

Oulun yliopisto

Kultananopartikkelit sädeherkistäjänä

Kandidaatin tutkielma

Arto Rautioaho
25.4.2018

Sisällysluettelo

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Tiivistelmä | 2 |
| 2 | Sädehoidon historia | 2 |
| 3 | Mihin sädehoito perustuu | 4 |
| 4 | Säteilyn ja aineen vuorovaikutus | 5 |
| 4.1 | Sädehoidossa oleellisia vuorovaikutusmekanismeja | 5 |
| 4.1.1 | Röntgensäteilyn vuorovaikutusmekanismeja | 5 |
| 4.1.2 | Valosähköinen ilmiö | 5 |
| 4.1.3 | Comptonin ilmiö | 6 |
| 4.1.4 | Parinmuodostus | 6 |
| 4.2 | Hiukkassäteily | 7 |
| 4.2.1 | Beetasäteily | 7 |
| 4.2.2 | Alfasäteily | 8 |
| 4.3 | Veden radiolyysi | 8 |
| 4.4 | Molekyylien hajoaminen suoraan säteilyn seurauksena | 8 |
| 5 | Sädehoidon optimointi | 9 |
| 5.1 | Annoksen määrittäminen | 9 |
| 5.2 | 3D-sädehoito | 9 |
| 5.3 | Fraktiointi | 10 |
| 5.4 | Säteilylaji ja energia | 10 |
| 5.5 | Sädeherkistäjät | 10 |
| 6 | Kultananopartikkeleiden toiminta sädeherkistäjänä | 11 |
| 6.1 | Vaimennuskertoimen vaikutus kudokseen absorboituvaan energiaan | 11 |
| 6.2 | Kultananopartikkelit ja matalaenergiset elektronit | 14 |
| 6.2.1 | Matalaenergistien elektronien vauriomekanismi | 14 |
| 6.2.2 | Kultananopartikkelit ja matalaenergistien elektronien tuotanto | 16 |
| 6.3 | Mahdollisia muita vaikutusmekanismeja | 17 |
| 6.3.1 | Kemiallinen vaikutus | 17 |
| 6.3.2 | Biologinen vaikutus | 18 |
| 6.3.3 | Yhteisvaikutus | 18 |
| 6.4 | Kultananopartikkeleiden terapeuttinen käyttö | 18 |
| 7 | Yhteenveto ja mietteitä | 19 |
| 8 | Viitteet | 20 |

1 Tiivistelmä

Tämän kandidaatintyön tarkoituksena on luoda katsaus kultananopartikkeleiden toimintaan sädehoidossa ja etsiä vastausta kysymyksiin mihin kultananopartikkeleiden toiminta sädeherkistäjinä perustuu ja voiko niitä mahdollisesti käyttää terapeuttisesti tulevaisuudessa. Aihepiiri on kohtalaisen uusi ja osittain tuntematon, niin yksiselitteistä vastausta kysymyksiin ei tämän työn puitteissa löytynyt. Tällä hetkellä voidaan luotettavasti osoittaa kultananopartikkeleiden herkistävän soluja säteilylle ja voidaan ehdottaa useita toimintamekanismeja kultananopartikkeleiden toiminnalle. Epäselväksi kuitenkin jää edelleen kuinka suuressa roolissa mikäkin toimintamekanismi on toisiinsa nähden. Pienillä kymmenien kilovolttien energioilla kultananopartikkeleiden toiminta perustuu suurilta osin kullan kudoksia huomattavasti suurempaan massavaimennuskertoimeen. Sädehoidossa yleisesti käytetyillä megavolttiluokan energioilla vahvaksi selitysehdokkaaksi nousee matalaenergisten elektronien tuotanto. Ne näyttävät aiheuttavan solutuhoa kahdella eri mekanismilla: vaikuttamalla suoraan DNA-juosteisiin sekä epäsuorasti lisäämällä solun sisällä radikaalien muodostusta, jotka puolestaan reagoivat DNA:n kanssa. Myös kultananopartikkeleiden toiminta katalyyttinä radikaalien muodostumisen yhteydessä nousee potentiaalisesti ehdokkaaksi kultananopartikkeleiden toiminnan selittämiseksi.

2 Sädehoidon historia

1800-luvun puolenvälin jälkeen niin sanotun toisen teollisen vallankumouksen aikaan tieteen ja tekniikan kehitys oli nopeaa. Seuraavan 100 vuoden aikana keksittiin lähes kaikki merkittävät fysiikan teoriat. Usein uuden teorian kehitys sai alkunsa uudesta kokeellisesta havainnosta ja joskus taas kokeellinen havainto osattiin tehdä uuden teorian pohjalta. Tälle aikakaudelle ajoittuu myös röntgensäteiden löytyminen, tarkalleen vuoteen 1895. Tuohon aikaan lääketiede oli kuitenkin vielä verrattain kehittymätöntä ja nykyään helposti hoidettavat sairaudet saattoivat olla kohtalokkaita. Tästä syystä uusia hoitomenetelmiä testattiinkin hanakasti ja jo vuonna 1896 röntgensäteitä käytettiin ihovaurioiden hoidossa, vaikka röntgensäteiden fysikaalinen tausta sekä niiden biologiset vaikutukset olivat tuntemattomia. [1]

Säteilyn käyttöä ja kehitystä lääketieteessä voidaan tarkastella aikakausittain. Ensimmäisen ajanjaksona voidaan pitää röntgensäteiden löytämisen aikaa. Tämän ajanjakson voidaan ajatella alkaneen röntgensäteiden löytymisestä ja loppuneen 1920-luvun loppupuolella. Tälle aikakaudelle tyypillistä oli säteilyn fysikaalisen alkuperän selvittäminen sekä aiheen perusteorioiden muotoutuminen. Vaikka röntgensäteiden biologisia vaikutuksia ei vielä

tunnettu, röntgensäteitä käytettiin rintasyövän hoitoon vuonna 1896 [2]. Säteilyn biologisten vaikutusten huono tuntemus johti helposti säteilyn käytöstä aiheutuviin sivuvaikutuksiin ja virheisiin hoidossa. Hoitoja kehitettiin usein yrityksen ja erehdyksen kautta. Ajan kuluessa alettiin ymmärtää säteilyannoksen ja ajan yhteyttä solutuhoon. Huomattiin muun muassa, että terveet solut näyttävät selviävän paremmin säteilystä kuin syöpäsolut. Tämän havainnon seurauksena säteilyannosta alettiin fraktiomaan ajallisesti. Röntgenputkien kehittyessä päästiin myös suurempiin energioihin (180—200 kV), mikä mahdollisti syvemmällä kehossa olevien kasvaimien hoidon. Myös annosmäärityksen mittausta kehitettiin. Tämän ajanjakson kokeilut johtivat myös hiukkassäteilyn löytymiseen. [1]

Noin 1920-luvun lopulta noin 1950-luvulle kestäneellä ”ortovolttikaudella” säteilylähteiden teho kasvoi merkittävästi (n. 500 kV — 2 MV), mikä mahdollisti syvemmällä kehossa sijaitsevien kasvaimien säteilytyksen kehon ulkopuolelta. Ennen näitä laitteita syvällä sijaitsevia kasvaimia oli hoidettu lähinnä radium-pohjaisilla kehon sisäisillä säteilylähteillä. Tämän ajanjakson aikana kehitettiin ensimmäiset lineaarikiihdyttimet ja syklotronit, jotka mahdollistivat suuremmat energiat sekä elektronien käytön sädehoidossa. Elektronien käyttö tuli mahdolliseksi vuonna 1940, kun ensimmäinen betatroni kehitettiin. Se tuotti elektroneja, joiden energia oli 2 MeV. Toinen maailmansota kuitenkin hidasti laitteiden lääketieteellisen käytön tutkimusta ja kehitystä, mutta toisaalta samaan aikaan panostettiin hiukkasfysiikan tutkimukseen. Syklotronin kehittäminen oli tämän aikakauden eräs suuria kehitysaskelaita. Se mahdollisti fyysisesti pienempien kiihdyttimien rakentamisen sekä helpotti sopivan energian valitsemista. [1]

1950-luvulta alkaneen megavolttiaikakauden tärkeimmät kehitysaskelait olivat kobolttikeilahoitolaitteiden käyttöönotto, joka mahdollisti 1,3 MeV:n gammasäteiden käytön sädehoidossa sekä lineaarikiihdyttimien tulo markkinoille, mikä mahdollisti energioiden kasvattamisen entisestään. Ensimmäisillä lineaarikiihdyttimillä päästiin 4—6 MeV:n energioihin ja myöhemmillä laitteilla voitiin käyttää jo 10—20 MeV:n energioita. Suuremmat fotonin energiat mahdollistivat säteilyn entistä tarkemman kohdistamisen kasvaimen alueelle ja siten vähensivät haittoja terveille kudoksille. Edelleen suurena ongelmana oli kohdistaa säteily tarkasti kasvaimen alueelle. Ongelmana oli etenkin kasvaimen taakse jäävän kudoksen suuri säteilyannos. Tätä ongelmaa ratkaisemaan kehitettiin (multifield) stereotaktiset hoidot, jossa kasvaimen pyritään kohdistamaan säteilyä eri suunnista. Tällöin terveen kudoksen saama säteily jakaantuu suuremmalle alueelle ja siten annos pienenee. Voidaankin oikeastaan sanoa, että elämme monessa suhteessa edelleen tätä kautta sädehoidon suhteen, sillä nykyään pääosin käytettävät laitteet ovat perustekniikaltaan edelleen samanlaisia kuin vuosikymmeniä sitten käytetyt laitteet. Toisaalta nykyaikaiset laitteet ovat huomattavasti monipuolisempia kuin aikaisemmat ja tietokoneistettu ohjaus ja annoslaskenta, parantaa hoitotuloksia. Laitteisiin on myös tullut joitakin uusia ominaisuuksia, kuten esim. IMXT (Intensity-Modulated X-ray), jossa säteilykeilan intensiteettiä pyritään muokkaamaan kasvaimen muodon mukaan. [1]

3 Mihin sädehoito perustuu

Sädehoidon perustana on ionisoiva säteily. Ionisoiva säteily aiheuttaa soluissa ja kudoksissa monimutkaisen tapahtumaketjun, joka voi johtaa solujen ja kudoksen kuolemiseen. Biologisista vaikutuksista vastaa pääasiassa vapaat radikaalit, joita muodostuu ionisoivan säteilyn rikkoessa vesimolekyylejä. Eri solujen ja kudosten välillä on suuria eroja, kuinka ne pystyvät korjaamaan säteilyn aiheuttamia vaurioita. Sädehoidon terapeuttinen käyttö perustuukin osittain tähän. Kuitenkin oleellisena osana sädehoitoa on myös minimoida terveen kudoksen saama säteilyannos ja maksimoida kasvaimen saama säteilyannos. [3,4]

Ionisoivan säteilyn vaikutukset kudokseen voidaan jakaa kolmeen osaan [4]:

- Fysikaalinen vaihe
- Kemiallinen vaihe
- Biologinen vaihe

Fysikaalisen vaiheen vaikutukset perustuvat ionisaatioon. Ammuttaessa suurienerginen fotoni tai varattu hiukkanen kudokseen se vuorovaikuttaa kudoksessa sijaitsevan atomin kanssa. Vuorovaikutus ei kuitenkaan tapahdu heti kudokseen osuessa, vaan fotoni tai hiukkanen voi matkata jonkun matkaa kudoksessa ennen osumistaan atomiin. Keskimääräinen matka kudoksessa riippuu säteilylajista, säteilyn energiasta sekä kudoksen koostumuksesta. Esimerkiksi suurienerginen fotonin osuessa kudokseen se saattaa matkata joitakin senttimetrejä kudoksen sisällä vuorovaikuttamatta kudoksen kanssa, kunnes se ”törmää” kudoksessa olevaan atomiin. Todennäköisimmin tästä seuraa se, että fotoni luovuttaa vain osan energiastaan elektronille (Comptonin ilmiö) ja jatkaa hieman suuntaansa muuttaneena ja hieman energiaansa menettäneenä. Pienempi energinen fotoni puolestaan vuorovaikuttaa väliaineen kanssa todennäköisemmin kuin suurienerginen, joten fotoni todennäköisesti törmää hieman aikaisemmin seuraavaan atomiin ionisoiden sen. Fotonin suoraan aiheuttamat ionisaatiot eivät kuitenkaan ole kovin suuressa roolissa ionisaatioiden kokonaismäärässä. Suurimmasta osasta ionisaatioita vastaavat fotoniin liikkeelle potkaisemat elektronit, jotka vuorovaikuttavat atomeihin sidottujen elektronien kanssa joko ionisoimalla tai virittämällä ne. Säteilyn fysikaaliset ilmiöt tapahtuvat hyvin nopeasti. Niiden aikaskaala voidaan kuvata femtosekuntien suuruusluokassa.

Säteilyn kemialliset vaikutukset ovat seurausta fysikaalisista vaikutuksista. Kemialliset reaktiot tapahtuvat noin 1 millisekunnin aikaskaalalla. Säteilyn aikaansaamat kemialliset vaikutukset voidaan jakaa kahteen luokkaan: suoraan ja epäsuoraan vaikutukseen. Suorassa vaikutuksessa säteilykvantti rikkoo kohdemolekyylin vuorovaikuttamalla suoraan kyseisen molekyylin kanssa. Tämä on pääasiallinen vaikutusmekanismi, kun säteilylajina on alfa- tai neutronisäteily. Epäsuorassa vaikutuksessa säteilyn seurauksena syntynyt reaktiivinen molekyyli tai ioni reagoi kohdemolekyylin kanssa muuttaen sen rakennetta. Tämä on pääasiallinen vaikutusmekanismi fotonin- ja beetasäteilyn yhteydessä. Solujen sisältämän veden hajoaminen vapaiksi radikaaleiksi on suuressa roolissa tässä prosessissa. Vapaat radikaalit reagoivat herkästi soluissa liuenneena olevan hapen kanssa muodostaen soluille myrkyllisiä peroksideja.

Säteilyn biologiset vaikutukset ovat seurausta kemiallisista muutoksista. Mikäli kemialliset muutokset soluissa ovat riittävän suuria ja tapahtuvat solulle kriittisissä komponenteissa solu voi kuolla. Solut pystyvät tyypillisesti korjaamaan niille aiheutuneita vaurioita. Säteilyn aikaansaaman vaurion vakavuutta kuvaakin se seikka, kuinka hyvin solu pystyy korjaamaan säteilyn aiheuttamat vauriot. DNA-juosteiden vaurioiden katsotaan olevan pääasiallisena mekanismina solukuolemista. Yhden DNA-juosteet katkeaminen johtaa harvoin solun kuolemaan, sillä solu usein pystyy korjaamaan sen. Tavallisesti tarvitaankin molempien DNA-juosteiden katkeaminen riittävän läheltä toisiaan, jotta solu kuolisi. Säteilyn biologisten vaikutusten aikaskaala on laaja ja biologiset vaikutukset saattavat tulla esiin vasta vuosien kuluttua. [4]

4 Säteilyn ja aineen vuorovaikutus

4.1 Sädehoidossa oleellisia vuorovaikutusmekanismeja

Sähkömagneettisella säteilyllä on useita eri mekanismeja, joiden kautta se voi vuorovaikuttaa aineen kanssa. Tarkastellaan tässä sädehoidon kannalta tärkeimpiä vuorovaikutusmekanismeja.

4.1.1 Röntgensäteilyn vuorovaikutusmekanismeja

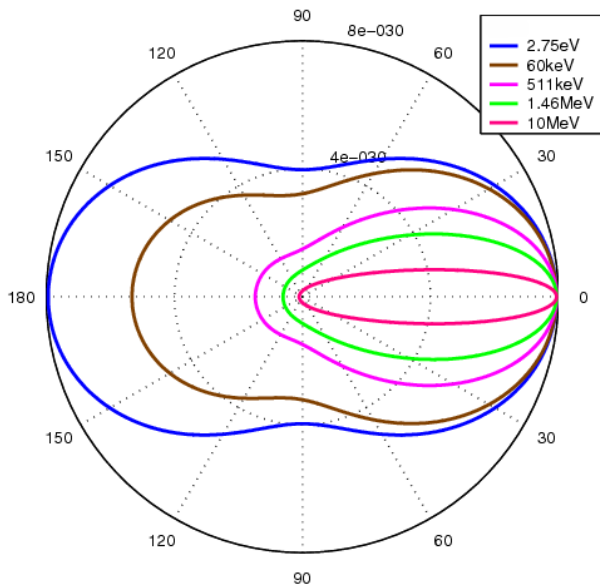
Röntgensäteily luokitellaan harvaan ionisoivaksi säteilyksi. Tällä tarkoitetaan sitä, että yhden fotonin kulkiessa kudoksen läpi se saattaa kulkea pitkiäkin matkoja vuorovaikuttamatta kudoksen atomien kanssa. Tästä syystä ionisaatioita tapahtuu harvakseltaan. Tästä seuraa, se, että soluille erityisen vaarallisia DNA-kaksoisjuosteiden katkeamisia tapahtuu harvakseltaan röntgensäteilyn tai sekundäärielektronien vaikutuksesta. Tämän vuoksi solutuhon pääasiallisena mekanismina on säteilyn synnyttämät kemialliset muutokset, etenkin vapaat radikaalit. [5]

4.1.2 Valosähköinen ilmiö

Valosähköisessä ilmiössä fotoni luovuttaa koko energiansa elektronille. Tällöin elektronin energiaksi tulee fotonin energia vähennettynä sidosenergialla. Sädehoidossa käytettävillä energioilla elektronin irtoaminen tapahtuu todennäköisimmin atomin sisemmiltä kuorilta. Irronneen elektronin sisäkuorelle jättämä aukko korvaantuu ylemmältä kuorelta siirtyvällä elektronilla, jolloin syntyy karakterista röntgensäteilyä tai Auger-elektroneja. Valosähköinen ilmiö on hallitsevana ilmiönä kudoksessa sädehoidon kannalta pienillä alle 30 keV energioilla. [5]

4.1.3 Comptonin ilmiö

Comptonin ilmiössä fotonin kokee elastisen törmäyksen elektronin kanssa. Tällöin fotonin muuttaa kulkusuuntaansa ja osa fotonin energiasta siirtyy elektronin energiaksi. Elektronin energiaksi tulee fotonin menettämä energia vähennettynä sidosenergialla. Yleisesti Comptonin-ilmio on todennäköinen, kun fotonin energia on huomattavasti suurempi kuin elektronin sidosenergia. Fotonin luovuttaman energian osuus riippuu mihin kulmaan fotonin siroaa. Toisaalta todennäköisyys sirontakulmalle riippuu fotonin energiasta. Pienillä energioilla kaikki sirontakulmat ovat lähes yhtä todennäköisiä, mutta suurilla megavolttiluokan energioilla keskimääräinen sirontakulma on joitakin asteita. Tämä on tärkeä tieto sädehoidon suunnittelun kannalta. Toisin sanoen suurilla energioilla säteily ei siroa juurikaan sivusuunnassa ja eikä siten lisää sädekeilan sivuilla terveen kudoksen saamaa annosta. Comptonin ilmiö on hallitseva vuorovaikutusmekanismi kudoksessa fotonin energioilla 0,06–20 MeV. [6]



Kuva 1. Sirontakulmien todennäköisyysjakaumia eri fotonin energioilla. Lähde: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Klein-Nishina_distribution.png (Viitattu 25.4.2018).

4.1.4 Parinmuodostus

Parinmuodostuksessa fotonin häviää muodostaen elektronin ja positronin. Tässä ilmiössä fotonin minimienergia on 1,022 MeV, sillä elektronin sekä positronin massa vastaa 0,511 MeV energiaa ja jotta sähkövaraus säilyisi, niiden täytyy syntyä pareittain. Tällöin minimienergiaksi muodostuu elektronin ja positronin yhteistä massaa vastaava edellä mainittu energia. [6]

4.2 Hiukkassäteily

Hiukkassäteilyllä tarkoitetaan säteilyä, joka koostuu korkean kineettisen energian omaavista hiukkasista. Hiukkaset voivat olla varattuja, kuten elektronit tai protonit tai sähköisesti neutraaleja kuten neutronit. Yleisesti ottaen hiukkassäteily ei ole niin läpitunkevaa kuin röntgensäteily. Säteilyn kykyä siirtää energiaa väliaineeseen kuvataan LET-arvolla (*Linear Energy Transfer*), joka kuvaa hiukkasen luovuttamaa energiaa väliaineeseen sen kulkemaa matkaa kohti. Yksinkertaisimmillaan LET-arvoa voidaan kuvata yhtälöllä:

$$LET = \frac{\Delta E}{\Delta x}$$

Yhtälössä muuttuja ΔE on hiukkasen menettämä energia, ja Δx on hiukkasen kulkema matka. Raskailla varatuilla hiukkasilla LET-arvo on suoraan verrannollinen hiukkasen järjestysluvun neliöön ja väliaineen elektronitiheyteen. On myös huomioitavaa, että hiukkasten liike-energia vaikuttaa LET-arvoon, joten tässä muodossa yhtälöä ei voi käyttää arvioitaessa hiukkasen kulkemaa matkaa väliaineessa. Karkeasti ottaen hiukkasten LET-arvo on kääntäen verrannollinen sen nopeuden neliöön ja vastaavasti kääntäen verrannollinen sen liike-energiaan, josta puolestaan seuraa se, että väliaineeseen luovutetun energian määrä on suurimmillaan hiukkasen kantaman ääri laidalla. [6]

Edellä mainittua tietoa voidaan käyttää hyväksi myös sädehoidossa. Esimerkiksi protonihoidoissa protonin energia voidaan mitoittaa siten, että LET-arvon huippu asettuu kasvaimen syvyydelle, jossa suuri LET-arvo sekä protonin pienentynyt energia yhdessä tarkoittavat, että haitallisen kudoksen takana oleva terve kudos ei altistu säteilyn haitoille, vaan protonit pysähtyvät kasvaimen. Vaikka protonihoito soveltuu erityisen hyvin tiettyihin kasvaimiin, kuten kallonpohjan kasvaimiin, sen käytön esteenä on kuitenkin vaadittavien laitteiden hinta. [7]

4.2.1 Beetasäteily

Beetasäteily luokitellaan myös harvaan ionisoivaksi säteilyksi. Sen kulkema matka kudoksessa on kuitenkin huomattavasti pienempi kuin röntgensäteilyn. Beetasäteilyn hiukkasen, elektronin, matkatessa kudoksessa se kulkee mutkitellen aiheuttaen ionisaatioita ja atomien virittymiä. On arvioitu, että elektronin keskimääräinen energiahäviö yhtä ionisaatiota kohti on 2–3 kertainen ionisaatioenergiaan verrattuna [6]. Jokainen atomi, jonka elektroni ionisoi tai virittää, vie energiaa elektronilta ja lopulta elektroni pysähtyy. Elektronin energian vähetessä todennäköisyys vuorovaikutukselle väliaineen kanssa kasvaa ja siten pienenerginen elektroni myös menettää energiaansa nopeammin. Beetasäteilyn tavoin vuorovaikuttavat sekundäärielektronit ovat erittäin suuressa roolissa röntgensäteilyn biologisissa vaikutuksissa, sillä korkeaenerginen fotonin osuessa väliaineeseen se luovuttaa energiaansa elektroneille, jotka käyttäytyvät kudoksessa kuten beetasäteily. Beetasäteilyn ja elektronisäteilyn merkittävin ero onkin niiden synty tapa: beetasäteily syntyy atomien

ytimissä radioaktiivisen hajoamisen seurauksena. Elektronisäteily on jotenkin muuten tuotettuja kineettisen energian omaavia elektroneja, esimerkiksi lineaarikiihdyttimellä tuotettuja. [5]

4.2.2 Alfasäteily

Alfahiukkaset ovat ^4He -ytimiä, eli ne koostuvat kahdesta protonista ja kahdesta neutronista. Alfasäteily luokitellaan tiheään ionisoivaksi säteilyksi. Niiden kulkureitti on suora ja ionisoivat atomeja erittäin tiuhaan kulkureitillään. Tästä syystä alfasäteily DNA-molekyylisiin osuessaan katkaisee DNA:n molemmat juosteet, mikä usein riittää aiheuttamaan solun kuoleman. Suuren energiasiirtokyvyn ansiosta alfahiukkanen kuluttaa energiansa nopeasti, joten sen kantama väliaineessa on lyhyt, vain kymmeniä mikrometrejä. [5]

4.3 Veden radiolyysi

Veden radiolyysi on tärkeimpiä mekanismeja solutuhon kannalta. Solut koostuvat pääosin vedestä, joten ionisoivasäteily osuu todennäköisimmin vesimolekyylisiin. Lähteen ”*Säteily ja solu. Säteilyn terveysvaikutukset*” [5] mukaan noin 70 % ionisaatioista on vesimolekyylisiin ionisaatioita. Säteilysäteilyn tai hiukkasen osuma vesimolekyylisiin johtaa usein molekyylisiin ionisoitumiseen tai hajoamiseen. Ionisoituneet vesimolekyylit neutralisoituvat hyvin nopeasti muodostaen samalla erittäin reaktiivisia vapaita radikaaleja. Vapaat radikaalit puolestaan reagoivat lähistöllä sijaitsevien molekyylisiin kanssa erittäin herkästi muuttaen niiden rakennetta. Tästä johtuen vapaat radikaalit voivat reagoida myös DNA-molekyylisiin kanssa. Tämän seurauksena DNA:n rakenne saattaa muuttua tai DNA-juoste voi katketa. Tällaiset muutokset ovat erityisen haitallisia solujen toiminnalle. [5]

4.4 Molekyylisiin hajoaminen suoraan säteilyn seurauksena

Usein säteilyn aiheuttamat vauriot ovat seurausta DNA-molekyylisiin katkeamisesta. Kemiallisten reaktioiden lisäksi fragmentaatio voi tapahtua myös suoraan säteilyn seurauksena. Esimerkiksi molekyylisiin törmäävä fotoni tai elektroni voi irrottaa elektroneja molekyylisiin sitovilta orbitaaleilta, jolloin hajottaville radoille jäävän elektronin tuottama repulsio voi olla suurempi kuin sitovien ratojen tuottama sidosvoima, joka johtaa molekyylisiin hajoamiseen. Säteilysäteilyn irrottaessa elektronin atomin sisäkuorelta, uloimpien kuorien elektronit paikkaavat aukon, josta voi seurata Auger-prosessi, joka puolestaan muuttaa valenssikuoren elektronitasapainoa ja tämä voi myös johtaa molekyylisiin hajoamiseen. Toisaalta törmäys voi johtaa myös molekyylisiin sisäisen energian kasvuun, jolloin molekyylisiin vibraatioenergia riittää rikkomaan molekyylisiin sidoksia. Molekyyli voi hajota myös edellä mainittujen ilmiöiden yhteisvaikutuksesta. Molekyyli voi myös muodostaa törmäävän sekundäärielektronin kanssa negatiivisesti varautuneen ionin (*transient molecular anion*,

TMA). Tällöin on mahdollista, että elektroni päätyy ennestään tyhjälle hajottavalle orbitaalille ja rikkoo molekyylin. Tällä ilmiöllä on ehtona, että törmäävän elektronin energia on sopiva. [8,9]

5 Sädehoidon optimointi

Sädehoidon peruseräperiaatteena on tuhota haitallinen solukko ionisoivan säteilyn avulla. Ongelmaksi kuitenkin muodostuu, kuinka kohdistaa säteily haitalliseen solukkaan ja suojata terve solukko säteilyn haitoilta. Säteilyn vaikutusten kohdistamiseksi haluttuun paikkaan onkin kehitelty useita tekniikoita. Hoitoa voidaan optimoida muun muassa seuraavilla menetelmillä: [7]

- Oikea annoskoko
- 3D-sädehoito
- Fraktiointi (Hoidon ajallinen paloittelu)
- Säteilytyypin ja energian valitseminen
- Sädeherkistäjät (esimerkiksi kultananopartikkelit)

5.1 Annoksen määrittäminen

Oikean annoskoon määrittämisessä on oleellista tietää kasvaimen ja ympäröivän kudoksen herkkyys säteilylle. Eri tyyppiset kasvaimet reagoivat eri tavalla säteilyyn ja säteilyannos täytyy määrittellä sen mukaan, joskin myös tilannekohtainen vaihtelu on suurta ja aina ei ole mahdollista ennustaa säteilyn tehoa tarkasti. Samoin ympäröivien kudosten säteilykestossa on eroja ja tämä pitää ottaa huomioon annosta määritettäessä. [8]

5.2 3D-sädehoito

3D-hoidoilla tarkoitetaan menetelmää, jossa kasvainta säteilytetään useista eri suunnista. Tällä tavoin terveen kudoksen saama säteilyannos pienenee, joskin laajempi alue tervettä kudosta saa säteilyä. 3D-sädehoitoon voidaan yhdistää säteilykeilan muodon ja intensiteetin muokkaus. Säteilykeilan muodon muokkauksella säteilykeila voidaan muokata täsmäämään kasvaimen geometrinen muotoa eri suunnista säteilytettynä. Säteilyn intensiteettiä voidaan myös muokata eri suunnista säteilytettäessä terveiden kudosten säteilyn siedon perusteella. Tällöin puhutaan IMRT-hoidosta. Joissakin tilanteissa on myös huomioitava kasvaimen liikkuminen laitteen suhteen hoidon aikana esimerkiksi hengitysliikkeen johdosta. Tällainen liike on huomioitava hoidon suunnittelussa ja tällöin voidaan puhua 4D-hoidoista. [10]

5.3 Fraktiointi

Fraktioinnilla tarkoitetaan hoidon ajallista paloittelua. Tämä tehostaa hoitoa, sillä on huomattu terveiden kudosten palautuvan yleensä paremmin säteilytyksestä kuin syöpäsolut, joskin syöpäsolukkojen välillä on suuria keskinäisiä eroja samoin kuin terveiden kudosten. [7] Fraktioinnin hyödyllisyyteen vaikuttavat useat tekijät. Kudokset voidaan jaotella säteilyyn myöhään reagoiviin kudoksiin ja varhain reagoiviin. Usein syöpäsolut kuuluvat säteilyyn varhain reagoiviin kudoksiin ja terveet kudokset myöhään reagoiviin kudoksiin. Kun säteilyn kerta-annos määritellään oikein, myöhään reagoivat kudokset ehtivät korjata suuren osan subletaaleista vaurioista ennen seuraavaa sädetystä. Tämä vähentää terveille kudokselle aiheutuneita haittoja. Toisaalta sama säteilyannos vaikuttaa voimakkaammin säteilyyn varhain reagoivaan kudokseen (syöpäkudokseen) aiheuttaen suurempaa solutuhoa. Tavallisesti sädehoito annetaan 2–8 viikon aikana antamalla 1,8–2,0 Gy kerta-annoksia päivittäin viitenä päivänä viikossa. Näin kokonaisannokseksi tulee 20–78 Gy. [11]

5.4 Säteilylaji ja energia

Säteilytyypillä ja energialla on suuri vaikutus siihen, millä tavalla säteily tunkeutuu kehoon ja vaikuttaa kudokseen. Tavallisimmin sädehoidossa käytetään lineaarikiihdyttimellä synnytettyjä suurienergisiä fotoneita tai vaihtoehtoisesti elektroneja. Käyttämällä riittävän suurienergisiä fotoneita, joiden energia on useita megaelektronivolteja, voidaan vähentää fotoneiden sivuttaissirontaa ja siten kohdistaa säteily sivuttaissuunnassa tarkemmin. Toisaalta korkeaenergiset fotonit irrottavat väliaineesta elektroneja, jotka toimivat beetasäteilyn tavoin kudoksessa. Näiden määrä kasvaa tiettyyn syvyyteen asti, josta seuraa, että ionisaatioiden määrä ei ole suurimmillaan kudoksen pintakerroksissa, vaan kasvaa tiettyyn rajaan asti mentäessä syvemmälle kudokseen. Fotonin energiaan vaikuttamalla voidaan pyrkiä saamaan syväannoskäyrän huippukohta kasvaimen syvyyteen. Mikäli hoito halutaan kohdistaa pelkästään kudoksen pintakerrokseen, voidaan fotonien asemasta käyttää elektroneja, jotka kulkevat kudoksessa suhteellisen lyhyen matkan, joten ionisaatiot rajoittuvat pelkästään pintakerrokseen. [7]

5.5 Sädeherkistäjät

Sädehoidon tehoa voidaan pyrkiä myös parantamaan erilaisilla sädeherkistäjillä, jotka tekevät kudoksen alttiimmaksi säteilyn vaikutuksille. Tällaisia voivat esimerkiksi olla DNA-vaurioiden korjausta ja solusykliä häiritsevät lääkkeet, kuten platinajohdokset. Syöpäsolujen hapensaannin parantaminen sädehoidon yhteydessä myös johtaa suurempaan happiradikaalien määrään ja siten tehostaa hoidon vaikutusta. Viime aikoina tutkimuksen

kohteena ovat olleet myös tämän työn aiheena olevat kultananopartikkelit, joiden on havaittu useiden tutkimusten mukaan parantavan sädehoidon tehoa. [12]

6 Kultananopartikkeleiden toiminta sädeherkistäjänä

Kultananopartikkeleiden toiminta sädeherkistäjänä on todettu useissa tutkimuksissa [13]. On kuitenkin osittain epäselvää mihin kultananopartikkeleiden toiminta perustuu. On esitetty, että niiden toiminta perustuu suurempaan vaimennuskertoimeen kilovolttiluokan energioilla. Toisaalta osassa tutkimuksissa on saatu viitteitä säteilytyksen tehon kasvusta myös megavolttiluokan energioilla. Tämä viittaa mahdollisuuteen myös muunlaisesta toimintamekanismista. On esimerkiksi ehdotettu kultananopartikkeleiden lisäävän matalan kineettisen energian elektronien määrää sekä lisäystä radikaalien muodostumiseen.

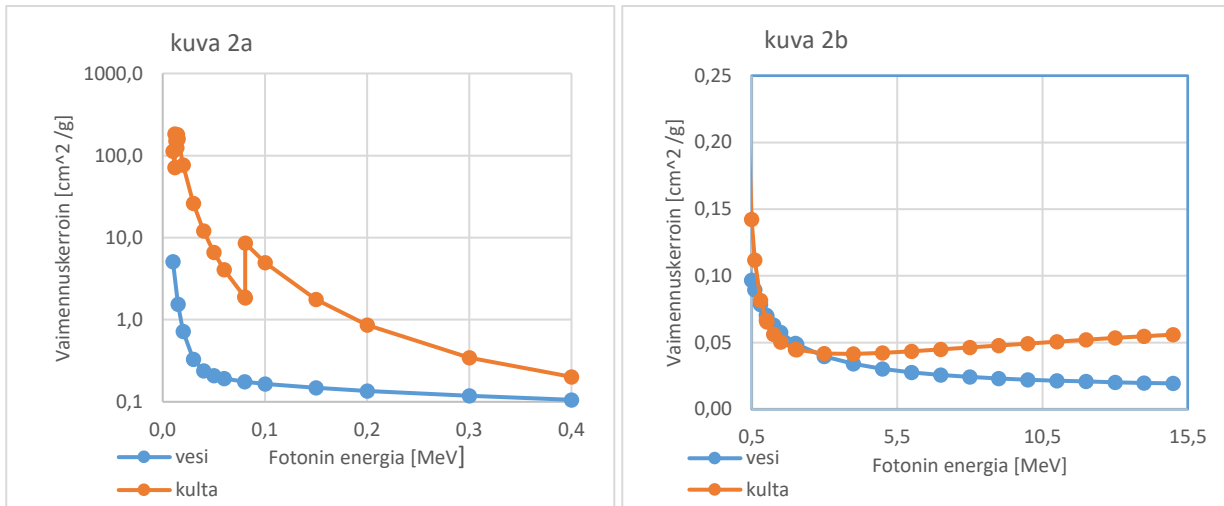
6.1 Vaimennuskertoimen vaikutus kudokseen absorboituvaan energiaan

Massavaimennuskerroin ilmoittaa väliaineen kyvyn absorboida energiaa massayksikköä kohti. Massavaimennuskertoimen suuruus riippuu väliaineesta sekä käytetyn kvantin energiasta. Primaarisen säteilyn intensiteetti voidaan kirjoittaa kirjottaa massavaimennuskertoimen avulla muotoon: [6]

$$I(t) = I_0 e^{-\sigma p t}$$

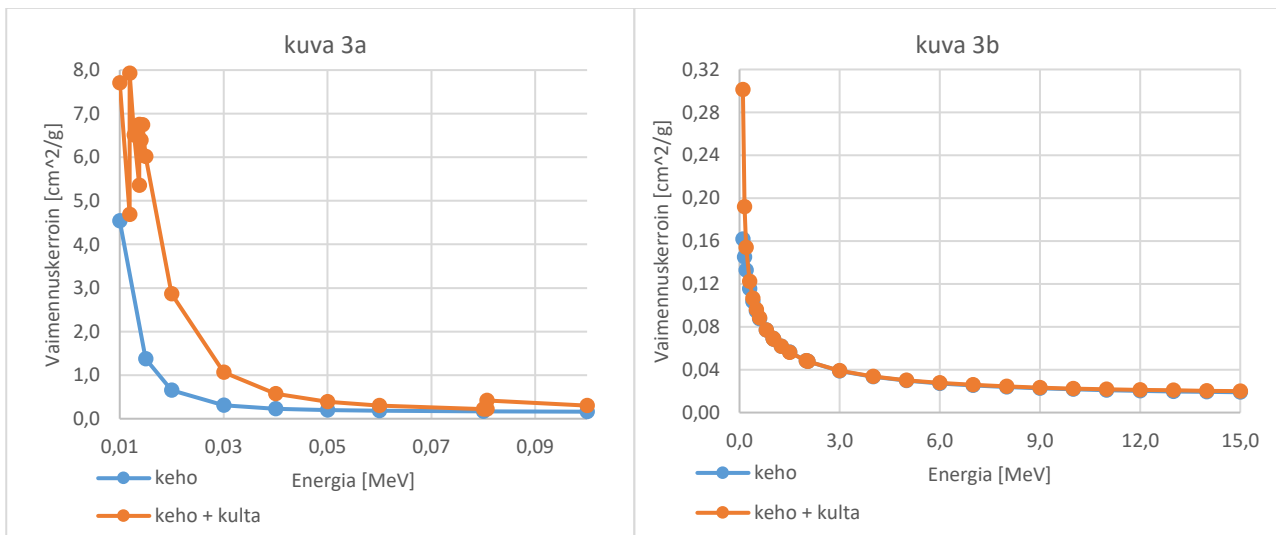
Missä I on säteilyn intensiteetti syvyydellä t . Säteilynintensiteetti alussa on I_0 . Massavaimennuskerrointa kuvataan symbolilla σ ja väliaineen tiheyttä symbolilla p .

Intensiteetti suurena kertoo, kuinka suuri määrä energiaa kulkee tietyn pinta-alan läpi aikayksikköä kohti. Toisaalta tiedetään, että energian täytyy säilyä. Tästä voidaan huomata, että säteilyn intensiteetin pieneneminen tarkoittaa säteilyn absorboitumista väliaineeseen. Juuri absorboitunut säteily on se, mikä aiheuttaa solutuhoa kudoksissa. Toisaalta on myös tunnettua, että raskaiden alkuaineiden vaimennuskertoimet ovat huomattavan suuria verrattuna keveiden alkuaineiden vaimennuskertoimiin tietyllä aallonpituusalueella. Ilmiötä on havainnollistettu kuvissa 2a ja 2b vertaamalla kullon vaimennuskerrointa veden vaimennuskertoimeen. Voidaan havaita, vaimennuskertoimen olevan hyvin paljon suurempi, kun tarkastellaan muutamien kymmenien kiloelektronivolttien energioita, mutta megavolttiluokan energioilla vaimennuskertoimet ovat samassa suuruusluokassa. 5–15 MeV energioilla kullon massavaimennuskerroin on noin kaksinkertainen veteen verrattuna, johtuen kullon suuremmasta parinmuodostuksen vaikutusalasta.



Kuva 2a ja kuva 2b. Kuvissa on esitetty veden ja kullan vaimennuskertoimet fotonin energian suhteen. Kuvaajat on koostettu osoitteesta <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database> saaduista tiedoista [14].

Ottaen huomioon kullan suuren vaimennuskertoimen ja sitä myötä kyvyn ottaa säteilyn energiaa vastaan on perusteltua kysyä voidaanko kudosten sädeherkkyyttä muuttaa lisäämällä sinne kultaa. Aloitetaan asian tarkastelu hyvin karkealla mallilla tarkastelemalla kuinka kehon yleisempien alkuaineiden ”seoksen” vaimennuskertoimen muuttuu, jos sinne lisätään hieman kultaa.



Kuva 3a ja 3b. Kuvissa kehon yleisimpien alkuaineiden seoksen vaimennuskertoimen fotonin energian suhteen ilman kultaa ja noin 3% kultapitoisuuden kanssa. Kuvaajat on koostettu osoitteesta <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database> saaduista tiedoista [14].

Kuvissa 3a ja 3b on siis kuvattu kehon yleisempien alkuaineiden ”seoksen” vaimennuskertoimta verrattuna vastaavaan seokseen, johon on lisätty n. 3% kultaa. Kehon vaimennuskertoimen on laskettu käyttämällä taulukosta 1 löytyvää alkuainejakaumaa.

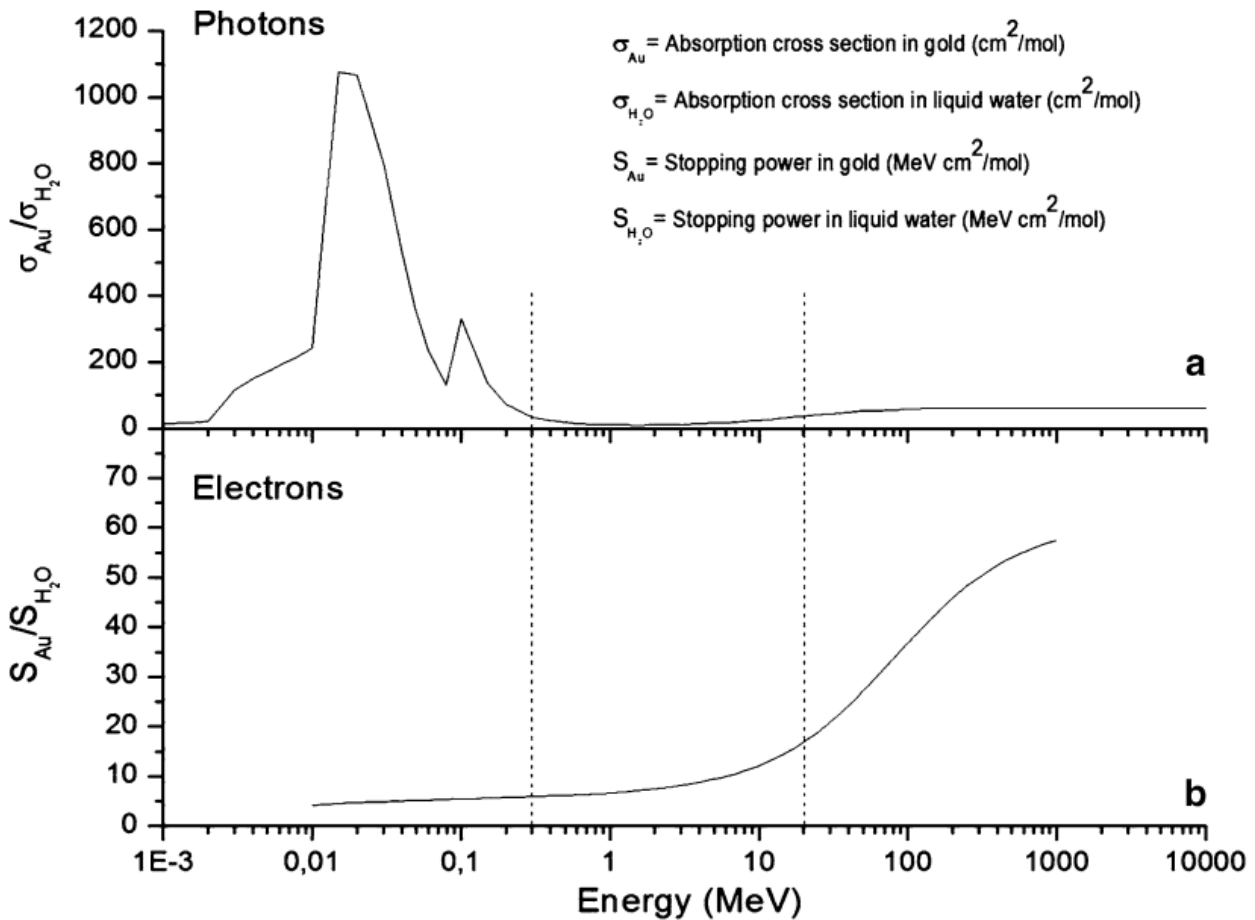
Taulukko 1, Alkuainejakaumat

| Alkuaine: | Alkuaineiden suhteellinen osuus massaprosentteina: | |
|-----------|--|--------------|
| | "keho" | "keho"+kulta |
| Vety | 8,8 | 8,6 |
| Hiili | 18,0 | 17,5 |
| Typpi | 3,0 | 2,9 |
| Happi | 70,2 | 68,1 |
| Kulta | 0,0 | 2,9 |

Kuten kuvaajista voidaan huomata, pienehköillä energioilla (10–50 keV), kulta lisää suhteellisen selkeästi vaimennuskerrointa. Samoin 80,7 keV:stä noin 100 keV:iin kulta lisää vaimennuskerrointa merkittävästi. Tämä selittyy kullin K-kuoren absorptiorajalla. Toisaalta puolestaan yli 100 keV:n energioilla kullin vaikutus vaimennuskertoimeen on lähes olematon. Näiden kuvaajien pohjalta voidaan tehdä varovainen johtopäätös, että kultananopartikkeleista on mahdollista lisätä kudosten sädeherkkyyttä käyttämällä alle 100 keV:n röntgensäteilyä. Toisaalta täytyy huomata, että kuvaajat eivät sulje pois myöskään mahdollisuutta, että kultananopartikkelit toimisivat suuremmilla energioilla. Tällöin kultananopartikkeleilla täytyisi kuitenkin olla jokin muu toimintamekanismi kuin vaimennuskertoimen kasvaminen näiden kuvaajien perusteella. Joskin on huomattavaa, että yli 100 keV:n energioilla Comptonin ilmiö tulee hallitsevaksi, josta seuraa sironneita fotoneja, joilla on alkuperäistä pienempi energia. Näiden kuvaajien pohjalta jää avoimeksi voisiko kultananopartikkeleiden toiminta perustua sironneiden fotonien suurempaan absorptioon. Tähän mahdollisuuteen viittaa tutkimustulos, jonka mukaan DNA:n vaurioista vastaa yleensä elektroneja, joiden energia on alle 100 eV:a ja vaikutusmatka 1–10 nm:ä. Korkeaenergistien elektronien vaikutus DNA-vaurioihin on artikkelin *“Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements”* [15] mukaan mitätön. Näiden tietojen pohjalta ei kuitenkaan selviä varmuudella, lisääkö kultananopartikkelit todellisuudessa alhaisen energian omaavia sekundäärielektroneja käytettäessä megavolttiluokan energioita. Toisaalta myös herää kysymys voiko kultananopartikkelit vaikuttaa sekundäärielektronien energiajakautumaan. Voisiko säteilylle herkistymisen taustalla olla esimerkiksi korkeaenergistien sekundäärielektronien vuorovaikutus kultananopartikkelin kanssa, josta seuraisi suurempi määrä matalaenergisii elektroneja.

Kullin ja veden eroavaisuudet elektronien pysäytystehossa on tunnettu jo pitkään. Aihetta käsitellään esimerkiksi kirjassa *“Radiation Damage in Biomolecular Systems”* [17], josta löytyvästä kuvasta 4 voidaan huomata kullin pysäytystehon olevan noin 5–10 kertainen veteen verrattuna elektroneilla, joiden energia on välillä 0,01 MeV – 10 MeV. Tutkimuksessa *“Electron Production by Sensitizing Gold Nanoparticles Irradiated by Fast Ions”* [21] todetaan energettisten varattujen hiukkasten saavan aikaan matalaenergistien elektronien tuotantoa vuorovaikuttaessaan kultananopartikkeleiden kanssa. Tämä antaa

viitteitä siitä, että sädeherkistymisen taustalla voi olla muutos sekundäärielektronien energiajakaumassa.



Kuva 4, a) Vaikutusalojen suhde kullassa (σ_{Au}) ja vedessä (σ_{H_2O}) fotoneille energian funktiona. b) kullan (S_{Au}) ja veden (S_{H_2O}) pysäytystehojen suhde elektroneille energian funktiona. (Reprinted with permission from References 17, Copyright 2012 Springer)

6.2 Kultananopartikkelit ja matalaenergiset elektronit

Matalaenergiset elektronit (*low energy electrons, LEE*) ovat suuressa roolissa biomolekyylien vaurioissa ionisoivan säteilyn yhteydessä [16]. On oleellista kysyä tässä yhteydessä, kuinka kultananopartikkelit vaikuttavat LEE-tuotantoon ja ennen kaikkea voidaanko kultananopartikkeleiden avulla kohdistaa LEE-tuotanto solujen sisään, jolloin ne pääsisivät vuorovaikuttamaan solujen komponenttien kanssa lyhyestä kantamastaan huolimatta.

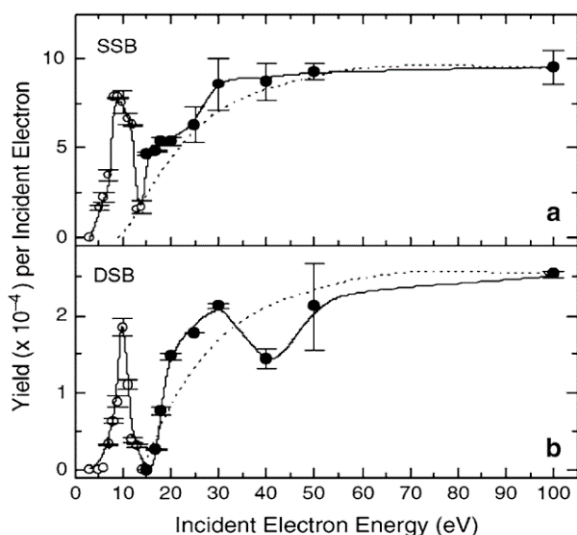
6.2.1 Matalaenergistien elektronien vauriomekanismi

Matalaenergiset elektronit vaurioittavat suoraan ja epäsuorasti solun DNA:ta. Molemmissa tapauksissa vaurio perustuu ionisaatioon. Suorassa vaikutuksessa matalaenergiset elektronit voivat esimerkiksi tarttua DNA:n komponentteihin luoden väliaikaisia negatiivisia ioneja (*TMA*), jotka puolestaan eivät ole vakaita molekyylejä ja hajoavat. Tästä ilmiöstä

käytetään jatkossa nimitystä ”*resonanssiprosessi*”. Toisaalta, jos elektronilla on tarpeeksi energiaa, elektroni voi suoraan ionisoida molekyylin, joka puolestaan voi johtaa molekyylin hajoamiseen. Tästä käytetään jatkossa nimitystä ”*suora ionisaatio*”. Vauriot voivat olla yhden juosteen katkeaminen (*SSB, single strand break*) tai molempien (*DSB, double strand break*), joka johtaa yleensä solun kuolemaan. Matalaenergiset elektronit voivat vaurioittaa suorasti DNA:ta usealla eri tavalla, mutta on osoitettu suorien DNA-vaurioiden riippuvan huomattavasti elektronin energiasta. Kirjassa ”*Radiation Damage in Biomolecular Systems*” [17] esitetään, että resonanssiprosessi vaikuttaa olevan päämekanismina DNA-vaurioissa, jotka syntyvät karkeasti ottaen alle 15 eV:n kineettisen energian omaavien elektronien kohdalla. Tätä suuremmilla energioilla muut hajoamisprosessit alkavat tulla hallitseviksi, joskin kaksoiskiirteen vaurioissa näkyy kuvassa 5 pientä nousua myös noin 30 eV:n kohdalla, mikä indikoi resonanssiprosessin olevan mahdollinen myös 30 eV:n lähistöllä. On käynyt myös ilmi, että DNA:n yhden juosteen katkeamiseen riittää hyvin pienen energian omaava elektroni (near zero eV). Kaksoiskiirteen katkeamiseen tarvittava elektronin energia on noin 5 eV. On huomattavaa, että platinapohjaisilla lääkkeillä on mahdollista tehostaa matalaenergiset elektronien suoraa vaikutusta, jolloin vain 0,5 eV kineettisen energian omaava elektroni voi aiheuttaa kaksoiskiirteen katkeamisen [18]. Vaikutuksen tehostuminen johtuu platinan kyvystä heikentää DNA:n molekyyliä. Matalaenergistien elektronien kohdalla on kuitenkin huomattavaa, että niiden kudoksessa kulkema matka on vain muutamia nanometrejä. Tämä on useaa kertaluokkaa lyhempi matka esimerkiksi tavalliseen soluun verrattuna, joten matalaenergiset elektronit täytyy pystyä tuottamaan solun sisällä ja lähellä solun tärkeitä komponentteja. Tästä voidaan tehdä johtopäätös, että on tärkeää saada kultananopartikkelit solun sisälle, jotta ne voivat herkistää soluja säteilylle. [19]

Epäsuorassa vaikutuksessa matalaenergiset elektronit vuorovaikuttavat ensin jonkun muun molekyylin, kuin kohdemolekyylin, kanssa tehden siitä reaktiivisemmän yhdisteen tai ionin, joka puolestaan vuorovaikuttaa DNA-molekyylin kanssa. Yleisimmin tämä tapahtuu solunsisäisen veden kanssa, josta muodostuu vapaita radikaaleja, jotka puolestaan reagoivat DNA:n kanssa. [16]

Tutkimuksessa ”*The Exploitation of Low-Energy Electrons in Cancer Treatment*” [19] todetaan myös, että elektronin energia vaikuttaa oleellisesti siihen, katkeako DNA:sta pelkästään toinen juoste vai molemmat. Alle 4,5 eV:n elektronit aiheuttavat pelkästään toisen juosteen katkeamisia. Todennäköisyys DNA-vaurioille, niin yhden kuin molempien kierteiden katkeamisille, nousee jyrkästi noin 10 eV:iin asti, minkä jälkeen todennäköisyys laskee 15 eV:iin asti. Tätä suuremmilla energioilla todennäköisyys vaurioille alkaa taas nousta elektronia kohti. On huomattavaa, että 10 eV:n elektronit aiheuttavat lähes yhtä suurella todennäköisyydellä DNA:n kaksoiskiirteen katkeamisen kuin 100 eV:n elektronit. Tästä voidaan tehdä päätelmä, että mikäli tietyllä energiamäärällä voidaan tuottaa 10 eV:n elektroneja mahdollisimman tehokkaasti korkeampi energisten elektronien asemasta, saadaan samalla energiamäärällä vaurioitettua enemmän DNA:ta. Selitykseksi ilmiölle artikkelissa tarjotaan erilaisia toimintamekanismeja 10 eV:n elektronien DNA-vaurioille ja sitä korkeampi energisten elektronien aiheuttamille vaurioille. 10 eV:n kohdalla suuresta



Kuva 5. SSB, single strand break, yhden juosteen katkeaminen. DSB, double strand break, molempien juosteiden katkeaminen. Pystyakselilla DNA-vaurioiden määrä elektronia kohti kertoimella 10^{-4} . Vaaka-akselilla elektronien energia(eV). Reprinted with permission from (J. Am. Chem. Soc., 2003, 125 (15), pp 4467–4477). Copyright (2003) American Chemical Society.

osasta DNA-vaurioista vastaa resonanssiprosessi. Korkeampi energisten elektronien kohdalla vaurion syntymekanismi on todennäköisemmin suora ionisaatio.

6.2.2 Kultananopartikkelit ja matalaenergistien elektronien tuotanto

Kultananopartikkeleiden vaikutusta matalaenergistien elektronien tuotantoon voidaan tutkia teoreettisesti mallintamalla tai käytännön kokein. Geant4 ja NOREC-Ohjelmistolla suoritetuissa Monte Carlo -simulaatioissa [20] saatiin tulos, jonka mukaan 35, 73,3 ja 660 keV:n fotonisäteilyllä säteilytettäessä 100 nm:n nanopartikkeleita, matalaenergistien elektronien energiajakauma ei juurikaan poikkea toisistaan. Toisaalta 660 keV:n säteily tuotti myös korkeamman energian elektroneja. Kultananopartikkeleita ja nopeita ioneja koskevassa teoreettisessa tutkimuksessa [21] saatiin tulos, jonka mukaan nopeat ionit saavat aikaan huomattavan paljon enemmän matalaenergisää elektroneja kultananopartikkeleissa kuin samassa tilavuudessa vettä. Mallinnus ei suoranaisesti ottanut kantaa, tapahtuuko samaa käytettäessä megavolttiluokan fotoneja tai voiko korkean energian fotonin tuottama korkea liike-energian omaava elektroni aiheuttaa vastaavaa lisäystä matalaenergistien elektronien tuotantoon. Kokeellisesti verrattaessa kultananopartikkeleiden ja kultapinnan elektronien energiajakaumaa säteilytettäessä 1253,6 eV:n röntgensäteilyllä, voidaan todeta nanopartikkeleiden lisäävän hieman LEE-tuotantoa verrattuna kultapintaan [22]. Tämä tulos antaa viitteitä siitä, että fotonit mahdollisesti aiheuttavat kultananopartikkeleissa samanlaista plasmonien virittymisiä kuin nopeat ionit. Toisaalta tähän voi olla myös selityksenä kultananopartikkeleiden suurempi pinta-ala verrattuna kultapintaan.

Kultananopartikkeleiden tuottamaa lisäystä DNA-vaurioihin on tutkittu tutkimuksessa: "On the Role of low-energy electrons in the radiosensitization of DNA by gold nanoparticles" [23]

sijoittamalla kultananopartikkelit eri etäisyydelle DNA:sta. Tutkimuksessa käytettiin säteilyä 60 keV:n elektroneja. On tunnettua, että elektronin kulkumatka väliaineessa riippuu suuresti sen energiasta ja mikäli kultananopartikkeleiden toiminta perustuu matalaenergisten elektronien tuotannon lisäykseen, niiden tuoma lisäys DNA-vaurioihin täytyy riippua niiden etäisyydestä DNA:sta. Asiaa oli tutkittu lisäämällä erilaisia "pinnoitteita" (*ligandeja*) kultananopartikkeleihin ja siten estetty niiden pääsy pinnoitteen paksuutta lähemmäksi DNA:ta. Asiaa tutkittiin pinnoittamattomilla kultananopartikkeleilla, 2,5 nm:n pinnoitteella sekä 4 nm:n pinnoitteella. Tulokseksi saatiin muun muassa, että pinnoittamattomat kultananopartikkelit lisäsivät DNA:n kaksoiskierteen vaurioiden todennäköisyyttä noin 2,6-kertaiseksi. 2,5 nm:n pinnoite pienensi vauriokertoimen noin 1,4-kertaiseksi ja 4 nm:n pinnoitteen kanssa vauriokerroin tippui 0,8-kertaiseksi. Tämä tulos osoittaa, että matalaenergiset elektronit vastaavat ainakin osasta kultananopartikkeleiden kyvystä toimia sädeherkistäjänä. [23]

6.3 Mahdollisia muita vaikutusmekanismeja

6.3.1 Kemiallinen vaikutus

Kultananopartikkeleiden kemiallista vaikutusta on tutkittu verrattain vähän verrattuna fysikaaliseen vaikutukseen. On kuitenkin ehdotettu kahdenlaista toimintamekanismia kultananopartikkeleiden kemiallisesta toiminnasta: 1) DNA:n kemiallista herkistymistä ionisoivalle säteilylle ja 2) lisääntyttä radikaalien muodostumista kultananopartikkeleiden pinnalla. [15]

Toimintamekanismi mahdolliselle DNA:n kemialliselle herkistymiselle voi tulla esimerkiksi positiivisesti varattujen kultananopartikkeleiden vaikutuksesta. On saatu viitteitä siitä, että positiivisesti varautuneet 5 nm:n kultananopartikkelit lisäävät todennäköisyyttä DNA-vaurioille. Negatiivisesti varautuneilla 15 nm:n kultananopartikkeleilla ei ole havaittu vastaavaa vaikutusta. [24] On loogista ajatella kultananopartikkeleiden positiivisen varauksen ja matalaenergisten elektronien tuotannon kulkevan käsikädessä. Joskaan varsinaisia tutkimustuloksia asian osoittamiseksi ei tämän työn yhteydessä löytynyt.

Vaikka kultaa yleisesti ottaen pidetään inerttinä alkuaineena, useat tutkimukset kuitenkin raportoivat kultananopartikkeleiden kyvystä toimia katalyyttinä kemiallisille reaktioille. On ehdotettu tämän johtuvat nanopartikkeleiden suuresta pinta-alasta [15]. Tämän ominaisuuden oletetaan lisäävän radikaalien muodostumista. Tutkimuksissa [25, 26] onkin huomattu kultananopartikkeleiden toimivan lievästi soluille haitallisena aineena ilman säteilyä.

Toisaalta kultananopartikkeleiden on havaittu lisäävän radikaalien muodostumista vedessä säteilytyksen yhteydessä. Röntgensäteilyn on huomattu lisänneen kertoimella 1,46 ·OH muodostusta ja kertoimella 7,68 O₂⁻ muodostusta käytettäessä 100 kV:n röntgenputkea [27]. Käytetty energia on kuitenkin alueella, jolla kullan vaimennuskerroin on huomattavasti suurempi kuin veden, jolloin tulos on hyvin odotettu.

6.3.2 Biologinen vaikutus

Sädehoidossa hoito toteutetaan yleensä lineaarikiihdyttimillä tuotetuilla korkeaenergisillä fotoneilla. Absorptiokertoimeen perustuvat mallinnukset kultananopartikkeleiden käytöstä tällaisilla energioilla antavat tuloksiksi merkitsemättömän pientä kerrointa hoidon tehoon. Kuitenkin useat tutkimukset [15] viittaavat kultananopartikkeleiden lisäävän megavolttiluokan säteilyn vaikutusta *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa. Tämä viittaa mahdollisen kemiallisen vaikutuksen lisäksi myös mahdolliseen biologiseen vaikutusmekanismiin. On ehdotettu seuraavia mahdollisia toimintamekanismeja: (1) oksidatiivisen stressin lisäyksestä, (2) solusyklin häiriöistä (3) DNA:n korjautumisen estymisestä. [15]

6.3.3 Yhteisvaikutus

Kultananopartikkeleille löytyy useita toimintamekanismeja, joille löytyy vähintäänkin kohtuullista tieteellistä näyttöä. Toisaalta mikään yksittäinen tekijä ei tunnu selittävän kaikkea. Pidänkin erittäin perusteltuna ajatuksena, että kultananopartikkeleiden vaikutus on useiden eri toimintamekanismien yhdistelmä ja meillä ei ole vielä täysin tarkkaa kuvaa miten suuressa roolissa mikäkin tekijä on ja tämän selvittäminen jatkossa olisikin erittäin tärkeää, kokonaiskuvan luomiseksi ja kultananopartikkeleiden tehon optimoimiseksi.

Pidän mahdollisena, että kultananopartikkeleiden toiminta perustuukin matalaenergisten elektronien ja positiivisesti varautuneiden kultananopartikkeleiden yhteisvaikutukseen. Esimerkiksi toimintamekanismi voisi toimia pääpiirteittäin seuraavasti: Säteilykvantti irrottaa kultananopartikkelista elektroneja, jonka seurauksena kultananopartikkeliin jää positiivinen varaus. Osa elektroneista kiinnittyy hetkellisesti DNA-molekyylisiin ja koska DNA-molekyylit ovat pitkiä, niin voidaan ajatella, että vain osa molekyylistä on negatiivisesti varautunut. Ylimääräinen elektroni heikentää molekyylin jotain sidoksista ja samaan aikaan positiivisesti varautunut kultananopartikkeli vetää puoleensa molekyylin negatiivisesti varautunutta osaa. Ja näiden ilmiöiden yhteisvaikutuksesta molekyylin hajoamistodennäköisyys kasvaa. Toisaalta kultananopartikkelit samaan aikaan lisäävät veden radiolyysiä, josta syntyvät radikaalit reagoivat DNA:n kanssa. Näkisin myös perusteltuna ajatuksena, että DNA-molekyylisiin kiinnittyvät elektronit mahdollisesti lisääisivät DNA-molekyylin ja radikaalien todennäköisyyttä reagoida keskenään.

6.4 Kultananopartikkeleiden terapeuttinen käyttö

Kultananopartikkelit ovat olleet tutkimuksen kohteena vuosien ajan. Ensimmäiset tutkimukset aiheesta ovat keskittyneet lähinnä ymmärtämään toimintamekanismia ja osoittamaan niiden käyttökelpoisuuden tietyissä erityistilanteissa. Kuitenkin kultananopartikkeleiden siirtäminen käytännön hoitotyöhön ei ole ongelmatonta. Esimerkiksi usein riittävän pitoisuuden saaminen kasvaimeen vaatii kultananopartikkeleiden injektioimista suoraan kasvaimeen. Tämä vaikeuttaa usein kliinistä käyttöä. Tämän lisäksi

huolena on kultananopartikkeleiden hidas poistuminen elimistöstä ja sitä kautta syntyvä pitkäaikainen rasitus elimistölle, erityisesti maksalle.

Kultananopartikkeleiden kohdistamisessa kasvaimen apuna voi olla kultananopartikkelin pinnoittaminen kasvaimen solujen reseptoreihin sopivalla ligandilla. Tällaisesta käytöstä onkin olemassa joitakin lupaavia tuloksia. [15]

7 Yhteenveto ja mietteitä

Kultananopartikkelit vaikuttavat lupaavalta tutkimuskohteelta sädehoidon tehon parantamiseksi. Emme kuitenkaan vielä tunne ihan täysin kultananopartikkeleiden toiminnan kaikkia puolia, joten niiden tulemisessa kliiniseen käyttöön on vielä kysymysmerkkejä. Mikäli pääasiallisena toimintamekanismina on todella matalaenergisten elektronien tuotannon lisääntyminen, on oleellista kysyä, kuinka kultananopartikkelit saadaan hakeutumaan mahdollisimman lähelle DNA-molekyyliä, sillä matalaenergisisillä elektroneilla on lyhyt kantama. Tätä ongelmaa voidaan lähestyä pohtimalla, onko olemassa jotain ligandia, joka veisi kultananopartikkelit DNA-molekyyliin läheisyyteen. Toisaalta tutkimuksessa ” *The Exploitation of Low-Energy Electrons in Cancer Treatment*” [19] esitetään n. 10 eV:n kineettisen energian omaavien elektronien tuottavan hyvin tehokkaasti DNA-kaksoiskierteen katkeamisia. Tästä herää kysymys, että voidaanko kultananopartikkeleiden koolla ja muodolla vaikuttaa syntyvien elektronien kineettisen energian jakaumaan ja voidaanko näillä optimoida 10 eV:n elektronien tuotantoa. Toisaalta kultananopartikkeleiden vaikutus radikaalien muodostumiseen olisi selvitettävä paremmin megavolttiluokan fotonilähteiden käytön yhteydessä. Tämä olisi myös kohtuullisen helppo toteuttaa, jollain sopivalla vesiliukoisella markkerimolekyyllillä, joka reagoi helposti veden radikaalien kanssa, muodostaen uuden yhdisteen. Tällainen voitaisiin toteuttaa yksinkertaisimmillaan veden ja markkerimolekyylin liuoksella, jota säteilytettäisiin korkeaaenergisisillä fotoneilla ilman kultananopartikkeleita sekä niiden kanssa. Lopuksi mitattaisiin kummastakin liuoksesta, kuinka suuri osuus markkerimolekyyleistä on muuttunut uudeksi yhdisteeksi. Tällainen koejärjestely voisi antaa viitteitä mihin muuhun kultananopartikkeleiden teho voi perustua kuin vain vaimennuskertoimen lisääntymiseen.

8 Viitteet

-
- ¹ JAMES M. SLATER, 2012. From X-Rays to Ion Beams: A Short History of Radiation Therapy. In: UTE LINZ, ed, *Ion Beam Therapy*. Springer Berlin Heidelberg, pp. 3-16
- ² GRUBBÉ, E.H., 1933. Priority in the Therapeutic Use of X-rays. *Radiology*, **21**(2), pp. 156-162
- ³ OJALA, A., PITKÄNEN, M. and KELLOKUMPU-LEHTINEN, P., 1996. Mihin sädehoito perustuu? *Duodecim*, **18**
- ⁴ KOURI, M. and TENHUNEN, M., 2017. Säteilyn vaikutukset solussa. *Syöpätaudit*. <http://www.oppiportti.fi/op/syt00179/do>: Kustannus Oy Duodecim (Viitattu 25.4.2018)
- ⁵ MUSTONEN, R. and SALO, A., Säteily ja solu. *Säteilyn terveysvaikutukset*. <http://www.stuk.fi/julkaisut/sateily-ja-ydinturvallisuus-kirjasarja/sateilyn-terveysvaikutukset>: STUK.fi, (Viitattu 25.4.2018)
- ⁶ SANDBERG, J. and PALTEMAA, R., 2002. *Säteily ja sen havaitseminen*. <http://www.stuk.fi/julkaisut/sateily-ja-ydinturvallisuus-kirjasarja/sateily-ja-sen-havaitseminen>: Säteilyturvakeskus. (Viitattu 25.4.2018)
- ⁷ KOURI, M. and KANGASMÄKI, A., 2009. Moderni sädehoito. *Duodecim*, **9**, pp. 947-958
- ⁸ ELAND, J.H., 2013. *Photoelectron spectroscopy: an introduction to ultraviolet photoelectron spectroscopy in the gas phase*. Elsevier.
- ⁹ ALIZADEH, E., PTASIŃSKA, S. and SANCHE, L., 2016. Transient Anions in Radiobiology and Radiotherapy: From Gaseous Biomolecules to Condensed Organic and Biomolecular Solids. In: W.A. MONTEIRO, ed, *Radiation Effects in Materials*. Rijeka: InTech, pp. Ch. 08
- ¹⁰ KOURI MAURI and TENHUNEN MIKKO, 2013. Sädehoidon suunnittelu ja toteutus. <http://www.oppiportti.fi/op/syt00190/do?>: Kustannus Oy Duodecim (Viitattu 25.4.2018)
- ¹¹ KOURI, M. and TENHUNEN, M., 2013. Fraktioidin periaatteet. *Syöpätaudit*. <http://www.oppiportti.fi/op/syt00184/do>: Kustannus Oy Duodecim (Viitattu 25.4.2018)
- ¹² KOURI, M. and TENHUNEN, M., 2013. Sädeherkistäjät. *Syöpätaudit*. <http://www.oppiportti.fi/op/syt00187/do>: Kustannus Oy Duodecim (Viitattu 25.4.2018)
- ¹³ JAIN, S., HIRST, D.G. and O'SULLIVAN, J.M., 2012. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *British Journal of Radiology*, **85**(1010), pp. 101-113
- ¹⁴ M.J. BERGER, J.H. HUBBELL, S.M. SELTZER, J. CHANG, J.S. COURSEY, R. SUKUMAR, D.S. ZUCKER, AND K. OLSEN, 1990-last update, XCOM: Photon Cross Sections Database. Available: <https://www.nist.gov/pml/xcom-photon-cross-sections-database> (Viitattu 25.4.2018)
- ¹⁵ HER, S., JAFFRAY, D.A. and ALLEN, C., 2017. *Gold nanoparticles for applications in cancer radiotherapy: Mechanisms and recent advancements*.
- ¹⁶ ALIZADEH, E., ORLANDO, T.M. and SANCHE, L., 2015. Biomolecular Damage Induced by Ionizing Radiation: The Direct and Indirect Effects of Low-Energy Electrons on DNA. *Annual Review of Physical Chemistry*, **66**(1), pp. 379-398
- ¹⁷ SANCHE, L., 2012. Nanoscale Dynamics of Radiosensitivity: Role of Low Energy Electrons. In: G. GOMEZ-TEJEDOR and M.C. FUSS, eds, *Radiation Damage in Biomolecular Systems*. Springer,
- ¹⁸ REZAEI, M., ALIZADEH, E., CLOUTIER, P., HUNTING, D.J. and SANCHE, L., 2013. A Single Subexcitation-Energy Electron Can Induce a Double-Strand Break in DNA Modified by Platinum Chemotherapeutic Drugs. *ChemMedChem*, **9**(6), pp. 1145-1149
- ¹⁹ REZAEI, M., HILL, R.P. and JAFFRAY, D.A., 2017. The Exploitation of Low-Energy Electrons in Cancer Treatment. *Radiation research*, **188**(2), pp. 123-143
- ²⁰ Chow, James C L. Leung, Michael K K. Fahey, Sean. Chithrani, Devika B. Jaffray, David A., (Ocular brachytherapy dosimetry for 103Pd and 125I in the presence of gold nanoparticles: a Monte Carlo study. 2016)
- ²¹ VERKHOVTSEV, A.V., KOROL, A.V. and SOLOV'YOV, A.V., 2015. Electron Production by Sensitizing Gold Nanoparticles Irradiated by Fast Ions. *The Journal of Physical Chemistry C*, **119**(20), pp. 11000-11013
- ²² R CASTA AND J-P CHAMPEAUX AND M SENCE AND P MORETTO-CAPELLE AND, P CAFARELLI, 2015. Comparison between gold nanoparticle and gold plane electron emissions: a way to identify secondary electron emission. *Physics in Medicine & Biology*, **60**(23), pp. 9095
- ²³ FANGXING XIAO AND YI ZHENG AND PIERRE CLOUTIER AND YUNHUI HE AND DAREL HUNTING, AND L, 2011. On the role of low-energy electrons in the radiosensitization of DNA by gold nanoparticles. *Nanotechnology*, **22**(46), pp. 465101
- ²⁴ YAO, X., HUANG, C., CHEN, X., ZHENG, Y. and SANCHE, L., 2015. Chemical Radiosensitivity of DNA Induced by Gold Nanoparticles. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **11**(3), pp. 485(8)
- ²⁵ CHUEH, P.J., LIANG, R., LEE, Y., ZENG, Z. and CHUANG, S., 2014. Differential cytotoxic effects of gold nanoparticles in different mammalian cell lines. *Journal of hazardous materials*, **264**, pp. 303-312

²⁶ COULTER, J.A., JAIN, S., BUTTERWORTH, K.T., TAGGART, L.E., DICKSON, G.R., MCMAHON, S.J., HYLAND, W.B., MUIR, M.F., TRAINOR, C., HOUNSELL, A.R., O'SULLIVAN, J.,M., SCHETTINO, G., CURRELL, F.J., HIRST, D.G. and PRISE, K.M., 2012. Cell type-dependent uptake, localization, and cytotoxicity of 1.9 nm gold nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, **7**, pp. 2673-2685

²⁷ MISAWA, M. and TAKAHASHI, J., 2011. Generation of reactive oxygen species induced by gold nanoparticles under x-ray and UV Irradiations. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **7**(5), pp. 604-614