بررسی اثر هم زمان نانو ذرات تیتانا و پرتوهای گاما بر رده سلولی سرطانی سینه انسانی

الهام دولت[1]، هادی حسن زاده[2]، مصطفی رضایی طاویرانی[3*]، سعید حیدری کشل[4]، علی جباری ارفعی[5]، سمانه سادات سیدی[6]، محمدرضا اکبری عیدگاهی[7]، علی همتیان[8]

1) کمیته تحقیقات دانشجوئی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
2) گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
3) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
4) دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
5) بخش رادیوتراپی، بیمارستان شهداء، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
6) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
7) مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان
8) مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: 91/8/17 **تاریخ پذیرش: 91/11/23**

چکیده

مقدمه: سرطان در حال حاضر، دومین عامل مرگ و میر در جهان است و در بین انواع آن، سرطان سینه شایع ترین سرطان در بین زنان می باشد. یکی از روش های درمان این بیماری پرتودرمانی می باشد که در آن برای بالا بردن بازده درمان می‌توان از حساس کننده های پرتویی استفاده کرد. برخی از نانو ذرات به دلیل بالا بردن سمیت سلولی با ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش رادیکال های آزاد درون سلول ها از جمله ROS (Reactive Oxygen Species)، می توانند به عنوان حساس کننده مطرح شوند. در این مطالعه اثر هم زمان نانو ذره دی اکسیدتیتانیوم و پرتو گاما بر رده سلولی سرطان سینه انسانی به منظور دستیابی به یک حساس کننده پرتویی مناسب، بررسی گردید.

مواد و روش ها: پس از کشت رده سلولی سرطان سینه در محیط آزمایشگاهی، این سلول ها به صورت هم زمان تحت تابش گاما با دوز 2 Gy و غلظت 30 µg/ml از کریستال های آناتاز و روتایل نانوذره دی اکسیدتیتانیوم قرار گرفته و درصد بقای سلول ها توسط سنجش MTT محاسبه گردید.

یافته های پژوهش: اعمال نانوذره به تنهایی به‌طور متوسط باعث کاهش 50 درصدی بقا در کلیه گروه های آزمایشی شد. سلول هایی که به طور هم زمان تحت اثر تابش و نانو ذره قرار گرفته بودند، درصد بقای کمتری از سلول هایی که تنها تحت اثر تابش و یا نانو ذره بودند، داشتند. میزان این تاثیر وابسته به نوع کریستال و دوز نانو ذره بود.

بحث و نتیجه گیری: نانو ذره دی اکسیدتیتانیوم به دلیل ایجاد ROS و افزایش سمیت سلولی، باعث افزایش حساسیت سلول های سرطانی سینه به تابش گاما می‌شود. کریستال آناتاز به دلیل داشتن ناحیه سطحی بزرگ تر و تولید بیشتر رادیکال آزاد، اثر شدیدتری نسبت به کریستال روتایل دارد. بنا بر این می توان از این ذره به عنوان عامل حساس کننده پرتویی استفاده نمود.

واژه های کلیدی: نانوذره تیتانا، کبالت 60، سرطان سینه، حساسیت پرتویی، پرتودرمانی

* **نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
Email: rezaei.tavirani@ibb.ut.ac.ir

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

سرطان اصلی ترین عامل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و دومین عامل مرگ و میر در کشورهای درحال توسعه بوده،(1)، و سرطان سینه شایع ترین بدخیمی و اولین عامل مرگ و میر در بین زنان جهان است. در کشور ایالات متحده 28 درصد از موارد جدید سرطان و 15 درصد از مرگ و میرهای ناشی از آن در سال 2010 در اثر ابتلا به سرطان سینه بوده است،(2). در بین زنان ایرانی نیز سرطان سینه شایع ترین بدخیمی بوده که 24/4 درصد از کل بدخیمی ها را شامل شده،(3)، و باعث 3/3 مرگ در هر صد هزار نفر می‌شود،(4). این بیماری در تهران شیوع بیشتری داشته و شامل 25/5 درصد کل سرطان ها می‌شود.(5)

یکی از روش های رایج درمان سرطان، پرتودرمانی می باشد که در آن برای درمان سرطان از پرتوهای یونیزان استفاده می‌شود،(6). در این درمان بایستی تا حد امکان دوز پرتوی بیشتری به تومور وارد شود که در برخی موارد به دلیل وجود بافت های حیاتی و یا عملکردی در مجاورت بافت تومورال، افزایش دوز پرتو عملاً امکان پذیر نبوده،(7)، و به منظور افزایش کارآمدی روش درمان از موادی استفاده می‌شود که بکارگیری آن ها باعث افزایش مقاومت پرتویی بافت سالم و یا حساسیت پرتویی بافت تومورال می‌شوند.(8)

مکانیسم اثر بسیاری از حساس کننده ها، تولید رادیکال آزاد به خصوص ROS می باشد. مطالعات گسترده ای بر روی مواد مختلف صورت گرفته تا بتوان آن ها را به عنوان حساس کننده معرفی کرد،(۹،۱۰). که در این بین، نانو مواد از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشند. به عنوان مثال، نانو ذرات طلا،(۱۱،۱۲)، انواع نانو لوله های کربنی،(۱۳،۱۴)، و نانو ذرات فلزی،(15)، از جمله مواردی هستند که به عنوان حساس کننده مورد بررسی واقع شدند.

نانو مواد از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و پراکسید شدن لیپیدها، نقش مهمی در آسیب به DNA، تخریب غشاء و در نتیجه مرگ سلولی داشته،(16)، که می‌توانند سبب توسعه روش هایی موثر جهت نابودی تومور همراه با کمترین اثرات جانبی شوند،(17). از بین نانو مواد مورد استفاده، TiO_2 به‌عنوان ماده‌ای سازگار با بدن شناخته شده و در ابعاد نانو سبب ایجاد اثر التهابی شده،(18)، و با تشکیل سوپراکسید، H2O2 و رادیکال آزاد هیدروکسیل در سلول های مختلف پستانداران، سبب ایجاد سمیت سلولی می‌شود،(19). افزایش رادیکال های آزاد، با ایجاد استرس اکسیداتیو، واکنش های نکروز و آپوپتوز را فعال کرده و در نهایت منتهی به مرگ سلول می شود.(۲۰،۲۱)

لذا در این تحقیق با توجه به پتانسیل نانو ذره دی‌اکسیدتیتانیوم در تولید رادیکال های آزاد و به خصوص ROS و هم چنین تجمع غیرفعال اولیه نانو ذرات در سلول های تومورال به دلیل آنژیوژنز بالا،(23)، احتمال افزایش حساسیت پرتوی سلول های تومورال در حضور نانو ذره بررسی شده تا در نهایت بتوان با دوزهای کمتر پرتو به بازده درمانی مشابهی دست پیدا نمود.

مواد و روش‌ها

کشت سلول

در این مطالعه برای کشت in vitro از سلول های MCF-7 که از انستیتو پاستور ایران(کد C135) تهیه شده بود، استفاده گردید. سلول ها در محیط کشت DMEM(محصول شرکت Gibco، آلمان) حاوی 10 درصد سرم جنین گاوی(محصول شرکت Gibco، آلمان)، پنی سیلین 100 واحد بر میلی لیتر و استرپتومایسین 100 میکروگرم بر میلی لیتر در یک انکوباتور 37 درجه سانتی گراد حاوی 5 درصد گاز CO2 قرار داده شد.

تابش‌دهی

برای تابش دهی سلول ها از دستگاه کبالت 60 (مدل AECL شرکت تراترون کانادا) که برای مقاصد درمانی در بخش رادیوتراپی بیمارستان شهدای تجریش مستقر بود استفاده گردید. آهنگ دوز دستگاه 110/53 Gy/min بوده و برای تابش دهی، تمامی نمونه ها در یک میدان $15/15\ cm^2$ با فاصله چشمه تابش از سطح SSD=80cm قرار گرفتند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

نانو ذره دی اکسیدتیتانیوم

برای بررسی تاثیر نانو ذره بر سلول ها، نانو ذرات آناتاز و روتایل(شرکت Grafen، ترکیه) به طور جداگانه به محیط کشت سلولی DMEM اضافه شد. غلظت لازم نانو ذرات بر اساس پایلوت انجام شده و بقای50 درصد، 30 µg/ml محاسبه گردید. پس از گذشت 24 ساعت از کشت اولیه سلول ها در پلیت های 96 خانه، محیط کشت حاوی نانو ذره جایگزین محیط قبلی شده و پس از 7 روز، آزمون MTT انجام پذیرفت.

بررسی سیتوتوکسیسیته با استفاده از روش MTT

برای بررسی درصد سلول های زنده از تست MTT استفاده گردید. بدین ترتیب که یک فلاسک سلولی با تراکم 60 درصد را تریپسینه و پس از شمارش سلولی به پلیت 96 خانه ای منتقل گردید، به طوری که حدود 5000 سلول در 200 میکرولیتر محیط کشت قرار گیرد. پس از 24 ساعت، در گروه های مختلف نانو ذره و تابش گاما اعمال شده و پلیت ها در دمای 37 درجه سانتی گراد به مدت 7 روز انکوبه شدند. در روز آزمون 20 میکرولیتر محلول MTT به هر چاهک اضافه شده و بعد از سه ساعت انکوباسیون، محتویات داخل چاهک ها را دور ریخته و 100 میکرولیتر DMSO اضافه کرده تا کریستال های فورمازون حل شود. برای سنجش سه نمونه یکسان تهیه و جذب حاصل از سه نمونه توسط نرم افزار ریتو(Rayto) دستگاه الایزا ریدر در طول موج 570 نانومتر قرائت گردید. در نهایت نتایج به صورت درصد جذب نوری نسبت به سلول های شاهد(سلول هایی که در غیاب نانو ذره رشد کرده بودند) ثبت شده و درصد سلول های زنده با استفاده از معادله زیر به دست می آید:

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

که در آن OD_{test} میزان جذب نوری متوسط از سلول های مورد آزمون و OD_{cont} میزان میانگین جذب متوسط گروه کنترل می باشد.

با توجه به وجود سه بار تکرار برای هر آزمایش، با به دست آوردن میانگین بقاء و انحراف معیار، برای آنالیز آماری داده ها از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری ANOVA و آزمون مکمل Tukey با سطح معنی داری $P<0.05$ و برای رسم نمودارها از نرم افزار Excel 2007 استفاده گردید.

یافته های پژوهش

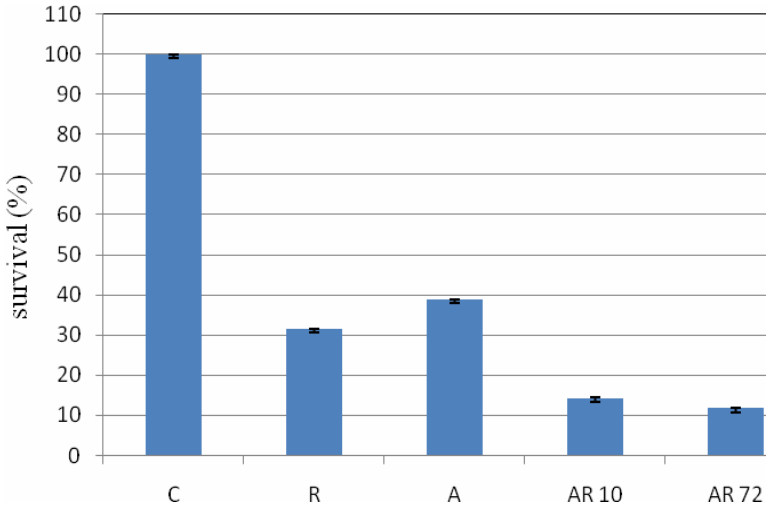
بررسی میکروسکوپی

به منظور بررسی مورفولوژیکی سلول های کشت داده شده و مشاهده تاثیر نانو ذره و پرتو بر ساختار سلول ها در محیط کشت، مورفولوژی سلول ها در غیاب نانو ذره و عدم تابش، در حضور نانو ذره و عدم تابش، در غیاب نانو ذره و اعمال تابش و نیز در حضور نانو ذره و اعمال تابش به طور میکروسکوپی بررسی شده که این نتایج حاکی از آن است که حضور نانو ذره سبب بروز تغییرات مورفولوژیک در سلول ها می‌شود.

بررسی حساسیت پرتویی ایجاد شده توسط نانو ذره آناتاز

پس از اعمال 30 µg/ml نانو ذره آناتاز بر رده سلولی MCF-7 و بررسی درصد بقا با آزمون MTT، میزان بقا به 40 درصد گروه کنترل رسید. این میزان در حضور تابش 2 Gy از پرتو گاما 10 ساعت پس از اعمال نانو ذره به 12 درصد و 72 ساعت پس از اعمال نانو ذره به 14 درصد گروه کنترل رسید که نتایج آن در شکل شماره 1 آورده شده است. ملاحظه می شود که حضور نانو ذره آناتاز در محیط کشت به تنهایی تاثیر کمتری از تابش داشته در حالی که در صورت اعمال هم زمان نانو ذره و تابش درصد بقا در هر دو گروه 10 و 72 ساعت فاصله زمانی بین اعمال نانو ذره و تابش دهی، کسر بقا کاهش معنی داری ($P<0.05$) نسبت به گروه تابش دهی خواهد داشت.

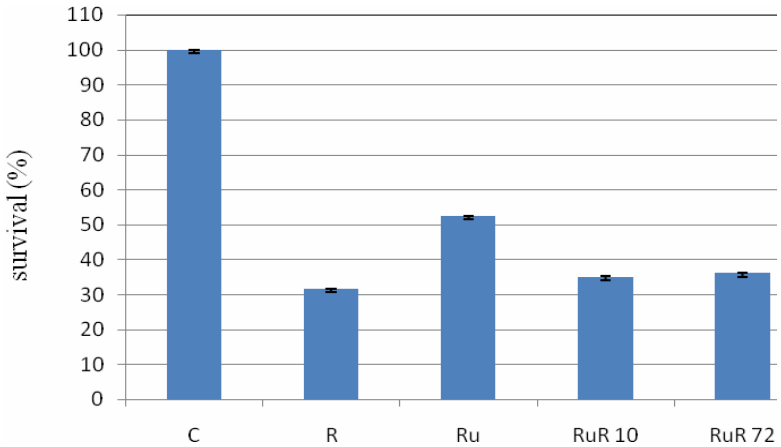
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]



شکل شماره 1. درصد بقای رده سلولی MCF-7 در گروه های مختلف مورد بررسی. C: کنترل، R: تحت تابش، A: نانو ذره آناتاز، AR 10: نانو ذره آناتاز و تابش دهی با فاصله زمانی 10 ساعت و AR 72: نانو ذره آناتاز و تابش دهی با فاصله زمانی 72 ساعت

بررسی حساسیت پرتویی ایجاد شده توسط نانو ذره روتایل

در مورد نانو ذره روتایل دوز مورد استفاده 30µg/ml بوده که نتایج حاصل موید یک کاهش 50 درصدی بقا نسبت به گروه کنترل را نشان می دهند که در مقایسه با نانو ذره آناتاز دوز مشابه، سمیت کمتری ایجاد کرده است. پس از اعمال نانو ذره و تابش 2 Gy در زمان های 10 و 72 ساعت پس از تابش دهی، میزان بقا به حدود 35 درصد کاهش یافت که در مقایسه با گروه تابش دهی به تنهایی، اختلاف معنی داری مشاهده نشد.($P>0.05$)(شکل شماره 2)



شکل شماره 2. درصد بقای رده سلولی MCF-7 در گروه های مختلف مورد بررسی. C: کنترل، R: تحت تابش، R: نانو ذره روتایل، RuR 10: نانو ذره روتایل و تابش دهی با فاصله زمانی 10 ساعت و RuR 72: نانو ذره روتایل و تابش دهی با فاصله زمانی 72 ساعت

بحث و نتیجه‌گیری

با گسترش فن آوری نانو و استفاده از ویژگی های متفاوت نانو مواد، افق جدیدی در کلیه حوزه های علمی گشوده شده است. این فن آوری توانسته است در زمینه های مختلف صنعتی، مصارف خانگی و به ویژه پزشکی، کاربردهای فراوانی پیدا کند،(24). در حوزه پزشکی، استفاده از ویژگی های نانو مواد، هم در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

تشخیص بیماری ها و هم در درمان آن ها مورد مطالعه قرار گرفته و بسیاری نیز به استفاده انبوه رسیده - است.(25)

نانو ذره دی اکسیدتیتانیوم که جزء نانو ذرات اکسید فلزی محسوب می‌شود، به دلیل ویژگی های شیمیایی خاص خود مورد توجه زیادی واقع شده است. این نانو ذره دارای اشکال مختلف یا ویژگی های فیزیکی و شیمیایی متفاوت می باشد که اصلی ترین آن ها، کریستال آناتاز و روتایل می باشد. کریستال روتایل پایدارتر بوده و از نظر اندازه ذرات نیز، نسبت به کریستال آناتاز بزرگ تر می‌باشد.(26)

نانو ذره TiO_2 دارای ویژگی های فوتوکاتالیکی بوده که در غلظت های بالا با پرتو فرابنفش تحریک شده و رادیکال آزاد تولید می کند،(29-27). این نانو ذره در محیط سلول با مولکول های آب واکنش داده و از طریق گیراندازی الکترونی، رادیکال آزاد به خصوص ROS تولید می کند،(30). مکانیسم دقیق تولید رادیکال آزاد توسط نانو ذره دی اکسیدتیتانیوم مشخص نبوده اما مطالعات نشان داده است که کریستال آناتاز در میتوکندری سلول تجمع یافته و باعث اختلال در زنجیره الکترونی و تخریب فعالیت میتوکندری می شود. این امر سبب تولید بیشتر رادیکال های آزاد می گردد. در حالی که کریستال روتایل به صورت پراکنده در سلول وجود داشته و وارد میتوکندری نمی شود،(30). یافته های این تحقیق نیز موید این مسئله می باشد که اثر کریستال آناتاز به تنهایی بر رده سلولی سرطان سینه، بسیار بیشتر از کریستال روتایل است.

در غلظت های کم، اثرات سمیت نانو ذره دی اکسیدتیتانیوم بسیار ناچیز بوده،(۱۸،۳۱،۳۲)، در حالی که در غلظت های بالاتر سمیت سلولی بیشتری مشاهده می شود که در صورت بکارگیری هم زمان این نانو ذره از نوع آناتاز با پرتو گاما، تاثیر پرتو مضاعف شده و با توجه به تجمع غیرفعال نانو ذرات در سلول های توموری به سبب آنژیوژنز بالا،(23)، می توان از این نانو ذره به عنوان حساس کننده پرتوی استفاده نمود. در مورد اثر هم افزایی این نانو ذره و پرتو یون ساز مطالعه ای صورت نپذیرفته است اما در مطالعاتی تاثیر آن در بکارگیری هم زمان با پرتو فرابنفش مورد بررسی قرار گرفته است. به عنوان مثال از TiO_2 در درمان فوتودینامیکی و به عنوان عامل نوری در این نوع درمان استفاده شده است،(29-27). البته لازم به ذکر است که در این درمان ها به دلیل استفاده از پرتو UV و عمق نفوذ محدود این پرتو در بافت، تنها می توان جهت درمان ضایعات سطحی استفاده نمود.(28)

یافته های این تحقیق نشان داد که نانوذره TiO_2 در حضور پرتو گاما سمیت سلولی را افزایش داده که این سمیت به شدت به نوع ذره وابسته بوده و در مورد نانو ذره روتایل تقریباً هیچ اثری بر کاهش کسر بقا نداشته و حتی تا حدودی سبب افزایش کسر بقا نیز شده است.($P>0.05$) بر این اساس، ظاهراً عملکرد این نانو ذره شبیه به محافظ های پرتوی بوده و بایستی مکانیسم اثر آن به دقت بررسی شود. به علاوه در مورد نانو ذره آناتاز، تفاوت معنی داری بین گروه های 10 و 72 ساعت فاصله بین تزریق نانو ذره به محیط و تابش دهی مشاهده نشد($P<0.05$) که می تواند موید تاثیر زودهنگام و اولیه نانو ذره بر کاهش کسر بقا باشد. لازم به ذکر است که زمان های در نظر گرفته شده کمتر و بیشتر از زمان دو برابر شدن سلول های مورد استفاده می باشد. البته در زمینه امکان بکارگیری این نانو ذره به عنوان یک عامل حساس کننده پرتوی، نیاز به مطالعات تکمیلی فلوسایتومتری و هم چنین بررسی سایر رده های سلولی و مدل های حیوانی می باشد.

نتایج این تحقیق موید افزایش سمیت نانو ذره دی‌اکسیدتیتانیوم از نوع آناتاز در حضور تابش گاما بوده و این ماده پتانسیل معرفی به عنوان یک عامل حساس کننده را دارد. اثر این ذره وابسته به دوز نانو ذره بوده و بایستی مطالعات بیشتری در خصوص تاثیر آن بر سایر رده های سلولی و هم چنین اثرات جانبی نانو ذره در مدل های حیوانی صورت پذیرد.

سپاسگزاری

از حمایت های مالی معاونت های تحقیقات و فناوری دانشگاه های علوم پزشکی شهید بهشتی و سمنان تشکر می شود. یافته های این مقاله مربوط به پایان نامه دوره کارشناسی ارشد سرکار خانم الهام دولت می باشد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

References

1-Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
2-Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60: 277-300.
3-Radmard AR. Five common cancers in Iran. Arch Iran Med 2010;13:143-6.
4-Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol 2009;20:556-63.
5-Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2004;5:24-7.
6-Miller SM, Wang AZ. Nanomedicine in chemoradiation. Ther Deliv 2013;4:239-50.
7-Hoffelt SC. Gamma knife vs. cyber knife. Oncol Iss 2006;21:18-20.
8-Zabbarova I, Kanai A. Targeted delivery of radioprotective agents to mitochondria. Mol Interv 2008;8:294-302.
9-Geng CX, Zeng ZC, Wang JY, Xuan SY, Lin CM. Docetaxel shows radiosensitization in human hepatocellular carcinoma cells. World J Gastroenterol 2005;11:2990-3.
10-Javvadi P, Segan AT, Tuttle SW, Koumenis C. 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.
11-Jain S, Coulter JA, Hounsell AR, Butterworth KT, McMahon SJ, Hyland WB, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79: 531-9.
12-Lim ZZ, Li JE, Ng CT, Yung LY, Bay BH. Gold nanoparticles in cancer therapy. Acta Pharmacol Sin 2011;32:983-90.
13-Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. Environ Health Perspect 2004;112: 1058-62.
14-Ni J, Wu Q, Li Y ,Guo Z, Tang G, Sun D, et al. Cytotoxic and radiosensitizing effects of nano-C 60 on tumor cells in vitro. J Nanopart Res 2008;10:643-51.
15-Le Sech C, Kobayashi K, Usami N, Furusawa Y, Porcel E, Lacombe S. Comment on Therapeutic application of metallic nanoparticles combined with particle-induced x-ray emission effect. Nanotechnology 2012;23:078001.
16-Sharmaa V, Shuklaa RK, Saxenab N, Parmara D, Dasb M, Dhawan A. DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. Toxicol Lett 2009;185:211-8.
17-Ren F, Bhana S, Norman DD, Johnson J, Xu L, Baker DL, Parrill AL, et al. Gold Nanorods Carrying Paclitaxel for Photothermal-Chemotherapy of Cancer. Bioconjug Chem 2013.
18-Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, Gatti AM, Monari E. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. J Mater Sci Mater Med 2004; 15:321-5.
19-Huang S, Chueh PJ, Lin YW, Shih TS, Chuang SM. Disturbed mitotic progression and genome segregation are involved in cell transformation mediated by nano-TiO_2 long-term exposure. Toxicol Appl Pharmacol 2009;241:182-94.
20-Wang J, Li N, Zheng L, Wang S, Wang Y, Zhao X, et al. P38-Nrf-2 signaling pathway of oxidative stress in mice caused by nanoparticulate TiO2. Biol Trace Elem Res 2011;140:186-97.
21-Lai JCK, Lai MB, Jandhyam S, Dukhande VV, Bhushan A, Daniels CK, et al. Exposure to titanium dioxide and other metallic oxide nanoparticles induces cytotoxicity on human neural cells and fibroblasts. Int J Nanomedicine 2008;3:533-45.
22-Kim W, Bennett EJ, Huttlin EL, Guo A, Li J, Possemato A, et al. Systematic and quantitative assessment of the ubiquitin-modified proteome. Mol Cell 2011;44:325-40.
23-Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. J Control Release 2012;161:175-87.
24-Singh N, Manshian B, Jenkins GJ, Griffiths SM, Williams PM, Maffeis TG, et al. NanoGenotoxicology: The DNA damaging potential of engineered nanomaterials. Biomaterials. 2009;30:3891-914.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

25-Banerjee D, Sengupta S. Nanoparticles in cancer chemotherapy. Prog Mol Biol Transl Sci 2011;104:489-507.
26-Liu H, Ma L, Zhao J, Liu J, Yan J, Ruan J, et al. Biochemical Toxicity of Nano-anatase TiO2 Particles in Mice. Biol Trace Elem Res 2009;129:170-80.
27-Yamaguchi S, Kobayashi H, Narita T, Kanehira K, Sonezaki S, Kubota Y, et al. Novel Photodynamic Therapy Using Water dispersed TiO_2 Polyethylene Glycol Compound: Evaluation of Antitumor Effect on Glioma Cells and Spheroids In Vitro. Photochem Photobiol 2010;86:964-71.
28-Matsui K, Karasaki M, Segawa M, Hwang SY, Tanaka T, Ogino C, et al. Biofunctional TiO_2 nanoparticle-mediated photokilling of cancer cells using UV irradiation. Med Chem Commun 2010;1: 209-11.
29-Uchino T, Tokunaga H, Ando M, Utsumi H. Quantitative determination of OH radical generation and its cytotoxicity induced by TiO_2-UVA treatment. Toxicol In Vitro 2002;16:629-35.
30-Jin C, Tang Y, Yang FG, Li XL, Xu S, Fan XY, et al. Cellular Toxicity of TiO_2 Nanoparticles in Anatase and Rutile Crystal Phase. Biol Trace Elem Res 2011;141:3-15.
31-Hussain SM, Hess KL, Gearhart JM, Geiss KT, Schlager JJ. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. Toxicol In Vitro. 2005;19:975-83.
32-Park S, Lee YK, Jung M, Kim KH, Chung N, Ahn EK, et al. Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. Inhal Toxicol 2007;19:59-65.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]

Evaluation of Synergistic Effect of TiO_2 Nanoparticles and Gamma Rays on Human Breast Cancer Cell Line

Dolat E[1], Hasanzadeh H[2], Rezaei Tavirany M[3], Heidari keshel S[4], Jabbari Arfaee A[5], Seyyedi SS[6], Akbari Eidgahi M.R[7], Hematian A[8]*

(Received: 7 Nov. 2012 Accepted: 11 Feb. 2013)

Abstract

Introduction: Nowadays, cancer is the second cause of mortality in the world and among its variants; the most common cancer in women is the breast cancer. One of the methods for cancer treatment is radioth-erapy, in which to enhance the efficiency of radiation therapy some of radio sensitizer can be used for enhancing tumor cell radiosensitivity. Some nanopa-rticles can be considered as a sensitizer because they enhance the cytotoxicity due to oxidative stress and increase the free radicals, especially reactive oxygen species (ROS), within cells resulting in cell death. In this study, elevated synergistic effect of TiO_2 nanoparticles as radiosensitizer was evaluated in presence of cobalt-60 gamma rays on human breast cancer cell line.

Materials & Methods: After cell culture, the human breast adenocarcinoma cell line (MCF-7 cells) was exposed to 2 Gy of radiation and 30 µg/ml concentration of the aforementioned nanoparticles. Viability was calculated using (3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphenyl tetrazolium bromide) MTT assay.

Findings: Viability of cells in presence of gamma radiation and the nanoparticles, sig-nificantly reduced compared to the viability of cells exposed only to radiation or nano-particle, alone. The effect may dependent on nanoparticle crystals type and conce-ntration.

Discussion & Conclusion: Nano-TiO_2 inc-reased sensitivity of breast cancer cells to gamma radiation, due to an increase in 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 potent-ial to be used as a radiosensitizer.

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

1. Student Research Committee, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Dept of Medical Physics, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
3. Associate Professor, Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Department of Radiation Oncology, Shohada Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Faculty of medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
7. Biotechnology Research Center, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
8. Dept of Microbiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**(correspondence author)*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-29]