

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

Hossein Mafakhei¹,
Karim Khoshgard²,
Abbas Haghparast²,
Ali Mostafaie³,
Mohammad-Taghi Eivazi²,
Masoud Rezaei¹

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 6MV photon 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

بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول‌های سرطانی دهانه رحم تحت تابش با باریکه‌های فوتونی ۶MV

حسین مفاخری^۱کریم خوش‌گرد^۲عباس حق پرست^۲علی مصطفایی^۳محمد تقی عیوضی^۲مسعود 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 سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده هلا تحت تابش با باریکه‌های فوتونی ۶MV بوده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، سنجش سمیت‌زایی این نانو ذرات بر روی سلول‌های هلا با استفاده از روش MTT انجام شد. برای بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات مورد آزمون، سلول‌های هلا با غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ از این نانوذرات انکوبه شدند و تحت تابش با دزهای مختلف از باریکه‌های فوتونی ۶MV قرار گرفتند.

یافته‌ها: انکوباسیون سلول‌ها در مدت زمان‌های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت و با غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ سمیت معنی‌داری نشان نداد. نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران اثر حساس‌کنندگی پرتویی بیش‌تری را در غلظت ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ در مقایسه با غلظت ۲۰ $\mu\text{g/ml}$ نشان دادند. میانگین فاکتور افزایش دز تحت تابش با باریکه‌های فوتونی ۶MV در غلظت ۲۰ و ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ به ترتیب ۱/۱۹±۰/۱۵ و 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 پرتو درمانی را در پرتو دهی سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده ی هلا افزایش دهند که می‌تواند در درمان سرطان مورد توجه قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: پرتو درمانی، عوامل حساس‌کننده ی پرتویی، نانوذرات فلزی، دکستران، سرطان دهانه رحم

مقدمه

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

E-mail: khoshgardk@gmail.com

مؤلف مسئول: کریم خوش‌گرد - کرمانشاه: بلوار سرخه لیزه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

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 علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. استاد، گروه ایمنولوژی، 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

عمده برای درمان سرطان عبارت‌اند از جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی که می‌توانند به صورت مستقل یا ترکیبی با روش دیگر استفاده شوند (۲). اما تابش یونیزان اختلافی بین بافت‌های سالم و بدخیم قائل نیست و علی‌رغم تلاش‌های زیادی که جهت بهبود بازدهی و بالا بردن حد تحمل در پرتودرمانی در طول دهه‌های اخیر انجام گرفته است، سمیت یا آثار جانبی ناشی از تابش هم چنان به‌عنوان فاکتور محدودکننده دز تابشی باقی است (۴،۳). یکی از راه‌های افزایش دز در سلول‌های سرطانی بدون تجاوز از حد دز قابل تحمل بافت‌ها و اندام سالم، استفاده از حساس‌کننده‌های پرتویی در این سلول‌ها است (۵). تا به امروز چندین ماده شیمیایی دارویی نظیر پرمیدین‌های هالوژندار مانند برومودئوکسی یوریدین (Bromodeoxyuridine) و حساس‌کننده سلول‌های هیپوکسیک مانند اتانیدازول و نیمورازول معرفی شده‌اند و برخی نیز تحت آزمایشات بالینی قرار دارند اما استفاده گسترده از آن‌ها مورد بحث است (۵،۳).

با ظهور و پیشرفت فناوری نانو، مزیت بالقوه استفاده از نانو مواد خصوصاً نانو ذرات مغناطیسی مانند نانو ذرات اکسید آهن به علت دارا بودن خصوصیات قابل توجهی در کاربردهای تشخیصی و درمانی مانند دارورسانی هدفمند، گرما افزایی یا هایپرترمیا، هم‌چنین به‌عنوان عامل افزایش کنتراست در تصویربرداری MRI در حیطه پزشکی مورد مطالعه و پذیرش قرار گرفته‌اند (۶،۷).

بسیاری از یافته‌ها در زمینه درمان‌های جدید سرطان بیانگر استفاده از نانو ذرات مختلف در ایجاد حساس‌کنندگی پرتویی و ایجاد الکترون‌های ثانویه برای از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌باشند (۸). نانو ذرات اکسید آهن به‌عنوان عامل حساس‌کننده پرتویی جدید در افزایش بازده پرتو درمانی مطرح شده است (۹،۸) که چنانچه به‌طور اختصاصی در سلول‌های تومورال تجمع یابند باعث افزایش دز جذبی در این سلول‌ها می‌شوند. حضور اتم‌های فلزی آهن در درون سلول به هنگام

تابش دهی سلول‌ها، احتمال رخداد فرآیندهای جذب را افزایش داده و منجر به تولید تعداد بیش‌تری الکترون ثانویه حاصل از برهم‌کنش‌های تابش در مقایسه با حالتی که چنین ذراتی وجود نداشته باشند، خواهد شد. حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در تابش با فوتون‌های مگا و لنتاژ ناشی از عدد اتمی بالای آهن است (عدد اتمی آهن ۲۶ است که در مقایسه با عدد اتمی بافت که حدود ۷/۴ است، تقریباً ۳/۵ برابر بزرگ‌تر است) که باعث جذب بیش‌تر تابش الکترومغناطیسی و در نتیجه آسیب موضعی به DNA سلول‌های سرطانی می‌شود که بر اساس شواهد بسیار قوی و محکم اصلی‌ترین و مهم‌ترین هدف برای اثرات بیولوژیکی است (۱۰،۹،۵). بیش‌تر مطالعات در زمینه حساس‌کنندگی نانو ذرات با استفاده از نانو ذرات طلا و در انرژی‌های کیلو و لنتاژ بوده است (۱۲،۱۱) و در زمینه حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن و با پوشش‌های زیست‌سازگار در محدوده فوتون‌های مگا و لنتاژ به دلیل جدید بودن موضوع، مطالعات بسیار محدودی انجام شده است. بر این اساس هدف از این مطالعه بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول‌های سرطانی رده هلا (HeLa) تحت تابش با فوتون‌های ۶ MV بوده است که به‌طور متداول در پرتو درمانی مگا و لنتاژ استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر به روش تجربی انجام شده است.

کشت سلول‌های سرطانی رده HeLa

سلول‌های HeLa از انستیتو پاستور ایران (کد C115) تهیه شد. این سلول‌ها به صورت تک لایه و در محیط کشت DMEM (Gibco، آمریکا) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (Gibco، آمریکا)، ۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکرو گرم بر میلی‌لیتر

استرپتومايسين و با استفاده از يك دستگاه انكوباتور كشت سلولي با دماي ۳۷ درجه ساتي گراد و حاوي ۵ درصد گاز دي اكسيد كربن و رطوبت ۸۵ درصد در فلاسك هاي T-75 كشت داده شد. منحنی رشد سلول‌ها بر اساس شمارش سلول‌های زنده در ۱۰ روز متوالی رسم و زمان تقریبی مورد نیاز برای رسیدن سلول‌ها به فاز لگاریتمی به دست آمد. قبل از پاساژ دادن و هم‌چنین انتقال به پلیت‌های ۹۶ خانه‌ای، سلول‌ها در فلاسك T-25 و T-75 كشت شدند و هنگامی كه بیش از ۸۰ درصد كف فلاسك‌ها را پر می‌کردند توسط محلول تریپسین - EDTA (Trypsin-EDTA ۲۵ درصد) (Gibco، آمریکا) از كف فلاسك جدا شدند و پس از شمارش با میکروسكوپ فاز كنتراست و با استفاده از لام نئوبار تعداد ۵۰۰۰ سلول به هر يك از چاهك‌های پلیت انتقال داده شد.

سنجش کیفی ورود نانو ذرات اكسید آهن با پوشش دکستران به داخل سلول‌های مورد مطالعه؛ آزمون پروسین بلو

تعداد ۵۰ هزار سلول HeLa در پلیت‌های ۶ خانه‌ای كشت داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت مایع رویی تخلیه شد و سلول‌ها در معرض نانو ذرات با غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر قرار گرفتند. پس از گذشت ۲۴ ساعت از انكوباسیون سلول‌ها با نانو ذرات اكسید آهن، هر چاهك سه مرتبه با بافر PBS شستشو داده شد. سپس با محلول فرمالدهید ۴ درصد ثابت گردید و سلول‌ها با نسبت يك به يك در معرض ترکیبی از فروسیانید پتاسیم تری‌هیدرات ۴ درصد و اسید كلریدريك ۱/۵ درصد قرار گرفت و سلول‌ها در دمای اتاق انكوبه شدند و نتیجه رنگ آمیزی به وسیله میکروسكوپ نوری فاز كنتراست مجهز به دوربین سی‌سی‌دی مشاهده و تصویربرداری شد (۱۴،۱۳).

نحوه انجام سمیت زایی نانو ذرات اكسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول‌های HeLa

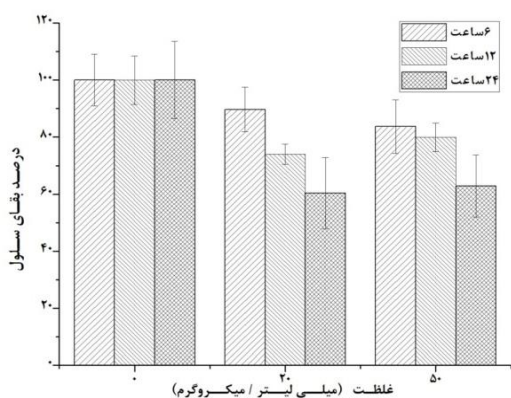
جهت بررسی اثر سمیت زایی نانو ذرات اكسید آهن بر روی سلول‌های HeLa از پلیت‌های ۹۶ خانه استفاده

شد به طوری كه در هر چاهك پلیت ۹۶ خانه‌ای تعداد ۵۰۰۰ سلول HeLa كاشته شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت از كاشت سلول‌ها، محیط كشت رویی تخلیه شد. سپس نانو ذرات با پوشش دکستران در غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر با سلول‌ها انكوبه شدند. هم‌چنین برای بررسی اثر زمان بر میزان سمیت زایی نانو ذرات، نانو ذرات مذکور با غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در زمان‌های انكوباسیون مختلف ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت با سلول‌های HeLa انكوبه شدند. پس از گذشت زمان‌های ذكر شده تست MTT برای سلول‌ها انجام شد. بدین منظور به هر چاهك ده درصد حجم آن محلول، MTT اضافه شد و پلیت به مدت ۴ ساعت در انكوباتور قرار داده شد. پس از سپری شدن ۴ ساعت، محیط رویی هر چاهك تخلیه شده و به هر چاهك ۱۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد تا کریستال‌های فرمازان تشکیل شده در سلول‌های زنده را در خود حل کند. سپس پلیت برای خوانش به دستگاه الیزاریدر 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 سلول‌ها در حضور و عدم حضور نانو ذرات اكسید آهن با پوشش دکستران

به منظور تابش دهی با باریک‌های فوتونی ۶ MV از دستگاه شتاب دهنده 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 حساس کنندگی پرتویی نانو ذرات اكسید آهن با پوشش دکستران در این مرحله تعداد ۵۰۰۰ سلول HeLa در تعداد مشخصی از خانه‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای كاشته شد و با نانو ذرات اكسید آهن با پوشش دکستران و در غلظت‌های ۲۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به مدت ۲۴ ساعت انكوبه شد. سپس پلیت‌ها درون انكوباتور پرتابل به بیمارستان انتقال داده شدند و تحت تابش با دزهای

سمیت سنجی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران نتایج سمیت‌زایی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران و در غلظت‌های ۵۰ و ۲۰ $\mu\text{g/ml}$ 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 نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران و زمان انکوباسیون مختلف

برای مقایسه میانگین بقای سلولی بین گروه ها و گروه کنترل در زمان های ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت از آزمون آماری Repeated Measures با فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. در غلظت ۲۰ $\mu\text{g/ml}$ و در زمان های ۶ و ۱۲ ساعت و بین گروه های ۶ و ۱۲ ساعت و بین گروه های ۶ و ۲۴ ساعت وجود داشت ($p < 0.05$). در غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر در گروه های ۶ و ۲۴ ساعت و نیز بین گروه های ۱۲ و ۲۴ ساعت اختلاف معنی دار مشاهده شد ($p < 0.05$).

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

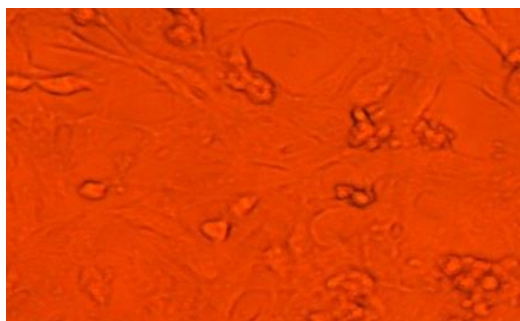
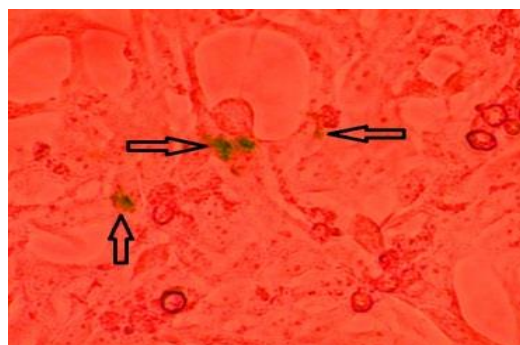
نتایج حاصل از تابش دهی سلول ها به صورت میانگینی از سه مرتبه تکرار در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. برای بررسی وجود اختلاف معنادار بین میانگین بقا در گروه ها با توجه به عدم پیروی از توزیع

۲، ۴، ۶ و ۸ گری باریکه های فوتونی ۶MV قرار گرفتند. در کنار گروه های درمانی که متشکل از تابش تنها و تابش به همراه نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران بود، گروه های کنترل (سلول تنها یا به عبارتی سلول بدون تابش و بدون نانوذرات) در پلیت های ۹۶ خانه کشت داده شدند و تحت شرایط محیطی یکسانی قرار داده شدند. پس از ۴۸ ساعت از تابش دهی، سنجش MTT برای تمامی گروه ها انجام شد.

یافته ها

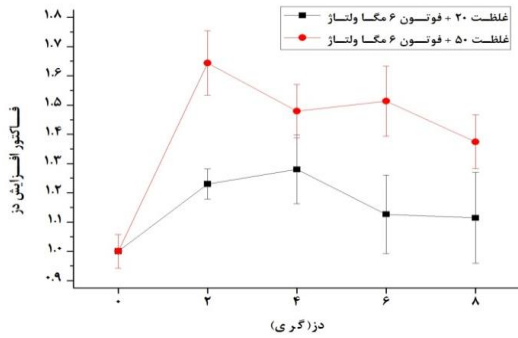
سنجش کیفی پروسین بلو

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



تصویر شماره ۱: نفوذ و تجمع نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در سلول های HeLa، تصویر راست گروه کنترل (بدون نانوذره)، تصویر چپ در حضور نانوذرات، با غلظت ۲۰ $\mu\text{g/ml}$ بزرگنمایی 40x.

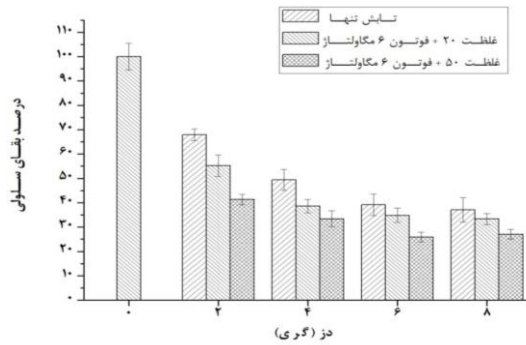
یا جنس نانو ذره (برای مثال نانو ذره فلزی، پلیمری و غیره)، اندازه و غلظت نانو ذره، مدت زمان انکوباسیون نانوذرات و نوع رده سلولی باشد.



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 فوتون ۶MV.

در مطالعه ای، سمیت ناشی از نانوذرات اکسید آهن با پوشش های گلوکز و پلی وینیل کلراید بر روی سلول های 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 $50 \mu\text{g/ml}$ با گذشت زمان های انکوباسیون ۱، ۳، ۶ و ۳ ساعت سمی نمی باشند (۱۸). نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه حاضر که غیر سمی بودن نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با غلظت $50 \mu\text{g/ml}$ در زمان انکوباسیون ۶ ساعت را نشان می دهد، مطابقت دارد. در مطالعه ای که چند نوع نانو ذره اکسید فلزی از نظر سمیت زایی با یکدیگر در شرایط برون تنی مورد مقایسه قرار گرفته است، نتایج نشان می دهد که نانو ذرات اکسید آهن با غلظت های کم تر از $100 \mu\text{g/ml}$ ایمن و غیر سمی هستند (۱۹) که این گزارش نتایج حاصل از مطالعه حاضر را تأیید می کند. در برهمکنش فوتون های مگا ولتاژ با موادی مانند عناصر بافتی مهم ترین فرآیندهای احتمالی، فرآیندهای فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون و تولید زوج می باشد. با افزایش انرژی به بیش از ۵ MV میزان احتمال رخداد تولید زوج قابل توجه تر خواهد

نرمال داده ها، 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 ۴: 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 غلظت های $50 \mu\text{g/ml}$ و ۲۰ به همراه تابش دهی با باریکه های فوتونی ۶ MV نسبت به تابش تنها در تمامی دزهای مورد آزمون، کاهش معنی داری را نشان داد ($p < 0.05$). این اختلاف در میزان بقا در گروه های تابش دهی در حضور و عدم حضور نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران منجر به میانگین فاکتور افزایش دزی برابر $1/19$ برای نانو ذرات در غلظت $20 \mu\text{g/ml}$ و مقدار $1/50$ در غلظت $50 \mu\text{g/ml}$ همراه با تابش دهی شد. هم چنین میزان حساس کنندگی پرتویی در غلظت $50 \mu\text{g/ml}$ از غلظت $20 \mu\text{g/ml}$ بیش تر بود ($p < 0.05$). 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) سمیت زایی نانو ذرات می تواند وابسته به پارامترهای زیادی از قبیل نوع

شد. چنان چه موادی مانند عناصر بافتی که غالباً دارای عدد اتمی پایینی هستند تحت تابش با فوتون های ۶MV قرار گیرند، برهمکنش غالب فرآیند کامپتون خواهد بود (۲۰، ۱۹). تفاوت میان احتمال رخداد فرآیندهای مختلف در برخورد فوتون ها با بافت و آهن به دلیل اختلاف در عدد اتمی آهن که ۲۶ و عدد اتمی بافت که تقریباً ۷/۴ است، می باشد. در برخورد فوتون های ۶MV همان طور که اشاره شد، فرآیند کامپتون فرآیند غالب است اما احتمال رخداد فرآیندهای فوتوالکتریک و تولید زوج نیز هم چنان وجود دارد. در فرآیند فوتوالکتریک احتمال ایجاد رخداد به صورت $\frac{Z^2}{E^3}$ و فرآیند تولید زوج به صورت Z^2 تغییر می کند. فقط با در نظر گرفتن رخداد فوتوالکتریک و در مقایسه ای یک به یک و تحت شرایط یکسان، میزان رخداد فوتوالکتریک در برخورد فوتون ۶MV به آهن نسبت به بافت نرم حدود $(\frac{26}{7.4})^3$ برابر و ۴۳ مرتبه بیش تر است که می تواند توجیهی برای افزایش حساس کنندگی سلول های انکوبه شده با نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در غلظت های مورد آزمون در قیاس با تابش دهی سلول ها بدون حضور نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران باشد.

با در نظر گرفتن فاکتور افزایش دز در انرژی های مگا ولتاژ مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ (۹) منتشر شده که در آن میزان فاکتور افزایش دز در سلول های سرطانی DU145 با منشأ پروستات انسانی و با نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با گروه عاملی آمین و تحت تابش با باریکه های فوتونی ۶MV محاسبه شده که نتایج به دست آمده برای دزهای ۲، ۴ و ۶ گری به ترتیب مقادیر ۱/۲۴، ۱/۲۲ و ۱/۲۱ به دست آمد که با نتایج مطالعه حاضر در دزهای ۲ و ۴ گری که به ترتیب مقادیر ۱/۲۳ و ۱/۲۷ بود، هم خوانی دارد. هر چند که نوع نانو ذره، سلول، غلظت نانو ذره و روش سنجش بقای سلولی متفاوت بود. اکثر مطالعات انجام شده در زمینه افزایش حساس کنندگی پرتویی سلول های

سرطانی در پرتودرمانی با استفاده از نانو ذرات طلا انجام شده است (۱۱، ۱۲، ۲۴-۲۱). به طور کلی عوامل مختلفی مانند نوع رده سلولی، نوع و پوشش نانو ذرات، غلظت آن ها، انرژی پرتو تابشی و هم چنین نحوه سنجش زیستی میزان آسیب می تواند در تعیین میزان افزایش دز پرتویی ایجاد شده توسط نانو ذرات مؤثر باشند. هم چنین نتایج به دست آمده نشان داد که نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران در غلظت ۵۰ $\mu\text{g/ml}$ نسبت به غلظت ۲۰ $\mu\text{g/ml}$ فاکتور افزایش دز بیش تری دارند که می تواند به علت ورود بیش تر نانو ذرات به داخل سلول ها باشد که تعداد بیش تر نانو ذرات در داخل سلول در حین تابش دهی منجر به تولید الکترون های ثانویه بیش تر ناشی از برهمکنش با فوتون های مگا ولتاژ بوده است. استفاده از نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران که عدد اتمی بالایی نسبت به بافت دارند و یا نانوذرات مشابه دیگر که بتوان آن ها را با پوشش مناسب به طور اختصاصی در سلول های سرطانی متمرکز نمود می توان با تابش دز کم تری آسیب مشابهی را نسبت به زمانی که این نانو ذرات حضور ندارند، ایجاد نمود. این تابش دهی کم تر به منزله تابش گیری کم تر بافت های سالم مجاور بافت تومور خواهد بود.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که با استفاده از این نانو ذرات می توان میزان دز رسیده به بافت سالم را که یکی از نگرانی های مهم در تمام شیوه های پرتو درمانی است، کاهش داد. نتایج این مطالعه لزوم استفاده از حساس کننده های پرتویی در پرتودرمانی، هنگامی که آثار جانبی ناشی از پرتوهای یونیزان بر بافت های سالم و کیفیت زندگی بیماران پرتودرمانی شده مدنظر قرار داده شود را برجسته تر می کند.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیک پزشکی می باشد که تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و معاونت تحقیقات و

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.

فناوری این دانشگاه با شماره طرح ۹۳۱۴۸ انجام شده است. هم چنین از همکاری پرسنل محترم بخش پرتو درمانی بیمارستان امام رضا(ع) کرمانشاه و کارکنان محترم مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی جهت

References

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global center statistic. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
- Symonds R, Foweraker K. Principles of chemotherapy and radiotherapy. Curr Obstet Gynaecol. 2006; 16(1): 100-106.
- 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.
- Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. Phys Med Biol 2004; 49(18): 309-315.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- McMahon SJ, Mendenhall MH, Jain S, Currell F. Radiotherapy in the presence of contrast agents: A general figure of merit and its application to gold nanoparticles. Phys Med Biol 2008; 53(20): 5635-5651.
- Kamei K, Mukai Y, Kojima H, Yoshikawa T, Yoshikawa M, Kiyohara G, et al. Biomaterials 2009; 30(9): 1809-1814.
- 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.

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, Rasae 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, Rasae 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.