



## مقایسه افزایش اثر دز پرتویی با استفاده از نانوذرات اکسید آهن بر سلول‌های

### سرطانی رده HeLa تحت تابش باریکه‌های الکترونی و فوتونی پر انرژی

کریم خوش‌گردا<sup>۱</sup>، حسین مفاخری<sup>۲</sup>، احمد محمدبیگی<sup>۲</sup>، مریم حزباوی<sup>۲</sup>، مسعود رضائی<sup>۳\*</sup>

۱- استادیار، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

#### چکیده

##### مقدمه

هدف از پرتودرمانی، رساندن دز کشنده پرتو به سلول‌های سرطانی است؛ بطوریکه همزمان بافت‌های سالم مجاور، کمترین مقدار پرتوگیری را داشته باشند. یکی از راهکارهای افزایش دز در سلول‌های سرطانی، استفاده از نانوذرات با عدد اتمی بالا به عنوان حساس‌کننده‌های پرتویی در این سلول‌ها می‌باشد.

##### مواد و روش‌ها

نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با غلظت‌های مختلف (۱۰، ۴۰، و ۸۰  $\mu\text{g/ml}$ ) به مدت ۲۴ ساعت با سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده HeLa انکوبه شدند و میزان اثر حساس‌کنندگی پرتویی غلظت‌های مختلف نانوذرات تحت تابش با دزهای مختلف از باریکه الکترونی ۶ Mev و باریکه فوتونی ۶ Mv مقایسه شد. میزان بقای سلول‌ها با روش MTT بررسی شد.

##### یافته‌ها

میزان بقای سلول‌ها در گروه‌های دریافت‌کننده تابش در حضور و عدم حضور نانوذرات اکسید آهن اختلاف معنی‌داری نشان داد ( $P < 0.05$ )؛ میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی در غلظت‌های ۱۰، ۴۰، و ۸۰  $\mu\text{g/ml}$  در تابش با انرژی ۶ Mev به ترتیب  $1.13 \pm 0.04$ ،  $1.19 \pm 0.05$  و  $1.25 \pm 0.07$  و در تابش با باریکه فوتونی با انرژی ۶ Mv این فاکتور به ترتیب  $1.19 \pm 0.11$ ،  $1.49 \pm 0.11$  برای غلظت‌های ۱۰ و ۴۰  $\mu\text{g/ml}$  به دست آمد.

##### نتیجه‌گیری

با استفاده از نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران، می‌توان به طور قابل ملاحظه‌ای دز جذبی و در نتیجه کشتار سلولی را در سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده HeLa افزایش داد.

##### کلیدواژه‌ها

پرتو درمانی، اثر حساس‌کنندگی پرتویی، نانوذرات، اکسید آهن، سرطان دهانه رحم

#### مقاله پژوهشی اصیل

تاریخ دریافت: ۹۶/۷/۵

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۲۳

\*نویسنده مسئول: مسعود رضائی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، بلوار سرخه لیژه، کرمانشاه، ایران  
تلفن:

پست الکترونیک:

Masood.rezaei69@gmail.com

#### مقدمه

درمانی سرطان پیشرفت‌های قابل توجهی یافته‌اند. یکی از

این روش‌های رایج، پرتو درمانی می‌باشد. هدف ایده‌آل در

پرتو درمانی سرطان این است که تومور مورد نظر، دز

در حال حاضر سرطان، یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و

میر در جهان است (۱). در دهه‌های اخیر روش‌های



بیفتند؛ بنابراین احتمال آسیب و کشتارسلولی افزایش خواهد یافت و نانوذرات به عنوان یک حساس کننده مطرح می‌شوند. بیشتر مطالعات در زمینه بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات از باریکه‌های تابشی در حد انرژی‌های کیلوولتاژ استفاده نموده‌اند. اما به دلیل استفاده رایج از انرژی‌های مگاولتاژ در درمان تومورهای عمیق، مطالعاتی نیز به بررسی اثر حساس‌کنندگی نانوذرات مختلف با عدد اتمی بالا در محدوده‌ی انرژی مگاولتاژ پرداخته‌اند. به عنوان مثال در مطالعه رحمان<sup>۱</sup> و همکاران از باریکه‌های الکترونی ۶ MeV و ۱۲ MeV به منظور بررسی اثر افزایش حساس‌کنندگی پرتویی غلظت‌های مختلف نانوذرات طلا، بر روی سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی (BAEC<sup>۲</sup>) استفاده شد؛ که در نهایت غلظت ۱mM بیشترین ضریب افزایش اثر حساس‌کنندگی پرتویی را دارا بود؛ بطوریکه این ضریب برای باریکه‌های الکترونی ۶ و ۱۲ MeV به ترتیب ۴ و ۴/۱ بیان شد (۱۲). در مطالعه جین<sup>۳</sup> و همکاران، میزان SER<sup>۴</sup> نانوذرات طلا با غلظت ۱۲ μM در سلول‌های MDA-MB 231 تحت تابش دزهای مختلف از انرژی‌های الکترونی ۶ و ۱۶ MeV، به ترتیب ۱/۰۴ و ۱/۳۵ و در رده سلولی سرطان پروستات (DU 145) تحت پرتودهی با انرژی ۶ MeV، این میزان ۱/۱۲ گزارش شد (۱۳).

نانوذرات اکسید آهن کاربرد زیست پزشکی گسترده‌ای نسبت به سایر نانوذرات مغناطیسی دارد (۱۴). زیست سازگار بودن با شرایط محیط بدن، پایداری و تهیه آسان، موجب توسعه استفاده آن‌ها شده است. همچنین کمتر بودن هزینه تهیه نانوذرات اکسید آهن نسبت به نانوذرات طلا و در عین حال بالا بودن عدد اتمی آهن نسبت به

کشنده پرتو را دریافت کند و در عین حال بافت‌های سالم اطراف، کمترین مقدار پرتوگیری را داشته باشند (۲). بافت‌های سالم حد دز تحمل مشخصی دارند که اعمال دز بیشتر از آن منجر به عوارض زیادی در آن‌ها خواهد شد. یکی از راهکارهای افزایش دز سلول‌های سرطانی بدون تجاوز از حد دز تحمل بافت‌های سالم، استفاده از حساس‌کننده‌های پرتویی در این سلول‌ها است. مطالعات گسترده‌ای بر روی مواد مختلف با هدف معرفی حساس‌کننده‌های پرتویی با عوارض جانبی کم، صورت گرفته است (۳ و ۴) که در این بین، با ظهور فناوری نانو و پیشرفت‌های آن در دهه‌های اخیر، نانوذرات از جایگاه و اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند.

شبکه عروقی تومور به دلیل دارا بودن منافذ زیاد و همچنین گشاد بودن و قدرت نشت‌کنندگی بالا، ناکارآمد بوده و موجب می‌شود که نانوذرات وارد بافت تومور شوند. تجمع نانوذرات بر اساس اثر نفوذپذیری تقویت شده و ابقاء به تومور می‌باشد (۵). نانوذرات وقتی وارد سلول می‌شوند از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسید شدن لیپیدها، نقش مهمی در آسیب به ساختار DNA، تخریب غشاء و در نتیجه مرگ سلولی دارند (۶) و می‌توانند سبب توسعه روش‌هایی موثر جهت نابودی تومور همراه با کمترین اثرات جانبی شوند (۷). در میان نانوذرات مختلف، نانوذرات فلزی به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر بفردشان بیشتر مورد توجه واقع شده است (۸). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که حضور نانوذرات طلا درون سلول‌های سرطانی موجب افزایش حساسیت پرتویی این سلول‌ها به هنگام مواجهه با پرتوهای یونیزان دارای گستره انرژی کیلوولتاژ می‌شود (۹-۱۱). حضور نانوذرات با عدد اتمی بالا (نانوذرات طلا، آهن و...) درون سلول تحت تابش با پرتوهای یونیزان، باعث می‌شود که برهمکنش‌های پرتویی و متعاقب آن یونیزاسیون بیشتری در سلول اتفاق

<sup>۱</sup>Rahman<sup>۲</sup>Bovine Aortic Endothelial Cells<sup>۳</sup>Jain<sup>۴</sup>radiation Sensitizer Enhancement Ratios



شدند و تعداد ۵۰۰۰ سلول به هر یک از چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه انتقال داده شد.

### تابش‌دهی

برای تعیین میزان افزایش اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران، سلول‌های HeLa تحت تابش دزهای مختلف (۰، ۲، ۴، ۶ و ۸ گری) از انرژی‌های الکترونی ۶ MeV و انرژی فوتونی ۶ MV حاصل از دستگاه شتاب‌دهنده خطی (ELEKTA, England) موجود در بخش آنکولوژی بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه، قرار گرفتند. فاصله چشمه تا پلیت حاوی سلول‌ها (SSD) ۱۰۰ cm تنظیم شد. جهت تابش‌دهی توسط باریکه الکترونی از اپلیکاتور  $14 \times 14 \text{ cm}^2$  استفاده شد و خروجی دستگاه برابر  $1 \text{ cGy/MU}$  تنظیم شد. در تابش‌دهی توسط باریکه فوتونی با استفاده از یک فانتوم آب ناحیه بیلداپ مناسب ایجاد شد. آهنگ دز در این مطالعه ثابت و به میزان  $400 \text{ MU/min}$  بود. قبل از تابش دهی سلول‌های کشت داده شده در پلیت ۹۶ خانه، به مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران (۱۰، ۴۰ و  $80 \mu\text{g/ml}$ ) انکوبه شدند و قبل از تابش‌دهی محیط کشت سلول‌ها تعویض شد. به همراه گروه‌های تیمار (تابش تنها و تابش به همراه نانوذرات)، گروه‌های کنترل (سلول بدون نانو ذره و بدون تابش) نیز در پلیت ۹۶ خانه کشت داده شدند و در شرایط محیطی یکسانی نگهداری شدند. ۴۸ ساعت بعد از تابش دهی‌ها سنجش MTT برای تمامی گروه‌ها انجام شد.

بافت، می‌تواند انگیزه‌ای مناسب جهت استفاده از این نانو ذره در حوزه‌های تشخیص و درمان باشد. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که نانوذرات اکسید آهن می‌توانند سبب افزایش قابل توجهی در آسیب سلول‌های سرطانی همراه با پرتو درمانی شوند و به عنوان یک حساس‌کننده پرتویی بازده درمان را ارتقاء دهد (۱۵).

هدف این مطالعه بررسی مقایسه‌ای افزایش اثر دز پرتویی با استفاده از نانوذرات اکسید آهن بر سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده HeLa تحت تابش با باریکه‌های الکترونی و فوتونی پرتویی می‌باشد.

### مواد روش‌ها

#### تهیه نانوذرات

در این مطالعه نانوذرات اکسید آهن کروی با پوشش دکستران (با میانگین قطر ۵۰ nm) از شرکت طب صنعت رهیاب (ایران، تهران) خریداری شد، سپس در آب مقطر (محصول شرکت sigma، آمریکا) بصورت سوسپانسیون درآمد و از فیلتر ۰/۲۲ میلی‌متری عبور داده شد و طبق دستورالعمل در دمای  $4^\circ\text{C}$  نگهداری شد. برای تهیه غلظت‌های مختلف نانوذرات، از محیط کشت به عنوان حلال استفاده شد.

#### کشت سلول

سلول‌های رده HeLa از بانک سلولی ایران خریداری شدند و برای کشت آن‌ها بصورت تک لایه و در شرایط آزمایشگاهی (in vitro) از محیط کشت DMEM حاوی  $100 \text{ U/ml}$  پنسیلین،  $100 \mu\text{g/ml}$  استرپتومایسین و  $10\%$  FBS (محصولات شرکت sigma، آمریکا) استفاده شد. میزان  $\text{CO}_2$  انکوباتور کشت سلولی ۵٪ و درجه حرارت آن  $37^\circ\text{C}$  تنظیم گردید. هنگامیکه سلول‌ها حدود ۸۰-۹۰ درصد از کف فلاسک T-75 را پر کردند، تریپسینه



## تجزیه و تحلیل آماری

تمامی داده‌های بدست آمده در این مطالعه حداقل حاصل سه بار تکرار از سه آزمایش مستقل بوده و با استفاده از نرم افزار SPSS v.16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. تمام مقادیر تحت عنوان انحراف معیار  $\pm$  میانگین بیان گردید. تفاوت داده‌ها بین گروه‌های آزمایشی با آزمون آماری ANOVA سه طرفه آنالیز و سپس میانگین‌ها بر اساس آزمون تعقیبی Tukey با یکدیگر مقایسه شدند. داده‌های با ارزش  $P < 0.05$  از نظر آماری معنی‌دار تلقی شدند.

## یافته‌ها

جدول ۱ نتایج آنالیز واریانس سه طرفه برای بررسی تاثیر غلظت نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران، نوع پرتو تابشی و دز پرتو بر درصد بقای سلول‌های رده HeLa را نشان می‌دهد. آزمون آنالیز واریانس سه طرفه نشان داد که مقایسه میانگین درصد بقای سلولی ناشی از عواملی چون بکارگیری غلظت‌های ۱۰ و ۴۰  $\mu\text{g/ml}$  از نانوذرات، نوع پرتوهای مورد استفاده (الکترونی و فوتونی) و دزهای مختلف ۲، ۴، ۶ و ۸ گری از هر نوع پرتو، اختلاف آماری معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0.001$ ).

جدول ۱- آنالیز واریانس سه طرفه برای بررسی تاثیر غلظت نانوذرات، دز پرتو و نوع پرتو تابشی بر درصد بقای سلول‌های دهانه رحم رده HeLa

| منبع          | مجموع مجذورات | درجه آزادی | میانگین مجذورات | F       | P-value |
|---------------|---------------|------------|-----------------|---------|---------|
| مدل           | ۳۴/۶۵۸        | ۶          | ۵/۷۷۶           | ۲۰۲/۵۴۳ | <0.001  |
| غلظت          | ۱/۸۱۳         | ۱          | ۱/۸۱۳           | ۶۳/۵۸۹  | <0.001  |
| دز پرتو       | ۱/۴۳۱         | ۳          | ۰/۴۷۷           | ۱۶/۷۲۲  | <0.001  |
| نوع پرتو تابش | ۲/۵۶۵         | ۱          | ۲/۵۶۵           | ۸۹/۹۳۱  | <0.001  |
| خطا           | ۴/۳۹۲         | ۱۵۴        | ۰/۰۲۹           |         |         |
| مجموع         | ۳۹/۰۵۰        | ۱۶۰        |                 |         |         |

جدول ۲ میانگین و انحراف معیار درصد بقای سلولی به تفکیک غلظت نانوذرات، نوع پرتو تابشی و دز پرتو را نشان می‌دهد. با توجه به این جدول میانگین بقای سلولی در غلظت ۴۰  $\mu\text{g/ml}$  از نانوذرات اکسید آهن کمتر از میانگین بقای سلولی به هنگام اعمال غلظت ۱۰  $\mu\text{g}$  از نانوذرات به سلول‌های HeLa می‌باشد. میانگین بقا در تابش الکترون به سلول‌ها بیشتر از میانگین بقای سلولی

جدول ۲ میانگین و انحراف معیار درصد بقای سلولی به تفکیک غلظت نانوذرات، نوع پرتو تابشی و دز پرتو را نشان می‌دهد. با توجه به این جدول میانگین بقای سلولی در غلظت ۴۰  $\mu\text{g/ml}$  از نانوذرات اکسید آهن کمتر از میانگین بقای سلولی به هنگام اعمال غلظت ۱۰  $\mu\text{g}$  از نانوذرات به سلول‌های HeLa می‌باشد. میانگین بقا در تابش الکترون به سلول‌ها بیشتر از میانگین بقای سلولی



جدول ۲- میانگین و انحراف معیار درصد بقای سلول‌های دهانه رحم رده HeLa به تفکیک نوع پرتو تابشی، غلظت نانوذرات و دز پرتو

| دز پرتو      |                  |   |                 |    |                 |              |                 |          |              |              |               |
|--------------|------------------|---|-----------------|----|-----------------|--------------|-----------------|----------|--------------|--------------|---------------|
| ۸            |                  |   | ۶               |    |                 | ۴            |                 |          | ۲            |              |               |
| انحراف معیار |                  |   | انحراف معیار    |    |                 | انحراف معیار |                 |          | انحراف معیار |              |               |
| میانگین      |                  |   | میانگین         |    |                 | میانگین      |                 |          | میانگین      |              |               |
| ۳            | ۴۸               | ۵ | ۴۰              | ۹  | ۷۸              | ۱۱           | ۱۱۵             | ۱۰ μg/ml |              |              |               |
| ۳            | ۳۹               | ۳ | ۳۷              | ۹  | ۲۸              | ۱۰           | ۳۷              | ۴۰ μg/ml | غلظت         | فوتون        |               |
| ۶            | ۴۳               | ۴ | ۳۹              | ۲۷ | ۵۳              | ۴۱           | ۷۶              | Total    |              |              |               |
| ۱            | ۲۴               | ۲ | ۲۶              | ۱  | ۳۰              | ۱            | ۳۰              | ۱۰ μg/ml |              |              |               |
| ۱            | ۲۴               | ۱ | ۲۵              | ۳  | ۲۸              | ۳            | ۲۹              | ۴۰ μg/ml | غلظت         | الکترون تابش | نوع پرتو تابش |
| ۱            | ۲۴               | ۱ | ۲۵              | ۲  | ۲۹              | ۲            | ۳۰              | Total    |              |              |               |
| ۱۳           | ۳۸               | ۸ | ۳۵              | ۲۵ | ۵۹              | ۳۳           | ۸۱              | ۱۰ μg/ml |              |              |               |
| ۸            | ۳۳               | ۷ | ۳۲              | ۷  | ۲۸              | ۱۰           | ۳۴              | ۱۰ μg/ml | غلظت         | مجموع        |               |
| ۱۱           | ۳۶ <sup>ab</sup> | ۸ | ۳۳ <sup>a</sup> | ۲۴ | ۴۳ <sup>b</sup> | ۳۷           | ۵۷ <sup>c</sup> | مجموع    |              |              |               |

حروف بالانویس همسان بالای میانگین نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار می‌باشد ( $P > 0.05$ )

اختلاف آماری معنی‌داری در اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات بین غلظت‌های ۱۰ و ۴۰ μg/ml وجود داشت ( $P < 0.001$ ) به طوری‌که میانگین اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن در غلظت ۴۰ μg/ml بیشتر از همین اثر ناشی از غلظت ۱۰ μg/ml بود. به علاوه اختلاف آماری معنی‌داری در ایجاد اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن ناشی از نوع پرتوهای تابشی (الکترون و فوتون) وجود داشت ( $P < 0.001$ ) به گونه‌ای که میانگین اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات در اثر تابش الکترون ۶ Mev کمتر از همین اثر ناشی از تابش فوتون ۶ Mev بود. همچنین نتایج بررسی‌ها نشان داد که اختلاف آماری معنی‌داری در اثر حساس‌کنندگی پرتویی

جدول ۴ میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی (اثر حساس‌کنندگی پرتویی) نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران بر روی سلول‌های سرطانی دهانه رحم رده HeLa تحت تابش با باریکه الکترونی ۶ Mev و باریکه فوتونی ۶ Mev را نشان می‌دهد. این فاکتور با تقسیم میانگین درصد بقای سلولی در گروه‌های سلولی که تابش تنها (در تمامی دزهای مورد آزمون) دریافت کرده‌اند، نسبت به میانگین بقای سلولی در حضور نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با غلظت‌های مورد آزمون به همراه پرتودهی محاسبه شد. آزمون آنالیز واریانس سه طرفه در مورد بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن نشان داد که



نانو ذرات اکسید آهن ناشی از دزهای پرتو ۲، ۴، ۶ و ۸ گری وجود داشت ( $P=0/003$ )؛ به طوریکه میانگین اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات در دزهای ۶ و ۸ گری

بیشترین مقدار و در دز ۴ گری دارای کمترین مقدار بود (جدول ۳ و جدول ۴).

جدول ۳- آنالیز واریانس سه طرفه برای بررسی تاثیر غلظت، دز پرتو و نوع پرتو تابش بر اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران

| منبع     | مجموع مجذورات        | درجه آزادی | میانگین مجذورات | F       | P-value |
|----------|----------------------|------------|-----------------|---------|---------|
| مدل      | ۳۵۴/۹۹۵ <sup>a</sup> | ۶          | ۵۹/۱۶۶          | ۱۱۱/۶۴۹ | <0/001  |
| غلظت     | ۱۴/۹۱۹               | ۱          | ۱۴/۹۱۹          | ۲۸/۱۵۳  | <0/001  |
| دز پرتو  | ۷/۷۰۸                | ۳          | ۲/۵۶۹           | ۴/۸۴۹   | 0/003   |
| نوع پرتو | ۱۹/۹۸۰               | ۱          | ۱۹/۹۸۰          | ۳۷/۷۰۳  | <0/001  |
| خطا      | ۶۴/۶۵۱               | ۱۲۲        | 0/۵۳۰           |         |         |
| مجموع    | ۴۱۹/۶۴۶              | ۱۲۸        |                 |         |         |

جدول ۴- میانگین و انحراف معیار اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانو ذرات اکسید آهن با پوشش دکستران به تفکیک پرتو تابش، غلظت و دز

| دز پرتو       |         |          |                    |         |                   |         |                   |         |                   |
|---------------|---------|----------|--------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|
|               |         | ۸        |                    | ۶       |                   | ۴       |                   | ۲       |                   |
|               |         | میانگین  | انحراف معیار       | میانگین | انحراف معیار      | میانگین | انحراف معیار      | میانگین | انحراف معیار      |
| فوتون         | غلظت    | ۱۰ μg/ml | ۱/۱۷               | 0/۱۳    | ۱/۲۱              | 0/۱۴    | ۱/۲۹              | 0/۳۸    | ۱/۲۷              |
|               |         | ۴۰ μg/ml | ۲/۶۵               | 0/۹۱    | ۳/۱۷              | ۱/۳۰    | ۱/۳۱              | 0/۲۲    | ۱/۳۵              |
|               |         | Total    | ۲/۴۱               | ۱/۴۲    | ۲/۵۲              | ۱/۵۷    | ۱/۳۱              | 0/۳۰    | ۱/۴۱              |
| نوع پرتو تابش | الکترون | ۱۰ μg/ml | ۱/۱۲               | 0/۰۹    | ۱/۱۰              | 0/۱۰    | ۱/۱۵              | 0/۱۶    | ۱/۱۵              |
|               |         | ۴۰ μg/ml | ۱/۱۷               | 0/۲۰    | ۱/۲۰              | 0/۱۸    | ۱/۲۲              | 0/۱۹    | ۱/۲۳              |
|               |         | Total    | ۱/۱۵               | 0/۱۵    | ۱/۱۵              | 0/۱۵    | ۱/۱۹              | 0/۱۷    | ۱/۱۹              |
| مجموع         | غلظت    | ۱۰ μg/ml | ۱/۱۵               | 0/۱۱    | ۱/۱۹              | 0/۱۵    | ۱/۳۱              | 0/۳۳    | ۱/۲۴              |
|               |         | ۴۰ μg/ml | ۲/۴۱               | ۱/۴۳    | ۲/۴۸              | ۱/۶۰    | ۱/۳۳              | 0/۲۳    | ۱/۴۰              |
|               |         | Total    | ۱/۷۸ <sup>ab</sup> | ۱/۱۹    | ۱/۸۳ <sup>b</sup> | ۱/۳۰    | ۱/۳۲ <sup>a</sup> | 0/۲۸    | ۱/۳۲ <sup>a</sup> |

حروف بالانویس همسان بالای میانگین نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار می‌باشد ( $P > 0/05$ )

## بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین فاکتور افزایش دز برای غلظت‌های ۱۰، ۴۰ μg/ml از نانوذرات



پرتویی نانوذرات نقش بسیار مؤثری دارد، پدیده فتوالکتریک می‌باشد. برد کوتاه فوتوالکتریک‌ها، الکترون‌های اوژه و اشعه ایکس اختصاصی که محصولات پدیده فتوالکتریک می‌باشند باعث افزایش دز موضعی در سلول شده که می‌تواند کشتار سلول‌های سرطانی را بیشتر کند و در نتیجه بازده روش پرتودرمانی را افزایش دهد (۱۲). گستره انتقال خطی انرژی (LET<sup>۱</sup>) الکترون‌های اوژه  $\mu\text{m}$  ۱۰-۲۵ keV می‌باشد؛ درحالی‌که LET جفت الکترون-پوزیترون تولید شده از پدیده جفت که در انرژی‌های بالا اتفاق می‌افتد ( $1/0.22 \text{ MeV}$ )، حدود  $0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$  می‌باشد (۱۸). به همین دلیل برخی محققان در مطالعات خود با استفاده از باریکه‌های فوتونی ۱۰-۵۰۰ کیلو الکترون‌ولت (فتوالکتریک پدیده غالب در این بازه انرژی می‌باشد)، به بررسی اثر حساس‌کنندگی پرتویی نانوذرات با عدد اتمی بالا پرداخته‌اند (۱۹ و ۲۰). اما از آنجا که در انرژی‌های مگا وولتاژ هم احتمال رخداد این پدیده‌ها وجود دارد، انتظار می‌رود که در صورت استفاده از باریکه‌های پر انرژی الکترونی و فوتونی مگا وولتاژ در حضور نانوذرات با عدد اتمی بالا شاهد افزایش در کشتار سلول‌های سرطانی حتی در دزهای پایین باشیم. در مطالعه‌ای فاکتور افزایش دز پرتویی در سلول‌های سرطانی MDA-MB-۲۳۱ -۱۴۵-DU در حضور غلظت  $12 \mu\text{M}$  از نانوذرات طلا تحت تابش با دزهای مختلف ۲، ۴ و ۶ گری از باریکه فوتونی  $6 \text{ MV}$  بصورت میانگین به ترتیب  $1/29$  و  $1/13$  گزارش شد (۱۳) که در توافق با یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد؛ چرا که یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی برای غلظت‌های ۱۰ و  $40 \mu\text{g/ml}$  هنگامی که سلول‌های HeLa تحت تابش

اکسید آهن با پوشش دکستران هنگامی که از باریکه الکترونی  $6 \text{ MeV}$  استفاده می‌شود به ترتیب برابر  $1/13$  و  $1/20$  می‌باشد و در صورت اعمال انرژی فوتونی  $6 \text{ MV}$ ، میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی برای غلظت‌های ۱۰ و  $40 \mu\text{g/ml}$  از نانوذرات به ترتیب  $1/21$  و  $1/49$  خواهد بود. بنابراین نتایج این مطالعه نشان داد که حضور نانوذرات فلزی درون سلول به هنگام پرتودهی خواه با باریکه الکترونی و خواه با باریکه فوتونی پر انرژی، به عنوان یک عامل حساس‌کننده پرتویی عمل کرده و باعث افزایش آسیب و کشتار سلولی نسبت به زمانی که این نانوذرات درون سلول حضور ندارند، خواهد شد. به طور کلی عوامل مختلفی مانند نوع رده سلول، نوع، اندازه و پوشش نانو ذرات، غلظت آن‌ها، انرژی پرتو تابشی و همچنین نحوه سنجش زیستی میزان آسیب می‌تواند در تعیین میزان افزایش دز پرتویی ایجاد شده توسط نانوذرات موثر باشد. به عنوان مثال اندازه نانوذرات در میزان ورود آن‌ها به سلول تاثیرگذار است و بنابراین اندازه‌های مختلف یک نوع نانوذره می‌تواند حساسیت پرتویی متفاوتی ایجاد کند. در همین راستا مطالعاتی چند به بررسی میزان جذب نانوذرات با اندازه‌های مختلف بر روی سلول‌های مختلف پرداخته‌اند (۱۶ و ۱۷).

وقتی که باریکه‌های فوتونی یا الکترونی به محیط بیولوژیکی مانند سلول‌ها می‌تابند؛ مکانیسم افزایش دز پرتویی توسط نانوذرات با عدد اتمی بالا درون سلول‌های سرطانی، افزایش احتمال برهمکنش‌های فوتونی (فتوالکتریک، کامپتون و تولید زوج) و برهمکنش‌های الکترونی (یونیزاسیون و پدیده تابش ترمزی) می‌باشد (۱۵ و ۱۱ و ۹). پدیده‌ای که بیشترین توانایی را در جذب باریکه‌های فوتونی دارد و در ایجاد اثر حساس‌کنندگی

<sup>۱</sup>Linear Transfer Energy: LET



با توان سوم و دوم عدد اتمی ماده هدف رابطه مستقیمی دارند و حضور نانوذرات اکسید آهن با عدد اتمی بالا ( $Z=56$ ) موجب افزایش احتمال این رخدادها می‌شود. همچنین با افزایش انرژی به بالاتر از  $1/0.22 \text{ MeV}$  احتمال رخداد تولید زوج بیشتر می‌شود. از طرفی پرتوهای الکترونی فرودی در حین برهمکنش با محیط تحت تابش به طور قابل توجهی از مسیر اولیه خود پراکنده می‌شوند و ممکن است که به طور کامل به سمت عقب پراکنده شوند. به نظر می‌رسد که موارد بیان شده در بالا نقش مهمی را در ایجاد کشتار سلولی بیشتر توسط باریکه فوتونی در مقایسه با باریکه الکترونی در شرایط یکسان (انرژی باریکه فرودی، سلول تحت تابش و غلظت نانوذرات یکسان) ایفا می‌کنند.

#### نتیجه‌گیری

نانوذرات اکسید آهن با پوشش دکستران با غلظت‌های مورد آزمون تحت تابش با باریکه‌های الکترونی  $6 \text{ MeV}$  و باریکه فوتونی  $6 \text{ MV}$  در رده سلولی HeLa باعث افزایش قابل توجهی در کشتار این سلول‌های سرطانی می‌شود که نشان دهنده اثر افزایشی حساس‌کنندگی پرتویی ناشی از این نانوذرات می‌باشد و می‌تواند در افزایش بازدهی پرتودرمانی سرطان به کار گرفته شود. همچنین فاکتور افزایش دز پرتویی (اثر حساس‌کنندگی پرتویی) نانوذرات به هنگام پرتودهی توسط باریکه فوتونی بیشتر از فاکتور افزایش دز پرتویی آن‌ها هنگام پرتودهی توسط باریکه الکترونی بود که احتمالاً به دلیل مکانیسم متفاوت برهمکنش فوتون‌ها و الکترون‌های فرودی با ماده هدف می‌باشد. به دلیل کمبود امکانات در دسترس یکی از محدودیت‌های این مطالعه، عدم بررسی میزان مرگ و میر سلول‌های تابش دیده با استفاده از روش کلونی‌زایی بود. از آنجایی که در این مطالعه تنها یک رده سلولی مورد بررسی قرار گرفته است؛ پیشنهاد می‌شود که رده‌های

باریکه فوتونی  $6 \text{ MV}$  قرار می‌گیرند به ترتیب برابر  $1/21$  و  $1/49$  می‌باشد. همچنین در این مطالعه فاکتور افزایش دز پرتویی برای سلول‌های پروستات با منشاء انسانی (DU-145) به هنگام استفاده از باریکه الکترونی  $6 \text{ MeV}$  به میزان  $1/12$  بدست آمد که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. در مطالعه رحمان و همکاران با استفاده از غلظت  $1 \text{ mM}$  از نانوذرات طلا و پرتودهی سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی توسط باریکه الکترونی با انرژی  $6 \text{ MeV}$ ، اثر حساسیت پرتویی نانوذرات را بررسی کردند و فاکتور افزایش دز را  $4$  محاسبه کردند که بسیار بیشتر از اعداد بدست آمده در مطالعه حاضر می‌باشد (۱۲). دلیل این واقعیت می‌تواند تفاوت در رده سلولی مورد مطالعه و همچنین نوع و غلظت نانوذرات مورد استفاده باشد.

در مطالعه حاضر مقایسه میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی نانوذرات (به هنگام استفاده از هر کدام از انواع باریکه‌های الکترونی و فوتونی) در غلظت‌های مختلف، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ( $P < 0.001$ ). همچنین مقایسه اطلاعات جدول‌های ۳ و ۴ نشان می‌دهد هنگامی که سلول‌های HeLa با غلظت‌های یکسان از نانوذرات اکسید آهن انکوبه می‌شوند و سپس توسط باریکه فوتونی  $6 \text{ MV}$  تحت تابش قرار می‌گیرند، میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی نانوذرات بیشتر از میانگین فاکتور افزایش دز پرتویی ناشی از این نانوذرات در پرتودهی به سلول‌های HeLa توسط باریکه الکترونی  $6 \text{ MeV}$  می‌باشد. دلیل این تفاوت می‌تواند نحوه متفاوت برهمکنش پرتوهای فوتونی و الکترونی با محیط هدف باشد. پرتوهای فوتونی از طریق برهمکنش‌های عمده‌ای چون فتوالکتریک، کامپتون و تولید زوج انرژی خود را به محیط تحت تابش واگذار می‌کند. در صورتی که پرتوهای الکترونی از طریق یونیزاسیون و پدیده تابش ترمزی انرژی خود را به محیط تحت تابش منتقل می‌کنند. پدیده فتوالکتریک و تولید زوج به ترتیب





این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی با شماره ۹۶۲۶۵ می باشد که تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و معاونت تحقیقات و فناوری انجام شده است و بدین وسیله نویسندگان این مقاله تشکر و قدردانی خود را از این معاونت اعلام می‌دارند.

سلولی بیشتری مورد مطالعه قرار گیرند. همچنین پیشنهاد می‌شود که اندازه‌های مختلف نانوذرات به جهت پیدا کردن اندازه بهینه نانوذرات به منظور ورود حداکثر به سلول (مورد آزمون) مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

### References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA oncology* 2017; 3(4):524-48.
2. Uzan J, Nahum AE, Syndikus I. Prostate dose-painting radiotherapy and radiobiological guided optimisation enhances the therapeutic ratio. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28(3):165-70.
3. Babaei M, Ganjalikhani M. The potential effectiveness of nanoparticles as radio sensitizers for radiotherapy. *BioImpacts: BI* 2014; 4(1):15.
4. McQuaid HN, Muir MF, Taggart LE, McMahon SJ, Coulter JA, Hyland WB, *et al.* Imaging and radiation effects of gold nanoparticles in tumour cells. *Sci Rep* 2016; 6:19442.
5. Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(3):136-51.
6. Sharma V, Shukla RK, Saxena N, Parmar D, Das M, Dhawan A. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicol Lett* 2009; 185(3):211-8.
7. Ren F, Bhana S, Norman DD, Johnson J, Xu L, Baker DL, *et al.* Gold nanorods carrying paclitaxel for photothermal-chemotherapy of cancer. *Bioconj Chem* 2013;24(3):376-86.
8. Sharma H, Mishra PK, Talegaonkar S, Vaidya B. Metal nanoparticles: a theranostic nanotool against cancer. *Drug Discov Today* 2015;20(9):1143-51.
9. Kong T, Zeng J, Wang X, Yang X, Yang J, McQuarrie S, *et al.* Enhancement of Radiation Cytotoxicity in Breast-Cancer Cells by Localized Attachment of Gold Nanoparticles. *small* 2008;4(9):1537-43.
10. Hainfeld JF, Slatkin DN, Smilowitz HM. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol* 2004;49(18):N309.
11. 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.
12. Rahman WN, Bishara N, Ackerly T, He CF, Jackson P, Wong C, *et al.* Enhancement of radiation effects by gold nanoparticles for superficial radiation therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2009;5(2):136-42.
13. Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB, *et al.* Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 2011;79(2):531-9.
14. Mahmoudi M, Sant S, Wang B, Laurent S, Sen T. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63(1):24-46.
15. 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):351-6.
16. Tomić S, Đokić J, Vasilijević S, Ogrinc N, Rudolf R, Pelicon P, *et al.* Size-dependent effects of gold nanoparticles uptake on maturation and antitumor functions of human dendritic cells in vitro. *PLoS one* 2014;9(5):e96584.



17. Chen LQ, Fang L, Ling J, Ding CZ, Kang B, Huang CZ. Nanotoxicity of silver nanoparticles to red blood cells: size dependent adsorption, uptake, and hemolytic activity. *Chem Res Toxicol* 2015;28(3):501-9.
18. Briggs A, Corde S, Oktaria S, Brown R, Rosenfeld A, Lerch M, *et al.* Cerium oxide nanoparticles: influence of the high-Z component revealed on radioresistant 9L cell survival under X-ray irradiation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2013;9(7):1098-105.
19. Roa W, Zhang X, Guo L, Shaw A, Hu X, Xiong Y, *et al.* Gold nanoparticle sensitize radiotherapy of prostate cancer cells by regulation of the cell cycle. *Nanotechnology* 2009;20(37):375101.
20. Liu C-J, Wang C-H, Chen S-T, Chen H-H, Leng W-H, Chien C-C, *et al.* Enhancement of cell radiation sensitivity by pegylated gold nanoparticles. *Phys Med Biol* 2010;55(4):931.