

The Survey of Radiobiologic Characterization of Normal Lung Cells Treated with Cerium Oxide Nanostructures as Radio-Protector against X-Rays Used in Radiotherapy

Nouraddin Abdi Goushbolagh¹, Akram Astani^{2,3}, Mohammad Hosein Zare^{4,5}, Razzagh Abedi Firouzjah⁶

¹ Department of Medical Physics, Faculty of Medical sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

² Department of Microbiology, Faculty of Medical sciences, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

³ Zoonotic Diseases Research Center, School of Public Health, Sahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁴ Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁵ Radiotherapy Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

⁶ Department of Medical Physics, Faculty of Medical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Abstract

Introduction: Cerium oxide nanoparticles or Nanoceria as radio-protectors can play an important role in reducing the complications of ionizing radiation. Reducing the side effects of 6MV photon beams that are commonly used in radiotherapy can be remarkable.

Methods and Materials: Nanoceria suspensions were sterilized with 70% ethyl alcohol. The suspension was shaken by vortex for 3 minutes to optimize the distribution of nanoparticles in aqueous medium and sonication performed by ultrasound sonicator for 2 hours. MRC-5 cells were cultured in DMEM / F12 medium and incubated in high humidity at 37°C. In order to determine the non-toxic concentration, the cells were treated with serial concentrations of 5, 10, 30, 50, 70, 90, 110, 150, 200, 250 and 300 µM of nanoceria. Quantitative radio-protection effect of nanoscale was performed in non-toxic concentrations with radiation doses of 20, 40, 60, 80 and 100 cGy of Megavoltage X-Ray radiation.

Results: 70 micromolar and lower concentrations of nanoceria were not toxic for MRC-5 cells. The mean cell viability in this concentration of nanoceria was $89.4 \pm 2.6\%$. MRC-5 cells in presence of 70 µM nanoceria with radiation doses of 40, 80 and 100 centimeters had significant radiation protection compared to the control group (P-Value>0.005).

Discussion and Conclusion: The use of cerium oxide nanoparticles can increase the accuracy of treatment and decrease the secondary effects of radiotherapy.

Keywords: Radiotherapy, Radioprotection, Cerium Oxide Nanoparticles, Normal Cells

بررسی ویژگی‌های رادیوبیولوژیکی سلول‌های نرمال ریه تیمار شده با نانوساختارهای سریم اکساید بعنوان حفاظت کننده پرتوی در برابر پرتوهای ایکس مورد استفاده در رادیوتراپی

نورالدین عبدی قوشبلاغ^۱، اکرم آستانی^۲، محمدحسین زارع^{۳*}، رزاق عابدی فیروزجاه^۴

^۱ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
^۲ گروه میکروبی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
^۳ مرکز تحقیقات بیماری‌های مشترک انسان و حیوان، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
^۴ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
^۵ مرکز تحقیقات پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران
^۶ گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

چکیده

مقدمه: نانوذرات سریم اکساید یا نانوسریا بعنوان محافظ پرتوی می‌توانند نقش مهمی در کاهش ناهنجاری‌های پرتوهای یونیزان داشته باشند. کاهش عوارض جانبی در اثر تابش‌گیری از پرتوهای فوتونی با انرژی ۶MV که بصورت معمول در رادیوتراپی کاربرد دارند، می‌تواند ارزشمند باشد.

مواد و روش‌ها: سوسپانسیون نانوسریا توسط الکل اتیلیک ۷۰٪ استریل شد. به منظور بهینه‌سازی توزیع نانوذرات در محیط آبی سوسپانسیون تهیه شده به مدت ۳ دقیقه توسط ورتکس بهم زده شد و سپس به مدت ۲ ساعت توسط امواج فراصوت سونیکاتور حمامی سونیکاسیون انجام شد. سلول‌های MRC-۵ در محیط DMEM/F۱۲ کشت و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوباتور با رطوبت زیاد قرار داده شدند. به منظور تعیین غلظت غیرسمی نانوسریا سلول‌ها با غلظت‌های سریالی ۵، ۱۰، ۳۰، ۵۰، ۷۰، ۹۰، ۱۱۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۲۵۰ و ۳۰۰ از نانوسریا تیمار شدند. کمی‌سازی اثر حفاظت پرتوی نانوسریا در غلظت غیرسمی از نانوسریا با دزهای تابشی ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ سانتی‌گری از پرتوهای ایکس مگاولتاژ انجام گرفت.

یافته‌ها: غلظت ۷۰ میکرومولار و غلظت‌های پایین سمیتی برای سلول‌های MRC-۵ نداشتند بطوری‌که میانگین درصد بقای سلولی در این غلظت از نانوسریا برابر با $89/40 \pm 2/56$ بود. سلول‌های MRC-۵ در حضور ۷۰ میکرومولار از نانوسریا در برابر دزهای تابشی ۴۰، ۸۰ و ۱۰۰ سانتی‌گری، نسبت به گروه کنترل حفاظت پرتوی معناداری داشتند ($P\text{-Value} > 0/005$).
بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از نانوذرات سریم اکساید می‌تواند منجر به افزایش صحت درمان و کاهش اثرات ثانویه در رادیوتراپی شود.

کلمات کلیدی: رادیوتراپی، حفاظت پرتوی، نانوذرات سریم اکساید، سلول‌های نرمال

مقدمه

هدف پرتودرمانی تحویل بیش‌ترین دز اشعه به بافت تومورال و کمترین دز اشعه به بافت نرمال است. بطور کلی بافت نرمال دارای محدودیت دز تابشی می‌باشد در صورتی‌که این بافت بیش از حد تحمل خود دز دریافت کرده باشد منجر به بروز عوارض زودرس

تابش‌گیری افراد از چشمه‌های رادیواکتیو و همچنین استفاده از تابش‌های یونیزان در درمان و تشخیص با اهداف پزشکی، منجر به افزایش آثار کارسینوزیک تابش در دهه گذشته شده است (۱).

گیراندازی می‌کنند و منجر به ناکارآمدی آن‌ها می‌شوند (۱۰-۱۲، ۱۴). هدف از مطالعه حاضر کمی‌سازی اثر حفاظت پرتویی نانوذرات سریم اکساید در مقابل پرتوهای یونیزان مگاولتاژ بود. برای محقق کردن این هدف سلول‌های نرمال فیبروبلاستی ریه MRC-۵ انتخاب شدند. که فاکتور حساسیت پرتوی بالایی دارند و در مقابل پرتوهای یونیزان نسبت به سلول‌های دیگر آسیب‌پذیرتر هستند.

مواد و روش‌ها

تعیین ویژگی نانوذرات سریم اکساید

نانوذرات سریم اکساید در حالت پودری (Cerium Oxide Nanopowder, CeO₂, ۹۹.۹۷٪، ۱۰-۳۰nm) از شرکت US Research Nanomaterials خریداری شد. تصاویر نانوساختارهای مذکور توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) ساخت شرکت PHENOM تحت نام Phenom ProX در ابعاد ۴ میکرومتر ثبت و قطر نانوذرات تعیین شد. جهت تعیین ساختار شیمیایی نانو سریا و تعیین درصد وزنی عناصر تشکیل دهنده آن، از آنالیز شیمیایی طیف‌نگاری تفکیک انرژی (EDS) در مد کاری نقطه‌ای (Spot Analysis) و ناحیه‌ای (Region Analysis) استفاده شد. سوسپانسیون نانو سریا با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر لیتر در آب دی‌یونیزه تهیه و طیف جذبی UV-VIS آن توسط اسپکتروفتومتر (UV/VIS Double Beam Spectrometer) تهیه شد. طول موجی که در آن بیش‌ترین جذب UV-VIS رخ داد، تعیین شد.

بهینه‌سازی توزیع سوسپانسیون نانو سریا

سوسپانسیون نانو سریای تهیه شده با الکل اتیلیک ۷۰ درصد، مطابق مراحل اشاره شده در ادامه استریل شد: در گام اول ۱۰ میلی‌لیتر از سوسپانسیون نانو سریا به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۵۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد و پس از جداسازی الکل رویی، دوباره ۱۰ میلی‌لیتر الکل اتیلیک ۷۰ درصد به آن اضافه و توسط ورتکس (VIBROFIX VF1) به هم زده شد. استوک تهیه شده، با شرایط مشابه اولیه سانتریفیوژ و الکل رویی جداسازی شد. فالكون حاوی نانوذرات ته‌نشین شده به مدت ۱ ساعت زیر هود روشن قرار داده شد و در انتها توسط فویل پوشانده و برای استفاده در مراحل بعدی آزمایش در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. به منظور توزیع همگن نانوذرات سریم اکساید در محیط آبی، سوسپانسیون

و یا دیررس خواهد شد (۲).

در اثر تابش و فرایند رادیولیز آب توسط پرتوهای یونیزان، رادیکال آزاد ایجاد می‌شود که این رادیکال‌های آزاد با مولکول‌های DNA واکنش داده و منجر به جهش در DNA و حتی مرگ سلولی می‌شود. بطور تقریبی ۱ گری اشعه می‌تواند باعث ایجاد ۴۰ شکست دو رشته‌ای شود. در رادیوتراپی هدفمند (Targeted Radiotherapy) حفاظت‌کننده‌ها و حساس‌کننده‌های پرتوی منجر به تعدیل آسیب رادیکال‌های آزاد می‌شود (۳-۵).

مطالعات بسیاری به این حقیقت دست یافته‌اند که ابعاد بیولوژیکی نزدیک به ابعاد نانو است. بطوری‌که ابعاد پروتئین، DNA و غشای سلولی به ترتیب برابر با ۱-۲۰ نانومتر، ۲/۵ نانومتر و ۱-۶ نانومتر است. ترکیب نانوتکنولوژی و بیولوژی یک زمینه جدیدی را در حوزه سلامت و پزشکی پدید می‌آورد که می‌توان از اصطلاح نانوپزشکی برای این تعامل استفاده نمود (۶-۹).

علت اصلی استفاده از نانوذرات بعنوان حفاظت‌کننده پرتوی، نیمه عمر بلند آن‌ها در مقایسه با آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و ترکیبات حاوی توپیل‌ها می‌باشد. در صورت کوتاه بودن نیمه عمر داروی حفاظت پرتوی مورد استفاده (مثل آمیفوستین) بایستی دز تجویزی دارو به بیمار را افزایش داد. نانوذرات سریم اکساید علاوه بر اینکه ویژگی‌های کلی نانوذرات حفاظت‌کننده از جمله: جاروبگر رادیکال‌های آزاد، زیست‌سازگاری، سمیت کمتر و توزیع بیولوژیک مطلوب را دارد، خاصیت خود از ویژگی‌های مهم نانو سریا می‌باشد (۱۰-۱۳).

از لحاظ بیولوژیکی نانوذرات سریم اکساید همانند آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، به عنوان کاتالیزور عمل می‌کنند و به علت بزرگ بودن نسبت سطح به حجم آن، دارای ساختار الکتریکی منحصر به فرد هستند بطوریکه منجر به کاهش اکسیژن می‌شوند. جایگاه‌های فعال بر روی سطح نانوذرات سریم اکساید که می‌توانند به عنوان جاروبگرهای رادیکال آزاد عمل کنند، اخیراً این نانوساختارها به عنوان درمان‌های مداخله‌ای در سیستم‌های بیولوژیکی مورد بررسی قرار می‌گیرند. جاروب کردن رادیکال‌های آزاد با عملکرد نانوذرات، به صورت مهار گونه‌های فعال اکسیژن است. گونه‌های فعال اکسیژن بسیار ناپایدار بوده و واکنش‌پذیری بالایی دارند بطوریکه الکترون‌های ماکرومولکول‌های سلولی را

قرار گرفت. در مرحله بعد Opitcal Density (OD) چاهک‌ها توسط دستگاه الیزا (Biotech Instrument Model: Box۹۹۸) در طول موج مرجع ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. هر غلظت با سه بار تکرار انجام شد.

تابش‌دهی با پرتوهای ایکس مگاولتاژ

سلول‌ها در بخش تابش‌دهی با غلظت غیرسمی نانسوریا تیمار و تحت تابش دزهای ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ سانتی‌گری (همراه با گروه کنترل بدون تابش‌دهی) قرار گرفتند. جهت تابش‌دهی به سلول‌ها از فوتون‌های ایکس دستگاه شتاب‌دهنده خطی درمانی (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) با انرژی ۶MV و آهنگ ۳۰۰cGy/min، واقع در مرکز پرتودرمانی شهید رمضان‌زاده یزد استفاده شد. در نهایت پس از گذشت ۲۴ ساعت از زمان تابش‌دهی تست MTT انجام و میزان Cell Viability تعیین شد.

تحلیل داده‌های آماری

داده‌های بدست آمده بصورت نمودار دز-پاسخ جداگانه برای هر کدام از غلظت‌های نانوذرات سریم اکساید تعیین شد. درصد بقای سلولی بصورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند و جهت بررسی معنی‌داری اختلاف میان میانگین گروه‌های تابش دیده با دزهای تابشی متفاوت نرم‌افزار SPSS و روش one-way ANOVA (Tukey tests) استفاده شد. لازم به ذکر است سطح اطمینان ۹۵٪ به عنوان سطح معنی‌دار بودن آماری نتایج در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطابق تصاویر ثبت شده از نانسوریا در ابعاد ۴ میکرومتر توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی، نانوذرات دارای ساختاری کروی شکل بودند که قطر ریز دانه‌های نانو برابر با ۲۹/۳ نانومتر بود (شکل ۱). در آنالیز شیمیایی EDS مشخص شد که همواره در دو حالت کاری نقطه‌ای و ناحیه‌ای بیش‌ترین درصد وزنی نانوذرات مذکور را عنصر سریم تشکیل داده است. بطوری‌که مطابق شکل ۲ نانسوریا پوشش‌دار شده توسط طلا در مد کاری نقطه‌ای، شامل سه عنصر تشکیل دهنده سریم، طلا و اکسید می‌باشد. عنصر سریم با درصد وزنی ۵۲/۸ با درصد اطمینان ۹۹، بیش‌ترین درصد وزنی را داشت. همچنین در آنالیز ناحیه‌ای عنصر سریم با درصد وزنی

تهیه شده به مدت ۳ دقیقه توسط ورتکس بهم زده شد و سپس به مدت ۲ ساعت توسط امواج فراصوت با فرکانس ۴۰ کیلوهرتز در سونیکاتور حمامی (D-۷۸۲۲۴ Singen/Htw) با توان ۳۴۰ وات سونوکیست شدند.

کشت سلولی

سلول‌های MRC-۵ در محیط کشت DMEM/F۱۲ حاوی ۱۰ درصد FBS (Fetal Bovine Serum) به همراه آنتی‌بیوتیک‌های Penicillin (۱۰۰ IU/ml) و Streptomycin (۱۰۰ μ g/ml)، در فلاسک ۲۲۵ (مساحت سطح ۲۵ سانتیمتر مربع) کشت داده شد و در انکوباتور دارای ۵ درصد CO_2 در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. محیط کشت سلول‌ها روزانه تعویض شد و زمانی که منولایر تشکیل شده به ۸۰٪ پایداری رسید سلول‌ها با استفاده از تریپسین ۰/۰۵٪ تیمار و باز تکثیر شدند. سلول‌های MRC-۵ مورد استفاده در این مطالعه به مدت ۳ ماه با تعداد دفعات ۷ بار پاساژ داده شدند.

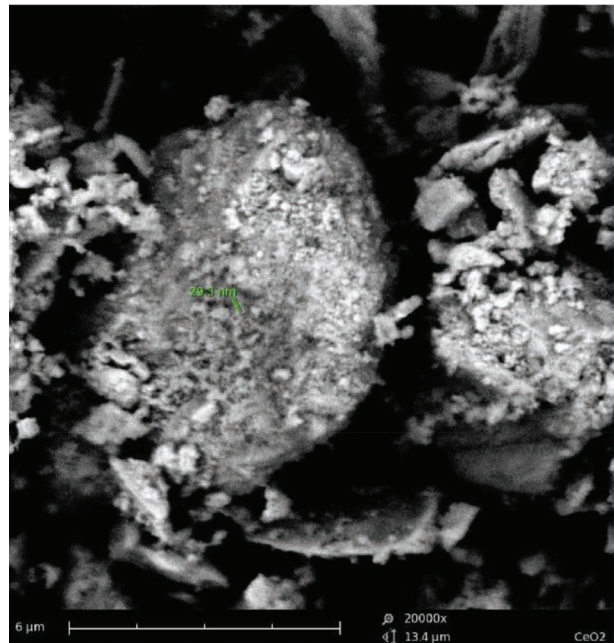
آزمون MTT

در راستای تعیین غلظت IC_{10} نانوذرات سریم اکساید، آزمون MTT انجام شد. در این آزمون تعداد 2×10^5 سلول به هر کدام از چاهک‌های میکروپلیت ۹۶ خانه‌ای تلقیح گردید. میکروپلیت تا زمان تشکیل منولایر با ۸۰٪ پایداری در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ۵ درصد CO_2 قرار گرفت. سلول‌ها با بافر PBS از پیش گرم شده، شسته شد و سپس ۱۰۰ میکرولیتر نانسوریا تهیه شده در محیط کشت با غلظت‌های ۵، ۱۰، ۳۰، ۵۰، ۷۰، ۹۰، ۱۱۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۲۵۰ و ۳۰۰ میکرومولار به چاهک‌های حاوی سلول‌های نرمال ریه MRC-۵ اضافه گردید و به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ۵ درصد CO_2 انکوبه شد. سپس محیط چاهک‌ها خارج و با بافر PBS شسته شدند و محیط کشت تازه به همراه ۲ درصد FBS اضافه و انکوبه شد. پس از گذشت ۲۴ ساعت سلول‌ها با بافر PBS شسته شدند و رنگ MTT با غلظت ۵mg/ml به میزان ۲۰ میکرولیتر به تمام چاهک‌ها اضافه شد و به مدت ۲-۳ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد گذاشته شد. سپس سلول‌ها با بافر PBS شسته شده و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر محلول DMSO (Cinagen®, Iran) به عنوان حلال اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه در تاریکی و روی شیکر

۹۷/۹ با درصد اطمینان ۹۷/۵، بیشترین درصد وزنی را داشت. به منظور تعیین غلظت IC₁₀ (غلظتی از نانوذرات سربیم اکساید که منجر به مرگ و میر ۱۰ درصد از سلول‌های کشت داده شده می‌شود). سوسپانسیون نانوسریای تهیه شده با محیط کشت سلول‌های MRC-۵ در غلظت‌های سریالی به سلول‌ها اضافه شدند. مطابق نتایج آزمون MTT در نمودار ۱، نانوذرات سربیم اکساید تا غلظت ۷۰ میکرومولار هیچ نوع سمیتی برای رده سلولی مذکور نداشت بطوری که میانگین درصد بقای سلولی در این غلظت از نانودارو برابر با ۸۹/۴۰±۲/۵۶ بود.

با توجه به نتایج تعیین سمیت نانوسریا برای رده‌های سلولی MRC-۵، در ادامه مطالعه به منظور تعیین اثر حفاظت پرتویی نانوسریا از غلظت غیرسمی ۷۰ میکرومولار استفاده شد. مطابق نمودار ۲، نتایج آزمون MTT در قسمت رادیوبیولوژی مطالعه نشان داد که همواره میانگین درصد بقای سلولی برای گروهایی که نانوسریا با غلظت ۷۰ میکرومولار دریافت کرده‌اند نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است اما این افزایش تنها در دزهای تابشی ۴۰، ۸۰ و ۱۰۰ سانتی‌گری معنادار بود. بطوریکه مقادیر P-Value محاسبه شده برای گروه‌های تیمار با نانوسریا در دزهای تابشی ۴۰، ۸۰ و ۱۰۰ سانتی‌گری نسبت به گروه کنترل به ترتیب برابر با ۰/۰۳۷، ۰/۰۴۹ و ۰/۰۰۱ بود. میانگین درصد بقای سلولی بدست آمده برای گروه‌های درمانی با غلظت ۷۰ میکرومولار از نانوسریا در دزهای تابشی ۲۰ و ۴۰ سانتی‌گری معنادار نبود (P-Value > ۰/۰۰۵).

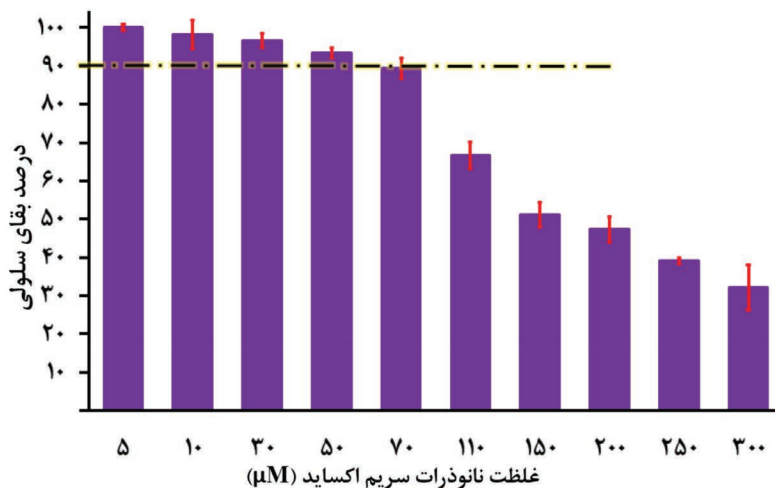
مطابق نتایج آزمون MTT نمودار دز-پاسخ سلول‌های نرمال ریه رسم



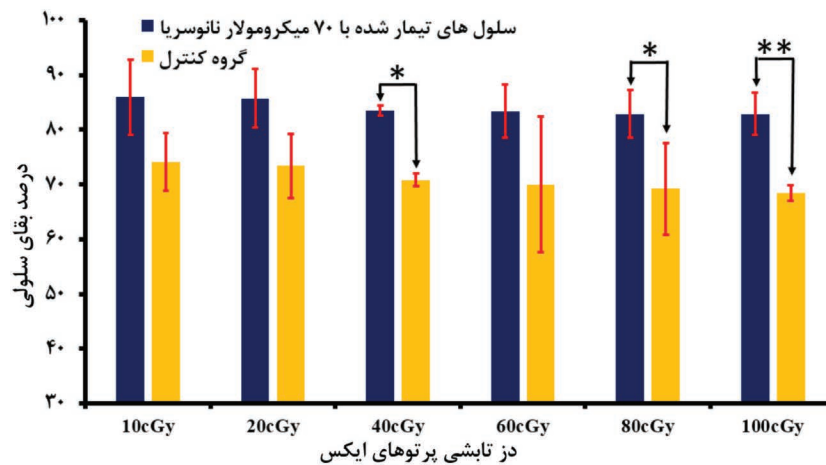
شکل ۱- تصاویر ثبت شده از نانوذرات سربیم اکساید (CONPs) در ابعاد ۴ میکرون توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM)

Region-Analysis		
Weight percentage		Certainty
Ce	97.9 %	97.5 %
O	2.1 %	81.5 %
Spot-Analysis		
Weight percentage		Certainty
Ce	52.8 %	99.0 %
Au	46.4 %	98.6 %
O	0.9 %	71.1 %

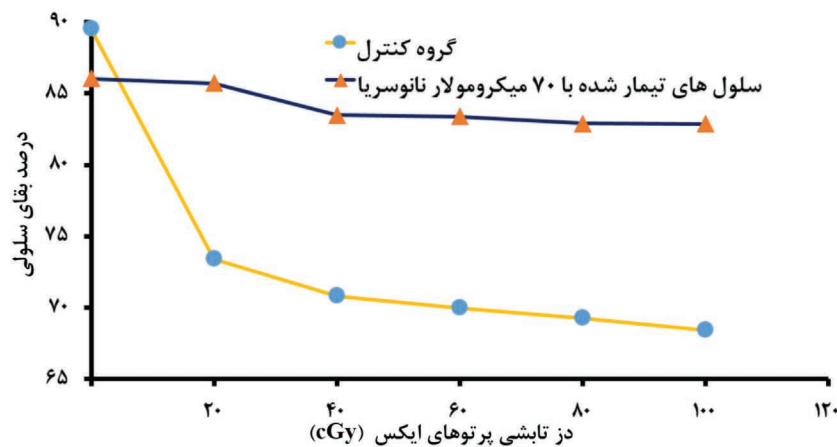
شکل ۲- نتایج آنالیز شیمیایی طیف‌نگاری تفکیک انرژی (EDS) در دو حالت کاری نقطه‌ای (Spot Analysis) و ناحیه‌ای (Region Analysis). عنصر سربیم در هر دو حالت کاری بیشترین درصد وزنی را با اطمینان بالایی به خود اختصاص داد.



نمودار ۱- نتایج آزمون MTT جهت تعیین سمیت نانوذرات سربیم اکساید. خط چین افقی میانگین درصد بقای سلولی ۹۰ درصد را به منظور تعیین غلظت غیرسمی نانوسریا نمایش می‌دهد.



نمودار ۲- نتایج آزمون MIT در تابش دهی به سلول‌های نرمال ریه با دزهای تابشی ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۸۰ و ۱۰۰ سانتی گری. گروه‌هایی که با علامت * نشانه گذاری شده‌اند نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری در میانگین درصد بقای سلولی با مقدار p-value کمتر از ۰/۰۰۵



نمودار ۳- نمودار دز- پاسخ سلول‌های MRC-۵ تیمار شده با نانوسریا در برابر تابش‌های یونیزان مگاولتاژ.

ابعاد مختلف انجام دادند بطوریکه غلظت ۴۰ میکروگرم بر میلی لیتر از نانوذرات سریم اکساید منجر به مرگ ۲۵٪ از سلول‌های BEAS-۲B شد. میلیکا و همکارانش در مطالعه خود غلظت ۱۰۵ نانوذرات سریم اکساید را با استفاده از تست SRB، ۱۲۵ میکرومولار (۴۳ میکروگرم بر میلی لیتر) تعیین کردند. ویشنگ و همکارانش غلظت ۱۰۱ نانوذرات سریم اکساید را بر روی سلول‌های A549، ۳/۵ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین کردند. همچنین روبیو و همکارانش غلظت غیز سمی ۷/۵ میکرومولار (۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر) از نانوسریا را در مطالعه خود استفاده کرده‌اند. مطابق نتایج بدست آمده در مطالعات اشاره شده، چگونگی توزیع نانوذرات، ابعاد نانوذرات، رده سلولی و آزمون ارزیابی مرگ و میر سلول‌ها می‌تواند در تعیین سمیت سوسپانسیون نانوسریا تاثیرگذار باشد. (۱۳، ۱۵-۱۷)

مطابق نتایج قسمت رادیوبیولوژی این مطالعه، همواره حضور

شد (نمودار ۳). همانطوری که نمودار ۳ نشان می‌دهد با افزایش دز پرتوهای ایکس مگاولتاژ میانگین درصد بقای سلولی کاهش پیدا می‌کند در صورتیکه روند تغییرات میانگین درصد بقای سلولی با گروه تیمار کاملاً متفاوت است و کاهش کندتری را شاهد هستیم. مطابق این نمودار میانگین درصد بقای سلولی برای سلول‌های تیمار شده با نانوسریا در دز تابشی صفر گری نسبت به گروه کنترل کمتر می‌باشد که این کاهش درصد بقای سلولی به علت سمیت ایجاد شده در اثر نانوسریا می‌باشد.

بحث

مطابق نتایج این مطالعه غلظت غیر سمی برای سوسپانسیون نانوسریا، ۷۰ میکرومولار (۲۴/۰۸ میکروگرم بر میلی لیتر) تعیین شد. پارک و همکاران در سال ۲۰۰۷ مطالعه‌ای برای تعیین سمیت نانوسریا در

در دو حالت قبل تابش دهی و بعد از تابشدهی با دز تابشی ۲۰ گری مورد بررسی قرار دادند که در هر دو حالت اثر حفاظتی معناداری را از نانوسریم مشاهده کردند. (۲۰)

نتیجه‌گیری

نانوذرات سریم اکساید با توجه به سمیت کمتر و خاصیت خود احیاکنندگی که دارند می‌تواند به عنوان یک محافظ پرتوی قدرتمند در مطالعات آینده و کاربردهای کلینیکی معرفی شوند. با توجه به اینکه در رادیوتراپی تجهیزات مدرن درمان با دقت بالا گسترش پیدا کرده‌اند اما همواره صحت درمان یک نگرانی اساسی برای انکولوژیست‌ها محسوب می‌شود که این عدم صحت دریافت دز به بافت‌های تومورال می‌تواند منجر به دریافت دز در بافت‌های سالم بیماران سرطانی شود که این تابش‌های ناخواسته عوامل حیاتی در بروز ناهنجاری‌های زودرس و دیررس اشعه در بیمار می‌باشد. همچنین با وجود دریافت دز با صحت و دقت بالا همچنان دریافت دزهای پایین توسط بافت‌های سالم در خارج از فیلد درمانی یک مسئله مهم می‌باشد. مطابق نتایج این مطالعه استفاده از نانوذرات سریم اکساید در غلظت غیر سمی ۷۰ میکرومولار می‌تواند منجر به افزایش صحت درمان و به دنبال آن افزایش بهره درمان در رادیوتراپی شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه تحقیقاتی نورالدین عبدی قوشبلاغ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد. از همکاری کارکنان مرکز پرتو درمانی شهید رمضانزاده و همچنین کارشناس آزمایشگاه ویروس گروه میکروبی‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد سپاسگزاریم.

۷۰ میکرومولار از نانوسریم می‌تواند اثر حفاظت پرتویی معناداری ایجاد در سلول‌های نرمال ریه کند. البته با در نظر گرفتن این نکته که، نانوذرات مذکور در دزهای پایین تابشی از پرتوهای فوتونی با انرژی ۶MV اثر حفاظت پرتویی معناداری از خود نشان ندادند. این مشاهده می‌تواند بدین دلیل باشد که در دزهای جذبی پایین از اشعه احتمال تولید رادیکال‌های آزاد در اثر فرایند رادیولیز آب پایین می‌باشد بطوریکه عمل جاروب کردن رادیکال‌های آزاد توسط نانوذرات سریم اکساید منجر به افزایش معنادار درصد بقای سلولی نسبت به گروه کنترل نمی‌شود.

مطالعات بسیاری جهت بررسی و ارزیابی اثر حفاظت پرتویی نانوذرات سریم اکساید در دزهای پرتویی متفاوت برای انواع پرتوهای مختلف انجام گرفته است، روی و همکاران در مطالعه‌ای خود سلول‌های نرمال غیر چسبنده پستان CRL۸۷۹۸ را با غلظت ۱۰ نانومولار (۰/۰۱ میکرومولار) از نانوسریم به مدت ۲۴ ساعت تیمار کرده و سپس تحت تابش ۱۰ گری قرار داده‌اند. تقریباً ۹۹ درصد سلول‌های تیمار شده با نانوسریم زنده باقی ماندند (۱۸). جیمی کولون و همکاران در مطالعه‌ای دیگر، میزان مهار ROS در حضور غلظت‌های مختلف ۱، ۱۰ و ۱۰۰ نانومولار از نانوسریم بر روی سلول‌های نرمال روده (CRL۱۵۴۱) با استفاده از روش Image-IT LIVE green ROS detection kit بررسی کردند نتایج نشان دهنده‌ی مهار معنادار ROS در اثر افزایش غلظت نانوسریم بود که می‌تواند شواهدی برای اثبات مکانیسم اثر حفاظت پرتویی نانوسریم باشد. در ادامه این مطالعه سلول‌های نرمال روده‌ی انسانی (CRL۱۵۴۱) در در حضور غلظت‌های مختلف ۱، ۱۰ و ۱۰۰ نانومولار از نانوسریم تحت تابش تک دز ۲۰ گری قرار گرفتند. با افزایش غلظت نانوسریم اثر حفاظتی معناداری در غلظت‌های مختلف مشاهده شده کردند (۱۹). همچنین، اثر حفاظت پرتویی نانوسریم را در سلول‌های نرمال ریه (CCL۱۳۵) در غلظت ۱۰ نانومولار (۰/۰۰۱۷ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)

References

- 1- Sountoulides P, Koletsas N, Kikidakis D, Paschalidis K, Sofikitis N. Secondary malignancies following radiotherapy for prostate cancer. *Therapeutic advances in urology*. 2010;2(3): 119-25.
- 2- Allen CP, Hirakawa H, Nakajima NI, Moore S, Nie J, Sharma N, et al. Low-and High-LET Ionizing Radiation Induces Delayed Homologous Recombination that Persists for Two Weeks before Resolving. *Radiation research*. 2017;188(1): 82-93.
- 3- Velpula N, Ugrappa S, Kodangal S. A role of radioprotective agents in cancer therapeutics: a review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017;2(6): 677-82.

- 4- Prise KM, Schettino G, Folkard M, Held KD. New insights on cell death from radiation exposure. *The lancet oncology*. 2005;6(7): 520-8.
- 5- Wu Q, Allouch A, Martins I, Brenner C, Modjtahedi N, Deutsch E, et al. Modulating Both Tumor Cell Death and innate immunity is essential for improving Radiation Therapy effectiveness. *Frontiers in immunology*. 2017;8: 613.
- 6- Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discovery Today*. 2010;15(19): 842-50.
- 7- Singh M, Singh S, Prasad S, Gambhir I. Nanotechnology in medicine and antibacterial effect of silver nanoparticles. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2008;3(3): 115-22.
- 8- Sanjay SS, Pandey AC, Kumar S, Pandey AK. Cell membrane protective efficacy of ZnO nanoparticles. *SOP Trans Nano-Tech*. 2014;1: 21-9.
- 9- Thrall JH. Nanotechnology and medicine. *Radiology*. 2004;230(2): 315-8.
- 10- Niu J, Wang K, Kolattukudy PE. Cerium oxide nanoparticles inhibits oxidative stress and nuclear factor- κ B activation in H9c2 cardiomyocytes exposed to cigarette smoke extract. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011;338(1): 53-61.
- 11- Nelson BC, Johnson ME, Walker ML, Riley KR, Sims CM. Antioxidant cerium oxide nanoparticles in biology and medicine. *Antioxidants*. 2016;5(2): 15.
- 12- Xu C, Qu X. Cerium oxide nanoparticle: a remarkably versatile rare earth nanomaterial for biological applications. *NPG Asia Materials*. 2014;6(3): e90.
- 13- Pešić M, Podolski-Renić A, Stojković S, Matović B, Zmejkoski D, Kojić V, et al. Anti-cancer effects of cerium oxide nanoparticles and its intracellular redox activity. *Chemico-biological interactions*. 2015;232: 85-93.
- 14- Hirst SM, Karakoti AS, Tyler RD, Sriranganathan N, Seal S, Reilly CM. Anti-inflammatory Properties of Cerium Oxide Nanoparticles. *Small*. 2009;5(24): 2848-56.
- 15- Lin W, Huang Y-w, Zhou X-D, Ma Y. Toxicity of cerium oxide nanoparticles in human lung cancer cells. *International journal of toxicology*. 2006;25(6): 451-7.
- 16- Park E-J, Choi J, Park Y-K, Park K. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicology*. 2008;245(1): 90-100.
- 17- Rubio L, Annangi B, Vila L, Hernández A, Marcos R. Antioxidant and anti-genotoxic properties of cerium oxide nanoparticles in a pulmonary-like cell system. *Archives of toxicology*. 2016;90(2): 269-78.
- 18- Tarnuzzer RW, Colon J, Patil S, Seal S. Vacancy engineered ceria nanostructures for protection from radiation-induced cellular damage. *Nano letters*. 2005;5(12): 2573-7.
- 19- Colon J, Hsieh N, Ferguson A, Kupelian P, Seal S, Jenkins DW, et al. Cerium oxide nanoparticles protect gastrointestinal epithelium from radiation-induced damage by reduction of reactive oxygen species and upregulation of superoxide dismutase 2. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2010;6(5): 698-705.
- 20- Colon J, Herrera L, Smith J, Patil S, Komanski C, Kupelian P, et al. Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2009;5(2): 225-31.