Archive of SID

مقاله مروری

اثر همسایگی پرتوی

شکوه الزمان سلیمانی فرد[1]، محمدتقی بحرینی طوسی[2]

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- استاد گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، پژوهشکده بوعلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۷/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۲/۱۴

چکیده

زمینه : آثار پرتوی غیر هدفی به آسیب ها و آثاری اطلاق می گردد که بدون نیاز به برخورد مستقیم پرتو ، در سلول ها ایجاد می شوند.اثر همسایگی پرتوی از جمله آثار پرتوی غیر هدفی است که در سال های اخیر به وجود آن پی برده اند. در اثر این پدیده در سلول هایی که تحت تابش پرتو قرار ندارند ولی در ارتباط با سلول های تابش یافته(هدف) هستند ، آثار پرتوی ظاهر می شود. این پدیده و دیگر آثار غیر هدفی پرتو های یون ساز ناقض تئوری هدف می باشند که برخورد پرتو با یکی از اجزاء سلول را برای ایجاد آثار پرتوی در آن الزامی می داند.

روش: به منظور شناخت اثر همسایگی و عوامل موثر بر آن مقالات پژوهشی و مروری مرتبط با تحقیقات انجام شده در این زمینه مرور شدند. بیشتر این تحقیقات بر روی سلول های انسانی و حیوانی انجام گرفته اند و تحقیقات درون تنی بر روی حیوانات نیز رو به افزایش است.

نتایج : با کاربرد روش های آزمایشگاهی مختلف، اثر همسایگی پرتوی در سلول های زیادی مشاهده شده است. آثار ناشی از این اثر در سلول های همسایه ، شامل مرگ سلول، آسیب کروموزومی و تغییرات ژنتیک، تغییر بیان برخی ژنها، تاخیر در چرخه سلول ، تغییرات نئوپلاستیک، ناپایداری ژنومیک، افزایش بازده کشت و افزایش مقاومت و یا حساسیت پرتوی می باشد. این پدیده در اثر پرتوهای با LET مختلف روی می دهد و در دزهای کم که همه سلول ها تحت تابش قرار نمی گیرند، بیشتر بارز می شود. هرچند در دزهای بالا نیز وجود دارد ولی به دلیل بارز بودن آثار ناشی از دز بالا کمتر مورد توجه قرار می گیرد. بین این اثر و دیگر آثار غیر هدفی مثل سازش پرتوی و ناپایداری ژنومیک ارتباط متقابل وجود دارد.

بحث و نتیجه گیری : اثر همسایگی در دزهای کم باعث می شود ، شدت آثار پرتوی ضریب درستی از دز یا تعداد سلول های تابش شده نباشد و بنابراین در خط مشی حفاظت پرتوی که بر اساس رابطه خطی بدون آستانه میان ریسک پرتوی و دز، تعیین شده است تاثیر خواهد گذاشت. همچنین این چشم انداز وجود دارد که بتوان از این اثر در پرتودرمانی بهره گرفت. ولی تاثیر آن در آسیب وارد بر بافت های سالم، در پرتودرمانی را نیز نباید نادیده گرفت. (مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۵، شماره ۲، پیاپی (۲۱،۲۰) ، پاییز و زمستان ۸۷ : ۱۱۰-۹۵)

واژگان کلیدی: اثر همسایگی پرتوی، آثار غیر هدفی پرتو یونساز،رابطه خطی بدون آستانه (LNT)، پرتودرمانی

* نویسنده مسؤول: شکوه الزمان سلیمانی فرد

آدرس: گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

miranbmh@modares.ac.ir

تلفن: ۸۰۰۲۳۱۶- (۵۱۱) ۹۸+ نمابر: ۸۰۰۲۳۲۰- (۵۱۱) ۹۸+

www.SID.ir

۱- پیشگفتار

اثر همسایگی پرتوی[1] یعنی ایجاد آثار پرتوی در سلول هائی که مستقیما تحت تابش پرتو یون ساز قرار نگرفته اند ولی در همسایگی سلول های تابش یافته (هدف) قرار دارند. همسایگی در این تعریف به معنای آن نیست که سلول های همسایه الزاما در مجاورت سلول های هدف باشند ، بلکه می توانند در فواصل دورتری ، حتی خارج از میدان تابش نیز قرار داشته باشند. سلول های همسایه از طریق دریافت پیام های صادر شده از طرف سلول های هدف تحت تاثیر قرار می گیرند. ارسال پیام به معنی آزاد سازی مولکول یا مولکول هائی خاص است که می توانند به سلول های همسایه رسیده و در آن ها واکنش هائی را بر انگیزند که نهایتا به آسیب پرتوی این سلول ها منجر می شود.

ایجاد آسیب پرتوی در اثر دریافت پیام های بین سلولی بر خلاف آن چیزی است که در علم رادیوبیولوژی و از سال ها پیش تا کنون پذیرفته ایم. ما قبول کرده ایم که برای ایجاد آسیب پرتوی در یک سلول، برخورد پرتو به صورت مستقیم یا غیر مستقیم با DNA یا یکی دیگر از اجزاء آن سلول الزامی است (تئوری هدف[2]). ولی اکنون می بینیم رابطه میان سلول و پرتو پیچیده تر از آن است که برخورد پرتو و سلول را الزامی سازد. می توان گفت این تنها سلول های جدا از یکدیگر نیستند که به پرتو پاسخ می دهند ، بلکه بافت یا ارگانیسمی که بافت در آن قرار دارد ، به عنوان یک مجموعه کامل به پرتو پاسخ می دهند. به عبارت دیگر هدف پرتو یون ساز فقط یک سلول و یا هسته آن نیست بلکه پرتو همه بافت را هدف قرار می دهد و واکنش هائی را در مجموعه بافت بر می انگیزد. به طوری که سلول هائی که مستقیما تحت تابش قرار گرفته اند، استرس ایجاد شده را به دیگر سلول ها منتقل می کنند. انتقال استرس و یا ارسال پیام، از طریق ارتباط میان دو سلول مجاور(GJIC)[3] و یا از طریق ترشح مواد کلاستوژنیک[4] در محیط انجام می شود. ولی هنوز مشخص نیست چه مولکول یا مولکول هائی نقش انتقال پیام میان سلول ها را به عهده دارند.

Archive of SID

علاوه بر سلول های همسایه موجود در بافت تابش شده ، سلول های دور دست تر که در بافت ها و یا ارگان های دیگر و خارج از میدان تابش قرار دارند نیز تحت تاثیر تابش قرار می گیرند. به این پدیده آبسکوپال[5] گفته می شود. از جمله آثار آبسکوپال ایجاد آسیب پرتوی در ریه تابش نشده بیمارانی است که ریه مقابل آن ها پرتودرمانی شده است. مطالعات برون تنی نیز نشان داده اند برای ایجاد آثار همسایگی در سلول های همسایه ، حضور آن ها درهنگام تابش و در کنار سلول های تابش یافته الزامی نیست. به عنوان مثال ، آزمایشات بسیاری نشان داده اند انتقال محیط کشت سلول های تابش شده به سلول های دیگر باعث ایجاد اثر همسایگی در آن ها شده است.

در این مقاله پس از شرح سابقه تاریخی موضوع و روش های آزمایشگاهی مطالعه این پدیده ، آثار مشاهده شده مبنی بر وجود اثر همسایگی و گستره نفوذ مکانی آن ها شرح داده خواهد شد. همچنین عوامل فیزیکی موثر بر آن از جمله دز و LET پرتو ونیز ارتباط میان این پدیده با سازش پرتوی[6] و ناپایداری ژنومیک[7] مورد بحث قرار می گیرد و در انتها تاثیرات این پدیده در حفاظت پرتوی و پرتودرمانی مطرح خواهد شد.

۲- سابقه تاریخی موضوع

قبل از دهه ۱۹۹۰مطالعات متمرکز و منسجم پیرامون اثر همسایگی انجام نشده بود اما شواهد متعددی مبنی بر وجود

1 - Radiation Induced Bystander Effect
2 - Target Theory
3 - Gap Junction Intercellular Comunication
4- Clastogenic
5 - Abscopal
6 - Adaption
7 - Genomic Instability

www.SID.ir

این اثر گزارش گردیده بود. نخستین گزارش به سال ۱۹۵۵ برمی گردد که پارسون[1] و همکارانش آسیب هائی را در مغز قرمز استخوان استرنوم کودکانی که پیش تر به منظور درمان لوسمی در ناحیه طحال پرتوگیری داشته اند، مشاهده نمودند. سوتو[2] در سال ۱۹۶۲ پلاسمای خون خرگوش های تابش یافته را به گروه دیگری از خرگوش ها تزریق کرد و افزایش شیوع تومورهای پستان را در آنها گزارش نمود. از آن پس شواهد زیادی مبنی بر وجود عوامل کلاستوژنیک در پلاسمای خون بیماران رادیوتراپی، مردم جزایر مارشال و بازماندگان بمب اتمی دیده شده است [۱و۲].

مطالعه ناگازاوا و لیتل[3] در سال ۱۹۹۲ اولین مطالعه مربوط به اثر همسایگی ناشی از پرتوهای با LET بالا و نقطه عطفی در این مطالعات بود. آن ها از فلوی بسیار کم پرتو آلفا استفاده کردند. به طوری که سلول های بسیار کمی تحت برخورد مستقیم ذره های آلفا قرار گرفتند ولی مشاهده کردند جابجائی کروماتیدهای خواهری (SCE)[4] در تعداد بسیار بیشتری از سلول ها ایجاد می شود. این نتایج به وسیله تحقیقات اعظم[5] و و همکارانش نیز تائید شد.

از سال ۱۹۹۲ به بعد مطالعات به طور وسیع ترو منسجم تر دنبال شده است. اکثراین مطالعات به صورت برون تنی انجام شده است ولی مطالعات درون تنی نیز رو به افزایش است. در این مطالعات با استفاده از روش های آزمایشگاهی مختلف ، آثار پرتوی متفاوتی بررسی شده است. برخی از این مطالعات تنها به مشاهده پدیده اختصاص یافته است و یا تاثیر عوامل فیزیکی مثل دز و LET پرتو را مورد بررسی قرار داده اند، در حالی که برخی دیگر مکانیسم ایجاداثر را مطالعه نموده اند.

۳- روش های آزمایشگاهی مطالعه اثر همسایگی پرتوی

Archive of SID

از تفاوت های بارز مطالعات اثر همسایگی نسبت به دیگر مطالعات پرتوی ، لزوم مصون داشتن سلول های همسایه از تابش مستقیم و جداسازی آن ها از سلول های هدف (تابش یافته) ، به منظورمطالعه آثار پرتوی ایجاد شده در آن هاست. روش های آزمایشگاهی زیادی به این منظور ابداع شده اند که در ذیل شرح داده می شوند.

۳-۱- تابش پرتو آلفا با فلوی بسیار کم: در این روش پرتو آلفا به سلول های موجود در ظرف کشت تابیده می شود. چون فلوی ذرات تابش بسیار کم است ، فقط بخش کمی از سلول ها که تعدادشان بر اساس روش های آماری تخمین زده می شود تحت تابش قرار می گیرند. بنابراین بقیه سلول ها همسایه هستند و همراه با سلولهای هدف مطالعه می شوند. چون امکان جداسازی سلول های همسایه فراهم نیست از روی کمیت آثار پرتوی ایجاد شده در تمام سلول ها و مقایسه آن با مقدار آسیبی که از تابش تعداد کمی سلول انتظار می رود به وجود اثر همسایگی پی می برند. ناگازاوا و لیتل از این روش استفاده کردند.

۳-۲- استفاده از دستگاه مایکروبیم : مایکروبیم متصل به یک دستگاه شتابدهنده است که می تواند ذرات سنگین شتابدار و یا پرتو الکترونی تولید کند. پرتو تولید شده با قطر بسیار کوچک (در حدود مایکرومتر) کانونی می شود و به سطحی که لایه سلول بر روی آن قرار گرفته تابیده می شود. سلول ها بر روی این سطح به وسیله میکروسکوپ مشاهده می شوند و می توانند با حرکت سطح یک به یک در مقابل پرتو حاصل از شتابدهنده قرار گیرند. در این روش بر خلاف روش تابش با فلوی کم آلفا می توان هسته و یا سیتوپلاسم تعداد مشخصی سلول را که از قبل رنگ آمیزی شده اند با تعداد مشخصی ذره باردار تابش داد و اثر را در سلول های دیگر

1 - Parsons
2- Souto
3 - Nagasawa and Little
4- Sister Choromathid Exchange
5 - Azzam

www.SID.ir

قابل تفکیک ازسلول های هدف هستند به وسیله میکروسکوپ مطالعه می شود [۳۰،۳].

۳-۷- نشان دار کردن سلول ها با مواد رادیواکتیو: در این روش سلول های همسایه نشان دار نمی شوند ولی با سلول های نشان دار مخلوط می گردند. آثار پرتوی در مجموعه سلول های مخلوط بررسی و از روی مقایسه کمیت آثار با مقدار آثاری که از تعداد سلول های نشان دار شده انتظار می رود ، میزان آثار ناشی از اثر همسایگی برآورد می شود. هوول و بیشائی[1] [۳۱] از این روش استفاده نمودند. ولی پرساود[2] و همکارانش پس از مخلوط سازی سلول ها و ایجاد اثر در سلول های همسایه آن هارا در یک میدان مغناطیسی از یکدیگر جدا ساخته و اثر همسایگی را مستقیما در سلول های همسایه نشان دار نشده مطالعه نمودند [۳۲].

از میان روش های فوق بجز دو روش هم کشت و انتقال محیط کشت که بخصوص در تابش دهی پرتو ایکس و گاما استفاده می شوند ، بقیه روش ها امکان تماس میان سلول های هدف و همسایه را برقرار می سازند. لذا در این روش ها امکان بررسی تاثیر GJIC در ایجاد اثر همسایگی وجود دارد. برای مطالعه اثر همسایگی ناشی ازپرتوهای با LET پائین (ایکس و گاما) علاوه بر روش های هم کشت و انتقال محیط کشت، استفاده از روش رنگ آمیزی سلول ها نیز امکان پذیر است.

مطالعات فوق اکثرا با کشت تک لایه ای سلول ها انجام شده اند. ولی در برخی آزمایشات، کشت سه بعدی سلول ها (تشکیل مگا کولونی) و یا کشت بافت جایگزین کشت تک لایه ای شده است تا آزمایش به شرایط درون تنی نزدیک شود [۳۴،۳۳،۹،۲]. این مطالعات علاوه بر مطالعاتی است که به صورت درون تنی انجام شده اند.

٤- آثار پرتوی ایجاد شده در سلول های همسایه

Archive of SID

چون پیش بینی می شود آثار پرتوی ناشی از اثر همسایگی مشابه با آثار ناشی از پرتوگیری مستقیم باشد ، محققین در جهت جستجوی این آثار درسلول های همسایه آزمایشات بسیاری را طراحی نموده اند. یکی از مهمترین آثار پرتوی ایجاد شده در سلول های همسایه مرگ سلولی است. مادرسیل و سیمور[3] در مقاله مروری خود [۱] به مطالعاتی اشاره دارند که نشان داده است سلول های همسایه عمدتا از طریق آپوپتوز (مرگ برنامه ریزی شده) از بین می روند. ولی در مطالعه ای دیگر علاوه بر آپوپتوز ، نکروز نیز مشاهده شد[۱٤] . کاهش کسر بقاء سلول های همسایه در برخی موارد وابسته به دزبوده است [۳۲،۱٤،٤] و بر خلاف انتظار در مواردی دیده شده است اثر همسایگی موجب افزایش بازده کشت و یا افزایش کسر بقاء سلول های همسایه می شود [۳٦،۳۵،۱٤،۱۳،۹]. شائو[4] و همکارانش [۱٤] این اثر را در دز کم مشاهده کردند و معتقدند آزاد سازی عوامل ایجاد اثر با غلظت کم باعث افزایش بازده کشت می شود. آن ها مولکول NO را یکی از عوامل شروع کننده ارسال پیام های همسایگی می دانند و معتقدند میزان تولید آن بوسیله سلول هدف وابسته به دز تابش است. پس در دزهای کم با غلظت کم تولید شده و محرک رشد سلول ها خواهدبود و باعث افزایش بازده کشت می شود. در حالی که در غلظت بالا سبب آسیب DNA و مرگ سلول خواهد شد.

تاخیر در فرآیند چرخه سلول از موارد دیگری است که در سلول های همسایه دیده می شود[۳۷،۱۰] ولی فورنیر[5] و همکارانش متوجه شدند تاخیر در عبور از فاز G0 به G1 یک تاخیر گذرا ست و تاثیری روی تمایز سلول ها ندارد [۳۷].

1 - Howell and Bishayee
2 - Persaud
3 - Mothersill and Seymor
4 - Shao
5 - Fournier

www.SID.ir

از دیگر آثار پرتوی ایجاد شده در سلول های همسایه ، آسیب وارد بر DNA را می توان نام برد. مشاهده این آسیب ها به روش های مختلف انجام می شود. یکی از این روش ها مشاهده γH2AX foci[1] در سلول همسایه است که به دنبال ایجاد DSB[2] تشکیل می شود. DSB در مولکول DNA سبب فسفریله شدن[3] مولکول H2AX و تبدیل آن به γ H2AX می شود. مولکول های γ H2AX در اطراف DSB تجمع یافته و پس از الحاق آنتی بادی به آن ها با میکروسکوپ قابل مشاهده اند. تشکیل γ H2AX یک واکنش بلافاصله پس از ایجاد DSB است و بنابر این با مطالعه آن می توان سرعت تشکیل DSB را بررسی نمود. اکثر مطالعاتی که هدفشان بررسی کینتیک DSB در سلول های همسایه بوده است تشکیل γ H2AX را مطالعه کرده اند [۳،۱۵،۳۴،۳۸،۳۹]. از مزایای دیگر مطالعه این اثر، حساسیت آزمایشگاهی بسیار بالای آن است [۴۰،۴۱]. به طوری که می توان آثار ناشی از پرتودهی بسیار کم (درحدود میلی گری) را نیز به کمک آن آشکارساخت.

آثار دیررس ناشی از آسیب DNA نیز در سلول های همسایه مشاهده شده اند. ازجمله این آثار می توان شکستگی های کروموزومی ، جابجائی کروماتیدها ی خواهری و تشکیل مایکرونوکلئا را نام برد. هرچند شکستگی کروموزومی، تشکیل γH2AX foci و مایکرونوکلئا در اثر ایجاد DSB در مولکول DNA رخ می دهند ولی ممکن است پیام های همسایگی مستقیما سبب تشکیل DSB نشوند بلکه DSB در اثر تجمع آسیب های خفیف تر در DNA مثل SSB[4] رخ دهد [۱۵،۴۱،۴۲]. البته در مطالعه ای دیگر خلاف این امر مشاهده شده است [۴۳]. تغییرات ژنتیکی در مولکول DNA بر خلاف شکستگی های کامل و جزئی ژن[5] که در سلول های هدف دیده می شود از نوع تغییرات نقطه ای است [۴۱] و اسپکتروم آن با جهش های خودبخودی در سلول های تابش نشده نیز متفاوت است [۳۲].

از دیگر آثار مشاهده شده در سلول های همسایه ، فعال شدن فرآیند های ترمیم را می توان نام برد. از جمله افزایش غلظت DNA-PKC[6] ، RPA[7] و A/P[8] که در ترمیم DNA نقش نقش دارند در سلول های همسایه دیده شده است [۲۲،۴۴،۲۴].

از مولکول های فعال پس از ایجاد آسیب درDNA می توان مولکول P53 را نام برد. این مولکول ازدو طریق باعث واکنش سلول نسبت به پرتو می شود. یکی از طریق شرکت در جلوگیری از پیشرفت چرخه سلول و دوم از طریق کمک به ایجاد آپوپتوز. P53 و مسیر مولکولی وابسته به آن[9] با ممانعت از حرکت سلول درچرخه میتوز به مولکول ها ی موثر در ترمیم DNA فرصت فعالیت می دهد و بدین ترتیب سلول را در مقابل آسیب پرتوی محافظت می کند. مولکول P53 از طریق شرکت در فرآیند آپوپتوز که موجب حذف سلول معیوب می شود نیز به فرآیند حفاظت بافت شامل آن سلول ، از طریق جلوگیری از ایجاد تغییرات نئوپلاستیک درآن کمک می کند. بر همین مبنا غلظت مولکول P53 به عنوان نشانه ای از ایجاد آسیب ناشی از اثر همسایگی مورد مطالعه قرار گرفته است. در مقالات مروری که توسط هامادا[10] و همکارانش [۴۵] و همچنین توسط چودری[11] [۴۶] نوشته شده است به مطالعات زیادی اشاره شده است که طی آن ها افزایش P53 و کاهش عوامل کمک کننده به چرخه سلول مثل

1 - Phosphorylated form of H2AX
2 - Double Strand Break
3 - Phosphorylation
4 - Single Strand Break

5 - partial or completed delitions
6 - DNA-Protein Kinase C
7 - Replication Protein A
8 -A/P apurinic/apyrimidinic endonuclease
9 - P53 pathway
10 - Hamada
11 - Chaudhry

Archive of SID

www.SID.ir

Cycline B وCDC2 در سلول های همسایه مشاهده شده است. البته در مواردی که بازده کشت سلول های همسایه افزایش یافته است عکس نتایج فوق یعنی کاهش P53 و افزایش CDC2 گزارش شده است [٤٥].

علاوه بر P53 ، افزایش بیان ژن P21 و یا افزایش سطح مولکول P21 که یکی از مولکول های موثر در مسیرP53 ، جهت توقف چرخه سلول است ، در سلول های همسایه گزارش شده است [٣٧،١٥،٥].

چودری[٤٦] در مقاله مروری خود به مطالعه ای اشاره دارد که در آن وجود عوامل وابسته به P53 در مدیای سلول های هدف گزارش شده است. او نتیجه می گیرد که P53 علاوه بر فعالیت های ضد تکثیری در سلول همسایه می تواند باعث صدور عوامل ضد رشد از سلول هدف به سلول همسایه نیز بشود. به عبارت دیگر او اعتقاد دارد P53 یکی از عواملی است که شروع کننده پیام های همسایگی است. این در حالی است که گزارشات زیادی از ایجاد اثر همسایگی در سلول هائی که در ژن P53 نقص دارند و نمی توانند این مولکول را تولید کنند منتشر شده است [٤٧،٣٧،٦].

فعال شدن مسیر های منتهی به آپوپتوز نیز از جمله آثار ناشی از اثر همسایگی است. ماگویر[1] و همکارانش [٢١] در سلول های همسایه افزایش Bcl2[2] را به عنوان نشانه ای از فعال شدن فرآیند آپوپتوز مشاهده نمودند وبا افزودن بازدارنده Caspase 9[3] توانستند کسر بقاء سلول های همسایه را افزایش دهند. همچنین افزایش جرم میتوکندری[٤٨،٢١]، تغییر توزیع و تجمع آن به دورهسته [٢١] ، کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری و افزایش سطح کلسیم در سلول های همسایه مشاهده شده است [٥٠،٤٩] .

دو اثر متضاد کاهش [٢٥] و افزایش [٢٦] حساسیت پرتوی و همچنین ناپایداری ژنومیک [٥٠-٥٢] نیز از دیگر آثار مشاهده شده در سلول های همسایه هستند.

علاوه بر آثار فوق که در آزمایشات برون تنی مشاهده شده اند، وجود اثر همسایگی در آزمایشات درون تنی نیز به اثبات رسیده است. از جمله در دو آزمایش درون تنی تغییرات اپی ژنتیک در سلول های همسایه مشاهده شد و محققین به این نتیجه رسیدند که تغییرات اپی ژنتیک رخ داده در سلولهای همسایه خود عامل ایجاد اثر هستند [٥٣،٥٤].در مطالعه دیگری سلول های توموری حاوی داروی رادیواکتیو(تابش کننده پرتو آلفا با برد کم) را با سلول های بدون دارو مخلوط کرده و در زیر پوست موش تزریق کردند ، ولی تومور رشد نکرد. چون مقدار ماده رادیواکتیو موجود در سلول های هدف به اندازه ای بود که موجب کشتار کامل آن ها می شد ، رشد تومور وابسته به رشد سلول های همسایه بود و عدم رشد تومور نشانه ای از تاثیر پذیری سلول های همسایه از سلول های هدف حاوی ماده رادیواکتیو بود. این آزمایش نشان داد اگر تعداد سلول های هدف از مقدار کمینه لازم برای ایجاد اثر همسایگی بیشتر باشد ، هیچ تاثیری در افزایش اثر ندارد. در نتیجه محققین به این نتیجه رسیدند که اثر همسایگی یک اثر همه یا هیچ است [٥٥]. در مطالعات درون تنی دیگری نیز اثر همسایگی پرتوی مشاهده و اثبات شده است که در دومقاله توسط اعظم و لیتل[٥٦] و پرایزو همکارانش [٢] مرور شده اند. از جمله وقتی رادیونوکلوئید تابش کننده آلفا به بخشی از کبد هامستر چینی تزریق شد، بقیه قسمتهای کبد نیز دچار آسیب کروموزومی شدند [٥٦،٢]. همچنین وقتی مخلوطی از سلول های تابش شده و تابش نشده(همسایه) مغز استخوان به موش های گیرنده تزریق شد ، ناپایداری ژنومیک در هر دو نوع سلول پس از رشد و تکثیر در بدن موش گیرنده مشاهده گردید[٥٦].

1 - Maguire

٢ - این مولکول در ایجاد آپوپتوز نقش دارد .

٣ - این مولکول در ایجاد آپوپتوز نقش دارد .

Archive of SID

www.SID.ir

۵- نفوذ مکانی پیام های همسایگی

ایجاد اثرآبسکوپال محدودیت مکانی ندارد. آثار پرتوی ناشی از تابش یک ارگان در ارگان ها و بافت های دیگربدن موجود زنده دیده می شود. ولی در بحث گستره مکانی پیام های همسایگی(به غیر از آبسکوپال) این سوال مطرح می شود که آثار همسایگی تا چه فاصله ای از سلول های هدف می توانند رخ دهند ؟ آزمایشاتی به منظورپاسخ به این سوال طراحی شده اند. بخصوص استفاده از مایکروبیم برای تابش سلول های مشخصی که در مکان معینی در کشت سلول قرار دارند به این امر کمک می کند. نتایج آزمایشات انجام شده در این رابطه نشان می دهند پیام های همسایگی می توانند به همه جای ظرف کشت عزیمت کنند [۳۸] و هیچ ارتباطی میان میزان آثار پرتوی ایجاد شده در سلول های همسایه و فاصله آن ها نسبت به سلول های هدف وجود ندارد [۳۷]. ولی زمان شروع اثر و روند صعودی آن وابسته به مکان است به طوری که تشکیل γH2AX foci (اثر مورد بررسی) در سلول های دورتر، دیرتر شروع می شود [۳۸]. در یک مطالعه درون تنی نیمی از بدن موش ها را تابش دادند و آثار همسایگی را در نیمه دیگر بررسی کردند. مشاهده شد آسیب ناشی از اثر همسایگی می تواند به بافت های تا بیش ازیک سانتی متر دورتر از محل تابش گسترش یابد [۵٤]. در مطالعه ای دیگر یک شعاع یک میکرومتری ازیک قطعه بافت سه بعدی را تابش دادند و آثار پرتوی (تشکیل مایکرونوکلئا و ایجاد آپوپتوز) را در سلول هائی که در یک میلی متری قرار داشتند مشاهده کردند[۹].مادرسیل و سیمور به مطالعه ای اشاره دارند که در آزمایشگاه گری کانسر انجام شد . محققین قطعه ای از بافت اوروتلیوم را با مایکروبیم تابش دادند. آسیب پرتوی بیشتر در سلول های کناری بافت که فعالیت تقسیمی زیادی داشتند مشاهده شد. آن ها نتیجه گرفتند محل یا فاصله سلول همسایه نسبت به سلول هدف تعیین کننده ایجاد اثر نیست ، بلکه استعداد سلول برای پذیرش آسیب (از جمله داشتن فعالیت میتوزی) تعیین کننده تر است [۱]. مطالعات فوق نشان دهنده نفوذ نسبتا وسیع پیام های همسایگی نسبت به مساحت ناحیه تابش شده است. ولی شواهد مخالف نیز وجود دارد. از جمله مادرسیل و همکارانش [۵۷] نشان دادند برای ایجاد همسایگی در روش انتقال محیط کشت باید تعداد نسبتا زیادی سلول هدف در محیط کشت داشته باشیم. آن ها علت این امر را محدودیت نفوذ پیام ها عنوان می کنند و می گویند باید تعداد زیادی سلول در محیط پراکنده باشد تا پیام آن ها بتواند به تمام نقاط محیط کشت انتقال یابد.آن ها همچنین در تائید محدود بودن گستره مکانی اثر همسایگی به مطالعه دیگری اشاره دارند . در این مطالعه پرایز و همکارانش نشان دادند شدت اثر همسایگی مستقل از تعداد ذرات تابش شده به سلول های هدف است به طوری که تابش ۵ ذره به هر سلول همان اثری را دارد که تابش ۱۰ ذره. پس آن ها نتیجه گرفتند چون نفوذ پیام های همسایگی محدود است تابش تعداد بیشتری ذره هر چند پیام ها را افزایش می دهد ولی هیچ تاثیری در افزایش اثر ندارد.

٦- اثر LET و دز پرتو

در مطالعات اثر همسایگی از پرتوهای مختلف استفاده شده است. از جمله می توان پرتوهای گاما ، ایکس و بتا را که دارای LET پائین هستند و ذرات آلفا و کربن با LET بالا را نام برد. به نظر می آید پرتوهای با LET بالا در ایجاد اثر موثرترند [۱٤،۱۳] ، ولی مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان داده اند اثر همسایگی به نوع و LET پرتو تابش شده وابسته نیست [۲٤،۱۲]. در مطالعه باسکار[1] و همکارانش [۲۸] ثابت شد اثر LET به نوع سلول های تابش شده بستگی دارد. به این معنی که در یک نوع سلول LET بالا و در سلول دیگر LET پائین موثرتر است.

[1] - Baskar

Archive of SID

www.SID.ir

در ارتباط با اثر دز در شدت اثر همسایگی گزارشات متفاوتی وجود دارد. در بعضی آزمایشات که از پرتوهای با LET مختلف استفاده شده است ، اثر وابسته به دز بوده است [۵۸،۳۲،۲۱،۱۳،٤]. در حالی که در برخی دیگر عدم وابستگی اثر به دز مشاهده شده است [۵۹،۳۸،۲۸،٦]. همچنین مواردی هم وجود داشته است که شدت اثر همسایگی در دزهای کم وابسته به دز بوده است ولی در دزهای بالاتر به اشباع رسیده است [۱۹،۱۵]. بوید[1] و همکارانش نشان دادند الگوی تغییرات شدت اثر همسایگی نسبت به دز به نوع پرتو وابسته است. بطوری که اثر ناشی از پرتو بتا ^{131}I در تمام گستره دز مورد مطالعه وابسته به دز بود و با افزایش دز ، افزایش می یافت ولی در مورد پرتو گاما اثردر cGy ۲۰۰به اشباع می رسید. آن ها همچنین نشان دادند اثر همسایگی ناشی از تابش پرتوهای آلفا و الکترون اوژه در ابتدا با دز نسبت مستقیم دارد ولی پس ازدز معینی رابطه معکوس می شود و افزایش دز نه تنها اثر را افزایش نمی دهد بلکه باعث کاهش آن نیزمی شود[۱۹].

در تمام این موارد شرایط آزمایش از لحاظ نوع پرتو ، نوع سلول ، اثر مشاهده شده و گستره دز پرتو با یکدیگر متفاوت بوده اند. شاید بتوان گفت ، وابستگی و یا استقلال اثر همسایگی نسبت به دز پرتو به شرایط آزمایش بستگی دارد.

در مطالعاتی دیده شده است شدت اثر مستقل از تعداد سلولهائی است که تابش شده اند [۷،٦]. این مشاهده و مشاهدات حاکی از استقلال شدت اثر همسایگی نسبت به دز را می توان به این شکل توجیه نمود که پیام های همسایگی به صورت یک فرآیند آبشاری تقویت می شوند. به طوری که سلول های همسایه پس از دریافت پیام و تاثیر پذیرفتن از آن ، خود می توانند منبعی برای ارسال پیام های جدید به دیگر سلول ها باشند. این واقعیت که آثار ناشی از اثر همسایگی با یک تاخیر زمانی، که وابسته به فاصله سلول همسایه تا سلول هدف است ، نسبت به لحظه تابش سلول های هدف قابل آشکارسازی است [۳۸] این نتیجه گیری را تصدیق می کند.

Archive of SID

۷- نقش اثر همسایگی در ایجاد سازش پرتوی و ناپایداری ژنومیک

تابش های کم باعث می شود در سطح مولکولی ، سلولی و کل ارگانیسم موجود زنده ریسک پرتوی در مقابل تابش های بعدی کاهش یابد. به این پدیده سازش پرتوی گفته می شود. سازش پرتوی حتی می تواند تغییرات خودبخودی سرطانزا را نیز به تاخیر بیاندازد[٦۰]. در دزهای خیلی کم که سازش پرتوی رخ می دهد، همه سلول ها تحت تابش قرار نمی گیرند. در حالی که سازش در تمام سلول ها و در کل ارگانیسم بوجود می آید، لذا برخی محققین معتقدند اثر همسایگی در گسترش سازش پرتوی به همه سلول ها نقش دارد [٦۱،٦۰]. در مطالعاتی ثابت شده است انتقال محیط کشت سلول هایی که تحت تابش دز اولیه سازشی قرار گرفته اند باعث ایجاد سازش پرتوی در سلول های گیرنده آن محیط کشت شده است [٦۲-٦٤]. بدیهی است مواد موجود در محیط کشت که از سلول های تابش شده آزاد شده اند از طریق اثر همسایگی، سازش پرتوی را به سلول های گیرنده منتقل نموده اند. همچنین نشان داده شده است سلول هایی که قبلا تحت تابش سازشی قرار گرفته اند کمتر تحت تاثیر آسیب های ناشی از اثرهمسایگی قرار می گیرند[٦٦،٦٥،٦۲]. این مشاهدات بیانگر تاثیر متقابل این دو اثر است. برخی معتقدند اشتراک هایی در مکانیسم ایجاد این دو اثر وجود دارد[٦۱،٥٦]. ناپایداری ژنومیک به معنی افزایش پایدار آهنگ ایجاد آسیب در نسل های بعدی سلول های تابش یافته است. این آسیبها از تغییرات ژنتیک ایجاد شده در سلول های والد منشاء نمی گیرند و شامل شکستگی های پایدار و گذرا کروموزومی، مرگ سلول و کاهش کلون زائی هستند. ناپایداری ژنومیک در

1 - Boyd

www.SID.ir

سلول هایی رخ می دهد که خود تحت تابش پرتو قرار نگرفته اند و آسیب های ایجاد شده را از نسل ها قبلی نیز به ارث نبرده اند. پس یک اثر غیر هدفی پرتو یونساز است. مادرسیل و سیمور معتقدند ناپایداری ژنومیک در اثر ارسال پیام هائی مشابه با پیام های همسایگی و از سوی سلول های تابش شده در محیط بوجود می آید [٦٧]. این پیام ها موجب همیشگی شدن افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن که یک تغییر اپی ژنتیک است می شود و تا نسل های بعدی همچنان پایدار می ماند [٦٧]. ثابت شده است نسل های بعدی هم می توانند ناپایداری ژنومیک خود را از طریق همسایگی به دیگر سلول ها منتقل نمایند [٥٠]. ناپایداری ژنومیک علاوه بر نسل های بعدی سلول های تابش یافته در نسل های بعدی سلول های همسایه نیز دیده شده است [٥٢،٥١] و در واقع جزء آثار ناشی از اثر همسایگی است. به این ترتیب این دو اثربا یکدیگر ارتباط متقابل دارند و هریک می تواند موجب ایجاد دیگری شود.

٨- نتیجه گیری

اثرهمسایگی در دزهای کم باعث می شود شدت واکنش ها ضریب درستی از دز یا تعداد سلول های تابش یافته نباشد و بنابراین در خط مشی حفاظت پرتوی که تا کنون بر اساس رابطه خطی بدون آستانه (LNT[1]) میان ریسک پرتوی و دز تعیین شده است تاثیر خواهد گذاشت. رابطه خطی یا منحنی LNT بر اساس آثار دیده شده در بازماندگان بمباران اتمی در ژاپن ، گروه های در معرض تابش گیری شغلی و بیمارانی که دزهای بالای تشعشعی دریافت داشته اند بدست آمده است. هرچند این آثار مربوط به دزهای بالا است ولی با این درک که ریسک ناشی از تابش صرف نظر از کم و یا زیاد بودن آن به ازاء هر واحد دز به یک اندازه افزایش می یابد ، به دزهای پائین نیز تعمیم داده شده است. ولی اثر همسایگی در دزهای کم می تواند موجب افزایش یا کاهش ریسک پرتوی نسبت به مقداری باشد که ازمنحنی LNT برآورد می شود. افزایش ریسک در زمانی بوقوع می پیوندد که اثر همسایگی موجب تشدید آثار زیان بار پرتوی شود. ایجاد آثاری مثل شکستگی کروموزومی ، تشکیل مایکرونوکلئا ، جهش های ژنتیکی و ناپایداری ژنومیک که ریسک سرطانزائی را تشدید می کنند از جمله آثار سوء اثر همسایگی هستند. ولی اثر همسایگی در تشدید آثار حفاظتی مثل تحریک رشد سلول ها وایجاد مقاومت پرتوی و حرارتی [٦١] نیز نقش دارد و در ایجاد سازش پرتوی مشارکت می کند. پس می تواند موجب کاهش ریسک پرتوی شود. حتی مرگ سلول های همسایه در صورتی که منجر به حذف سلول های معیوب شود یک واکنش حفاظتی بحساب می آید و بافت تابش یافته را از طی نمودن فر آیندهای تومورزائی مصون می دارد. این که آثار زیانبار غالب شوند یا آثار حفاظتی به ژنتیک سلول ها (چگونگی پاسخ به آسیب) ، تغییرات ژنتیکی خودبخودی که توسط جمعیت سلولی حمل می شود و تاثیرات محیطی بستگی دارد [٦٧،٦٨]. به عنوان مثال اگر سلول نتواند فرآیند مرگ را طی نماید ، همان گونه که در برخی سلول های توموری دیده می شود ، اثر همسایگی قادر نیست با حذف سلول های معیوب ازطریق تقویت مرگ آن ها موجب حفاظت بافت شود. در چنین حالتی ممکن است آسیب های ایجاد شده در سلول ها تثبیت شده و آثار زیان بار غالب شوند.

این چشم اندازوجود دارد که بتوان ازاثرهمسایگی درعرصه درمان نیز بهره جست. وجود اثر همسایگی نوید بخش موثرتر شدن رادیونوکلوئیدتراپی در درمان سرطان است. با مداخله و افزایش اثر همسایگی در این روش درمان ، می توان ضعف عدم توزیع یکنواخت دارو در تومور را مرتفع ساخت. یافتن

[1] - Linear No-Thereshold

Archive of SID

www.SID.ir

رادیونوکلوئیدهائی که بیشترین اثـر همسـایگی را ایجـاد کننـد هدف برخی از پژوهشگران است [۱۹].

اگر پاسخ سلول های طبیعی و توموری نسبت به اثر همسـایگی متفاوت باشد می توان ازاین اختلاف در درمـان اسـتفاده نمـود [٦٨]. مطالعات کمی در این زمینه انجام شده اسـت و نیـاز بـه تحقیقات وسیعی دارد. در دو مطالعه که در ایـن زمینـه انجـام شده است تفاوت هائی در سلولهای طبیعی و توموری مشـاهده شده است [٤١،٦]. اختلاف پاسخ به اثر همسـایگی در سـلول های طبیعی و توموری از این لحاظ اهمیت دارد که مـی توانـد در دزهای پائین رخ دهد و این امکان را فراهم مـی سـازد کـه بتوانیم از دزهای پائین در درمان استفاده کنیم وعـوارض ناشـی از رادیوتراپی را کاهش دهیم [٦٨]. یکی از تلاش ها درجهـت یافتن موادی شیمیائی است کـه بتواننـد بـر اثرهمسـایگی تـاثیر گذارند. مادر سیل و سیمور[1] [٦٨] به سه مطالعه استناد می کنند که در جهت یافتن تعدیل کننده هایی که بتوانند در غلظت کـم (غیر سمی) بر اثر همسایگی تاثیر گذارند بـه نتـایجی دسـت یافته اند. هامادا و همکارانش[2] به دلیـل نقـش GJIC در اثـر همسـایگی پـیش بینـی مـی کننـد بـا افـزودن مـوادی مثـل کاروتنوئیدها ، رتینوئیدها و چای سبز مـی تـوان GJIC را در سلول های توموری تقویت نمـود ویـا بـا آلـودن سـلول هـای توموری فاقد GJIC به ژن Cx این قابلیت را در آن ها ایجـاد نمود و از این طریق اثر همسایگی را در آن ها افـزایش داد. آن ها اضافه می کنند فقدان GJIC بین سـلول هـای تومـوری و طبیعی به ما اجازه می دهد که به طور اختصاصی سـلول هـای توموری را بکشیم[٤٥].

علاوه بر این مادرسـیل و سـیمور [٦٨] اظهـار مـی دارنـد " یـک مکانیسم نوین برای القاء و یا هماهنگ کردن پاسـخ بافـت بوسـیله تابش و احتمالا برخی مواد وجود دارد. این مکانیسم چشـم انـداز ی نوین برای ساخت داروهائی است که نقششان کشتن سـلول هـا نیست بلکه بتوانند کنترل و یکپارچگی بافت را کـه در اثـر آسـیب DNA از بین رفته است ، بازیافت کنند. " منظور از ایـن جمـلات آن است که با استفاده از اثر همسایگی که ممکن اسـت عـلاوه بـر پرتو با برخی مواد شیمیائی هم بوجود آید می توانیم بافـت حـاوی تومور را به یک پاسخ سیستمیک وادار سازیم. تا با تقویت سیسـتم های خود کنترلی بتواند تومور را مهار کنـد و بـه جـای اسـتراتژی هایی که فقط کشتن سلول های توموری را هدف قرار می دهند از روش هایی استفاده کنیم که ارتباط میان سـلولی را در بافـت هـای توموری تصحیح کند. آن ها می گویند " ایـن خبـر خـوبی بـرای بیمارانی است که در آینده با مسئله درمان مواجه هستند. " [٦٨]

تـاثیر همسـایگی در حفاظـت بافـت هـای سـالم در حـین رادیوتراپی را نیز نباید نادیده گرفت. این اثر باعـث مـی شـود سلول های طبیعی که هدف درمان قرار نگرفته اند تحت تـاثیر پرتو واقع شوند. حتی می توان گفـت تمـام بـدن در "نیمسـایه بیولوژیکی" قرارمی گیرد. در درمان انطباقی[3] و یـا روش هـایی که از میدان های تابش زیادی استفاده می شود ، دز رسـیده بـه واحد حجم بافت طبیعی کاهش می یابد. ولی در عوض حجم وسیعی از بافـت طبیعـی تحـت تـابش قـرار مـی گیـرد و اثـر همسایگی در تمام این حجم رخ می دهد. همچنـین تقسـیمی کردن دز باعث می شود اثر همسایگی در هر جلسـه درمـان در بافت طبیعی تکرار شود. این ها نکاتی حفـاظتی در ارتبـاط بـا اثر همسایگی هستند که باید مورد توجه قرار گیرند.

1 -Mothersill & Seymour
2 - Hamada et al.
3 - Conformal

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

Archive of SID

1. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. Radiat Res 2001 ; 155: 759-67.

2. Prise KM, Folkard M, Michael BD. Radiation-induced bystander and adaptive responses in cell and tissue models. Dose Response 2006; 4(4): 263-76.

3. Sokolov MV, Smilenov LB, Hall EJ, Panyutin IG, Bonner WM, Sedelnikova OA. Ionizing radiation induces DNA double-strand breaks in bystander primary human fibroblasts. Oncogene 2005 ; 24:7257–65.

4. Mitchell SA, Randers-Pehrson G, Brenner DJ, Hall EJ. The bystander response in C3H 10T½ cells: The influence of cell-to-cell contact. Radiat Res 2004; 161: 397–401.

5. Ponnaiya B, Jenkins-Baker G, Randers-Pherson G, Geard CR. Quantifying a bystander response following microbeam irradiation using single-cell RT-PCR analyses. Exp Hematol 2007; 35: 64–8.

6. Shao C, Folkard M, Michael BD, Prise KM. Bystander signaling between glioma cells and fibroblasts targeted with counted particles. Int J Cancer 2005; 116: 45–51.

7. Shao C, Folkard M, Michael BD, Prise KM.Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses. Proc Natl Acad Sci USA 2004 September 14; 101(37) :13495–500.

8. Shao C,Folkard M ,Prise KM. Role of TGF-β1 and nitric oxide in the bystander response of irradiated glioma cells. Oncogene 2007: 1–7.

9. Belyakov OV, Mitchel SA, Parikh D, Randers-pehrson G, Marino SA, Amundson SA,et al. Biological effects in unirradiated human tissue induced by radiation damage up to 1 mm away. Proc Natl Acad Sci USA 2005 Oct 4; 102(40): 14203-8.

10. Ponnaiya B, Jenkins-Baskar G, Brenner DJ, Hall EJ, Randers-pehrson G, Geard CR. Biological responses in known bystander cells relative to known microbeam-irradiated cells. Radiat Res 2004 Oct; 162(4): 426-32.

11. Hill MA, Stevens DL, Kadhim M, Blake-James M, Mill AJ,Goodhead DT. Exprimental techniques for studing bystander effects in vitro by high and low-LET ionizing radiation. Radiat Prot Dosimetry 2006; 122(1–4): 260–.5.

12. Yang H, Anzenberg V, Held KD. The time dependence of bystander responses induced by iron-ion in normal human skin fibroblasts. Radiat Res 2007 sep; 168(3): 292-8.

13. Shao C, Aoki M ,Furusawa Y.Bystander effect on cell growth stimulation in neoplastic HSGc cells induced by heavy-ion irradiation. 2003. Available at: URL: http://www.paper.edu.cn. Accessed 15 August 2003.

14. Shao C, Aoki M , Furusawa Y. Bystander effect in lymphoma cells vicinial to irradiated neoplastic epithelial cells: nitric oxide is involved. J Radiat Res 2004; 45(1) : 97-103.

www.SID.ir

Archive of SID

15. 15-Yang H , Asaad N and Held KD. Medium-mediated intercellular communication is involved in bystander responses of X-ray-irradiated normal human fibroblasts. Oncogene 2005 ;24: 2096–03.

16. Kashino G, Prise KM, Suzuki K, Matsuda N, Kodama S, Suzuki M, et al. Effective suppression of bystander effects by DMSO treatment of irradiated CHO cells. J Radiat Res 2007; 48: 327-33.

17. Wang *R,*, Coderre JR. A bystander effect in alpha-particle irradiations of human prostate tumor cells. Radiat Res 2005 ;164: 711–22.

18. Hill MA, Stevens DL, Kadhim M, Blake-James M, Mill AJ,Goodhead DT. Exprimental techniques for studing bystander effects in vitro by high and low-LET ionizing radiation. Radiat Prot Dosimetry 2006; 122(1–4): 260–65.

19. Boyd M, Ross SC, Dorrens J, Fullerton NE, Tan KW, Zalutsky MR, Mairs RJ. Radiation-Induced Biologic Bystander Effect Elicited In Vitro by Targeted Radiopharmaceuticals Labeled with α, β, γ and Auger Electron Emitting Radionuclides. J Nucl Med 2006; 47 (6) : 1007-15.

20. Kashino G, Suzuki K, Matsuda N, Kodama S, Ono K, Watanabe M, Prise KM. Radiation induced bystander signals are independent of DNA damage and DNA repair capacity of the irradiated cells. Mutat Res 2007 ;619 : 134–8.

21. Maguire P, Mothersill C, Seymour C, Lyng FM. Medium from irradiated cells induces dose-dependent mitochondrial changes and BCL2 responses in unirradiated human keratinocytes. Radiat Res 2005 Apr;163(4):384-90.

22. Balajee AS, Ponnaiya B, Baskar R, Geard CR. Induction of replication protein A in bystander cells. Radiat Res 2004; 162: 677-86.

23. Liu Z, Mothersill CE, McNeill FE, Lyng FM, Byun S H, Seymour CB, et al. A dose threshold for a medium transfer bystander effect for a human skin cell line. Radiat Res 2006; 166: 19-23.

24. Kanasugi Y, Hamada N, Wada S, Funayama T, Sakashita T, Kakizaki T, et al. Role of DNA-PKs in the bystander effect after low or high radiation. Int J Radiat Biol 2007 Feb; 83(2): 73-80.

25. Matsumoto H, Hayashi S, Hatashita M, Ohnishi K, Shioura H, Ohtsubo T, et al. Induction of radioresistance by a nitric oxide-mediated bystander effect. Radiat Res 2001 Mar; 155(3): 387-96.

26. Mothersill C, Seymour RJ, Seymour CB. Increased radiosensitivity in cells of two human cell lines treated with bystander medium from irradiated repair-deficient cells. Radiat Res 2006 Jan;165(1): 26-34.

27. Mothersill C, Seymour CB. Bystander and delayed effects after fractionated radiation exposure. Radiat Res 2002 November; 158(5): 626-33.

28. Baskar R, Balajee AS, Geard CR. Effects of low and high LET radiations on bystander human lung fibroblast cell survival. Int J Radiat Biol 2007 Aug;83(8):551-9.

www.SID.ir

29. Konopacka M, Rzeszowska-Wolny J. The bystander effect-induced formation of micronucleated cells is inhibited by antioxidants , but parallel induction of apoptosis and loss of viability are not affected. Mutat Res 2006; 593: 32-8.

30. Banaz-Yasar F, Lennartz K, Winterhager E, Gellhaus A. Radiation-induced bystander effects in malignant trophoblast cells are independent from gap junctional communication. J Cell Biochem 2008; 103:149–61.

31. Howell RW , Bishayee A. Bystander effects caused by nonuniform distributions of DNA-incorporated ^{125}I. Micron 2002; 33: 127-.132.

32. Persaud R,Zhou H, Hei TK, Hall EJ. Demonstration of a radiation-induced bystander effect for low dose low LET β-particles. Radiat Environ Biophys 2007; 46(4): 395-400.

33. Przybyszewski WM, Widel M, Szurko A, Lubecka B, Matulewicz L, Maniakowski Z, Polaniak R, Birkner E,Rzeszowska-Wolny J. Multiple bystander effect of irradiated megacolonies of melanoma cells on non-irradiated neighbours. Cancer Lett 2004 ; 214 : 91–102.

34. Sedelnikova OA, Nakamura A, Kovalchuk O, Koturbash I, Mitchell SA, Marino SA, et al. DNA double-strand breaks form in bystander cells after microbeam irradiation of three-dimensional human tissue models. Cancer Res 2007 May 1; 67(9): 4295-302.

35. Frankenberg D, Greif KD, Giesen U. Radiation response of primary human skin fibroblasts and their bystander cells after exposure to counted particles at low and high LET. Int J Radiat Biol 2006 January; 82(1): 59-67.

36. Gerashchenko BI, Howell RW. Bystander cell proliferation is modulated by the number of adjacent cells that were exposed to ionizing radiation. Cytometry 2005 (Pt A 66A): 62–70.

37. Fornier C, Becker D, Winter M, Barberet P, Heiss M, Fischer B, et al. Cell cycle-related bystander responses are not increased with LET after heavy-ion irradiation. Radiat Res 2007 Feb; 167(2):194-206 .

38. Hu B, Wu L, Han W, Zhang L, Chen S, Xu A, Hei T K and Yu Z. The time and spatial effects of bystander response in mammalian cells induced by low dose radiation. Carcinogenesis 2006; 27(2): 245–51.

39. Han W, Wu L, Hu B, Zhang L, Chen S, Bao L, et al. The early and initiation processes of radiation-induced bystander effects involved in the induction of DNA double strand breaks in non-irradiated cultures. Br J Radiol. 2007 Sep;80: S7-S12.

40. Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-rays doses. Proc Natl Acad Sci USA 2003 April 29; 100(9): 5057-62.

41. Burdak-Rothkamm S, Short SC, Folkard M, Rothkamm K, Prise KM. ATR-dependent radiation-induced γH2AX foci in bystander primary human astrocytes and glioma cells. Oncogene 2007; 26: 993–1002.

Archive of SID

www.SID.ir

Archive of SID

42. Prise KM, Burdak-Rothkamm S, Folkard M, Kashino G, Shao C, Tartier L. New insights on radiation-induced bystander signalling and its relationship to DNA repair. Int Conger Ser 1299 2007: 121–7.

43. Kashino G, Prise KM, Schettino G, Folkard M, Vojnovic B, Michael BD, et al. Evidence for induction of DNA double strand breaks in the bystander response to targeted soft X-rays in CHO cells. Mutat Res 2004; 556 : 209–15.

44. Baskar R,. Balajee AS, Geard CR ,Hande MP. Isoform-specific activation of protein kinase c in irradiated human fibroblasts and their bystander cells. Int J Biochem Cell Biol 2008 ;40(1): 125-34.

45. Hamada N, Matsumoto H, Hara T, Kobayashi Y. Intercellular and intracellular signaling pathways mediating ionizing radiation-induced bystander effects. J Radiat Res 2007; 48(2): 87-95.

46. Chaudhry MA. Bystander effect: Biological endpoints and microarray analysis. Mutat Res 2006; 597 : 98–112.

47. Mothersill C, Seymour CB, Joiner MC. Relationship between radiation-induced low-dose hypersensitivity and the bystander effect. Radiat Res 2002; 157: 526-32.

48. Nugent sh ME, Mothersill CE, Seymour C, McClean B, Lyng FM,Murphy J EJ. Increased mitochondrial mass in cells with functionally compromised mitochondria after exposure to both direct γ radiation and bystander factors. Radiat Res 2007; 168(1): 134-42.

49. Shao C, Lyng FM, Folkard M, Prise KM. Calcium fluxes modulate the radiation-induced bystander responses in targeted glioma and fibroblast cells. Radiat Res 2006 September; 166(3): 479-87.

50. Lyng FM, Seymour CB, Mothersill C. Initiation of apoptosis in cells exposed to medium from the progency of irradiated cells: A possible mechanism for bystander-induced genomic instability? Radiat Res 2002; 157: 365-70.

51. Lorimore SA, Kadhim MA, Pocock DA, Papworth D, Stevens DL, Goodhead DT, Wright EG. Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after α-particle irradiation. Proc Natl Acad Sci USA 1998 May 12; 95(10): 5730-33.

52. Ponnaiya B, Jenkins-Baker G, Bigelow A, Marino S, Geard CR. Detection of chromosomal instability in α-irradiated and bystander human fibroblasts. Mutat Res 2004; 568: 41–8.

53. Koturbash I, Boyko A, Rodriguez-Juarez R, McDonald RJ, Tryndyak VP, Kovalchuk I, et al. Role of epigenetic effectors in maintenance of the long-term persistent bystander effect in spleen in vivo. Carcinogenesis 2007 Aug; 28(8): 1831-8.

54. Koturbash I, Rugo RE, Hendricks CA, Loree J, Thibault B, Kutanzil K, et al. Irradiation induces DNA damage and modulates epigenetic in distant bystander tissue in vivo. Oncogene 2006 March 13; 25: 4267-75.

55. Kassis AI. In vivo validation of the bystander effect. Hum Exp Toxicol 2004; 3(2):71-3.

www.SID.ir

56. Azzam EI, Little JB. The radiation-induced bystander effect: evidence and significance. Hum Exp Toxicol 2004; 23: 61-5.

57. Mothersill C, Seymour C. Medium from irradiated human epithelial cells but not human fibroblasts reduces the clonogenic survival of unirradiated cells. Int J Radiat Biol 1997; 71(4): 421- 7.

58. Shao c, Furusawa Y, Aoki M, Ando K. Mechanism of irradiation bystander effect on lymphoma cells. Nati Ins Radiol Sci 2003; 166: 101-2.

59. Ponnaiya B, Jenkins-Baskar G, Brenner DJ, Hall EJ, Randers-pehrson G, Geard CR. Biological responses in known bystander cells relative to known microbeam-irradiated cells. Radiat Res 2004 Oct; 162(4): 426-32.

60. Mitchel REJ. The bystander effect: Recent developments and implications for understanding the dose response. Nonlinearity Biology, Toxicol Med 2004; 2: 173-83.

61. Matsumoto H, Takahashi A , Ohnishi T.Radiation –induced adaptive responses and bystander effects. Biol Sci Space 2004; 18(4): 247-54.

62. Mitchell SA, Marino SA, Brenner DJ, Hall EJ. Bystander effect and adaptive responses in C3H 10T1/2 cells. Int J Radiat Biol 2004 July; 80(7): 465-72.

63. Iyer R, Lehnert BE. Alpha-particle-induced increases in the radioresistance of normal human bystander cells. Radiat Res 2002 Jan; 157(1): 3-7.

64. Maguire P, Mothersill C, McClean B, Seymour C, Lyng FM. Modulation of radiation responses by pre-exposure to irradiated cell conditioned medium. Radiat Res 2007 April; 167(4): 485-92.

65. Swant SG, Randers-pehrson G, Metting NF, Hall EJ. Adaptive responses and bystander effect induced by radiation in C3H10T1/2 cells in culture. Radiat Res 2001 August; 156(2): 177-80.

66. Zhou H, Randers-pehrson G, Geard CR, Brenner DJ, Hall EJ, Hei TK.Interaction between radiation-induced adaptive response and bystander mutagenesis in mammalian cells. Radiat Res. 2003 Nov; 160(5): 512-6.

67. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: are they good, bad or both? Med Confl Surviv 2005; 21(2): 101–10.

68. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander and other non-targeted effects : Novel intervention points in cancer therapy? Curr Cancer Drug Targrts 2006 Aug; 6(5): 447-54.

www.SID.ir