2: Processo de configuração das simulações.

4.2.1 Modelo geométrico celular

Foi adotada uma abordagem simplificada que se concentrou nas partes essenciais da célula. Dessa forma, o modelo foi fundamentado em uma célula genérica, constituído apenas pelo núcleo e citoplasma, baseado no trabalho de Pablo de Vera (2014). A Figura 4.3 apresenta o modelo geométrico utilizado.



Fonte: A autora (2024).

Figura 4.3: Geometria do modelo celular utilizado, corte no plano ZY. O núcleo está representado na cor verde e o citoplasma na cor laranja.

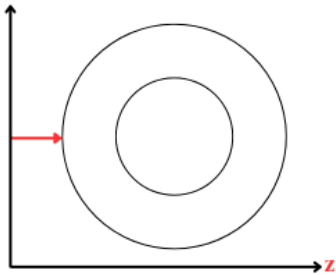
A célula é totalmente simétrica, composta por duas esferas concêntricas centralizadas no ponto (0,0). A menor esfera representa o núcleo e tem raio de $1,5 \mu\text{m}$, e a maior representa o citoplasma e tem um raio de $3 \mu\text{m}$. Suas composições químicas correspondentes são detalhadas na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Composição química do núcleo e do citoplasma da célula.

	H	O	C	N	P	Na	S	Cl	K
Núcleo	10.60	74.20	9.00	3.20	2.60	0.0	0.0	0.0	0.0
Citoplasma	10.55	56.30	29.88	2.51	0.04	0.11	0.24	0.16	0.21

4.2.2 Parâmetros do Feixe

Foram realizadas simulações para feixes de partículas alfa ou prótons, com energias cinéticas iniciais de 1 keV, 5 keV, 10 keV, 15 keV ou 20 keV. Totalizando dez simulações. Para conduzir essas simulações, foram criados arquivos de entrada distintos no software FLUKA, para cada combinação. A trajetória do feixe foi definida ao longo do eixo Z (Figura 4.4), de modo que atinja o centro do modelo celular.

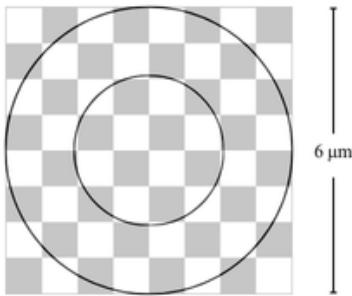


Fonte: A autora (2024).

Figura 4.4: O feixe está representado em vermelho, ao longo do eixo Z.

4.2.3 Detectores

Foi definido um detector cúbico, de lado 6 μm , de forma que cobrisse a célula, centrado na origem do sistema de coordenadas, este foi configurado para registrar a Fluência de partículas. Um segundo detector, com mesmas dimensões, foi configurado para medir a densidade de energia depositada no meio.



Fonte: A autora (2024).

Figura 4.5: Disposição dos detectores sobre o modelo geométrico celular.

4.2.4 Parâmetros da Simulação

A Tabela 4.2 apresenta os principais parâmetros definidos para as simulações e alguns dos cartões utilizados para a configuração do input. O cartão de definição do feixe "BEAM" variou de acordo com cada energia de feixe (1 keV, 5 keV, 10 keV, 15 keV e 20 keV). E o detector "USRBIN" foi configurado de acordo com cada feixe de partícula utilizado (Prótons ou Partículas alfa). As simulações foram realizadas com 10^8 partículas primárias para cada cenário.

Tabela 4.2: Estrutura de um input genérico, com os principais parâmetros e cartões definidos no Flair.

Cartões	WHATs						SDUM
	1	2	3	4	5	6	
MULSOPT			1	1	1		GLOBAL
PART-THR	-0,000001	Partícula	@LASTPAR				
EMFFIX	CITO	0.01	CITO	0.01			PRINT
DEFAULTS							PRECISIO
BEAM	Energia			0.0006	0		Partícula
BEAMPOS	0.0	0.0	-0.0004				
GEOBEGIN							COMBNAME
SPH blkbody	0.0	0.0	0.0	1.0			blkbody
SPH void	0.0	0.0	0.0	0.001			void
SPH cito	0.0	0.0	0.0	0.0003			cito
SPH nucleo	0.0	0.0	0.0	0.00015			núcleo
REGION							
GEOEND							
MATERIAL			1.0				NUCLEO
MATERIAL			1.0				CITO
LOW-MAT	PHOS	15	31	296			PHOSPHO
LOW-MAT	SULF	16	-2	296			SULFUR
LOW-MAT	CLO	17	-2	296			CHLORINE
LOW-MAT	POT	19	-2	296			POTASSIU
COMPOUND							
ASSINGMAT	BLCKHOLE	BLCKBODY	BLCKBODY				
USRBIN	10	Partícula	-21	0,0003	0,0003	0.0003	FLUÊNCIA
USRBIN	-0.0003	-0.0003	-0.0003	1.0	1.0	400	400&
USRBIN	10	DOSE	-25	0,0003	0,0003	0.0003	ENERGIA
USRBIN	-0.0003	-0.0003	-0.0003	1.0	1.0	400	400&
RANDOMIZE	1.0	42					
START	10^8						
STOP							

4.3 Processamento dos Resultados

Após a realização das simulações com o software FLUKA, os dados adquiridos foram utilizados para estimar os tipos de dano ao DNA com o software MCDS.

A leitura, processamento e análise de dados proveniente das simulações foi realizada com a linguagem Python (versão 3.11) e para a elaboração de gráficos foi empregada a biblioteca python Matplotlib (HUNTER, 2007).

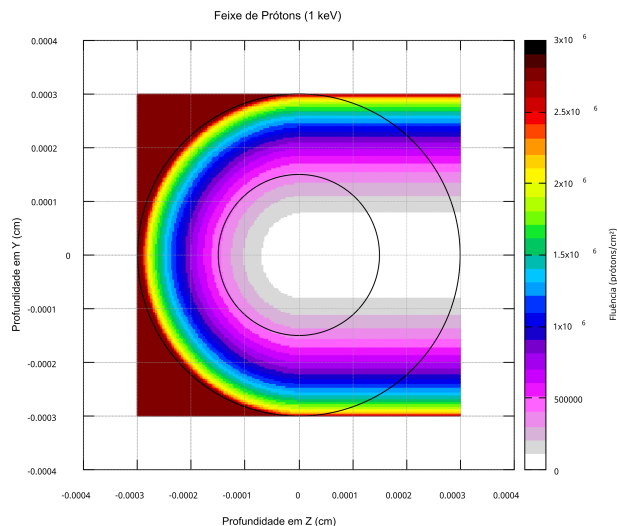
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos resultados provenientes das simulações foi dividida entre os dados de fluência de partículas e os dados de energia depositada. O primeiro conjunto de resultados refere-se ao comportamento da fluência das partículas no modelo celular, registrado a partir do detector USRBIN/FLUÊNCIA e é discutido na Seção 5.1. O segundo conjunto de resultados diz respeito ao comportamento da densidade de energia depositada pelas partículas ao longo de seu trajeto no modelo celular, registrada a partir do detector USRBIN/ENERGIA e é discutido na Seção 5.2. Por fim, as estimativas de danos ao DNA utilizando o software MCDS, com base nos dados das simulações de Monte Carlo, são apresentadas na Seção 5.3.

5.1 Fluência

O detector USRBIN/FLUÊNCIA quantificou a taxa de partículas que interagiram com a célula. A fluência é uma grandeza que reflete a quantidade de partículas por centímetro quadrado (cm^2) e, neste caso, a fluência refere-se a quantidade de partículas que atravessou o modelo geométrico celular.

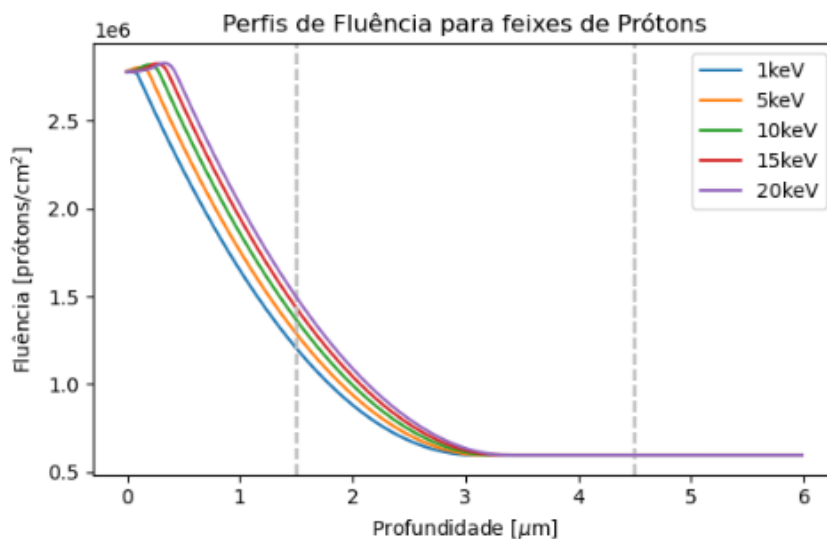
A Figura 5.1 oferece um exemplo gráfico da distribuição da fluência de prótons, em duas dimensões, resultante da simulação com um feixe de energia cinética de 1 keV. O corte foi realizado no plano ZY, e o feixe incidente atinge a célula ao longo do eixo Z. Os eixos X e Y representam a profundidade (cm) ao longo de cada eixo. A escala de cores apresenta a magnitude da fluência registrada pelo detector e os círculos delimitam o citoplasma e o núcleo. Pode-se observar que a fluência diminui à medida que a profundidade aumenta, sendo maior na região do citoplasma e muito menor no núcleo do modelo celular.



Fonte: A autora (2024).

Figura 5.1: Fluência para feixes de prótons com 1 keV.

Na Figura 5.2, podemos observar os perfis de fluência de prótons dentro do modelo celular, para várias energias. A profundidade está disposta no eixo X e a fluência no eixo Y. Linhas tracejadas verticais marcaram os limites do núcleo, o qual se estende de 1,5 a 4,5 μm . É possível notar que, à medida que a energia cinética do feixe incidente aumenta, uma quantidade maior de partículas consegue penetrar mais profundamente na célula. Isto fica mais claro quando observamos: o ponto de máxima fluência, próximo a superfície da célula, que se desloca para a direita conforme a energia cinética do feixe aumenta; e a fluência na entrada do núcleo, indicada pela primeira linha tracejada vertical.



Fonte: A autora (2024).

Figura 5.2: Perfis de Fluência para feixes de prótons para todas as energias.

As simulações envolvendo feixes de partículas alfa apresentaram comportamento semelhante. As Figuras 5.3 e 5.4 mostram distribuições de fluência similares ao observado para prótons.

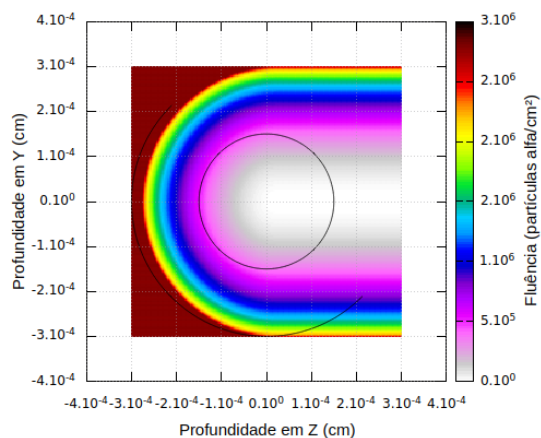


Figura 5.3: Fluência para feixes de partículas alfa de 1 keV.

Fonte: A autora (2024).

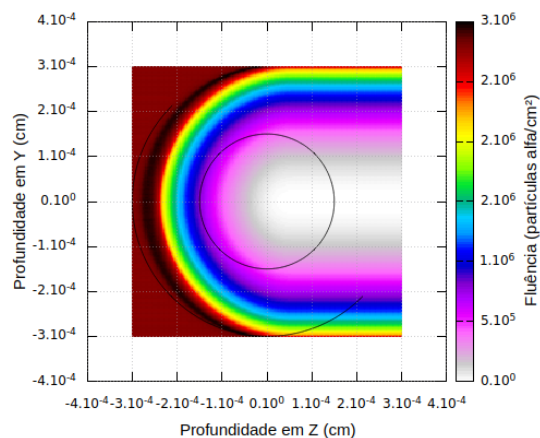
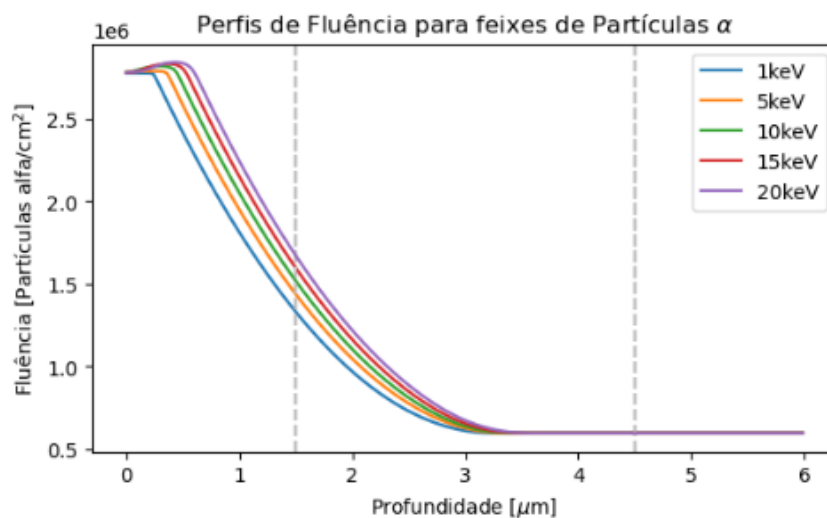


Figura 5.4: Fluência para feixes de partículas alfa de 20 keV.

Fonte: A autora (2024).

No entanto, os perfis de fluência de partículas alfa (Figura 5.5) revelaram maior intensidade na entrada no núcleo e pontos de fluência máxima mais profundos, com o aumento da energia do feixe incidente.



Fonte: A autora (2024).

Figura 5.5: Perfis de Fluência para feixes de partículas alfa para todas as energias.

Uma vez que o sucesso do tratamento com feixes de partículas está diretamente associado aos danos causados ao DNA de células tumorais, é importante compreender a relação entre a quantidade de partículas do feixe incidente que, de fato, adentra o núcleo

do modelo celular. A Tabela 5.1 abaixo apresenta o percentual da fluência inicial que adentra o núcleo da célula para cada partícula e energia simulados.

Tabela 5.1: Percentual de fluência na entrada do núcleo.

Percentual de Fluência na entrada no núcleo (%)		
Energia (keV)	Prótons	Partículas alfa
1	43.39	47.90
5	46.32	51.69
10	49.17	54.55
15	51.62	57.39
20	53.85	60.11

Fica evidente que, apesar de possuírem maior massa e maior carga em comparação aos prótons, as partículas alfa apresentaram maior capacidade de penetração no núcleo. Isto pode ser explicado, pois, para energias muito baixas, as partículas alfa podem ter uma seção de choque mais baixa em comparação com os prótons, o que significa que há uma probabilidade menor de interação com a matéria. Isso permite que as partículas alfa penetrem mais antes de interagirem significativamente com o material, como mostram as Figuras 5.6 e 5.7 e justificam o comportamento dos perfis de fluência.

O número atômico médio do modelo geométrico celular foi calculado a partir da Tabela 4.1, considerado como aproximadamente 7, por conta disso, os cálculos foram realizados considerando uma composição de nitrogênio.

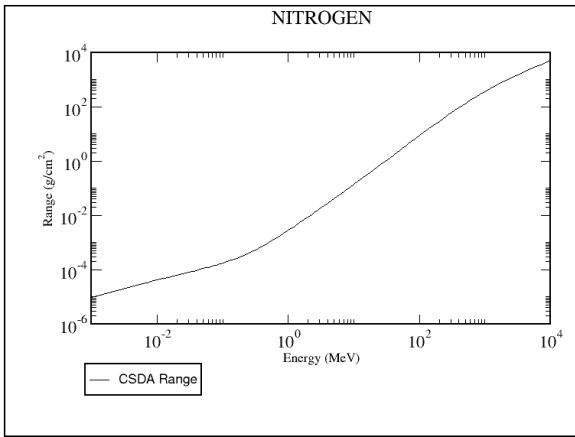


Figura 5.6: Alcance Protons (CSDA).

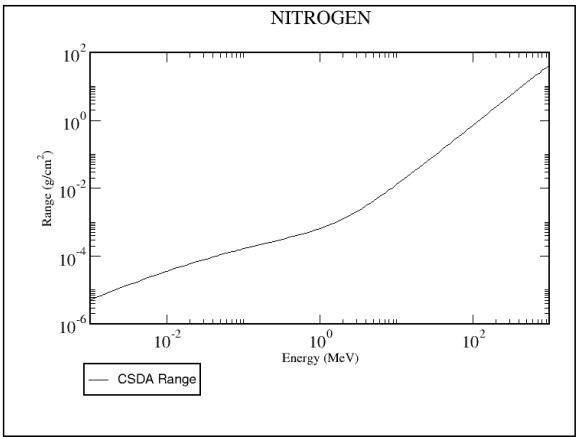


Figura 5.7: Alcance Alpha (CSDA).

Fonte: NIST (2024).

5.2 Densidade de Energia

O detector USRBIN/ENERGIA forneceu informações detalhadas sobre como as partículas carregadas interagem com o meio e distribuem sua energia à medida que penetram na célula.

As Figuras 5.8 e 5.9 exibem a distribuição da densidade de energia de feixes de prótons, para simulações com energias de 1 keV e 20 keV, respectivamente. O corte foi realizado no plano ZY, e o feixe incidente atinge a célula ao longo do eixo Z. Os eixos X e Y representam a profundidade (cm) ao longo de cada eixo. A escala de cores apresenta a magnitude da deposição de energia (GeV/cm^3) registrada pelo detector e os círculos delimitam o citoplasma e o núcleo.

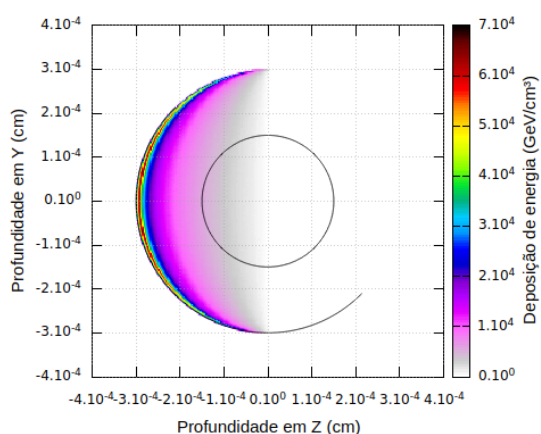


Figura 5.8: Densidade de energia para feixe de prótons com 1 keV.

Fonte: A autora (2024).

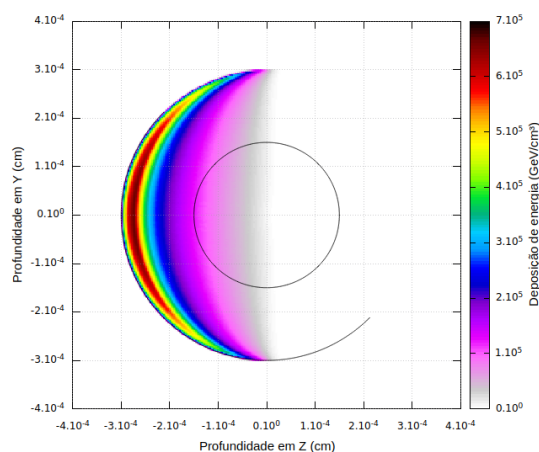
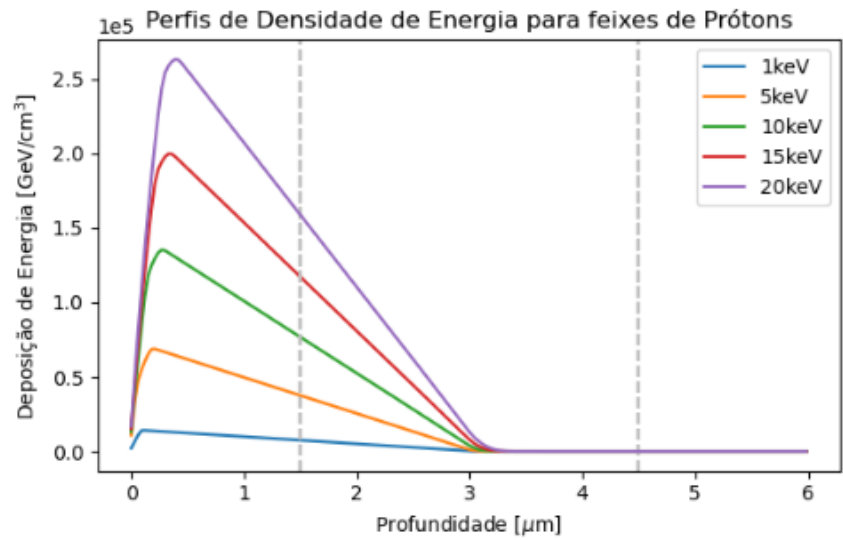


Figura 5.9: Densidade de energia para feixe de próton com 20 keV.

Fonte: A autora (2024).

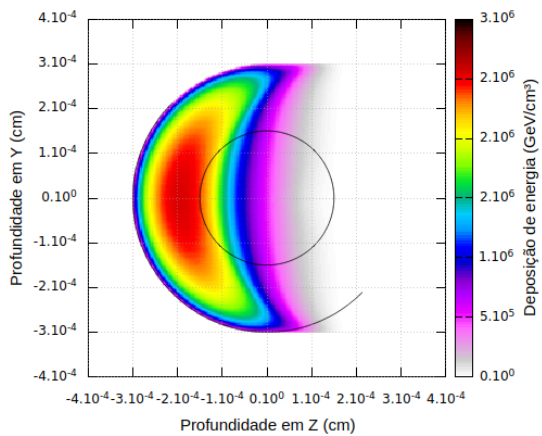
Pode-se observar que a maior parcela da energia é depositada na região superficial do citoplasma. Isto é corroborado pelos perfis de deposição de energia dos prótons, apresentados na Figura 5.10, que mostram o ponto de máxima deposição localizado a baixa profundidade, para todas as energias.



Fonte: A autora (2024).

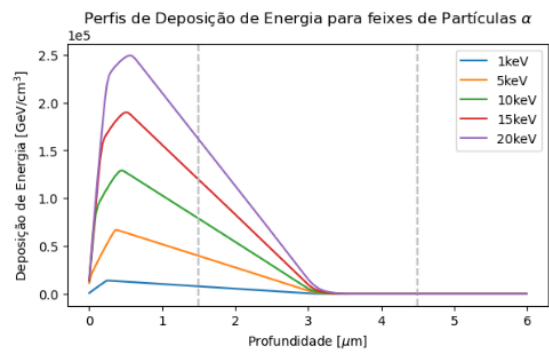
Figura 5.10: Perfis de densidade de energia para feixes de prótons.

Já para os feixes de partículas alfa, o ponto de máxima deposição se desloca em direção ao núcleo do modelo celular. Além disso também é possível notar que a densidade de energia depositada na entrada do núcleo aumenta, em comparação aos prótons, para as mesmas energias. Como exemplificado nas Figuras 5.11 e 5.12.



Fonte: A autora (2024).

Figura 5.11: Densidade de energia para feixes de partículas alfa com 20 keV.



Fonte: A autora (2024).

Figura 5.12: Perfis de densidade de energia para feixes de partículas alfa.

A dose em Gy registrada na entrada do núcleo para cada cenário está representada na Tabela 5.2 abaixo. O software FLUKA fornece uma constante de multiplicação que permite transformar a densidade de energia (GeV/cm³) em dose (Gy).

Tabela 5.2: Dose na entrada do núcleo.

Dose na entrada do núcleo (Gy)		
Energia (keV)	Prótons	Partículas alfa
1	0.001192	0.001253
5	0.006022	0.006356
10	0.012296	0.012585
15	0.018776	0.019107
20	0.025462	0.025872

As doses na entrada no núcleo apresentaram valores similares para prótons e partículas alfa.

5.3 DNA

Os dados das simulações foram submetidos ao software MCDS e as estimativas adquiridas encontram-se na Tabela 5.3.

Tabela 5.3: Percentual de danos no DNA de acordo com a partícula e energia cinética inicial.

Partícula	Quebras de DNA	Percentual de quebra (%)				
		1 keV	5 keV	10 keV	15 keV	20 keV
Prótons	BD	32,818	33,081	33,323	33,516	33,674
	SSB	29,409	29,547	29,653	29,728	29,808
	SSB+	11,178	11,112	11,063	11,035	11,001
	2SSB	6,794	6,719	6,655	6,596	6,552
	DSB	5,393	5,385	5,387	5,379	5,369
	DSB+	5,074	5,037	5,001	4,97	4,949
	DSB++	9,335	9,119	8,919	8,776	8,647
Partículas alfa	BD	-	31,522	31,557	31,61	31,625
	SSB	-	28,813	28,834	28,84	28,877
	SSB+	-	11,395	11,398	11,388	11,385
	2SSB	-	7,151	7,13	7,123	7,113
	DSB	-	5,411	5,411	5,412	5,409
	DSB+	-	5,249	5,248	5,24	5,235
	DSB++	-	10,46	10,421	10,387	10,356

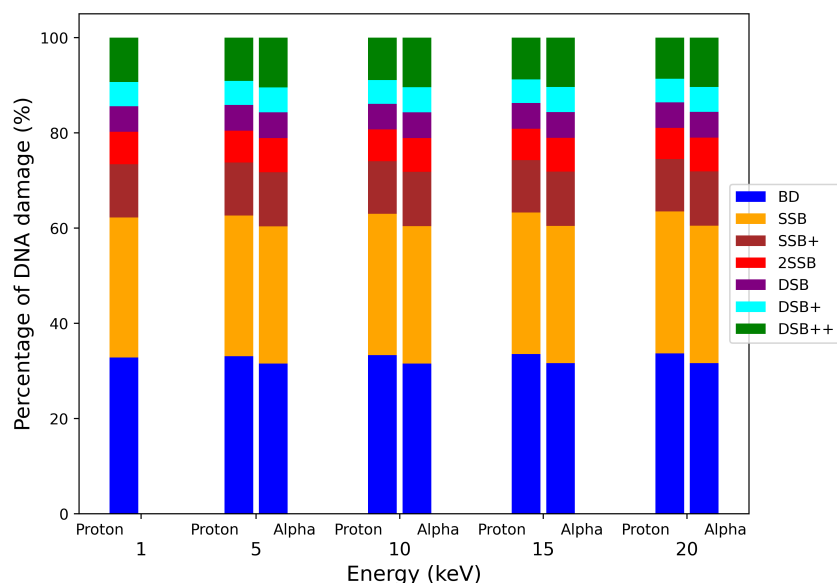
As limitações do software impediram cálculos com partículas alfa com energias menores do que 4 keV. Com um intervalo pequeno de energias simuladas, a percentagem de dano no DNA variou pouco, mas sua distribuição permaneceu consistente. Quebras

simples de fita (SSBs) e danos em base (BDs) tenderam a aumentar sutilmente com a energia, refletindo sua maior capacidade de ionização e penetração no DNA. A compreensão desses efeitos é crucial, uma vez que danos não reparados podem levar a mutações e ao desenvolvimento de câncer (MAGIORE, 2024).

Lesões mais complexas são mais difíceis de serem reparadas (NIKJOO et al., 2016), partículas alfa parecem indicar que podem ser mais eficientes para produzirem danos ao DNA e, conseqüentemente, morte celular. Por exemplo, para uma energia cinética de 20 keV, cerca de 33,7% das lesões com feixes de prótons são danos de base (BD) e 29,8% são lesões de fitas simples. Já para feixes de partículas alfa com energia cinética de 20 keV, cerca de 31,6% das lesões são BD e 28,9% são SSB.

A taxa de recombinação de DSB geralmente diminui à medida que a complexidade dos danos aumenta (PASTWA et al., 2003), e a chance de reparo correto de SSB ou de danos às bases também tende a diminuir conforme o número de lesões por aglomerado cresce (SEMENENKO; STEWART, 2005). Assim, a complexidade dos danos ao DNA causados pela radiação influencia significativamente a precisão do reparo.

Os resultados foram plotados em forma de um gráfico de barras, para efeitos de melhor visualização, na Figura 5.13.



Fonte: A autora (2024).

Figura 5.13: Gráfico de barras do percentual de danos ao DNA.

A qualidade da radiação afeta principalmente a complexidade das DSBs, que aumenta com o LET. Partículas alfa possuem um LET maior que prótons. O componente lento do reparo, que é dependente do LET, deve-se principalmente às DSBs do tipo complexo, responsáveis pela cinética lenta de reparo. O que pode ser visto na Figura 5.13, pois para partículas alfa, quebras mais complexas no DNA acontecem com mais frequência,

representando 28,1% das quebras. Para prótons, lesões mais complexas representaram 25,5% das quebras de DNA.

5.4 Limitações do estudo

Como já mencionado ao longo deste trabalho, as limitações relacionadas às simulações são significativas. Cada simulação de Monte Carlo carrega uma incerteza que está ligada à quantidade de partículas primárias e eventos configurados. Além disso, devemos considerar as incertezas relacionadas ao modelo geométrico, especialmente no que se refere à sua simplificação. Os resultados foram validados a partir de tabelas do NIST, considerando as energias das partículas e seus respectivos alcances.

CONCLUSÕES

O modelo foi implementado e, mesmo com baixas energias, as simulações foram executadas com sucesso. Além disso foi possível utilizar estes resultados para estimar os tipos de dano ao DNA por meio do software MCDS. As próximas etapas consistirão em implementar modelos celulares específicos e mais realistas. Ao considerar o avanço para modelos celulares mais específicos e realistas, a aplicação prática dessas descobertas pode se traduzir em protocolos terapêuticos mais personalizados, aumentando a eficiência e a segurança dos tratamentos radioterápicos.

A utilização de feixes de íons é fundamentada nas propriedades radiobiológicas discutidas no decorrer do trabalho. A capacidade desses feixes de penetrar nos tecidos com precisão milimétrica, aliada à sua habilidade de concentrar a dose no núcleo celular, posiciona-os como uma alternativa valiosa para otimizar a eficácia do tratamento enquanto minimiza os efeitos adversos nos tecidos saudáveis. Os elétrons secundários têm um impacto significativo na integridade do DNA, gerados na trajetória da interação de íons com a matéria. A penetração da radiação no núcleo da célula leva a danos, que dependem da energia cinética inicial das partículas. A distribuição dos tipos de danos variou pouco dentro do intervalo simulado, mas sua distribuição permanece consistente; maior energia resulta em maiores danos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BELLO, R. D. et al. Prompt gamma spectroscopy for absolute range verification of ^{12}C ions at synchrotron-based facilities. **Physics in Medicine Biology**, v. 65, 2020.
- CLARK, C. E. Monte carlo. **Communications of the ACM**, v. 4, p. 141, 1961.
- COLLINGS, E. et al. Accelerators, gantries, magnets and imaging systems for particle beam therapy: Recent status and prospects for improvement. **Frontiers in Oncology**, v. 11, 02 2022.
- DEBUS, J. Particle therapy—physical, technical and clinical aspects. **European journal of cancer**, v. 45 Suppl 1, p. 381–2, 2009.
- DURANTE, M.; FLANZ, J. Charged particle beams to cure cancer: Strengths and challenges. **Seminars in oncology**, 2019.
- ELBAST, M. et al. Microdosimetry of alpha particles for simple and 3d voxelised geometries using mcnp and geant4 monte carlo codes. **Radiation protection dosimetry**, v. 150 3, p. 342–9, 2012.
- FERLAY, J. et al. Global cancer observatory: cancer today. **International Agency for Research on Cancer**, 2020.
- HUNTER, J. D. Matplotlib: A 2d graphics environment. **Computing in Science & Engineering**, IEEE COMPUTER SOC, v. 9, n. 3, p. 90–95, 2007.
- INCA. Estimativa 2023: incidência de câncer no brasil. **Ministério da Saúde**, 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>>.
- JIANG, G. Particle therapy for cancers: a new weapon in radiation therapy. **Frontiers of Medicine**, v. 6, p. 165–172, 2012.
- JÄKEL, O. Physical advantages of particles: protons and light ions. **The British Journal of Radiology**, v. 93, p. 20190428, 09 2019.
- KARAMYSHEV, O.; WELSCH, C. Simulation of low energy charged particle beams. p. 442–444, 2014.
- KLINGO, V. Atomic and molecular ions of natural atmosphere as electric system. v. 534, p. 347–350, 2000.
- LAMANNA, E. et al. Dosimetric study of therapeutic beams using a homogeneous scintillating fiber layer. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 60, p. 109–114, 2011.

MA, X.; YU, H. Global burden of cancer. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 79, p. 85 – 94, 2006.

MAGIORE, B. M. **Modelagem dos efeitos dos elétrons secundários gerados por íons na indução de radicais livres e quebras de DNA: uma abordagem por simulação de Monte Carlo e aproximação dielétrica**. Dissertação (Dissertação de Mestrado) — Unesp, Botucatu, 2024.

NIKJOO, H. et al. Radiation track, dna damage and response—a review. **Reports on Progress in Physics**, v. 79, p. 116601, 09 2016.

NUNES, M. **Hadron Therapy Physics and Simulations**. Springer New York, 2013. (SpringerBriefs in Physics). ISBN 9781461488996. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=GLW9BAAAQBAJ>>.

OHNO, T. Particle radiotherapy with carbon ion beams. **The EPMA Journal**, v. 4, p. 9 – 9, 2013.

OKUNO, E.; YOSHIMURA, E. **Física das radiações**. Oficina de Textos, 2016. ISBN 9788579752384. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=TSaPDAAAQBAJ>>.

PASTWA, E. et al. Repair of radiation-induced dna double-strand breaks is dependent upon radiation quality and the structural complexity of double-strand breaks. **Radiation research**, v. 159, p. 251–61, 03 2003.

PODGORSK, E. **Compendium to Radiation Physics for Medical Physicists: 300 Problems and Solutions**. Springer Berlin Heidelberg, 2013. ISBN 9783642201868. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=7zfBBAAAQBAJ>>.

ROSSI, H. Microdosimetry and the effects of small doses of radiation. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 23, p. 1417–1421, 1976.

RUYSSCHER, D. de et al. Radiotherapy toxicity. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, p. 1–20, 2019.

SCHARDT, D.; ELSÄSSER, T.; SCHULZ-ERTNER, D. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. **Reviews of Modern Physics**, v. 82, p. 383–425, 2010. Disponível em: <<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:27910211>>.

SEMENENKO, V.; STEWART, R. Monte carlo simulation of base and nucleotide excision repair of clustered dna damage sites. ii. comparisons of model predictions to measured data. **Radiation research**, v. 164, p. 194–201, 09 2005.

SPANIER, J.; GELBARD, E. **Monte Carlo Principles and Neutron Transport Problems**. Dover Publications, 2008. (Dover Books on Mathematics Series). ISBN 9780486462936. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=SrFFEgzMJpoC>>.

TAUHATA, L. **Radioproteção e dosimetria: fundamentos**. [S.l.: s.n.], 1999.

TSUJII, H.; KAMADA, T. A Review of Update Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 42, n. 8, p. 670–685, 07 2012. ISSN 0368-2811. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/jjco/hys104>>.

YORIYAZ, H. Método de monte carlo: princípios e aplicações em física médica. **Revista Brasileira de Física Médica**, APS, v. 3, n. 1, p. 141–149, 2015.

ZHU, C. et al. Improved spheroid penetration of alpha-particle emitters by diffusing tunable liposomes for potential alpha-radiotherapy of solid tumors. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 56, p. 1197–1197, 2015.