

Modelagem Computacional Tridimensional de Célula Única e Multicelular utilizando Python para aplicações em microdosimetria e simulação Monte Carlo com a plataforma GATE

Tridimensional Computational Modeling of a Single Cell and a Cluster of Cells using Python for applications in microdosimetry and Monte Carlo Simulation with the GATE platform

Catherine Costa Oliveira-Silva¹, Mateus Sabroza Maillard¹, Lidia Vasconcellos de Sá¹

¹Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD/CNEN), Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

Radiofármacos emissores alfa têm sido utilizados e testados para aplicação em terapia na Medicina Nuclear. As partículas alfa possuem um curto alcance na matéria (< 100 µm) e uma alta transferência linear de energia. Desta forma, as modelagens geométricas tridimensionais celular e multicelular são importantes para estimar a deposição de energia nas organelas celulares, especialmente no núcleo que contém o DNA. Quando combinamos as modelagens celular e multicelular com simulações de transporte de radiação (Monte Carlo), podemos estimar a dose absorvida na célula. Utilizando o Python e suas bibliotecas, desenvolvemos modelos celulares e multicelulares tridimensionais para aplicações em microdosimetria com simulações Monte Carlo, em formato de imagem compatível com o código GATE. Foram gerados seis modelos diferentes pelo Python, posteriormente acoplados à plataforma GATE para a estimar as frações absorvidas de energia depositada por emissão de partículas alfa de 5 MeV. O acoplamento dos modelos computacionais de célula única e multicelulares foram bem-sucedidos, mostrando a funcionalidade do Python para modelar geometrias em formatos de imagem compatíveis com a plataforma GATE.

Palavras-chave: Medicina Nuclear, microdosimetria, modelagem computacional, simulações Monte Carlo

Abstract

Alpha-emitting radiopharmaceuticals have been used and tested for therapy applications in Nuclear Medicine. Alpha particles have a short particle range in matter (< 100 µm) and a high linear energy transfer. Thus, cellular and multicellular three-dimensional geometric modeling are important to estimate energy deposition in cellular organelles, mainly on the nucleus, which contains DNA. When we combine cellular and multicellular modeling with radiation transport simulations (Monte Carlo), the absorbed dose in the cell can be estimated. Using Python and its libraries, we developed three-dimensional cellular and multicellular models for microdosimetry applications with Monte Carlo simulations in an image format compatible with the GATE platform. Six different models were generated by Python and imported by the GATE platform to estimate absorbed fractions of energy deposited through a 5 MeV alpha particle emission. Single-cell and multicell geometric models imported by the GATE platform were successful, demonstrating Python functionality for modeling geometry in image file formats compatible with the GATE platform.

Keywords: Nuclear Medicine, microdosimetry, computational modeling, Monte Carlo simulations

1. Introdução

A radioterapia molecular, terapia de radionuclídeos direcionados, tem como objetivo maximizar o dano biológico a um tecido alvo (células cancerígenas), ao mesmo tempo em que minimiza os danos aos órgãos saudáveis. Radiofármacos emissores alfa têm sido utilizados e testados para aplicação na terapia em Medicina Nuclear, como o ²²³RaCl₂ e o ²²⁵Ac-PSMA (1-3). Os radionuclídeos Tb-149 e At-211 também têm sido testados para aplicações em terapia. (4,5).

O curto percurso da radiação alfa no tecido humano (<100 µm) permite a morte seletiva de células alvo cancerosas, poupando o tecido saudável circundante, uma vantagem em relação a outras técnicas disponíveis. As partículas alfa têm uma alta transferência linear de energia e consequentemente

depositam sua energia em uma curta distância. Os tratamentos com radionuclídeos emissores de partículas alfa têm a vantagem de provocar uma morte celular altamente eficaz por meio de quebra de dupla fita de ácido desoxirribonucleico (DNA) (6).

Para padronizar e comparar a eficácia de diferentes tratamentos que utilizam radiação ionizante utiliza-se a dosimetria de radiação, que fornece a base para compreensão dos efeitos da interação da radiação com a matéria biológica. Para os radionuclídeos emissores de partículas alfa, a precisão dos cálculos de dosimetria envolve uma estimativa em nível celular, devido ao curto alcance das partículas alfa no meio biológico. A dosimetria celular desempenha um papel importante na radiobiologia e na avaliação dos radiofármacos usados na terapia de radionuclídeos

direcionados. Assim, uma representação precisa da geometria celular é um requisito para as simulações de Monte Carlo (6,7).

O GATE (*GEANT 4 Application for Tomographic Emission*) é um código de simulação Monte Carlo. É uma plataforma C++ e de código aberto que disponibiliza uma ampla gama de funcionalidades do GEANT4 (*Geometry and Tracking*) por meio de uma interface amigável. A geometria no GATE pode ser definida pelo acoplamento de um simulador computacional tridimensional no formato *.mhd* (*Metalmage*). O arquivo *.mhd* contém metadados que descrevem a estrutura e propriedade dos dados, os quais são armazenados em um arquivo de imagem binária (*.raw*) (8,9).

O objetivo deste trabalho é desenvolver uma modelagem de célula única (Single Cell) e duas modelagens multicelulares (Cluster of cells): aleatória e no formato empacotamento hexagonal compacto, utilizando a linguagem de programação Python, com a finalidade de criar modelagens computacionais precisas e semelhantes à biologia celular, que estejam no formato de arquivo compatível com a plataforma GATE (*.mhd* e *.raw*).

2. Materiais e Métodos

2.1 Modelo de Célula Única

Para o modelo de célula única, foi desenvolvido um código utilizando as bibliotecas *Numpy* e *SimpleITK*. Primeiramente foi escrita uma matriz tridimensional com os compartimentos subcelulares definidos como esferas concêntricas. Em seguida, foi testada a compatibilidade da função *.WriteImage()* da biblioteca *SimpleITK*, com a biblioteca *Numpy*. A função *.WriteImage()* realiza a conversão e gera o arquivo *.mhd* e *.raw* quando os seus parâmetros são definidos (10).

A identificação do compartimento subcelular ocorre através da definição de um valor de pixel igual para todos os voxels que são componentes do compartimento.

Os modelos celulares definidos neste trabalho foram compostos apenas pelo núcleo celular e o citoplasma (Figura 1). Entretanto, é possível adicionar outras organelas celulares, como a membrana celular.

No modelo de célula única, é possível para o usuário definir os parâmetros descritos na tabela 1: raio do núcleo, raio da célula, pixel do núcleo, pixel da célula e o tamanho da matriz tridimensional para o formato *.mhd* e *.raw*.

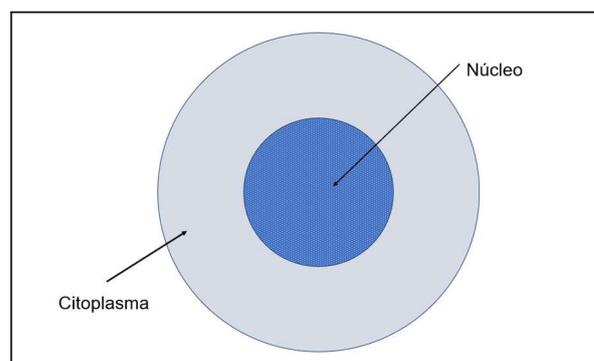


Figura 1. Modelo 1 - Célula Única

Tabela 1. Parâmetros para modelagem de célula única

Parâmetro	Função
RaioNucleo	Definir raio do núcleo (um)
RaioCelula	Definir raio da célula (um)
PixelNucleo	Identificação do núcleo
Pixel Célula	Identificação da célula
Matriz	Tamanho da matriz tridimensional

Fonte: O autor (2024).

2.2 Modelo multicelular aleatório

No modelo multicelular aleatório são criadas células iguais em posições aleatórias e sem sobreposições. Foram utilizadas as bibliotecas *Numpy*, *Random* e *SimpleITK*. O número de células é definido pelo usuário, assim como o tamanho da matriz tridimensional. Para evitar sobreposições de células ao gerar uma célula aleatória, a biblioteca *Random* foi utilizada para avaliar uma lista de pontos dentro da matriz que inicialmente seria vazia. Se a nova célula não se sobrepõe a outra, esse ponto seria adicionado à lista de pontos e é gerado uma nova célula na matriz. Esse processo é repetido até criar o número de células definido pelo usuário.

No modelo multicelular aleatório, é possível para o usuário definir os parâmetros descritos na tabela 2: raio do núcleo, raio da célula, pixel do núcleo, pixel da célula, número de células e o tamanho da matriz tridimensional para o formato *.mhd* e *.raw*.

Tabela 2. Parâmetros para o modelo multicelular aleatório

Parâmetro	Função
RaioNucleo	Definir raio do núcleo (um)
RaioCelula	Definir raio da célula (um)
PixelNucleo	Identificação do núcleo
PixelCelula	Identificação do núcleo
NúmeroCelulas	Número de células na matriz
Matriz	Tamanho da matriz tridimensional

Fonte: O autor (2024).

2.3 Modelo de empacotamento hexagonal compacto (HCP - Hexagonal Close Packing)

Neste modelo, uma célula central é acompanhada por outras 12 células adjacentes equidistantes, com as distâncias modeladas a partir do sólido de Johnson (J_{27}) conhecido como ortobicúpula triangular. Este modelo foi definido por Newton como o arranjo máximo de esferas iguais tangenciando uma esfera de mesmo volume (11).

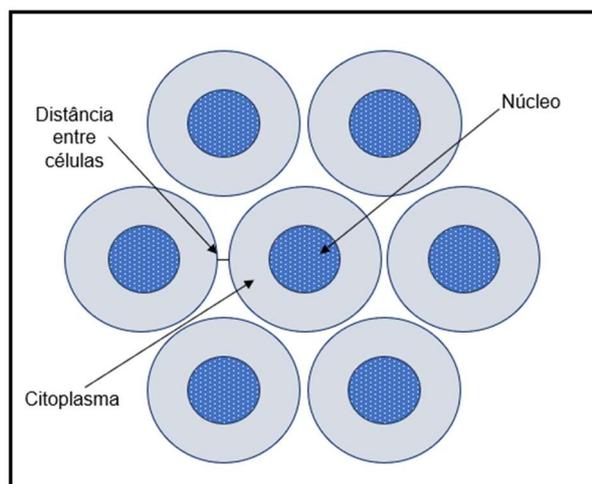


Figura 2. Modelo 1 - Célula Única

Foram utilizadas as bibliotecas *Numpy* e *Math* para gerar o conjunto de células: 6 células no eixo central, 3 células em um plano superior e 3 células em um plano inferior, obedecendo ao padrão HCP. A biblioteca *SimpleITK* foi utilizada para converter a matriz em uma imagem tridimensional no formato *.mhd* e *.raw*.

No modelo multicelular HCP é possível definir os parâmetros descritos na tabela 3: raio do núcleo, raio da célula, pixel do núcleo, pixel da célula, distância entre as células e o tamanho da matriz tridimensional para o formato *.mhd*. Todos os modelos gerados neste formato são compostos por 13 células.

Tabela 3. Parâmetros para modelagem HCP

Parâmetro	Função
RaioNucleo	Definir raio do núcleo (μm)
RaioCelula	Definir raio da célula (μm)
PixelNucleo	Identificação do núcleo
PixelCelula	Identificação do núcleo
Distância entre células	Distância entre células
Matriz	Tamanho da matriz tridimensional

Fonte: O autor (2024).

2.4 Simulação Monte Carlo

As simulações de Monte Carlo foram realizadas com o código GATE e foi utilizado a lista física *Geant4-DNA*, indicada para aplicações de dosimetria em escala nanométrica. Esta lista física inclui todos os processos físicos eletromagnéticos relevantes e interações de todas as partículas geradas. O *Geant4-DNA* disponibiliza processos e modelos físicos capazes de descrever interações de partículas em água líquida e escala nanométrica. Este pacote fornece atualmente um conjunto completo de modelos que descrevem as interações eletromagnéticas de partículas (elétrons, prótons e átomos de hidrogênio neutros, partículas alfa e alguns íons como Li, Be, B, C, N, O, Si e Fe). As interações de prótons, hidrogênio neutro, hélio neutro e estados de carga levam em conta a ionização, a excitação eletrônica, a perda ou a captura de elétrons e o espalhamento elástico (12,13).

Foram simuladas $1\text{E}+06$ partículas primárias histórias para a emissão de partículas alfa com energia de 5 MeV do núcleo (fonte). As incertezas para cada simulação ficaram abaixo de 5%.

A partir dos dados obtidos com as simulações, foram estimadas as frações de energia absorvidas ou energia depositada, que correspondem a fração de energia total emitida pela fonte (núcleo) que é absorvida pelo alvo (organelas celulares), podendo ser o próprio núcleo ou o citoplasma.

3. Resultados

Foram obtidos 6 modelos computacionais entre os descritos nos itens 2.1, 2.2 e 2.3. Os parâmetros de cada modelo são descritos nos itens 3.1 a 3.3. Para avaliar a compatibilidade dos modelos tridimensionais gerados com o código GATE, foram realizadas simulações Monte Carlo para cada geometria modelada.

3.1 Modelo de Célula Única

Foram gerados dois modelos de células únicas com os parâmetros definidos na tabela 4. Os modelos foram gerados com diferentes raios do núcleo e do citoplasma. As figuras 3 e 4 apresentam o modelo 1 e o modelo 2, respectivamente.

Tabela 4. Parâmetros para modelagem de célula única

Parâmetro	Modelo 1	Modelo 2
RaioNucleo	50 μm	100 μm
RaioCelula	20 μm	25 μm
PixelNucleo	10	10
PixelCelula	2	2
Matriz	256x256x256	256x256x256

Fonte: O autor (2024).

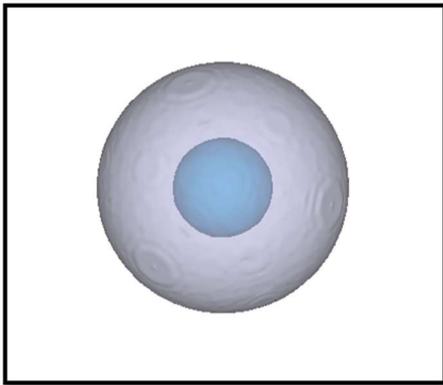


Figura 3. Modelo 1 - Célula Única

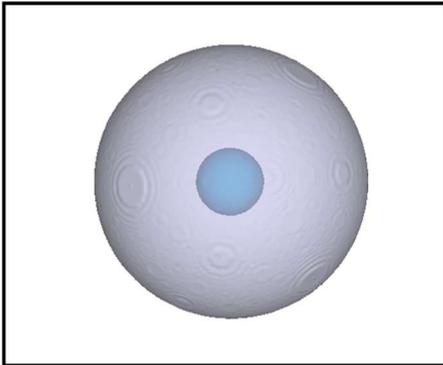


Figura 4. Modelo 2 - Célula Única

3.2 Modelo de Células Aleatórias

Foram gerados dois modelos multicelulares aleatórios com os parâmetros definidos na tabela 5. Os modelos foram gerados com diferentes raios do núcleo e do citoplasma e número de células. As figuras 5 e 6 apresentam o modelo 3 e o modelo 4, respectivamente.

Tabela 5. Parâmetros para modelagem multicelular aleatória

Parâmetro	Modelo 3	Modelo 4
RaioNucleo	0,5 μm	0,2 μm
RaioCelula	1,0 μm	1,0 μm
PixelNucleo	2	2
PixelCelula	1	1
NúmeroCelulas	10	15
Matriz	100x100x100	100x100x100

Fonte: O autor (2024)

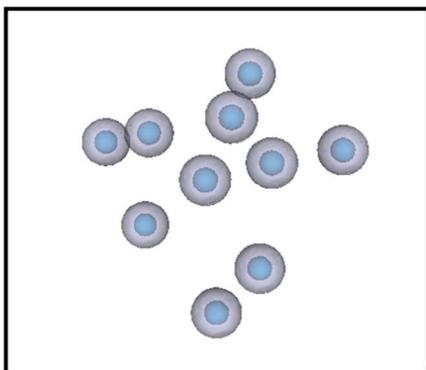


Figura 5. Modelo 3 - multicelular aleatório

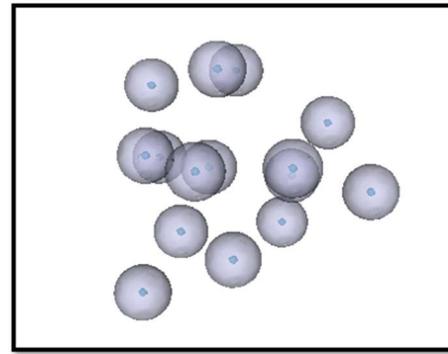


Figura 6. Modelo 4 - multicelular aleatório

3.3 Modelo HCP

Foram gerados dois modelos multicelulares no padrão HCP de acordo com os parâmetros definidos na tabela 6. Os modelos foram gerados com os mesmos valores de raios do núcleo e da célula, porém com diferentes distâncias entre as células. As figuras 7 e 8 apresentam o modelo 5 e o modelo 6, respectivamente.

Tabela 6. Parâmetros para modelagem multicelular HCP

Parâmetro	Modelo 3	Modelo 4
RaioNucleo	0,6 μm	0,6 μm
RaioCelula	1,0 μm	1,0 μm
PixelNucleo	2	2
PixelCelula	1	1
NúmeroCelulas	13	13
Distância entre células	0 μm	1,0 μm
Matriz	100x100x100	100x100x100

Fonte: O autor (2024)

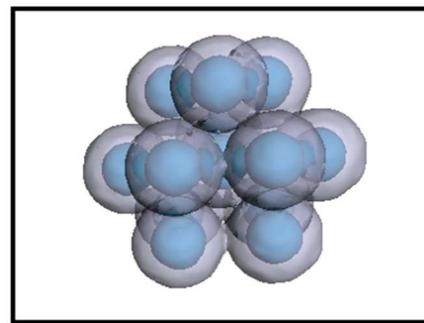


Figura 7. Modelo 5 - multicelular HCP

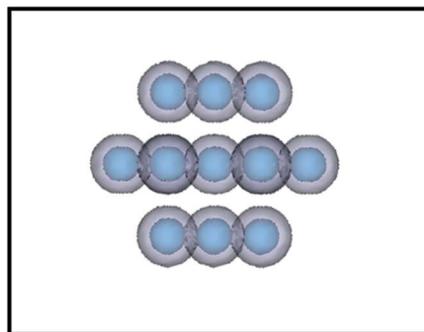


Figura 8. Modelo 6 - multicelular HCP

3.4 Simulações Monte Carlo

Os seis modelos computacionais gerados foram acoplados ao código de simulação Monte Carlo GATE, para simular emissão de partículas alfa com energia de 5 MeV do núcleo celular. Os resultados das frações de energias absorvidas (FA) são apresentados na tabela 7.

Tabela 7. Frações de energia depositada absorvidas no núcleo celular e no citoplasma.

Modelo	FA Núcleo	FA Citoplasma
Modelo 1	0,10	0,29
Modelo 2	0,10	0,60
Modelo 3	0,22	0,09
Modelo 4	0,32	0,03
Modelo 5	0,27	0,12
Modelo 6	0,20	0,11

Fonte: O autor (2024)

4. Discussão

As bibliotecas *Numpy*, *Math* e *SimpleITK* disponíveis na linguagem de programação Python foram utilizadas para gerar diferentes modelos celulares tridimensionais no formato .mhd para acoplamento nas simulações de Monte Carlo com o código GATE.

Para cada geometria, foram gerados 2 modelos com parâmetros diferentes para exemplificar a funcionalidade dos códigos desenvolvidos, onde é possível alterar os diferentes parâmetros relativos nas modelagens: o número de células, o raio das células e do núcleo, a distância entre as células.

A tabela 7 apresenta os resultados de frações absorvidas de energia depositada em cada organela celular, mostrando que foi possível o acoplamento dos modelos tridimensionais celulares e multicelulares gerados pelo Python na plataforma GATE. Os modelos celulares devem ser desenvolvidos a partir de dados realistas da célula ou de um conjunto de células, pois as frações de energia depositadas absorvidas nas organelas celulares são específicas para o modelo computacional desenvolvido.

5. Conclusões

Neste artigo, apresentamos as ferramentas disponíveis na linguagem de programação Python com o objetivo de modelar geometrias em escala nanométrica para simulações de Monte Carlo com o código GATE.

Foram testados os acoplamentos dos modelos computacionais gerados pelo *Python* com o código GATE, mostrando a funcionalidade de bibliotecas disponíveis na linguagem *Python* para modelar computacionalmente tanto a geometria de célula

única, quanto a geometria multicelular e exportar no formato de imagem suportado nas simulações de Monte Carlo com o código GATE.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio da FAPERJ, do CNPQ e do Instituto de Radioproteção e Dosimetria/Comissão Nacional de Energia Nuclear no desenvolvimento deste trabalho, através da concessão de bolsas de pesquisas.

Referências

1. Flux GD. Imaging and dosimetry for radium-223: the potential for personalized treatment. *Br J Radiol.* 2017;90(1077):20160748.
2. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with ²²⁵Actinium and ²¹³Bismuth. *Curr Radiopharm.* 2018;11(3):200-208.
3. Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, et al. Bone-Targeted Imaging and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *J Nucl Med* 57(Suppl 3):19S-24S (2016).
4. Müller C, Umbricht CA, Gracheva N, Tschan VJ, Pellegrini G, Bernhardt P, et al. Terbium-161 for PSMA-targeted radionuclide therapy of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(9):1919-1930.
5. Albertsson P, Bäck T, Bergmark K, Hallqvist A, Johansson M, Aneheim E, et al. Astatine-211 based radionuclide therapy: Current clinical trial landscape. *Front Med (Lausanne).* 2023;9:1076210.
6. Hofmann W, Li WB, Friedland W, Miller BW, Madas B, Bardiès M, et al. Internal microdosimetry of alpha-emitting radionuclides. *Radiat Environ Biophys.* 2020;59(1):29-62.
7. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No 22 (abridged): Radiobiology and Dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J. Nucl Med.* 2010;51(2):311-328.
8. Jan S, Santin G, Strul D, Staelens S, Assié K, Autret D, et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys Med Biol.* 2004;49(19):4543-4561.
9. Papadimitroulas P. Dosimetry applications in GATE Monte Carlo toolkit. *Phys Med.* 2017;41:136-140.
10. Anderson BM, Wahid KA, Brock KK. Simple Python Module for Conversions Between DICOM Images and Radiation Therapy Structures, Masks, and Prediction Arrays. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(3):226-229.
11. Conway, J. H. and Sloane, N. J. A. Sphere Packings, Lattices, and Groups, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1993
12. Kyriakou I, Sakata D, Tran HN, Perrot Y, Shin WG, Lampe N et al. Review of the Geant4-DNA Simulation Toolkit for Radiobiological Applications at the Cellular and DNA Level. *Cancers (Basel).* 2021;14(1):35.
13. Incerti S, Douglass M, Penfold S, Guatelli S, Bezak E. Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. *Phys Med* 2016;32(10):1187-1200.

Contato:

Catherine Costa Oliveira da Silva
Comissão Nacional de Energia Nuclear, Instituto de Radioproteção e Dosimetria.
Av. Salvador Allende, 3773
Recreio dos Bandeirantes
22780127 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil
catherinecos@gmail.com