بررسی حساس‌کنندگی پرتوی نانوذرات تیتانا در تابش‌دهی سلول‌های سرطان معده انسانی

الهام دولت[1]، هادی حسن‌زاده[*2]، مصطفی رضایی طاویرانی[1]، وحید سمنانی[3]، علی جباری ارفعی[4]، سمانه‌سادات سیدی[5]، لیلا جعفر زاده[6]

1) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
2) گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
3) گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
4) گروه رادیوتراپی، بیمارستان شهدا، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران
5) دانشجوی دکتری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
6) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ پذیرش: **تاریخ دریافت:**

چکیده

مقدمه: سرطان در حال حاضر، دومین عامل مرگ و میر در جهان است. سرطان معده جزء سرطان‌های با مرگ‌و میر بالا (در حدود 70%) بوده که شیوع آن در مردان دو برابر زنان بوده و در کشورهای آسیای شرقی شیوع بیشتری دارد. یکی از روش‌های درمان سرطان پرتودرمانی می‌باشد که می‌توان برای بالا بردن بازده درمانی در آن، از حساس‌کننده‌های پرتویی استفاده کرد. برخی از نانوذرات به دلیل بالا بردن سمیت سلولی با ایجاد استرس‌اکسیداتیو و افزایش رادیکال‌های آزاد درون سلول‌ها از جمله ROS (Reactive Oxygen Species)، قابلیت به‌کارگیری به‌عنوان حساس‌کننده را دارند. در این مطالعه اثر هم‌زمان نانوذره تیتانا و پرتو گاما بر رده سلولی سرطان معده انسانی، بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: پس از کشت رده سلولی سرطان معده انسانی در محیط آزمایشگاهی، این سلول‌ها به‌صورت هم‌زمان تحت تابش گاما با دز 2 Gy و غلظت 30 µg/ml از کریستال‌های آناتاز و روتایل نانوذره تیتانا قرار گرفته و درصد بقای سلول‌ها توسط سنجش MTT محاسبه گردید.

یافته‌های پژوهش: اعمال نانوذره به‌تنهایی به‌طور متوسط باعث کاهش 70 درصدی بقا در کلیه گروه‌های آزمایشی شد. سلول‌هایی که به‌طور هم‌زمان تحت اثر پرتو و نانوذره قرارگرفته بودند، درصد بقای کمتری از سلول‌هایی که تنها تحت اثر پرتو و یا نانوذره بودند، داشتند. میزان این تأثیر وابسته به نوع کریستال و دز نانوذره بود.

بحث و نتیجه‌گیری: نانوذره تیتانا به دلیل ایجاد ROS و افزایش سمیت سلولی، باعث افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی معده به تابش گاما می‌شود. کریستال آناتاز به‌دلیل داشتن ناحیه سطحی بزرگ‌تر و تولید بیشتر رادیکال‌آزاد، اثر شدیدتری نسبت به کریستال روتایل دارد. بنابراین می‌توان از این ذره به عنوان عامل حساس‌کننده پرتویی استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: نانوذره تیتانا- کبالت 60- سرطان معده- حساسیت پرتویی- پرتودرمانی

***نویسنده مسئول:** گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

Email: Hasanzadeh.h@sem-ums.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]

مقدمه

در حال حاضر سرطان پس از بیماری قلبی-عروقی، دومین عامل مرگ و میر بوده (1) و از میان انواع سرطان‌های رایج، سرطان معده جزء سرطان‌های با مرگ‌ومیر بالا (در حدود 70%) شناخته شده که شیوع آن در مردان دو برابر زنان بوده و در کشورهای آسیای شرقی شیوع بیشتری دارد. در ایالات‌متحده میزان ابتلا به این سرطان 21000 نفر بوده که منتهی به مرگ 10570 نفر در سال 2010 شده است (2). در ایران در سال‌های 2005-2006 درصد ابتلا به سرطان معده در مردان 15/21 و در زنان6/89 گزارش شده است (3).

جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی سه روش عمده درمان سرطان می‌باشند. جراحی، درمانی تهاجمی بوده که در آن تومور و در برخی موارد کل ارگان مورد نظر، برداشته می‌شود. در شیمی‌درمانی، از دارو برای نابودی سلول‌هایی که قدرت تقسیم زیادی دارند، استفاده می‌شود که منجر به نابودی برخی سلول‌های نرمال نیز می‌گردد. در پرتودرمانی، برای نابودی سلول-های سرطانی از پرتوهای یون‌ساز استفاده می‌شود که منجر به آسیب به سلول‌های سالم قرار گرفته در میدان پرتو نیز می‌گردد (4)؛ به‌همین دلیل در پرتودرمانی افزایش دز پرتو عملاً امکان‌پذیر نبوده (5) و برای افزایش بازده درمان از ترکیباتی استفاده می‌شود که به-کارگیری آنها مقاومت پرتویی بافت سالم و یا حساسیت پرتویی بافت تومورال را افزایش می‌دهند (6).

در مورد ترکیبات حساس‌کننده، مکانیسم اثر در بسیاری از موارد، تولید رادیکال‌آزاد ROS می‌باشد. در رابطه با حساس‌کننده‌ها، مطالعات زیادی بر روی ترکیبات فیزیکی و شیمیائی متفاوت صورت گرفته (7، 8) که در این بین، ترکیبات نانو از جایگاه ویژه‌ای برخوردار بوده که از این بین می‌توان به نانوذرات طلا (9، 10)، نانولوله‌های کربنی (11، 12) و نانوذرات فلزی (13) اشاره نمود.

نانومواد با ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسید شدن لیپیدها، نقشی کلیدی در آسیب به DNA، تخریب غشاء و نهایتا مرگ سلولی دارند (14) که می-توانند منتهی به روش‌های درمانی مؤثری گردند که با به حداقل رسانیدن اثرات جانبی درمان، منجر به نابودی تومور شوند (15). از بین ترکیبات نانو، TiO_2 به‌عنوان ماده‌ای زیست‌سازگار شناخته شده که با ایجاد اثر التهابی (16) و تشکیل سوپراکسید، H_2O_2 و رادیکال آزاد هیدروکسیل در سلول‌های پستانداران، منتهی به سمیت سلولی شود (17). افزایش رادیکال‌های آزاد در محیط سلولی، به‌دلیل ایجاد استرس اکسیداتیو، باعث فعال‌شدن مسیرهای نکروز و آپوپتوز و نهایتا مرگ سلول می‌شود (18، 19).

با توجه به مطالب مذکور، در مطالعه حاضر با توجه به قابلیت نانوذره TiO_2 در تولید رادیکال آزاد ROS و همچنین قابلیت بافت‌های تومورال در به‌دام انداختن نانوذرات به‌دلیل آنژیوژنز بالا (20)، حساسیت پرتوی رده سلولی سرطان معده انسانی در حضور نانوذره TiO_2 مورد بررسی واقع گردید.

مواد و روش ها

کشت سلول

در این مطالعه برای کشت ***in vitro*** از رده سلولی MKN-45 که از انستیتو پاستور ایران (کد C615) تهیه شده بود، استفاده شد. سلول‌ها در محیط کشت DMEM (محصول شرکت Gibco، آلمان) حاوی 10% سرم جنین گاوی (محصول شرکت Gibco، آلمان)، پنی‌سیلین 100 واحد بر میلی‌لیتر و استرپتومایسین 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر در یک انکوباتور 37 درجه سانتی‌گراد حاوی 5% گاز CO_2 قرار داده شد.

تابش‌دهی

تابش‌دهی سلول‌ها با استفاده از یک دستگاه کبالت-60 درمانی (مدل AECL شرکت تراترون کانادا) در بخش رادیوتراپی بیمارستان شهدای تجریش انجام پذیرفت. آهنگ دز دستگاه 110/53 Gy/min بوده و تمامی نمونه‌ها در یک میدان $15\times15cm^2$ و در فاصله چشمه از سطح SSD=80cm تحت تابش‌دهی قرار گرفتند.

نانو ذره تیتانا

به منظور بررسی حساس‌کنندگی نانوذرات تیتانا، این نانوذرات در فازهای آناتاز و روتایل تهیه شده (شرکت Grafen، ترکیه) و به محیط کشت سلولی

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]

DMEM اضافه شدند. غلظت لازم نانوذرات براساس مطالعه راهنمای انجام شده برای بقاء سلولی50%، 30 µg/ml به‌دست آمد. پس از گذشت 24 ساعت از کشت اولیه سلول‌ها در ظروف کشت سلولی 96 خانه-ای، محیط کشت محتوی نانوذره تیتانا جایگزین محیط عاری از نانوذره شده و پس از گذشت 7 روز، برای بررسی سیتوتوکسیسیته از آزمون MTT استفاده گردید.

بررسی سیتوتوکسیسیته با استفاده از روش MTT

آزمون MTT به منظور بررسی درصد سلول‌های زنده باقیمانده مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای انجام این آزمون، یک فلاسک سلولی با تراکم در حدود 60% را تریپسینه نموده و پس از انجام شمارش سلولی به پلیت 96 خانه‌ای منتقل می‌گردد تا تراکمی در حدود 5000 سلول در 200 میکرولیتر محیط کشت حاصل شود. پس از گذشت 24 ساعت، در گروه‌های مختلف تحت آزمون نانوذره تیتانا و پرتو گاما اعمال شده و سلول‌ها به مدت 7 روز در دمای 37 درجه سانتی‌گراد درون انکوباتور قرار داده شدند. در روز آزمون مقدار 20 میکرولیتر محلول MTT به هر یک از چاهک‌ها افزوده شده و بعد از سه ساعت انکوباسیون سلول‌ها با محلول مذکور، محتویات آنها دور ریخته شده و 100 میکرولیتر DMSO به هر چاهک اضافه شده تا کریستال‌های فورمازون حل شود. برای انجام آزمون، سه نمونه یکسان تهیه شده و جذب حاصل از هر یک از نمونه‌ها توسط نرم افزار Rayto دستگاه الایزا ریدر در طول موج 570 نانومتر قرائت گردید. در پایان نتایج به‌صورت درصد جذب نوری نسبت به سلول‌های کنترل (در غیاب نانوذره) ثبت و درصد سلول‌های زنده با استفاده از رابطه زیر حاصل گردید:

$$\text{Percentage Survival} = OD_{test}/OD_{cont} \times 100$$

در رابطه فوق OD_{test} جذب نوری میانگین سلول-های موردنظر و OD_{cont} جذب نوری میانگین گروه کنترل می‌باشد.

در ادامه با توجه به سه بار انجام هر آزمایش، میانگین و انحراف‌معیار بقاء به‌دست آورده شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری ANOVA و آزمون مکمل Tukey با سطح معنی-داری P-value<0/05 انجام شده و نمودارهای حاصل با استفاده از نرم‌افزار Excel ترسیم گردید.

یافته های پژوهش

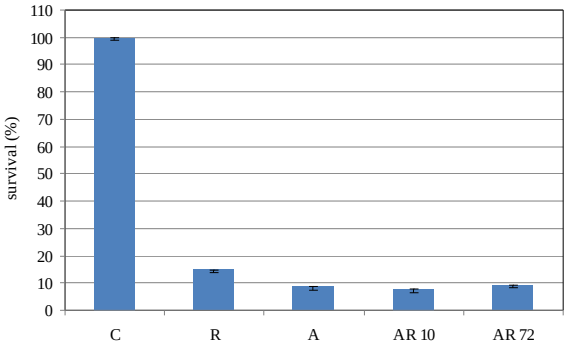
بررسی میکروسکوپی

بررسی مورفولوژیکی سلول‌های سرطانی معده انسانی مورد مطالعه و مشاهده تاثیر نانوذره و تابش بر ساختار سلول‌ها در محیط کشت به‌طور میکروسکوپی در قالب گروه‌های بدون نانوذره و تابش (کنترل)، با نانوذره و بدون تابش، بدون نانوذره و با تابش و همچنین با نانوذره و تابش صورت گرفته و نتایج حاصل نشان داد که وجود نانوذرات تیتانا منجر به بروز تغییرات مورفولوژیک در سلول‌های سرطانی می‌شود.

بررسی حساسیت پرتویی ایجاد شده توسط نانوذره آناتاز

نتایج حاصل از افزودن 30 µg/ml از نانوذره آناتاز بر رده سلولی MKN-45 و آنالیز بقاء با استفاده از MTT، نشان‌دهنده کاهش کسر بقاء به حدود 10 درصد گروه کنترل می‌باشد. کسر بقاء با اعمال دز 2 Gy از پرتو گاما، 10 ساعت پس از افزودن نانوذره به 7 درصد و 72 ساعت پس از آن به 9 درصد کسر بقاء در گروه کنترل رسید که نتایج آن در نمودار 1 ارائه شده است. این نتایج نشان می‌دهد که وجود نانوذره آناتاز در محیط کشت به‌تنهایی تاثیری بیشتر از پرتو داشته، درحالی‌که در گروه‌های حضور همزمان نانوذره و پرتو با فاصله‌زمانی 10 و 72 ساعت بین اعمال نانوذره و پرتودهی، کسر بقاء کاهشی معنی‌دار (P-value<0/05) نسبت به گروه تابش‌دهی خواهد داشت.

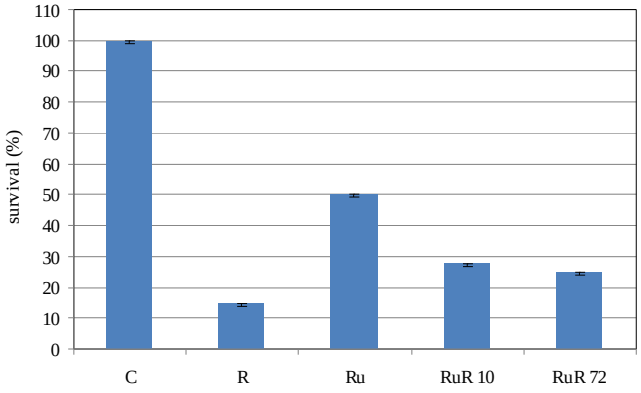
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]



شکل 1- درصد بقای رده سلولی MKN-45 **در گروه‌های مختلف مورد بررسی.** C: **کنترل،** R: **تحت تابش،** A: **نانوذره آناتاز،** AR 10: **نانوذره آناتاز و پرتودهی با فاصله زمانی 10 ساعت و** AR 72: **نانوذره آناتاز و پرتودهی با فاصله زمانی 72 ساعت.**

بررسی حساسیت پرتویی ایجاد شده توسط نانوذره روتایل

دز مورد استفاده در مورد نانوذره روتایل 30µg/ml بود. نتایج حاصل از این بخش از تحقیق مؤید کاهشی 50 درصدی در کسر بقاء در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد که در مقایسه با همین دز از نانوذرات آناتاز، سمیت سلولی حاصل کمتر می‌باشد. پس از افزودن نانوذرات و دز 2 Gy از پرتو گاما در زمان‌های 10 و 72 ساعت پس از پرتودهی، کسر بقاء به‌ترتیب به حدود 27/6 و 24/8 درصد کاهش یافت که در مقایسه با گروه پرتودهی تنها (با میزان بقای 14/8 درصد)، افزایشی نسبی در کسر بقاء قابل مشاهده است (شکل 2).



شکل 2- درصد بقای رده سلولی MKN-45 **در گروه‌های مختلف مورد بررسی.** C: **کنترل،** R: **تحت تابش،** R: **نانوذره روتایل،** RuR 10: **نانوذره روتایل و پرتودهی با فاصله زمانی 10 ساعت و** RuR 72: **نانوذره روتایل و پرتودهی با فاصله زمانی 72 ساعت.**

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]

بحث و نتیجه‌گیری

گسترش فن‌آوری نانو و استفاده از ویژگی‌های متفاوت ترکیبات نانو، سبب کاربردی‌تر شدن این فن-آوری در زمینه‌های مختلفی همچون صنعت، مصارف خانگی و پزشکی شده است (21). در پزشکی، استفاده از ویژگی‌های این ترکیبات، در زمینه‌های تشخیصی و درمانی بررسی شده و در موارد بسیاری به استفاده گستره منتهی شده است (22).

نانوذره تیتانا، به‌علت ویژگی‌های خاص شیمیایی خود به‌طور گسترده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. این نانوذره به اشکال مختلفی در طبیعت وجود داشته که از آن جمله می‌توان کریستال‌های آناتاز و روتایل را نام برد. در مقایسه با آناتاز، کریستال روتایل از پایداری بیشتری برخوردار بوده و اندازه بزرگتری نیز دارد (23).

نانوذره تیتانا دارای مشخصات فوتوکاتالیکی ویژه-ای می‌باشد، به‌طوری‌که در غلظت‌های بالا با پرتوهای فرابنفش تحریک شده و سبب ایجاد رادیکال آزاد در محیط می‌گردد (24-26). این نانوذره در محیط سلولی با مولکول‌های آب واکنش داده و از طریق گیراندازی الکترونی سبب تولید رادیکال‌های آزاد ROS می‌شود (27). مکانیسم دقیق این امر هنوز به‌طور کامل شناخته نشده، اما برخی مطالعات انجام گرفته نشان داده‌اند که آناتاز با تجمع در میتوکندری سلول در زنجیره الکترونی آن ایجاد اختلال نموده، فعالیت میتوکندری را تخریب کرده و باعث تولید رادیکال‌های آزاد بیشتری می‌شود. این در حالی است که روتایل توزیعی پراکنده در سلول داشته و توانائی ورود به میتوکندری را ندارد (27). نتایج این تحقیق نیز تائیدی بر این مسئله می‌باشد که تاثیر آناتاز به‌تنهایی بر رده سلولی سرطان معده، بسیار بیشتر از روتایل می‌باشد.

در غلظت‌های پائین، سمیت سلولی نانوذرات تیتانا بسیار جزئی بوده (16، 28، 29) درحالی‌که با افزایش غلظت سمیت سلولی افزایش می‌یابد و در صورت به-کارگیری همزمان نانوذره آناتاز با پرتوهای گاما، تاثیر پرتو بر سلول افزایش یافته و با توجه به مکانیزم هدف-گیری غیر فعال یا همان تجمع اولیه نانوذرات در سلول‌های توموری به دلیل آنژیوژنز زیاد (20)، می‌توان از این نانوذره به‌طور بالقوه به‌عنوان یک حساس‌کننده پرتوی بهره گرفت. درمورد اثر هم‌افزایی نانوذرات تیتانا و پرتوهای گاما تاکنون مطالعه‌ای روی این رده سلولی صورت نگرفته، اما در برخی موارد تاثیر به‌کارگیری همزمان این نانوذرات با پرتوهای فرابنفش مورد بررسی واقع شده است. به‌طور نمونه از تیتانا در فوتودینامیک-تراپی و به‌عنوان عامل فعال نوری استفاده شده است (24-26). البته شایان ذکر است که این درمان‌ها به-دلیل عمق نفوذ محدود پرتوهای فرابنفش در بافت، تنها در درمان ضایعات سطحی جنبه کاربردی پیدا نموده‌اند (25).

نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده این مسئله است که نانوذره تیتانا در حضور پرتوهای گاما سبب افزایش سمیت سلولی شده که این سمیت وابستگی زیادی به نوع ذره داشته و در مورد روتایل تقریبا کسر بقاء کاهشی نداشته و حتی تا حدود اندکی سبب افزایش کسر بقاء نیز شده است (P-value>0/05) که برای بررسی این مسئله نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد. با این توصیف، مکانیزم اثر این نانوذره ظاهرا شبیه به ترکیبات محافظ پرتوی می‌باشد. همچنین در مورد تاثیر هم‌زمان روتایل و پرتو تا حدودی افزایش در کسر بقاء نیز قابل‌مشاهده است که می‌تواند نشان‌دهنده نوعی ترمیم در سلول‌های آسیب‌دیده باشد. در مورد آناتاز، بین گروه‌های 10 و 72 ساعت فاصله بین ورود نانوذره به محیط کشت سلولی و پرتودهی تفاوت معنی‌داری در کسر بقاء مشاهده نشد. نتایج حاصل از آنالیز آماری نشان داد که زمان‌های مختلف بین ورود نانوذره و پرتودهی اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها ایجاد نکرده (P-value>0/05) که می‌تواند به‌علت تاثیر سریع و پایدار این نانوذره باشد. البته برای به‌کارگیری این نانوذره به‌عنوان یک حساس‌کننده پرتوی، نیاز به مطالعات تکمیلی با استفاده از روش‌های فلوسایتومتری و همچنین بررسی سایر رده‌های سلولی با سیکل سلولی متفاوت و نیز مدل‌های سرطانی حیوانی می-باشد.

به‌طور خلاصه نتایج مطالعه حاضر نشان‌دهنده افزایش سمیت نانوذره آناتاز در حضور پرتوهای گاما

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]

بوده و این نانوذره پتانسیل مطرح شدن به‌عنوان یک عامل حساس‌کننده پرتوی را دارد. میزان تاثیر این نانوذره وابسته به دز آن بوده و بایستی مطالعات تکمیلی بیشتری در خصوص تأثیر آن بر سایر رده‌های سلولی سرطانی در شرایط *in vitro* و همچنین اثرات جانبی نانوذره و جذب آن در سایر ارگان‌ها در مدل‌های سرطانی حیوانی و در شرایط *in vivo* صورت پذیرد.

سپاسگزاری

از حمایت‌های مالی معاونت‌های تحقیقات و فناوری دانشگاه‌های علوم‌پزشکی شهید بهشتی و سمنان تشکر می‌شود. یافته‌های این مقاله مربوط به پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد سرکار خانم الهام دولت می‌باشد.

References

1-Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA: A Cancer J Clin 2011;61:69-90.

2-Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics. CA: A Cancer J Clin 2010;60:277-300.

3-Radmard AR. Five common cancers in Iran. Arch Iran Med 2010;13:143-6.

4-Cantiller-Calaguas MJ, editor. Introduction to radiation therapy. Health Pccpo:Cdcsdo; 1988.

5-Hoffelt SC. Gamma knife vs. cyberKnife. Oncol Iss 2006;21:18-20.

6-Bump EA, Hoffman SJ, Foye WO. Radiosensitizers and radioprotective agents. Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development. 2003.

7-Geng CX, Zeng ZC, Wang JY, et al. Docetaxel shows radiosensitization in human hepatocellular carcinoma cells. World J Gastroenterol 2005;11:2990-3.

8-Javvadi P, Segan AT, Tuttle SW, et al. The chemopreventive agent curcumin is a potent radiosensitizer of human cervical tumor cells via increased reactive oxygen species production and overactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway. Mol Pharmacol 2008;73:1491-501.

9-Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, et al. Cell-specific radiosensitization by gold nanoparticles at megavoltage radiation energies. Int J Radia Oncol Biol Phys. 2011; 79: 531-9.

10-Lim ZZJ, Li JEJ, Ng CT. Gold nanoparticles in cancer therapy. Acta Pharmacologica Sinica 2011;32:983-90.

11-Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. Environ Health Perspec 2004;112:105-8.

12-Ni J, Wu Q, Li Y. Cytotoxic and radiosensitizing effects of nano-C 60 on tumor cells in vitro. J Nano Res 2008;10:643-51.

13-Le Sech C, Kobayashi K, Usami N, et al .

Comment on Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced x-ray emission effect. Nanotechnology 2012;23:78001.

14-Sharmaa V, Shuklaa RK, Saxenab N, et al. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. Toxicol Lett 2009;3:112-4.

15-Robertson FM, Ferrari M. Introduction and Rationale for Nanotechnology in Cancer Therapy. Taylor & Francis Group. 2006.

16-Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, et al. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. J Mat Sci 2004;15:321-5.

17-Huang S, Chueh PJ, Lin Y-W, et al. Disturbed mitotic progression and genome segregation are involved in cell transformation mediated by nano-TiO2 long-term exposure. Toxicol Appl Pharmacol 2009.

18-Liu H, Ma L, Liu J, et al. Toxicity of nano-anatase TiO2 to mice: liver injury, oxidative stress. Toxicol Environ Chem 2010; 92: 175-86.

19-Lai JCK, Lai MB, Jandhyam S, et al. Exposure to titanium dioxide and other metallic oxide nanoparticles induces cytotoxicity on human neural cells and fibroblasts. Int J Nanomed 2008;3:53-3.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]

20-Moghimi SM. Passive targeting of solid tumors: pathophysiological principles and physicochemical aspects of delivery systems. Nanotechnol Cancer Ther 2007;11-8.

21-Singh N, Manshian B, Jenkins GJS, et al. The DNA damaging potential of engineered nanomaterials.NanoGenotoxicol 2009.

22-Shrivastava S, Dash D. Applying Nanotechnology to Human Health: Revolution in Biomedical Sciences. J Nanotechnol 2009.

23-Liu H, Ma L, Zhao J, et al. Biochemical Toxicity of Nano-anatase TiO2 Particles in Mice. Humana Press. 2009.

24-Yamaguchi S, Kobayashi H, Narita T, et al. Novel Photodynamic Therapy Using Water dispersed TiO2 Polyethylene Glycol Compound: Evaluation of Antitumor Effect on Glioma Cells and Spheroids In Vitro. Photochem Photobiol. 2010;86:964-71.

25-Matsui K, Karasaki M, Segawa M, et al. Biofunctional TiO2 nanoparticle-mediated photokilling of cancer cells using UV irradiation. The Royal Society of Chemistry. 2010.

26-Uchino T, Tokunaga H, Ando M, et al. Quantitative determination of OH radical generation and its cytotoxicity induced by TiO2-UVA treatment. Toxicol in vitro 2002;16:629-35.

27-Jin C, Tang Y, Yang FG, et al. Cellular Toxicity of TiO2 Nanoparticles in Anatase and Rutile Crystal Phase .Springer. 2010.

28-Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. Toxicol in vitro 2005;19:975-83.

29-Park S, Lee YK, Jung M, et al. Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. Inhalation Toxicol 2007;19:59-65.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]

Evaluation of radio-sensitizing effect of TiO_2 nanoparticles on human gastric cancer cell line

Dolat E[1],Hasanzadeh H[2], Rezaei Tavirany M[1],Semnani V[3], Jabbari Arfaee A[4], Seyyedi S.S[5],jafarzadeh L[6]*

(Received: Accepted:)

Abstract

Introduction: Nowadays, cancer is the second cause of mortality in the world. Gastric cancer has a high mortality rate (about 70%) which is more common in men and has a higher incidence in eastern Asian countries. One of the methods for cancer treatment is radiotherapy, in which to enhance the efficiency of radiation therapy some of radio-sensitizer agents can be used to enhance tumor cell radiosensitivity. Some nanoparticles can be considered as a sensitizer because of enhancing the cytotoxicity to oxidative stress and increasing free radicals especially ROS within cells, resulting to cell death. In this study, synergistic effect of TiO_2 nanoparticles as a radio-sensitizer agent was evaluated in the presence of cobalt-60 gamma rays on human gastric cancer cell line.

Materials and Methods: After cell culture, MKN-45 cells were exposed to 2 Gy of radiation and 30 µg/ml concentration of nanoparticles. Viability was calculated using MTT assay.

Findings: Exposing cultured cells to nanoparticles alone resulted to a mean decrease of 70% in cell survival. Viability of cells in presence of gamma radiation and nanoparticles was significantly reduced compared to the viability of cells exposed only to radiation or nanoparticle, alone. The effect was dependent both on the nanoparticle crystal type and concentration.

Discussion & Conclusion: Nano-TiO_2 increased the sensitivity of gastric cancer cells to gamma radiation, due to an increase in the ROS production and cytotoxicity. Anatase crystals have more severe effects than rutile crystal because of having a larger surface area and creation of more free radicals. Therefore, this nanoparticle has the potential to be used as a radio-sensitizer.

Keywords: nano-TiO_2, Cobalt 60, gastric cancer, radiosensitivity, radiotherapy

1. Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2.Assistant Professor, Department of Medical Physics, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
3.Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
4.M.Sc. in Medical Physics, Department of Radiation Oncology, Shohada Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Ph.D. student, Faculty of medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
*Correspondence author

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-09-28]