ORIGINAL ARTICLE

Investigating the Radiosensitivity Effect of Dextran-coated Iron Oxide Nanoparticles on Cervical Cancerous Cells Irradiated with 6 MV Photon Beams

Hossein Mafakhei[1],
Karim Khoshgard[2],
Abbas Haghparast[2],
Ali Mostafaie[3],
Mohammad-Taghi Eivazi[2],
Masoud Rezaei[1]

[1] MSc Student in Medical Physics, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3] Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received August 29, 2015 Accepted October 14, 2015)

Abstract

Background and purpose: The use of nanotechnology is increasing in different fields of medical sciences including diagnosis and treatment. Metal nanoparticles such as Iron nanoparticles are proposed as novel radiation-sensitizing agents in enhancing the efficiency of radiotherapy because they have a large number of atoms. This study aimed at investigating the radiosensitivity effect of dextran-coated iron oxide nanoparticles on irradiated cervical cancerous HeLa cell line using 6MV photon beams.

Materials and methods: In this experimental study, the cytotoxicity of the nanoparticles on the HeLa cells was measured using MTT assay. To investigate the radiosensitivity effect of the nanoparticles, the cells were incubated with these nanoparticles at 20 and 50µg/ml concentrations and irradiated with different doses of 6MVphoton beams.

Results: The incubation times of 6, 12 and 24 hours at concentrations of 20 and 50µg/ml of nanoparticles on the cells did not show significant cytotoxicity. According to the results, dextran-coated iron oxide nanoparticles showed more radiosensitivity effect at 50µg/ml concentration compared to 20µg/ml. The mean values of dose enhancement factors using 6MV photon beams were 1.19±0.15 and 1.49±0.11, at 20 and 50µg/ml concentrations, respectively.

Conclusion: Dextran-coated iron oxide nanoparticles can significantly enhance the radiation absorbed dose and consequently increase radiotherapy efficiency in cervical cancer cells irradiated with mega voltage photon beam and this could be considered in treatment of cancer.

Keywords: Radiotherapy, Radiation-Sensitizing Agents, Metal Nanoparticles, Dextran, Cervical Cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(133): 162-170 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۳۳ بهمن سال ۱۳۹۴ (۱۷۰-۱۶۶)

بررسی اثر حساس کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول های سرطانی دهانه رحم تحت تابش با باریکه های فوتونی ۶MV

حسین مفاخری[۱]
کریم خوش گرد[۲]
عباس حق پرست[۲]
علی مصطفایی[۳]
محمد تقی عیوضی[۲]
مسعود رضائی[۱]

چکیده

سابقه و هدف: استفاده از فناوری نوین نانو در زمینه‌های مختلف علوم پزشکی از جمله تشخیص و درمان رو به افزایش است. نانوذرات فلزی نظیر نانوذرات آهن به علت داشتن عدد اتمی بالا به عنوان عوامل حساس‌کننده پرتویی جدید در افزایش بازده پرتو درمانی مطرح شده‌اند. هدف از این مطالعه بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول های سرطانی دهانه رحم رده هلا تحت تابش با باریکه های فوتونی۶MV بوده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، سنجش سمیّت‌زایی این نانو ذرات بر روی سلول‌های هلا با استفاده از روش MTT انجام شد. برای بررسی اثر حساس کنندگی پرتویی نانو ذرات مورد آزمون، سلول‌های هلا با غلظت‌های ۲۰ و ۵۰µg/ml از این نانوذرات انکوبه شدند و تحت تابش با دزهای مختلف از باریکه‌های فوتونی ۶MV قرار گرفتند.

یافته‌ها: انکوباسیون سلول ها در مدت زمان های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت و با غلظت‌های ۲۰ و۵۰µg/ml سمیّت معنی‌داری نشان نداد. نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران اثر حساس‌کنندگی پرتویی بیش‌تری را در غلظت ۵۰ µg/ml در مقایسه با غلظت ۲۰µg/ml نشان دادند. میانگین فاکتور افزایش دز تحت تابش با باریکه‌های فوتونی ۶ MV در غلظت ۲۰و ۵۰µg/ml به ترتیب ۱/۱۹±۰/۱۵و ۱/۴۹±۰/۱۱ به دست آمد.

استنتاج: نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران به طور قابل توجهی می‌توانند دز جذبی و در نتیجه بازده پرتودرمانی را در پرتودهی سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده ی هلا افزایش دهند که می‌تواند در درمان سرطان مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: پرتو درمانی، عوامل حساس کننده ی پرتویی، نانوذرات فلزی، دکستران، سرطان دهانه رحم

مقدمه

امروزه سرطان یک چالش بزرگ در سلامت عمومی جامعه بشری است به طوری‌که مسئول حدود یک چهارم از کل مرگ و میرهایی است که در کشورهای پیشرفته اتفاق می‌افتد(۱). سه روش اصلی و

مولف مسئول: کریم خوش گرد – کرمانشاه: بلوار سرخه لیژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی E-mail: khoshgardk@gmail.com
۱.دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. استادیار، گروه فیزیک پزشکی و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. استاد، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۶/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۶/۱۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۷/۲۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

عمـده بـرای درمـان سـرطان عبارت‌انـد از جراحـی، پرتودرمانی و شیمی درمـانی کـه می‌تواننـد بـه صـورت مستقل یا ترکیبـی بـا روش دیگـر اسـتفاده شـوند(۲). امـا تابش یونیزان اختلافی بین بافت‌های سالم و بدخیم قائـل نیست و علی‌رغـم تلاش‌هـای زیـادی کـه جهـت بهبـود بازدهی و بالا بردن حد تحمـل در پرتودرمـانی در طـول دهه‌های اخیر انجام‌گرفته است، سـمیّت یـا آثـار جـانبی ناشی از تابش هم چنان به‌عنوان فاکتور محدودکننده دز تابشی بـاقی اسـت(۴،۳). یکـی از راه‌هـای افـزایش دز در سلول‌های سرطانی بدون تجـاوز از حـد دز قابـل تحمـل بافـت‌هـا و انـدام سـالم، اسـتفاده از حسـاس کننـده‌هـای پرتویی در این سـلول‌هـا اسـت(۵). تـا بـه امـروز چنـدین مـاده شـیمیایی دارویـی نظیـر پریمیـدین‌هـای هالوژنـدار مانند بروموديئوکسی یوریـدین (Bromodeoxyuridine) و حساس‌کننده سلول‌های هیپوکسیک مانند اتانیدازول و نیمورازول معرفی شده‌اند و برخی نیز تحـت آزمایشـات بالینی قرار دارند اما استفاده گسترده از آن‌ها مورد بحث است(۵،۳).

بـا ظهـور و پیشـرفت فنـاوری نـانو، مزیـت بـالقوه استفاده از نانو مواد خصوصاً نانو ذرات مغناطیسـی ماننـد نانو ذرات اکسید آهن بـه علـت دارا بـودن خصوصـیات قابـل‌توجهی در کاربردهـای تشخیصـی و درمـانی ماننـد دارورسانی هدفمند، گرما افزایی یا هایپرترمیا، هـم‌چنـین به‌عنوان عامل افزایش کنتراسـت درتصـویربرداری MRI در حیطه پزشکی مورد مطالعه و پذیرش قرار گرفته‌اند(۷،۶).

بسیاری از یافته‌ها در زمینه درمان‌های جدید سرطان بیـــانگر اســـتفاده از نـــانو ذرات مختلـــف در ایجـــاد حساس‌کنندگی پرتویی و ایجاد الکترون‌های ثانویه برای از بین بردن سلول‌های سرطانی مـی‌باشـند(۸). نـانو ذرات اکسید آهن به عنوان عامل حساس‌کننده پرتـویی جدیـد در افزایش بازده پرتو درمانی مطرح شده اسـت(۹،۸) کـه چنان‌چه به‌طور اختصاصی در سلول‌های تومورال تجمـع یابند باعث افزایش دز جذبی در این سلول‌ها مـی‌شـوند. حضور اتم‌هـای فلـزی آهـن در درون سـلول بـه هنگـام تابش‌دهی سلول‌ها، احتمال رخداد فرآیندهای جـذب را افزایش داده و منجر به تولید تعـداد بـیش‌تـری الکتـرون ثانویه حاصـل از بـرهم کـنش‌هـای تـابش در مقایسـه بـا حالتی که چنین ذراتی وجود نداشته باشند، خواهد شـد. حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در تابش با فوتون‌های مگا ولتاژ ناشـی از عـدد اتمی بالای آهن است (عدد اتمی آهن ۲۶ است کـه در مقایسه با عدد اتمی بافت کـه حـدود ۷/۴ اسـت، تقریبـاً ۳/۵ برابر بزرگ‌تر است) که باعث جذب بیش‌تر تـابش الکترومغناطیسی و در نتیجـه آسـیب موضـعی بـه DNA سلول‌های سرطانی می‌شود که بـر اسـاس شـواهد بسـیار قوی و محکم اصلی‌ترین و مهم‌ترین هدف برای اثـرات بیولـوژیکی اسـت(۱۰،۹،۵). بـیش‌تـر مطالعـات در زمینـه حساس کنندگی نانو ذرات با استفاده از نانو ذرات طلا و در انرژی‌های کیلو ولتـاژ بـوده اسـت(۱۲،۱۱) ودر زمینـه حسـاس‌کننـدگی پرتـویی نـانوذرات اکسـید آهـن و بـا پوشش‌های زیست سازگار در محدوده فوتون‌هـای مگـا ولتـاژ بـه دلیـل جدیـد بـودن موضـوع، مطالعـات بسـیار محدودی انجام شده است. بر ایـن اسـاس هـدف از ایـن مطالعه بررسی اثـر حسـاس‌کننـدگی پرتـویی نـانو ذرات اکسـید آهـن بـا پوشـش دکسـتران بـر روی سـلول‌هـای سرطانی رده هـلا (HeLa) تحـت تـابش بـا فوتـون‌هـای MV ۶ بوده است کـه بـه‌طـور متـداول در پرتـو درمـانی مگا ولتاژ استفاده می‌شود.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به روش تجربی انجام شده است.

کشت سلول‌های سرطانی رده HeLa

سـلول‌هـای HeLa از انسـتیتو پاسـتور ایـران (کـد C115) تهیه شد. این سلول‌ها به صورت تـک لایـه و در محـیط کشـت DMEM (Gibco، آمریکـا) حـاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (Gibco، آمریکـا)، ۱۰۰ واحـد بر میلی‌لیتر پنی‌سـیلین و ۱۰۰ میکـرو گـرم بـر میلـی‌لیتـر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

استرپتومایسین و با استفاده از یک دستگاه انکوباتور کشت سلولی با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و حاوی ۵ درصد گاز دی اکسید کربن و رطوبت ۸۵ درصد در فلاسک‌های T-75 کشت داده شد. منحنی رشد سلول‌ها بر اساس شمارش سلول‌های زنده در ۱۰ روز متوالی رسم و زمان تقریبی موردنیاز برای رسیدن سلول‌ها به فاز لگاریتمی به دست آمد. قبل از پاساژ دادن و هم‌چنین انتقال به پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای، سلول‌ها در فلاسک T-25 و T-75 کشت شدند و هنگامی که بیش از ۸۰ درصد کف فلاسک‌ها را پر می‌کردند توسط محلول تریپسین - EDTA (Trypsin-EDTA ۲۵ درصد) (Gibco،آمریکا) از کف فلاسک جدا شدند و پس ازشمارش با میکروسکوپ فاز کنتراست و با استفاده از لام نئوبار تعداد ۵۰۰۰ سلول به هر یک از چاهک‌های پلیت انتقال داده شد.

سنجش کیفی ورود نانو ذرات اکسیدآهن با پوشش دکستران به داخل سلول های مورد مطالعه؛ آزمون پروسین بلو

تعداد ۵۰ هزار سلول HeLa در پلیت‌های ۶ خانه‌ای کشت داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت مایع رویی تخلیه شد و سلول‌ها در معرض نانوذرات با غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر قرار گرفتند. پس از گذشت ۲۴ ساعت از انکوباسیون سلول‌ها با نانو ذرات اکسیدآهن، هر چاهک سه مرتبه با بافر PBS شستشو داده شد. سپس با محلول فرمالدهید ۴ درصد ثابت گردید و سلول‌ها با نسبت یک به یک در معرض ترکیبی از فروسیانید پتاسیم تری‌هیدرات۴ درصد و اسید کلریدریک ۱/۵ درصد قرار گرفت و سلول‌ها در دمای اتاق انکوبه شدند و نتیجه رنگ‌آمیزی به وسیله میکروسکوپ نوری فاز کنتراست مجهز به دوربین سی‌سی‌دی مشاهده و تصویربرداری شد(۱۳،۱۴).

نحوه انجام سمّیت زایی نانوذرت اکسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول های HeLa

جهت بررسی اثر سمّیت زایی نانوذرات اکسید آهن بر روی سلول‌های HeLa از پلیت‌های ۹۶ خانه استفاده شد به طوری که در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای تعداد ۵۰۰۰ سلول HeLa کاشته شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت از کاشت سلول‌ها، محیط کشت رویی تخلیه شد. سپس نانوذرات با پوشش دکستران در غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر با سلول‌ها انکوبه شدند. هم‌چنین برای بررسی اثر زمان بر میزان سمیت‌زایی نانوذرات، نانوذرات مذکور با غلظت‌های ۲۰و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در زمان‌های انکوباسیون مختلف ۶، ۱۲و ۲۴ ساعت با سلول‌های HeLa انکوبه شدند. پس از گذشت زمان‌های ذکر شده تست MTT برای سلول‌ها انجام شد. بدین منظور به هر چاهک ده درصد حجم آن محلول، MTT اضافه شد و پلیت به مدت ۴ ساعت در انکوباتور قرار داده شد. پس از سپری شدن ۴ ساعت، محیط رویی هر چاهک تخلیه شده و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد تا کریستال های فرمازان تشکیل شده در سلول‌های زنده را در خود حل کند. سپس پلیت برای خوانش به دستگاه الایزاریدر منتقل و جذب در طول موج ۵۷۰ نانومتر و با طول موج مرجع ۶۳۰ نانومتر خوانده شد و مقادیر جذب نوری در جداولی ثبت گردید.

تابش دهی سلول ها در حضور و عدم حضور نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران

به‌منظورتابش‌دهی با باریکه‌های فوتونی 6MV از دستگاه شتاب‌دهنده خطی (ELEKTA، انگلستان) موجود در بیمارستان آموزشی- درمانی امام رضا(ع) کرمانشاه استفاده شد. برای تعیین میزان افزایش بهره پرتو درمانی یا به عبارت دیگر سنجش میزان حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در این مرحله تعداد ۵۰۰۰ سلول HeLa در تعداد مشخصی از خانه‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای کاشته شد و با نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران و در غلظت های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد. سپس پلیت‌ها درون انکوباتور پرتابل به بیمارستان انتقال داده شدند و تحت تابش با دزهای

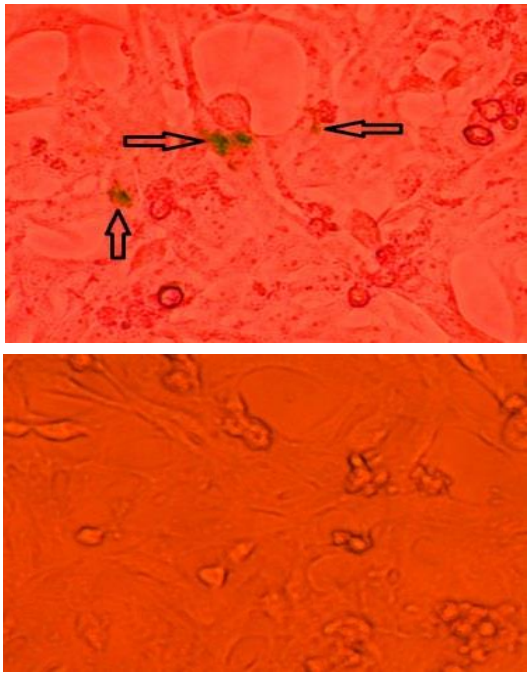
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

۲، ۴، ۶ و ۸ گری باریکه‌های فوتونی ۶MV قرار گرفتند. در کنار گروه‌های درمانی که متشکل از تابش تنها و تابش به همراه نانو ذرات اکسیدآهن با پوشش دکستران بود، گروه‌های کنترل (سلول تنها یا به عبارتی سلول بدون تابش و بدون نانو ذرات) در پلیت‌های ۹۶ خانه کشت داده شدند و تحت شرایط محیطی یکسانی قرار داده شدند. پس از ۴۸ ساعت از تابش‌دهی، سنجش MTT برای تمامی گروه‌ها انجام شد.

یافته ها

سنجش کیفی پروسین بلو

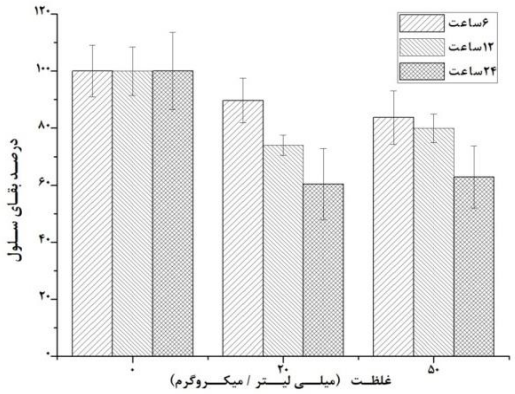
برای بررسی ورود نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران به داخل سلول‌های مورد آزمون از سنجش کیفی پروسین بلو استفاده گردید. نتایج نشان داد که نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران به داخل سلول‌های HeLa وارد می‌شوند که در تصویر شماره ۱ نشان داده شده است.



تصویر شماره ۱: نفوذ و تجمع نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در سلول های HeLa،تصویر راست گروه کنترل (بدون نانو ذره)، تصویر چپ در حضور نانو ذرات، با غلظت۲۰ µg/ml بزرگنمایی 40x.

سمّیت سنجی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران

نتایج سمّیت‌زایی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران و در غلظت‌های ۵۰µg/ml و ۲۰ به صورت میانگینی از سه مرتبه تکرار در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱: درصد بقای سلولی سلول های HeLa در غلظت های مختلف نانو ذرات اکسید با پوشش دکستران و زمان انکوباسیون مختلف

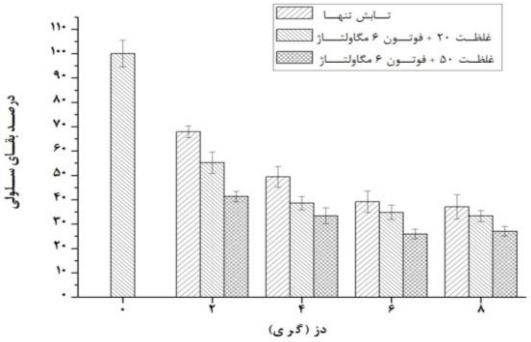
برای مقایسه میانگین بقای سلولی بین گروه ها و گروه کنترل در زمان‌های ۶، ۱۲و ۲۴ ساعت از آزمون آماری Repeated Measures با فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. در غلظت ۲۰µg/ml و در زمان‌های انکوباسیون مختلف اختلاف معناداری در بین گروه‌های ۶ و ۱۲ ساعت و بین گروه‌های ۶ و ۲۴ ساعت و هم‌چنین بین گروه‌های۱۲ و ۲۴ ساعت وجود داشت ($p<۰/۰۵$). در غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در گروه‌های ۶ و ۲۴ ساعت و نیز بین گروه‌های۱۲ و ۲۴ ساعت اختلاف معنی‌دار مشاهده شد ($p<۰/۰۵$).

نتایج تابش دهی سلول ها در حضور و عدم حضور نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران

نتایج حاصل از تابش‌دهی سلول‌ها به صورت میانگینی از سه مرتبه تکرار در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. برای بررسی وجود اختلاف معنادار بین میانگین بقا در گروه ها با توجه به عدم پیروی از توزیع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

نرمال داده‌ها، از آزمون ناپارامتری Kruskal-Wallis استفاده شد که مقدار p صفر به دست آمد و اختلاف معنادار بود. برای بررسی اختلاف بین هر دو گروه مورد نظر از آزمون آماری Mann-Whitney استفاده شد.

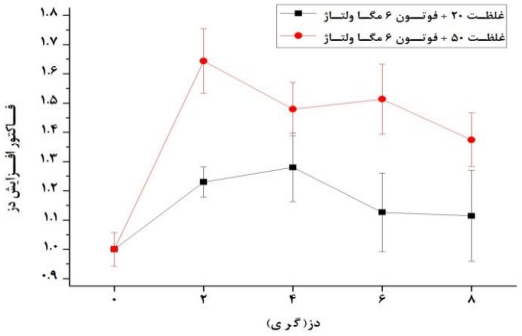


نمودار شماره ۲: درصد بقای سلولی در سلول های HeLa تحت تابش با دزهای مختلف فوتون ۶MV

با توجه به نمودار شماره ۲ و مطابق با نتایج به دست آمده میزان درصد بقای سلولی در حضور نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با غلظت‌های ۵۰ µg/ml و ۲۰ به همراه تابش دهی با باریکه‌های فوتونی MV ۶ نسبت به تابش تنها در تمامی دزهای مورد آزمون، کاهش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵). این اختلاف در میزان بقا در گروه‌های تابش دهی در حضور و عدم حضور نانو ذرات اکسیدآهن با پوشش دکستران منجر به میانگین فاکتور افزایش دزی برابر ۱/۱۹ برای نانو ذرات در غلظت µg/ml ۲۰ و مقدار ۱/۵۰ در غلظت ۵۰ µg/ml همراه با تابش دهی شد. هم چنین میزان حساس‌کنندگی پرتویی در غلظت ۵۰µg/ml از غلظت ۲۰µg/ml بیش‌تر بود(p<۰/۰۵). مقادیر فاکتور افزایش دز در غلظت های مختلف نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران و در دزهای مختلف باریکه های فوتونی ۶MV در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است.

بحث

مطابق مطالعات گذشته(۱۷-۱۵) سمّیت‌زایی نانو ذرات می تواند وابسته به پارامترهای زیادی از قبیل نوع یا جنس نانو ذره (برای مثال نانو ذره فلزی، پلیمری و غیره)، اندازه و غلظت نانو ذره، مدت زمان انکوباسیون نانوذرات و نوع رده سلولی باشد.



نمودار شماره ۳: مقادیر فاکتور افزایش دز در سلول های HeLa به علت حضور نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در تابش دهی با دزهای مختلف فوتون۶MV.

در مطالعه ای، سمّیت ناشی از نانوذرات اکسیدآهن با پوشش‌های گلوکز و پلی وینیل کلراید بر روی سلول‌های BxPC3 مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل از آن نشان داد نانو ذرات اکسید آهن با پوشش گلوکز و با پوشش پلی وینیل کلراید در غلظت ۵۰µg/ml با گذشت زمان های انکوباسیون ۳،۱و۶ ساعت سمّی نمی‌باشند(۱۸). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر که غیر سمّی بودن نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با غلظت ۵۰µg/ml در زمان انکوباسیون ۶ ساعت را نشان می‌دهد، مطابقت دارد. در مطالعه‌ای که چند نوع نانو ذره اکسید فلزی از نظر سمّیت‌زایی با یکدیگر در شرایط برون تنی مورد مقایسه قرار گرفته است، نتایج نشان می‌دهد که نانو ذرات اکسید آهن با غلظت‌های کم‌تر از۱۰۰µg/m ایمن و غیر سمّی هستند(۱۹) که این گزارش نتایج حاصل از مطالعه حاضر را تأیید می کند. در برهمکنش فوتون‌های مگا ولتاژ با موادی مانند عناصر بافتی مهم‌ترین فرآیندهای احتمالی، فرآیندهای فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون و تولید زوج می‌باشد. با افزایش انرژی به بیش از MV ۵ میزان احتمال رخداد تولید زوج قابل توجه‌تر خواهد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

شد. چنان چه موادی مانند عناصر بافتی کـه غالباً دارای عدد اتمی پایینی هستند تحت تابش با فوتون‌هـای6MV قرار گیرند، برهمکنش غالـب فرآینـد کـامپتون خواهـد بـود(۱۹،۲۰). تفـاوت میـان احتمـال رخـداد فرآینـدهای مختلف در برخورد فوتون ها بـا بافـت و آهـن بـه دلیـل اختلاف در عدد اتمی آهن که۲۶ و عدد اتمی بافت کـه تقریباً ۷/۴ است، می‌باشد. در برخورد فوتون های 6MV همان‌طور که اشاره شد، فرآیند کـامپتون فرآینـد غالـب اسـت امـا احتمـال رخـداد فرآینـدهای فوتوالکتریـک و تولیـد زوج نیـز هـم‌چنـان وجـود دارد. در فرآینـد فوتوالکتریک احتمـال ایجـاد رخـداد بـه صـورت $\frac{Z^3}{E^3}$ و فرآیند تولید زوج به صورت Z^2 تغییر می‌کند. فقط با در نظر گرفتن رخداد فوتوالکتریک و در مقایسه‌ای یک به یک و تحت شرایط یکسان، میزان رخداد فوتوالکتریک در برخورد فوتون 6MV بـه آهـن نسـبت بـه بافـت نـرم حدود $(\frac{26}{7.4})^3$ برابر و۴۳ مرتبه بیش تراست که می توانـد تـوجیهی بـرای افـزایش حسـاس‌کننـدگی سـلول هـای انکوبه شده با نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در غلظـت‌هـای مـورد آزمـون در قیـاس بـا تـابش‌دهـی سلول‌ها بدون حضور نـانو ذرات اکسـیدآهن بـا پوشـش دکستران باشد.

با در نظر گرفتن فاکتور افزایش دز در انـرژی هـای مگا ولتاژ مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ (۹) منتشر شده کـه در آن میـزان فـاکتور افـزایش دز در سـلول‌هـای سـرطانی DU145 با منشأ پروستات انسانی و با نـانو ذرات اکسـید آهن با پوشش دکستران با گـروه عـاملی آمـین و تحـت تابش با باریکـه هـای فوتـونی 6 MV محاسـبه شـده کـه نتایج بـه دسـت آمـده بـرای دزهـای ۲، ۴ و ۶ گـری بـه ترتیب مقادیر۱/۲۴، ۱/۲۲ و ۱/۲۱ بـه دسـت آمـد کـه بـا نتایج مطالعه حاضر در دزهای ۲ و ۴ گری که به ترتیـب مقادیر ۱/۲۳ و ۱/۲۷ بود، هم خوانی دارد. هـر چنـد کـه نوع نانو ذره ، سـلول، غلظـت نـانو ذره و روش سـنجش بقای سلولی متفاوت بود. اکثر مطالعـات انجـام شـده در زمینـه افـزایش حسـاس‌کننـدگی پرتـویی سـلول هـای سرطانی در پرتودرمانی با استفاده از نانو ذرات طلا انجام شده است(۱۱، ۱۲، ۲۴-۲۱). به‌طور کلـی عوامـل مختلفـی مانند نوع رده سلولی، نوع و پوشش نـانو ذرات، غلظـت آن‌ها، انرژی پرتو تابشی و هم‌چنین نحوه سنجش زیستی میزان آسیب می‌تواند در تعیین میزان افزایش دز پرتویی ایجاد شده توسط نانو ذرات مؤثر باشند. هم‌چنـین نتـایج به دست آمـده نشـان داد کـه نـانو ذرات اکسـیدآهن بـا پوشش دکستران در غلظت ۵۰ µg/ml نسبت بـه غلظـت ۲۰ µg/ml فـاکتور افـزایش دز بـیش‌تـری دارنـد کـه مـی‌توانـد بـه علـت ورود بـیش‌تـر نـانو ذرات بـه داخـل سلول‌ها باشد که تعداد بیش‌تر نانو ذرات در داخل سلول در حین تابش‌دهی منجر بـه تولیـد الکتـرون‌هـای ثانویـه بیش‌تر ناشی از برهمکنش با فوتون‌های مگا ولتـاژ بـوده اسـت. اسـتفاده از نـانوذرات اکسـیدآهن بـا پوشـش دکستران که عدد اتمی بالایی نسبت به بافت دارند و یـا نانوذرات مشابه دیگر که بتوان آن‌ها را با پوشش مناسب به طور اختصاصی در سلول‌های سـرطانی متمرکـز نمـود می‌توان با تابش دز کم‌تری آسیب مشابهی را نسـبت بـه زمانی که این نانو ذرات حضور ندارند، ایجاد نمود. این تابش‌دهی کم‌تر به منزله تابش‌گیری کـم‌تـر بافـت‌هـای سالم مجاور بافت تومور خواهد بود.

در پایان می توان نتیجه‌گیری کرد که با اسـتفاده از این نانو ذرات می‌توان میزان دز رسیده به بافـت سـالم را که یکی از نگرانـی‌هـای مهـم در تمـام شـیوه‌هـای پرتـو درمانی است، کاهش داد. نتایج این مطالعه لزوم استفاده از حساس‌کننده‌های پرتویی در پرتودرمانی، هنگامی که آثار جانبی ناشی از پرتوهای یونیزان بر بافت‌های سالم و کیفیت زندگی بیماران پرتودرمانی شده مدنظر قرار داده شود را برجسته‌تر می‌کند.

سپاسگزاری

این مقالـه برگرفتـه از نتـایج پایـان نامـه کارشناسـی ارشد رشته فیزیک پزشکی می باشد که تحـت حمایـت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشـاه و معاونـت تحقیقـات و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

فناوری این دانشگاه با شماره طرح ۹۳۱۴۸ انجام شده است. هم‌چنین از همکاری پرسنل محترم بخش پرتو درمانی بیمارستان امام رضا(ع) کرمانشاه و کارکنان محترم مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی جهت فراهم آوردن امکانات لازم تشکر می شود. هم چنین نظرات ارزنده جناب آقای دکتر علی رضا منتظر ابدی و سرکار خانم دکتر الهام ادهم فومنی شایسته قدردانی است.

References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global center statictic. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
2. Symonds R, Foweraker K. Principles of chemotherapy and radiotherapy. Curr Obstet Gynaecol. 2006; 16(1): 100-106.
3. Brun E, Sanche L, Sicard-Roselli C. Parameters governing gold nanoparticle X-ray radiosensitization of DNA in solution. Colloids Surf B Biointerface 2009; 72(1): 128-134.
4. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. Phys Med Biol 2004; 49(18): 309-315.
5. Liu Y, Liu X, Jin X, He P, Zheng X, Dai Z, et al. The dependence of radiation enhancement effect on the concentration of gold nanoparticles exposed to low-and high-LET radiations. Phys Med 2015; 31(3): 210-218.
6. Medarova Z, Pham W, Kim Y, Dai G, Moore A. In vivo imaging of tumor response to therapy using a dual-modality imaging strategy. Int J Cancer 2006; 118(11): 2796-2802.
7. Moore A, Medarova Z, Potthast A, Dai G. In vivo targeting of underglycosylated MUC-1 tumor antigen using a multimodal imaging probe. Cancer Res 2004; 64(5): 1821-1827.
8. Huang FK, Chen WC, Lai SF, Liu CJ, Wang CL, Wang CH, et al. Enhancement of irradiation effects on cancer cells by cross-linked dextran-coated iron oxide (CLIO) nanoparticles. Phys Med Biol 2010; 55(2): 469-482
9. Khoei S, Mahdavi SR, Fakhimikabir H, Shakeri-Zadeh A, Hashemian A. The role of iron Oxide nanoparticles in the radiosensitization of human prostate carcinoma Cell Line DU145 at megavoltage radiation Energies. Int J Radiat Biol 2014; 90(5): 1-19.
10. Wolfe T, Chatterjee D, Lee J, Grant JD, Bhattarai S, Tailor R, et al. Targeted gold nanoparticles enhance sensitization of prostate tumors to megavoltage radiation therapy in vivo. Nanomedicine 2015; 11(5): 1277-1283.
11. Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79(2): 531-539.
12. McMahon SJ, Mendenhall MH, Jain S, Currell F. Radiotherapyin the presence of contrast agents: A general figure of merit and its application to gold nanoparticles. Phys Med Biol 2008; 53(20): 5635-5651.
13. Kamei K, Mukai Y, Kojima H, Yoshikawa T, Yoshikawa M, Kiyohara G, et al. Biomaterials 2009; 30(9): 1809-1814.
14. Wu X, Tan Y, Mao H, Zhang M. Toxic effects of iron oxide nanoparticles on human umbilical vein endothelial cells. Int J Nanomed 2010; 5: 385-399.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

15. Jeng HA, Swanson J. Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2006; 41(12): 2699-2711.
16. Kim JS, Yoon TJ, Yu KN, Kim BG, Park SJ, Kim HW, et al. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice. Toxicol Sci 2006; 89(1): 338-347.
17. Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Moller L. Size-dependent toxicity of metal oxide particles a comparison between nano- and micrometer size. Toxicol Lett 2009; 188(2): 112-118.
18. Barbaro D, Di Bari L, Gandin V, Evangelisti C, Vitulli G, Schiavi E, et al. Glucose-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles prepared by metal vapour Synthesis are electively internalized in a pancreatic adenocarcinoma Cell Line expressing GLUT1 transporter. PloS one 2014; 10(4): e0129315.
19. Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, Moller L. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. Chem Res Toxicol 2008; 21(9): 1726-1732.
20. Alkhatib A, Watanabe Y, Broadhurst JH. The local enhancement of radiation dose from photons of MeV energies obtained by introducing materials of high atomic number into the treatment region. Med Phys 2009; 36(8): 3543-3548.
21. Jones BL, Krishnan S, Cho SH. Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations. Med Phys 2010; 37(7): 3809-3816.
22. Khoshgard K, Hashemi B, Arbabi A, Rasaee MJ, Soleimani M. Radiosensitization effect of PEGylated Gold Nanoparticles in Orthovoltage X-ray Irradiation of the MCF-7 Cancerous Cell Line. Modares J Med Sci: Pathobiol 2012; 15(3): 11-22.
23. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Zhong Z, Slatkin DN, Kalef-Ezra JA, Smilowitz HM. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma. Phys Med Biol 2010; 55(11): 3045-3051.
24. Khoshgard K, Hashemi B, Arbabi A, Rasaee MJ, Soleimani M. Radiosensitization effect of folate-conjugated gold nanoparticles on HeLa cancer cells under orthovoltage superficial radiotherapy techniques. Phys Med Biol 2014; 59(9): 2249-2263.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]