

Mágneses nanorészecskéken alapuló daganatterápia módszertanának vizsgálata és fejlesztése

PhD téziszfüzet

Gresits Iván

TÉMAVEZETŐ:

Dr. Thuróczy György

KONZULENS

Dr. Simon Ferenc

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Természettudományi Kar

Fizika Tanszék

2021

A kutatások előzménye

Napjaink egyik legsúlyosabb betegsége a rák, melyben emberek millió hálnak meg világszerte. Számos hagyományos és újkori módszer áll az emberiség rendelkezésére e betegség gyógyítására, ennek ellenére általánosan bevált gyógymód jelenleg nincs, éppen ezért nagy szükség van további módszerek kifejlesztésére.

Az egyik ilyen ígéretes új módszer a szuperparamágneses nanorészecskékkel történő termoterápia (hipertermia), melyet az elmúlt 10-15 évben kezdtek el intenzíven kutatni. Lényege, az egyes részecskék a mágneses momentumuk révén kölcsönhatnak a külső mágneses térrel, így ezeket a daganathoz juttatás után váltakozó mágneses térbe helyezve (tipikusan néhány 100 kHz), azok energiát vesznek fel a külső mágneses térből, ezáltal a hőmérsékletük megemelkedik. A részecskéket 42-46 °C-ra melegítik fel, amit átadnak a környező daganatos sejteknek. Mivel a daganatos sejtek érzékenyebbek a melegedésre, mint az egészségesek, így az eljárás vagy közvetlen sejthalálhoz vezet, vagy a hagyományos sugár- ill. kemoterápiával kombinálva ezek egymás hatását erősítik. Az eljárás előnye, hogy a melegedés kis helyen és jól szabályozott körülmények között történik, továbbá mélyen fekvő tumorok esetén is alkalmazható.

Az eljárás jelenleg klinikai fázisban van, de az eredményeket a disszertáció beadásakor még nem hitelesítette a megfelelő hatóság, így a gyógyászatban még nem alkalmazzák a termoterápiát.

A hipertermia több tudományterületet is magába foglal (biológia kémia, fizika), fizikai szempontból a legfontosabb feladat a nanorészecskék által elnyelt teljesítmény, vagy annak a lokális megfelelője a fajlagosan elnyelt teljesítmény (specific absorption rate - SAR) meghatározása. Erre több hagyományos módszer is rendelkezésre áll (például SAR kalorimetrikus úton, hőmérséklet-emelkedés segítségével), ám többnyire invazív eljárások, valamint rendkívül pontatlanok, költségesek és időigényesek. Éppen ezért szükség van további pontosabb, nem invazív módszerek kifejlesztésére az elnyelt teljesítmény meghatározásának érdekében.

Célkitűzések

Doktori munkám célja az ismert irodalmi eredményeken túlmutatóan a nanomágneses hipertermia fizikai hátterének további vizsgálata volt. Célul tűztem ki egy új módszer kidolgozását, amellyel az eddigi kalorimetrikus módszerektől függetlenül meghatározható az elnyelt teljesítmény. További cél volt az elrejtett minta helyének minél pontosabb meghatározása, ill. hogy az elnyelt teljesítmény mágneses térrel is szabályozható legyen. Emellett az irodalom áttanulmányozása során azt találtam, hogy a terápia egyik fontos paraméterére, a frekvenciafüggő komplex szuszceptibilitásra vonatkozóan nincsenek kielégítő kísérleti adatok, ezért annak széles frekvenciatartományon történő meghatározását is célul tűztem ki.

Vizsgálati módszerek

A minta által elnyelt teljesítmény meghatározását reflexió mérésével határoztam meg. Ennek érdekében rezonátorokat alkalmaztam mérő áramkörnek. Az elnyelt teljesítményt a rezonátorok jósági tényezőiből határoztam meg. Az 1. és a 2. tézispontban szereplő méréseknél a besugárzás frekvenciáját változtattam (ez az ún. frekvencia pásztázás), míg a 3. és a 4.-nél a rezgőkört rezonancia frekvencián rövid pulzusokkal gerjesztve a tranziensek méréséből határoztam meg a jósági tényezőt.

Az utolsó tézispontnál a nem rezonáns nem rezonáns áramkört is használtam, ekkor egy vektor hálózat analízátor segítségével határoztam meg az áramkör impedanciáját, és ennek segítségével határoztam meg a minta frekvenciafüggő mágneses szuszceptibilitását.

Új tudományos eredmények

1. Doktori munkám során a mágneses nanorészecskék által elnyelt teljesítmény mérésére egy új módszert dolgoztam ki. A módszer lényege, hogy a mintát egy rezonátorba helyezve a rezonátor jósági tényezőjének meghatározásából az elnyelt teljesítmény közvetlenül adódik. Ezen módszer az irodalomban találhatóknál pontosabb, és

modellezés ill. kalibrációmentes elnyelt teljesítmény meghatározását teszi lehetővé. A módszer a hagyományos kalorimetrikus eljárásokkal összehasonlítottam, és hitelesítettem. [S1]

2. A mágneses nanorészecskék RF mágneses besugárzás által elnyelt teljesítmény nagyságának függését vizsgáltam állandó mágneses térben. A mérés jelentősége, hogy az állandó mágneses tér az elnyelt teljesítmény, ezáltal a minta hőmérséklet emelkedésének vezérlését teszi lehetővé. Azt találtam, hogy az elnyelt teljesítmény már 0,1 T mágneses tér esetén jelentősen csökken.
3. A munkám során kifejlesztett, elnyelt teljesítményt mérő módszer pontosságát jelentősen javítottam a rezonátorok jósági tényezőjének impulzusok segítségével történő meghatározásával. A módszer lényege, hogy egy magmágneses rezonancia konzolt, mint adó-vevő rendszert használtam, amely lehetővé teszi a impulzusokra adott rezonátor válasz feldolgozását. Azt találtam, hogy ezzel a módszerrel 1-1,5 nagyságrenddel pontosabban határozható meg a rezonátor jósági tényezője, mint frekvenciapásztázás esetén. [S2]
4. Az élő szervezetben elrejtett minta feltérképezésére módszert dolgoztam ki. A módszer lényege, hogy egy rezonátor mérőtekercsét mozgatom a mágneses nanorészecskéket tartalmazó, az élő szervezetet helyettesítő fantomhoz képest, és a mérőáramkör elhangolását vizsgálom az érzékeny módszerrel. A módszert egy- és kétdimenziós fantomok esetén is kidolgoztam. [S2]
5. A mágneses nanorészecskék frekvenciafüggő szuszceptibilitását vizsgáltam széles frekvenciatartományban két módszerrel: rezonátoros és nem rezonátoros módon. Bizonyítékot találtam arra, hogy a mágneses nanorészecsekékben a mágneses relaxáció nem egyszerű exponenciális viselkedést követ. Ezt arra alapoztam, hogy a szélessávú és a rezonátoros méréseknél is a szuszceptibilitás két komponensének aránya azonosnak adódott. [S3]

A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények

- S1 **Gresits I.,** Thuróczy Gy., Sági O., Gyüre B., Márkus B. G., Simon F.: *Non-calorimetric determination of specific absorption rate during magnetic nanoparticle based hyperthermia*, Scientific Reports **8** 12667 (2018).

- S2 **Gresits I.**, Thuróczy Gy. Sági O., Homolya I., Bagaméry G., Gajári D., Babos , Major P., Márkus B. G., Simon F.: *A highly accurate determination of absorbed power during magnetic hyperthermia*, Journal of Physics D: Applied Physics, **52**, 37 (2019).
- S3 **Gresits I.**, Thuróczy Gy. Sági O., Kollarics S., Csősz G., Márkus B. G., Nemes N. M., García-Hernández M., Simon F.: *Non-exponential magnetic relaxation in magnetic nanoparticles for hyperthermia*, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, **526**, 167682 (2021).

A tézispontokhoz nem kapcsolódó további tudományos közlemények

- S4 **Gresits I.**, Necz P., Jánossy G., Thuróczy Gy.: *Extremely low frequency (ELF) stray magnetic fields of laboratory equipment: a possible co-exposure conducting experiments on cell cultures*, Electromagnetic Biology and Medicine, **34**, 32 (2015).