DOI: 10.48305/jims.v40.i684.0640

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۶۸٤/هفته‌ی چهارم مهر ۱٤۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۲۵ تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۷/۲۸

اثر درمانی ترکیب اشعه‌ی ایکس و نانوذرات اکسید آهن متصل به داروی شیمی‌درمانی داکاربازین بر روی رده‌ی سلولی ملانوما

احمد رضائیان شریف آبادی[۱]، احمد شانئی[۲]، ندا عطاران[۳]، سید حسین حجازی[۴]، نادیا نجفی‌زاده[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پرتو درمانی، یکی از راه‌های مؤثر درمان سرطان‌ها از جمله سرطان پوست می‌باشد. به علت مقاوم بودن ذاتی سلول‌های ملانوما به پرتو، برای درمان سرطان پوست نیاز به دزهای بالای تابش وجود دارد که این امر باعث افزایش اثرات جانبی بر روی بافت‌های اطراف می‌شود. استفاده از نانوذرات اکسید آهن می‌تواند سلول‌های ملانوما را به اشعه حساس‌تر کرده و میزان مرگ و میر سلولی را افزایش دهد. این مطالعه با هدف بررسی اثرات نانوذرات اکسید آهن متصل شده با داروی داکاربازین در حضور تابش اشعه‌ی ایکس مگاولتاژ صورت گرفت.

روش‌ها: بعد از کشت سلول‌های A375 به صورت درون آزمایشگاهی و گروه‌بندی سلول‌ها، غلظت‌های بهینه از نانوذرات اکسید آهن و داکاربازین به صورت جداگانه توسط آزمون MTT محاسبه شد. سپس غلظت‌های ۰/۴، ۰/۷ و ۱/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از داکاربازین با غلظتی بدون سمیت از نانوذرات اکسید آهن ترکیب شدند. میزان آپوپتوز القا شده در سلول‌های تحت تابش با انرژی ۶ مگاولت و دز تابشی ۴ گری محاسبه و با آپوپتوز صورت گرفته در سلول‌های بدون پرتوگیری مقایسه شدند.

یافته‌ها: میزان آپوپتوز در سلول‌های ملانوما که با ترکیب نانوذرات اکسید آهن با داکاربازین تیمار شده‌اند، افزایش ۵۰ درصدی را نشان داد. این میزان با پرتوگیری سلول‌ها به بیشترین مقدار افزایش پیدا کرده که ۳۰ درصد بیشتر از میزان مرگ و میر در گروه شاهد است.

نتیجه‌گیری: استفاده از ترکیب همزمان نانوذرات اکسید آهن با داکاربازین می‌تواند پاسخ سلول‌های ملانوما به درمان را افزایش دهد. همچنین استفاده از این ترکیب در حضور تابش، کاهش معنی‌داری در بقای سلولی ایجاد می‌کند که نشان‌دهنده‌ی اثر حساس‌کنندگی نانوذرات اکسید آهن می‌باشد.

واژگان کلیدی: پرتودرمانی؛ نانوذرات اکسید آهن؛ داکاربازین؛ ملانوما؛ فلوسایتومتری

ارجاع: رضائیان شریف آبادی احمد، شانئی احمد، عطاران ندا، حجازی سید حسین، همتی سیمین. **اثر درمانی ترکیب اشعه‌ی ایکس و نانوذرات اکسید آهن متصل به داروی شیمی‌درمانی داکاربازین بر روی رده‌ی سلولی ملانوما.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۸۴): ۶۴۶-۶۴۰

مقدمه

امروزه سرطان یکی از بیماری‌های چالش‌برانگیز دنیاست. در این بین، سرطان پوست از بدخیمی‌های شایع در سفید پوستان است (۱). سرطان پوست از نظر پاتولوژی به سه دسته‌ی کارسینوم سلول سنگفرشی (Squamous-cell carcinoma)، کارسینوم سلول پایه‌ای (Basal-cell carcinoma) و ملانوما (Melanoma) تقسیم می‌شود؛ که ملانوما رشد و تهاجم بیشتری را به همراه دارد (۲). درمان‌های مرسوم ملانوما شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است. جراحی، روند سخت و پیچیده و یک روش تهاجمی است که با در نظر گرفتن احتمال باقی ماندن ضایعات میکروسکوپیک تومور، بقای ۵ ساله‌ی بیماران را ۱۱ درصد بهبود می‌بخشد (۳). داروهای آلکیله‌کننده (Alkylating agent) مانند داکاربازین، به عنوان اساسی‌ترین روش درمان ملانوما در شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. داکاربازین تنها داروی تأیید شده توسط سازمان غذا و

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه نانوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیوفوتونیک، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۴- استاد، گروه انگل و قارچ‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- دانشیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: احمد شانئی: استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shanei@med.mui.ac.ir

داروی آمریکا برای درمان ملانوماست. مطالعات انجام شده بر روی بیمارانی که تنها داروی داکاربازین را دریافت نموده‌اند، پاسخ به درمانی در حدود ۱۵ درصد را نشان می‌دهد. با این حال کمتر از ۲ درصد بیماران درمان شده، طی یک دوره‌ی ٦ ساله به حیات خود ادامه می‌دهند (۳). پرتودرمانی به عنوان یکی از روش‌های درمان در بیشتر بیماران مبتلا به سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. اشعه‌ی ایکس استفاده شده در پرتودرمانی، به واسطه‌ی توانایی انتقال خطی انرژی (Linear energy transfer)، در رشته‌ی DNA آسیب‌های شکست تک رشته‌ای و یا دو رشته‌ای ایجاد می‌کند و بدین ترتیب باعث مرگ سلولی می‌شود. استفاده از پرتودرمانی برای درمان سرطان، با توجه به استانداردهای بیولوژیکی برای رساندن مقدار مشخص دز و حفظ سمیت بافت‌های سالم در اطراف تومور یک عامل محدودکننده است (٤).

استفاده از نانوذرات فلزات سنگین باعث افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به اشعه است (۵). اکسید آهن، به عنوان یکی از نانوذرات با سازگاری زیستی بالا (Biocompatibility) در بدن انسان بدون ایجاد سمیتی خاص بر روی سلول‌های سالم است که به طور طبیعی تمایل شدیدی به گرد هم آمدن (Agglomerate) در محیط‌های بیولوژیکی دارند. بنابراین در صورت وارد شدن به جریان خون، سطوح آب گریز آن‌ها توسط پروتئین‌های پلاسما احاطه شده و در نهایت توسط سیستم رتیکولو اندوتلیال (Reticuloendothelial system) از بین می‌روند. استفاده از پلیمرهای آب دوست مانند PVA (Polyvinyl alcohol) می‌تواند نانوذرات اکسید آهن را در محیط بیولوژیکی مورد محافظت قرار داده و همچنین سطوح نانوذرات جهت هدف‌دار شدن با دارو را تسهیل ببخشد (٦، ۷).

مطالعه‌ی Khoei و همکاران، افزایش میزان مرگ و میر سلولی در حضور نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با دکستران (Dextran) به عنوان حساس‌کننده‌ی پرتویی و نیاز به دز کمتری از تابش اشعه را نشان می‌دهد (۸). با توجه به مشکلات تجویز و استفاده از داکاربازین مانند تزریق وریدی همراه با درد برای بیمار، آهنگ جذب پایین و ناتمام ماندن پاسخ به علت ضعیف بودن حلالیت در آب و نیمه‌ی عمر کوتاه برای درمان‌های ترکیبی با پرتو؛ یک روش پیشنهادی برای کاهش این نواقص هدف‌دار کردن داکاربازین با استفاده از نانوذرات است (۹). بنابراین هدف این مطالعه، بررسی مزایای استفاده از نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده با PVA و متصل شده با داروی داکاربازین بر روی سلول‌های ملانومای انسانی به عنوان یک حساس‌کننده‌ی اشعه، برای درمان با دزهای کمتر در پرتودرمانی می‌باشد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت درون‌آزمایشگاهی و در فاصله‌ی زمانی فروردین تا بهمن ماه ۱٤۰۰ در آزمایشگاه گروه قارچ و انگل‌شناسی، آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان و تابش پرتوی ایکس در بخش رادیوتراپی بیمارستان سیدالشهدا (ع) طی مراحل زیر انجام شد.

۱- تکثیر رده‌ی سلولی: رده‌ی A375 سلول‌های ملانومای انسانی از انیستیتو پاستور تهران خریداری شد. سلول‌ها در محیط کشت RPMI/1640 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی و ۵ درصد پنی‌سیلین و استرپتومایسین، به صورت تک لایه‌ای در فلاسک‌های T-75 کشت داده و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و CO2 ۵ درصد نگهداری شد. پس از تکثیر سلول‌ها و چسبیدن به کف فلاسک، با استفاده از آنزیم تریپسین سلول‌ها جدا شده و با آغشته کردن به رنگ تریپان‌بلو و شمارش توسط لام نئوبار در زیر میکروسکوپ مقدار ۲×۱۰^{٤} سلول برای هر چاهک از پلیت ۹٦ خانه کاشته و کشت داده شد. پلیت ۹٦ خانه به مدت ۲٤ ساعت در انکوباتور نگه‌داری شد.

۲- سنتز نانوذره: نانوذرات Fe_2O_3 از طریق اکسیداسیون نانوذرات Fe_3O_4 در فاز آبی تهیه شدند. به طور خلاصه، ابتدا $FeCl_3$ و $FeCl_2$ در محلول HCl و H_2O حل شدند. سپس این محلول به صورت قطره قطره و آهسته به محلول NaOH به همراه هم‌زدن شدید اضافه شد. رسوب سیاه تولید شده با استفاده از یک آهن‌ربا جمع‌آوری شده و مایع رویی از رسوب خارج شد. پس از شستشوی رسوبات به دست آمده با آب، محلول HCl برای خنثی کردن رسوب قلیایی اضافه شد. به این ترتیب نانوذرات Fe_3O_4 حاصل پس از شستشو با آب به دست آمدند. نانوذرات Fe_3O_4 تازه تهیه شده در HNO_3 حل شدند و تحت هم زدن در ۱۰۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت یک ساعت، نانوذرات Fe_3O_4 به نانوذرات Fe_2O_3 اکسید شدند. این محلول سپس به دمای اتاق رسید و دوبار با استفاده از آب شسته شده و به دنبال آن سانتریفیوژ ۱۰/۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه انجام شد تا نانوذرات مورد نظر به دست آمد.

۳- تیمار کردن گروه‌های سلولی: به منظور انجام آزمایش و بررسی اثرات، سلول‌ها به ٤ گروه اصلی تقسیم شدند:

۱- سلول‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن: برای تعیین غلظتی از نانوذرات اکسید آهن که باعث مرگ و میر ۵۰ درصد از سلول‌ها بشود؛ سلول‌ها با غلظت‌های ۵، ۲/۵، ۱/۲۵، ۰/٦۲۵ و ۰/۳۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نانوذرات اکسید آهن در پلیت ۹٦ خانه تیمار و به مدت ۲٤ ساعت در انکوباتور نگهداری شدند.

۲- سلول‌های تیمار شده با داروی داکاربازین: همانند گروه قبلی، برای به دست آوردن غلظتی از داکاربازین که باعث مرگ و میر

۵۰ درصد از سلول‌ها بشود؛ سلول‌ها با غلظت‌های ۳۰، ۱۵، ۷/۵، ۳/۷۵، ۱/۸۷۵، ۰/۹۳۷۵ و ۰/٤٦٨٧٥ میلی‌گرم از داروی داکاربازین (Dacarbazine Medac, MEDA, Germany) تیمار و در انکوباتور نگهداری شدند.

۳- سلول‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن و داروی داکاربازین: برای اتصال با داروی داکاربازین با نانوذرات اکسید آهن، غلظتی بدون سمیت از نانوذرات اکسید آهن با غلظت‌های کمتر از غلظت بهینه‌ی داکاربازین توسط دستگاه ورتکس تکان داده شد تا عمل کانژوگه شدن انجام شود. بعد از آن، سلول‌ها با محلول ترکیبی تیمار و در انکوباتور نگهداری شدند.

٤- سلول‌های شاهد که هیچ تیماری دریافت نکردند.

٤- پرتوگیری گروه‌ها: جهت بررسی اثرات پرتودرمانی، تمام گروه‌های فوق مورد تابش اشعه‌ی ایکس قرار گرفتند. پرتوگیری گروه‌ها در بخش پرتودرمانی بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان انجام شد. پلیت‌های ٦ و ٩٦ خانه حاصل از گروه‌های سلولی تیمار و شاهد با پرتو ایکس MV 6 و دز تابشی ٤ گری تابش‌دهی شدند. گروه‌های سلولی بعد از پرتوگیری، در انکوباتور ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

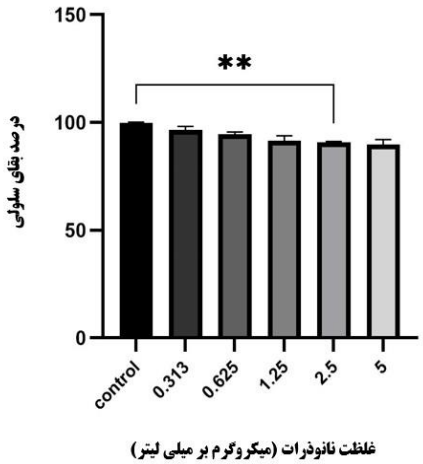
٥- سنجش بقای سلولی با آزمون MTT: بعد از گذشت ٢٤ ساعت از تیمار و پرتوگیری، گروه‌های فوق جهت تعیین سمیت و بقای سلولی با آزمون (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) MTT آماده شدند. محیط کشت رویی چاهک‌های پلیت ٩٦ خانه را خارج و ۹۰ میکرولیتر محیط کشت به همراه ۱۰ میکرولیتر محلول MTT به چاهک‌ها اضافه شد و مجدداً به مدت ٤ ساعت در محیط تاریک انکوباتور با دمای ۳۷ درجه و دی‌اکسید کربن ۵ درصد قرار گرفت. در حین انکوباسیون، بلورهای بنفش رنگ فورمازان ایجاد شدند. به هر چاهک مقدار ۱۰۰ میکرولیتر DMSO برای حل کردن بلورهای فورمازان ایجاد شده اضافه و پلیت به مدت ۱۰ دقیقه تکان داده شد. در نهایت جذب نوری محلول به دست آمده، توسط دستگاه ELISA Reader در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانش و میزان بقای سلولی محاسبه شد.

٦- سنجش آپوپتوز سلولی با فلوسایتومتری: برای اندازه‌گیری میزان مرگ برنامه‌ریزی شده و آپوپتوز القا شده در سلول‌ها، از کیت فلوسایتومتری (FITC Annexin V Apoptosis Detection Kit with PI, BioLegend, USA) استفاده شد. در چاهک‌های پلیت ٦ خانه مقدار 2×10^{6} کشت داده شد و به مدت ٢٤ ساعت در انکوباتور قرار گرفت. بعد از تیمار کردن سلول‌ها، پرتوگیری و انکوباسیون ٢٤ ساعته، سلول‌ها با استفاده از آنزیم تریپسین جدا شده و مقدار 2×10^{6} سلول از هر گروه تیمار شمارش شده و بعد از چند مرتبه شستشو با PBS و سانتریفیوژ کردن، با ۱۰۰ میکرولیتر از بافر کیت فلوسایتومتری ترکیب و به لوله‌های فلوسایتومتری منتقل می‌شود. سپس به هر گروه، ۵ میکرولیتر Annexin V و ۱۰ میکرولیتر PI اضافه شد. لوله‌های حاوی گروه‌های سلولی به مدت ۱۵ دقیقه در محیط تاریک با دمای اتاق نگهداری شدند. خوانش توسط دستگاه فلوسایتومری (BDFACSCalibur™ Flow Cytometer, Biosciences, USA) آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

داده‌های به دست آمده به صورت ارزیابی میانگین و انحراف معیار توسط آزمون یک طرفه‌ی ANOVA و آزمون مقایسه‌ای Tukey با کمک نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه‌ی ۹ تحلیل گردید. مراحل آزمایش ۳ مرتبه تکرار و سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

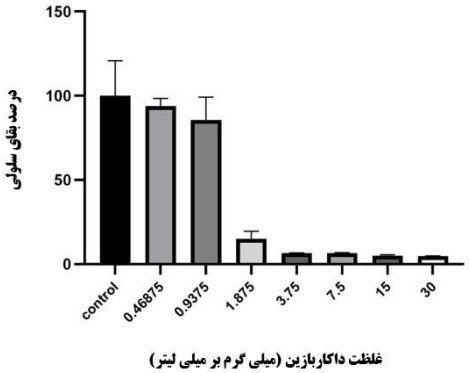
۱- میزان بقای سلول‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن: همانطور که در شکل ۱ نشان داده شد، با افزایش غلظت نانوذرات میزان بقای سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های شاهد که هیچ درمانی دریافت نکرده‌اند؛ روند کاهشی داشته است. از آن‌جایی که هدف مطالعه‌ی حاضر استفاده از نانوذرات اکسید آهن برای ترکیب با داکاربازین و افزایش حساسیت پرتویی سلول‌هاست، غلظتی از نانوذرات اکسید آهن که خودشان سمیّت نداشته باشند برای ادامه‌ی مطالعه در نظر گرفته شد. با توجه به میزان بقای سلولی ۹۰ درصد و اختلاف معنی‌داری ($P < ۰/۰۰٦۳$) با گروه شاهد، غلظت ۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر به عنوان غلظت بهینه‌ی نانوذرات اکسید آهن در ادامه‌ی مطالعه مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).



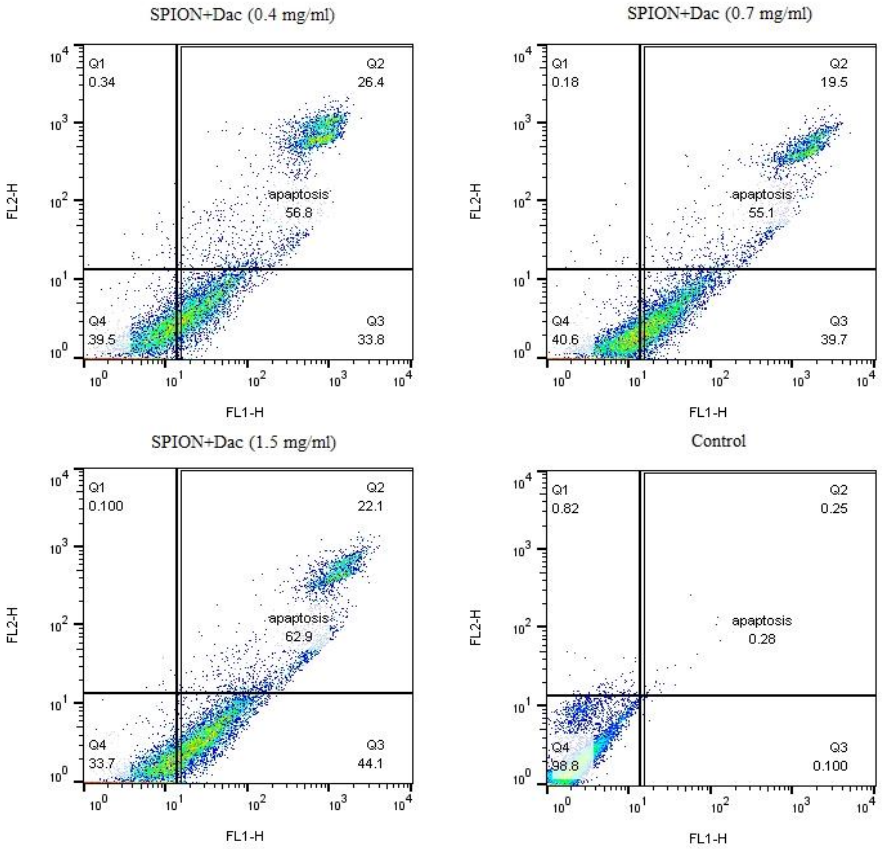
شکل ۱. درصد بقای سلولی در گروه‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن

۲- *میزان بقای سلول‌های تیمار شده با داکاربازین:* نتایج حاصل از آزمون MTT بر روی سلول‌های تیمار شده با داکاربازین در شکل ۲ نشان داده شده است. طبق شکل، با افزایش غلظت داکاربازین، بقای سلول‌ها به صورت تدریجی کاهش پیدا کرده است. در غلظت‌های بالای داکاربازین، ۸٤ درصد سلول‌ها دچار میزان مرگ و میر سلولی شده‌اند. برای ادامه‌ی مطالعه، غلظتی از داکاربازین که میزان بقای سلولی را تا ۵۰ درصد کاهش داده است (IC_{50})، انتخاب شد. بر اساس آنالیز داده‌های آماری این غلظت مقدار ۱/۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از داروی داکاربازین با سطح معنی‌داری ($P < ۰/۰۰۰۱$) نسبت به گروه شاهد به دست آمد (شکل ۲).

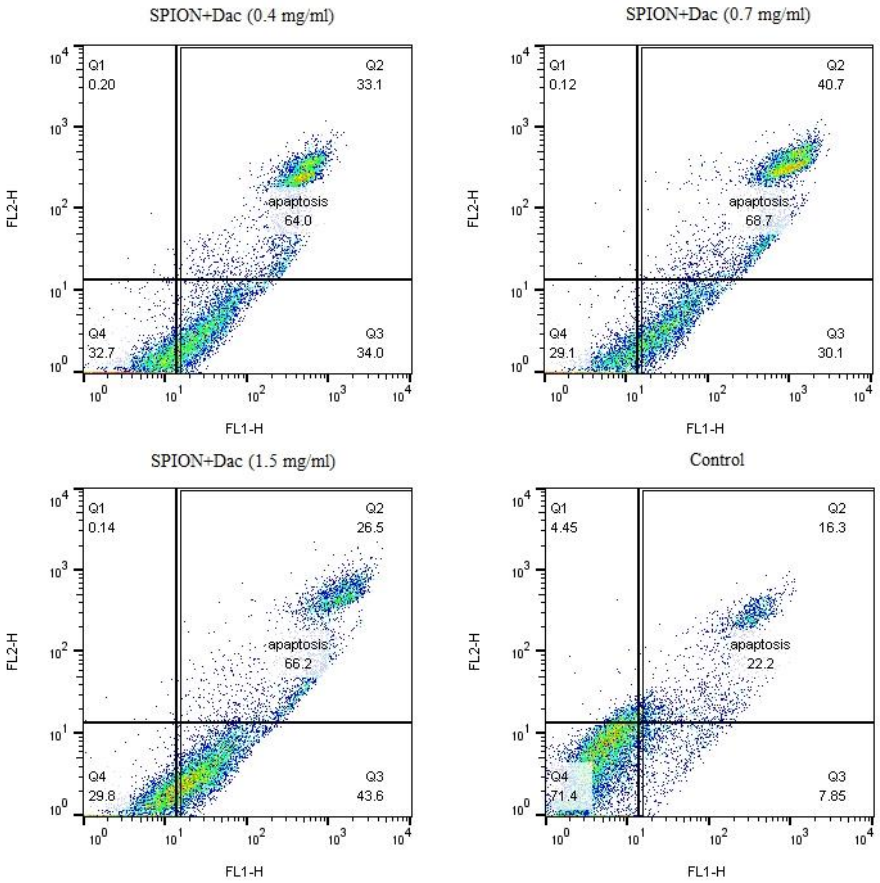
۳- *سنجش آپوپتوز سلول‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن متصل شده با داکاربازین با و بدون پرتوگیری:* شکل‌های ۳ و ٤ به ترتیب میزان آپوپتوز القا شده در سلول‌ها با ترکیب نانوذرات اکسید آهن کانژوگه شده با داکاربازین در غلظت‌های ۰/٤، ۰/۷ و ۱/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در مقایسه با گروه شاهد، بدون پرتوگیری و با پرتوگیری را نشان داده است. در این نمودار چهارک پایین سمت چپ نشان‌دهنده‌ی سلول‌هایی است که آپوپتوز نداشته‌اند، چهارک پایین و سمت راست سلول‌هایی است که در مراحل ابتدایی آپوپتوز هستند، چهارک بالا سمت راست سلول‌هایی است که در مراحل نهایی آپوپتوز قرار دارند و چهارک بالا سمت چپ نمایانگر سلول‌هایی است که دچار نکروز شده‌اند. همانطور که در شکل نشان داده شده، گروه‌های تیمار شده نسبت به گروه شاهد، و گروه‌های تحت تابش نسبت به گروه‌هایی که تحت تابش قرار نگرفته‌اند، آپوپتوز بیشتری داشته‌اند (شکل ۳ و ٤).



شکل ۲. درصد بقای سلولی در گروه‌های تیمار شده با داکاربازین



شکل ۳. میزان آپوپتوز القا شده در گروه‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن کانژوگه شده با داکاربازین بدون پرتوگیری



شکل ٤. میزان آپوپتوز القا شده در گروه‌های تیمار شده با نانوذرات اکسید آهن کانژوگه شده با داکاربازین با پرتوگیری

بحث

در پرتودرمانی برای درمان سرطان، هدف رساندن دز بالایی از پرتوهای یونیزان به بافت تومورال و همچنین حفظ ارگان‌های سالم در مسیر اشعه، با بهره‌گیری از پرتوهای ایکس و گاما می‌باشد. هرچند با تجهیزات و تکنیک‌های پیشرفته‌تر، درمان با دقت بیشتری انجام می‌شود اما همچنان اثرات محدودیت دز تجویزی به قوت خود باقی است. ضمن اینکه مقاومت ذاتی بعضی از سلول‌های سرطانی به اشعه، خود در مسیر درمان اختلال ایجاد می‌کند؛ این محدودیت با به کار گرفتن عوامل دارویی به عنوان یک درمان جانبی همراه با پرتودرمانی می‌تواند اثرات مقاومتی سلول‌های تومورال را کاهش داده و حتی آن‌ها را به اشعه حساس‌تر کند (٤).

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Mahmoudi و همکاران، میزان سمیت نانوذرات اکسید آهن بسیار پایین و یا بدون سمیت نشان داده شد، از این‌رو استفاده از نانوذرات اکسید آهن به عنوان نانوذرات با سازگاری بالا در درمان‌های ترکیبی مورد گسترش قرار گرفته است (۱۰)؛ که با توجه به شکل ۱ این موضوع با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی داشت.

مطالعه‌ی Regulla و همکاران نشان داد، استفاده از نانوذرات فلزات سنگین باعث افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به اشعه است که بنابر ویژگی‌های جذب و پراکندگی ناشی از عدد اتمی بالا، اثرات بیولوژیکی اشعه بر سلول‌ها را شدت می‌بخشند (۱۱). نانوذرات اکسید آهن پوشش‌دار شده از طریق ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species) ROS قادرند حساسیت سلول‌ها به اشعه را افزایش داده و هنگام درمان ترکیبی با پرتو، منجر به کاهش هم‌افزایی در زنده ماندن سلول‌ها شوند که در مطالعه‌ی Hauser و همکاران به آن اشاره شده است (۱۲).

در مطالعه‌ی حاضر علاوه بر نقش نانوذرات اکسید آهن پوشش داده شده در افزایش حساسیت سلول‌ها به پرتو، از ترکیب داروی داکاربازین به عنوان داروی مؤثر در درمان سلول‌های ملانومای انسانی هم مورد استفاده قرار گرفت. همانطور که در سنجش میزان آپوپتوز با آزمون فلوسایتومتری در شکل‌های ۳ و ٤ نشان داده شده است، استفاده‌ی ترکیبی از نانوذرات اکسید آهن و غلظت‌های متفاوت از داکاربازین باعث افزایش ۵۰ درصدی مرگ و میر سلولی نسبت به گروه شاهد شد که این مرگ و میر سلولی با پرتوگیری نمونه‌ها افزایش چشمگیرتری هم داشته است. از طرف دیگر با

ترکیب نانوذرات اکسید آهن و داکاربازین با پرتوگیری، می‌توان آپوپتوز مورد انتظار در غلظت بهینه‌ی داکاربازین را در غلظت‌های کمتر از آن هم به دست آورد.

نتیجه‌گیری

استفاده‌ی همزمان از نانوذرات اکسید آهن و داروی داکاربازین در حضور تابش اشعه‌ی ایکس باعث افزایش مرگ و میر سلولی می‌شود که از این طریق می‌توان اثرات جانبی حاصل از به کار بردن دزهای بالاتر اشعه و یا غلظت‌های بیشتر دارو را کاهش داد. نتایج این مطالعه می‌تواند در گام‌های بعدی برای بررسی اثرات درون‌تنی مؤثر واقع گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل از نتایج پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد با کد علمی ۳۹۸۸۱۵ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. بدین‌وسیله از کارکنان گروه قارچ و انگل‌شناسی و آزمایشگاه مرکزی دانشکده‌ی پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Shanei A, Baradaran M, Shanei MM. The effect of ultrasound waves on melanoma cells in presence of gold nanoparticles [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2016; 34(412): 1550-5.
2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. Br J Dermatol 2002; 146(Suppl 61): 1-6.
3. Esmailzadeh A, Shanei A, Attaran N, Hejazi SH, Hemati S. Evaluation of ultrasound-mediated chemotherapy treatment using dacarbazine on B16F10 melanoma [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2022; 40(657): 17-23.
4. Shanei A, Akbari-Zadeh H, Fakhimikabir H, Attaran N. Evaluation of the therapeutic effect of 6-MV X-ray radiation on heLa cells [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2018, 36(480): 530-4.
5. Herold DM, Dos IJ, Stobbe CC, Iyer RV, Chapman JD. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. Int J Radiat Biol 2000; 76(10): 1357-64.
6. Kwatra D, Venugopal A, Anant S. Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. TCR 2013; 2(4): 330-42.
7. Kayal S, Ramanujan RV. Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery. Mater Sci Eng C 2010; 30(3): 484-90.
8. Khoei S, Rabi Mahdavi S, 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.
9. Hafeez A, Kazmi I. Dacarbazine nanoparticle topical delivery system for the treatment of melanoma. Sci Rep 2017; 7(1): 16517.
10. Mahmoudi M, Simchi A, Milani AS, Stroeve P. Cell toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. J Colloid Interface Sci 2009; 336(2): 510-8.
11. Regulla DF, Hieber LB, Seidenbusch M. Physical and biological interface dose effects in tissue due to X-ray-induced release of secondary radiation from metallic gold surfaces. Radiat Res 1998; 150(1): 92-100.
12. Hauser AK, Mitov MI, Daley EF, McGarry RC, Anderson KW, Hilt JZ. Targeted iron oxide nanoparticles for the enhancement of radiation therapy. Biomaterials 2016; 105: 127-35.

DOI: *10.48305/jims.v40.i684.0640*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 40, No. 684, 4th Week, October 2022**

Received: 15.02.2022 Accepted: 17.10.2022 Published: 20.10.2022

The Therapeutic Effect of Combination of X-ray and Iron Oxide Nanoparticles Attached to Dacarbazine Chemotherapy Drug on Melanoma Cell Line

Ahmad Rezaiyan Sharif Abadi[1], Ahmad Shanei[2], Neda Attaran[3], Seyed Hossein Hejazi[4], Nadia Najafizadeh[5]

Original Article

Abstract

Background: Due to the inherent resistance of melanoma cells to radiation, high doses of radiation are required to treat skin cancer, which increases the side effects from radiation. The use of iron oxide nanoparticles can make melanoma cells more sensitive to radiation and increase cell death. The aim of this study was to investigate the effects of iron oxide nanoparticles conjugated with dacarbazine in the presence of megavoltage X-ray.

Methods: After culturing A375 cells in vitro and grouping the cells, the optimal concentrations of iron oxide nanoparticles and dacarbazine were calculated separately by MTT assay. Concentrations of 0.4, 0.7 and 1.5 mg / ml of dacarbazine were then combined with non-toxic concentrations of iron oxide nanoparticles. The amount of induced apoptosis in irradiated cells with 6 MV energy and 4 Gy radiation dose was calculated and compared with apoptosis in non-irradiated cells.

Findings: The rate of apoptosis in melanoma cells treated with a combination of iron oxide nanoparticles with dacarbazine increased by 50%. This rate increased to the maximum with cell irradiation, which is 30% higher than the mortality rate in the control group.

Conclusion: Concomitant use of iron oxide nanoparticles with dacarbazine can increase the response of melanoma cells to treatment. The use of this compound in the presence of radiation also causes a significant reduction in cell survival, which indicates the sensitizing effect of iron oxide nanoparticles.

Keywords: Iron oxide nanoparticles; Dacarbazine; Melanoma; Radiation therapy; Flow cytometry

Citation: Rezaiyan Sharif Abadi A, Shanei A, Attaran N, Hejazi SH, Najafi Zade N. **The Therapeutic Effect of Combination of X-ray and Iron Oxide Nanoparticles Attached to Dacarbazine Chemotherapy Drug on Melanoma Cell Line.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(684): 640-6.

1- MSc in Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- PhD in Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3- Assistant Professor, Department of Medical Nanotechnology, Applied Biophotonics Research Center, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4- Professor, Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Assistant Professor, Department of Radiooncology, School of Medicine, Seyyed Al-Shohada Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Ahmad Shanei, PhD in Medical Physics, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: shanei@med.mui.ac.ir