مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۲، بهمن ۱۳۹۳، صفحه ۷۰-۶۲

جنبه های بالینی پاسخ سلولی به پرتو های یونیزه کننده

محمد حلیمی (PhD)[۱]، هادی پارسیان (PhD)[۲]، داریوش مسلمی (PhD)[۳*]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بابل
۲- مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- گروه پرتوپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۳/۴/۶ ، اصلاح:۹۳/۵/۱۵ ، پذیرش:۹۳/۷/۲

خلاصه

سابقه و هدف: شناخت ما از نحوه تاثیر پرتوهای یونیزه کننده بر روی سلول‌ها و نوع پاسخ سلول‌ها به این پرتوها می‌تواند در استفاده موثرتر رادیوتراپی جهت درمان سرطان و نیز کاهش هر چه بیشتر عوارض ناشی از رادیوتراپی تاثیر بسزایی داشته باشد. در این مقاله مروری اثر پرتوهای یونیزه کننده مورد استفاده در رادیوتراپی بر روی سلول ها و مسیرهای بیوشیمیایی که در اثر این پرتوها القاء می‌شوند، با تاکید بر اهمیت کلینیکی آن مورد بحث قرار می‌گیرد.

مواد و روشها: در یک مطالعه مروری، اثرات زیستی پرتوهای یونیزه‌کننده و اهمیت بالینی آنها با استفاده از واژه‌های کلیدی Ionizing radiation, biological effect, response to radiotherapy, microRNAs در پایگاه‌های اطلاعاتی NCBI ، Scopus و Magiran مورد جستجو قرار گرفتند و از مقالات حاصله جهت بررسی اثرات زیستی پرتوهای یونیزه‌کننده، واکنش بیماران نسبت به رادیوتراپی و میکرو RNA ها استفاده گردید.

یافته‌ها: مهمترین جزء سلول که در برخورد با پرتوهای یونیزه‌کننده آسیب می‌بیند، DNA می‌باشد. توانایی سلول‌های سرطانی جهت ترمیم آسیب‌های وارده به DNA بسیار کم می‌باشد. بنابراین آسیب‌های DNA در آنها معمولا ترمیم نشده و به نسل بعدی انتقال می‌یابد و در نهایت تجمع جهش‌ها منجر به کاهش تقسیم سلولی و یا مرگ سلول سرطانی می‌گردد. به علاوه پرتوهای یونیزه‌کننده به غشاءهای زیستی نیز آسیب می‌رسانند. اینکه سلول در کدام مرحله چرخه سلولی باشد نیز بر میزان حساسیت آن به پرتوهای یونیزه‌کننده نقش اساسی دارد. در نهایت در پاسخ به این پرتوها مسیرهای بیوشیمیایی مختلفی در سلول‌ها فعال می‌شوند.

نتیجه گیری: با شناخت مسیرهای بیوشیمیایی درگیر در پاسخ به پرتوهای یونیزه کننده، میتوان مارکرهای حساسیت به رادیوتراپی را تعیین کرد. این مارکرها برای استفاده صحیح و مناسب جهت رادیوتراپی و موفقیت درمان حائز اهمیت بوده و می‌توانند جهت افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به پرتوهای یونیزه کننده و کاهش حساسیت سلول‌های سالم مورد استفاده قرار گیرند. با استفاده از این مارکرها قادر خواهیم بود راندمان رادیوتراپی را افزایش داده و آسیب بافت‌های سالم را به حداقل کاهش دهیم.

واژه های کلیدی: رادیوتراپی، رادیوبیولوژی، مارکر، پاسخ سلولی، پرتوهای یونیزه‌کننده، چرخه سلولی، DNA.

مقدمه

امروزه رادیوتراپی بعنوان یکی از درمانهای مکمل نقش بسزایی در درمان بسیاری از تومورهای بدخیم و حتی خوش خیم ایفا می‌نماید، طوریکه قریب به دو سوم بیماران سرطانی نیاز به رادیوتراپی دارند. همچنین با افزایش استفاده از رادیوتراپی عوارض و مشکلات آن نیز افزایش خواهد یافت. شناخت مکانیسم های فعالیت پرتوی و همچنین پیدا کردن مارکری که بتوان بیماران حساس و غیر حساس به رادیوتراپی را پیدا کرد در استفاده بهینه از رادیوتراپی نقش بسزایی خواهد داشت و در عین حال با افزایش راندمان رادیوتراپی، آسیب بافت‌های سالم به حداقل خواهد رسید. تاکنون مارکر مناسبی برای این منظور معرفی نشده است. جهت دست یافتن به چنین مارکری بدون شک باید با نحوه تاثیر پرتوهای یونیزه کننده بر روی سلول‌ها و نیز نوع پاسخ سلول‌ها به این پرتوها آشنا بود. در این مطالعه سعی شده اثر پرتوهای یونیزه کننده مورد استفاده در رادیوتراپی بر روی سلول‌ها و مسیرهای بیوشیمیایی که در اثر این پرتوها القاء می‌شوند با تاکید بر جنبه بالینی مورد بحث قرار گیرد.

یونیزاسیون ملکول‌های زیستی توسط پرتوهای پرتوهایونیزه‌کننده: پرتو های یونیزان مورد استفاده در رادیوتراپی با جدا کردن الکترون از سطح اتم یا ملکولی که به آن برخورد می‌کنند موجب تغییر ساختار ملکول و تولید یون می‌گردند. در سیستم‌های زنده این رخداد می‌تواند موجب توقف رشد سلول و یا مرگ سلولی گردد(۱). پرتوهای یونیزه کننده می‌توانند به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم موجب آسیب سلولی گردند. آسیب مستقیم در اثر یونیزه شدن ملکول‌های کلیدی سیستم‌های بیولوژیکی و از بین رفتن ساختار و عملکرد آنها

* مسئول مقاله: دکتر داریوش مسلمی
آدرس: بابل، خیابان گنج افروز، دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه پرتو پزشکی. تلفن:۳-۳۲۲۳۴۱۴۲-۰۱۱
E-mail:moslemi_d@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

ایجاد می‌شود. ملکول‌های زیستی می‌توانند مستقیما با جذب انرژی پرتوها توسط برهم‌کنش‌های فتوالکتریک و کامپتون یونیزه گردند. چنانچه جذب انرژی به اندازه‌ای باشد که بتواند یک الکترون را جدا کند منجر به شکسته شدن پیوند می‌گردد (۲):

$$\text{Ionizing radiation} + RH \rightarrow R^- + H^+$$

آسیب غیرمستقیم در اثر تولید رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود که خود منجر به از بین رفتن ساختارهای مختلف سلولی می‌گردند. رادیکال‌های آزاد ملکول‌های دارای الکترون جفت نشده‌اند و به شدت الکترون دوست و واکنشگر می باشند. آب به عنوان ملکول غالب سیستم‌های بیولوژیکی، در شکل گیری و انتشار رادیکالهای آزاد نقش بسزایی دارد. واکنش زیر رادیولیز ملکول‌های آب در اثر پرتوهای یونیزه کننده را نشان می‌دهد.

$$H\text{-}O\text{-}H \rightarrow H^+ + OH^- \quad \text{(ionization)}$$
$$H\text{-}O\text{-}H \rightarrow H^0 + OH^0 \quad \text{(free radicals)}$$

رادیکال‌های آزاد می‌توانند به راحتی طی واکنش‌های برگشت، مجددا به آب تبدیل شده و خنثی گردند. با این حال وقتی که این ترکیبات در اثر پرتوهای یونیزه کننده به مقدار زیاد تشکیل می‌گردند، می‌توانند به صورت‌های دیگری نیز ترکیب شوند؛ مانند دیمریزاسیون رادیکال‌های هیدروژن و تولید هیدروژن پراکسید (H_2O_2). رادیکال‌ها می‌توانند به یک ملکول آلی در سلول نیز انتقال یابند:

$$H^0 + H^0 \rightarrow H_2 \quad \text{(dimer)}$$
$$OH^0 + OH^0 \rightarrow H_2O_2 \quad \text{(peroxide dimer)}$$
$$OH^0 + RH \rightarrow R^0 + HOH \quad \text{(Radical transfer)}$$
$$H^0 + OH^0 \rightarrow HOH \quad \text{(recombination)}$$

حضور اکسیژن محلول می‌تواند منجر به تولید رادیکال‌های آزاد دیگری گردد که پایداری و نیمه‌عمر بیشتری دارند:

$$H^0 + O_2 \rightarrow HO_2^0 \text{ (hydroperoxy free radical)}$$
$$R^0 + O_2 \rightarrow RO_2^0 \text{ (organic peroxy free radical)}$$

نیمه عمر رادیکال‌های آزاد ساده (H^0 یا OH^0) بسیار کوتاه و در حد 10^{-10} ثانیه می‌باشد. این رادیکال‌ها با اینکه بسیار واکنش‌گر می‌باشند عمرشان در حدی نیست که بتوانند از محل تشکیل به هسته سلول مهاجرت نمایند. اما انواع مشتق از اکسیژن مانند رادیکال آزاد هیدروپراکسی به آسانی به انواع خنثی بازآرایی نمی‌شوند. اینها دارای نیمه‌عمر بالایی می‌باشند، به نحوی که می‌توانند به هسته سلول مهاجرت کرده و در آنجا آسیب‌های جدی را ایجاد نمایند. انتقال یک رادیکال آزاد به یک ملکول زیستی می تواند منجر به شکسته شدن یک پیوند و از دست رفتن عملکرد کلیدی آن گردد. رادیکال RO_2^0 می‌تواند یک H^0 از ملکول‌های دیگر بگیرد و هیدروپراکسید (ROOH) تشکیل دهد، واکنشی که در پراکسیداسیون لیپیدی نقش دارد (۳).

پرتوهای یونیزه‌کننده همچنین می‌توانند سبب القاء فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتاز (NOS) گردند که موجب تشکیل مقادیر بالای NO^0 می‌شود. اگرچه NO^0 بر روی بسیاری از اجزای سلولی بدون اثر است (به غیر از Heme) ولی می‌تواند با O_2^{0-} واکنش و پراکسی‌نیتریت ($ONOO^-$) تولید کند. سرعت این واکنش از سرعت مصرف O_2^{0-} توسط واکنش سوپراکسید دیسموتاز (SOD) بیشتر است. مشابه رادیکال‌های هیدروکسیل، پراکسی‌نیتریت نیز بسیار واکنش‌پذیر است و می‌تواند گروه وسیعی از ترکیبات سلولی شامل لیپیدها، تیول‌ها، پروتئین‌ها و بازهای آلی موجود در ساختار DNA را هدف قرار دهد (۴و۵).

تاثیر پرتوهای یونیزه‌کننده بر روی DNA: شواهد زیادی وجود دارد که DNA نسبت به سایر ملکول‌ها آسیب بیشتری را از پرتوهای یونیزه‌کننده می‌بیند. اثرات سمی دوزهای پایین تا متوسط (جهش، مرگ سلولی و بدخیم شدن)، به نظر می‌رسد که به دلیل آسیب DNA سلولی باشد. بنابراین پرتوهای یونیزه کننده نوعی جهش زاهای کلاسیک می باشند. با اینکه اشعه می تواند سبب القاء انواعی از آسیب‌ها به خصوص جهش تک نوکلئوتیدی به DNA گردد، اما شکسته شدن دو رشته‌ای DNA مهمترین آسیبی است که پرتوهای یونیزه کننده به واسطه آن اثرات سمی خود را در سلول‌های پستانداران بروز می‌دهند. فرآیندهای آنزیمی زیادی جهت ترمیم جهش تک‌نوکلئوتیدی و شکست تک رشته‌ای DNA وجود دارد، اما ترمیم شکست دو رشته‌ای فرآیند پیچیده‌ای است که بسته به نوع شکست دو رشته‌ای واکنش‌های خاصی در آن دخالت دارند. ترمیم نشدن آسیب دو رشته‌ای به شدت برای سلول کشنده است (۶).

اتصال اشتباه دو رشته نیز جهش بسیار کشنده‌ای می‌تواند محسوب شود. چنین تغییرات وسیعی در ساختار DNA مهمترین ویژگی موتاسیون‌های ناشی از پرتوهای یونیزه کننده می‌باشد. در اثر پرتوهای یونیزه‌کننده پل‌های دائمی و یا موقت بین کروموزوم‌ها تشکیل می‌شود و کروموزوم‌ها اصطلاحا، چسبنده می‌شوند، که این مانع جدا شدن طبیعی کروموزم‌ها در هنگام میتوز و نیز اختلال در فرآیند رونویسی می‌گردد. تقسیم نامساوی کروماتین در بین سلول‌های دختر نیز منجر به شکل‌گیری سلول‌های دارای هسته غیرطبیعی و غیر قابل رشد می‌گردد (۷). سلول‌های سرطانی عموما تمایز نیافته و شبیه سلول‌های بنیادی هستند؛ آنها بسیار بیشتر از سلول‌های سالم تمایز یافته تقسیم می‌شوند و توانایی آنها جهت ترمیم آسیب‌های وارده به DNA کم می‌باشد. بنابراین آسیب‌های تک رشته‌ای در آنها ترمیم نشده و به نسل بعدی انتقال می‌یابد و در نهایت تجمع جهش‌ها منجر به کاهش تقسیم سلولی می‌گردد (۸).

تاثیر پرتوها یونیزه‌کننده بر روی غشاء: پرتوهای یونیزه کننده می توانند با آسیب به غشاء سلولی موجب مرگ سلول گردند (مرگ اینترفازی) (۹). غشاهای زیستی به عنوان حائلهای بسیار تخصصی بین سلول ها و یا اندامک ها و محیط اطرافشان عمل می‌کنند. تغییر در پروتئین‌هایی که جزئی از ساختار غشاء می باشند موجب تغییر نفوذپذیری غشاء نسبت به ملکول‌های مختلف و الکترولیتها می‌گردد. در مورد سلولهای عصبی این امر می‌تواند بر روی توانایی این سلول ها در انتقال سیگنالهای عصبی تاثیر بگذارد. اگر این اتفاق در لیزوزومها رخ دهد، آزاد شدن خارج از کنترل آنزیمهای کاتابولیک آنها به درون سلول، ممکن است مرگبار باشد.

پرتوهای یونیزه‌کننده و چرخه سلولی: اینکه سلول در کدام مرحله چرخه سلولی باشد در درمان سرطان اهمیت دارد. سلول‌ها درست قبل از میتوز یعنی در اواخر G2 و در طول میتوز بیشترین حساسیت را به پرتوهای یونیزه کننده دارند و تابش در این مراحل معمولا منجر به مرگ سلولی می‌گردد (مرگ میتوزی). سلول‌ها در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

طول مرحله S و G0 و نیز در اواخر G1 بیشترین مقاومت نسبت به پرتوهای یونیزه‌کننده را از خود نشان می‌دهند. مقاومت در مرحله S شاید به دلیل حضور زیاد آنزیم‌های ترمیمی در این مرحله باشد که قادرند بلافاصله برش‌های DNA را ترمیم نمایند. با این حال فراوانی موتاسیون‌ها در مرحله S و یا درست قبل از آن افزایش می‌یابد (۱۰). مشخص شده است که سلول‌های تمایز نیافته و یا سلول‌های در حال تمایز به آسانی توسط پرتوهای یونیزه کننده کشته می‌شوند. در کل هرچه سلول بیشتر در مرحله تکثیر باقی بماند، حساسیت آن به پرتوهای بیشتر خواهد بود. بازه زمانی تکثیر سلولی بستگی به تعداد تقسیم بین تمایز نیافته‌ترین حالت و مرحله کاملا تمایز یافته دارد. از آنجایی که سلول‌های سرطانی سریع تقسیم می‌شوند بیشترین آسیب را در اثر رادیوتراپی می‌بینند؛ اما باید توجه داشت که سلول‌های سالم در حال تقسیم نیز در اثر رادیوتراپی آسیب می‌بینند. رادیوتراپی باید به نحوی انجام شود که آسیب سلول‌های سالم به حداقل کاهش یابد. پرتوهای یونیزه‌کننده همیشه بلافاصله منجر به کشته شدن سلول‌های سرطانی و یا سالم نمی‌شوند. گاهی روزها و یا هفته‌ها بعد از رادیوتراپی سلول‌ها شروع به مردن می‌کنند که ممکن است این امر ماه‌ها هم به طول بیانجامد. بافت‌هایی که سریع رشد می‌کنند، مانند پوست، مغز استخوان، و پوشش داخلی روده بلافاصله تحت تاثیر رادیوتراپی قرار می‌گیرند، در مقابل سلول‌های عصبی، سینه ، مغز و بافت استخوانی دیرتر آسیب خود را بروز می‌دهند. به این دلیل، ممکن است بعضی از عوارض جانبی رادیوتراپی ماه‌ها بعد از پایان درمان در اندام‌های ذکر شده بروز کند (۱۲و۱۱).

پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه کننده: در بین ملکول‌های زیستی، DNA بیشترین آسیب را از پرتوهای یونیزه‌کننده دریافت می‌کند. همان‌طور که ذکر شد پرتوهای یونیزه‌کننده می‌توانند موجب جهش تک‌نوکلئوتیدی، شکست تک رشته‌ای و یا دو رشته‌ای DNA گردند. در پاسخ به آسیب DNA سلولی بلافاصله مجموعه وسیعی از مسیرهای بیوشیمیایی فعال می‌شوند که عملکرد آنها ترمیم آسیب وارده و به حداقل رساندن تعداد موتاسیون‌ها می‌باشد. علاوه بر فعال شدن مسیرهای ترمیم، DNA آسیب‌دیده به صورت مستقیم و یا غیر مستقیم توسط اجزای تشکیل دهنده نقاط بازرسی چرخه سلولی مورد بررسی قرار می‌گیرد. این مکانیسم‌های مهاری موجب توقف چرخه سلولی در مرحله G1، کند شدن مرحله S، توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M و در بعضی موارد فعال شدن و یا تنظیم پروسه ترمیم DNA می‌گردند (۱۳).

در مجموع سلول‌ها در مواجهه با پرتوهای یونیزه‌کننده به یکی از سه سرنوشت زیر دچار می‌شوند: DNA آسیب‌دیده ترمیم می‌شود و چرخه سلولی ادامه می‌یابد، چرخه سلولی متوقف می‌شود و یا آپوپتوز فعال می‌گردد و سلول از بین می‌رود. حتی در دوزهایی بسیار پایین‌تر از دوزهایی مورد استفاده در رادیوتراپی ژن های مربوط به پرتوها ی یونیزه کننده روشن می‌شوند و سرعت چرخه سلولی را کاهش می‌دهند (۱۴). تصور بر این است که کاهش سرعت چرخه سلولی در پاسخ به پرتوهای یونیزه‌کننده به سلول فرصت لازم جهت ترمیم DNA آسیب دیده را می‌دهد و مهمتر از این مانع از انتقال جهش به نسل بعد در طی تقسیم سلولی می‌شود. نقاط بازرسی چرخه سلولی در مخمر Saccharomyces cerevisiae به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بر این اساس مسیرهای بازرسی چرخه سلولی می‌توانند در سه بخش مورد بحث واقع شوند: بخش شناساگر نقاط آسیب دیده که علاوه بر شناسایی نقطه آسیب دیده، سیگنالی نیز به بخش بعدی ارسال می‌کنند. چندین ژن از جمله RAD1(Radiation 1)، RAD17، RAD24 در این بخش مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ با این حال جزئیات بیوشیمیایی نحوه تشخیص نقاط آسیب دیده توسط پروتئین‌های مربوطه هنوز به خوبی شناخته شده نیست (۱۷-۱۵). بخش انتقال سیگنال از پروتئین‌کینازهایی مانند RAD53 و MEC1 تشکیل یافته است. این بخش سیگنالهای حاصل از بخش شناساگر را به صورت فسفریلاسیون پروتئینی دریافت می‌کند و به پروتئین‌های اجرایی (Effector portions) انتقال می‌دهد. پروتئین‌های اجرایی به صورت مستقیم اجزای تشکیل‌دهنده ماشین چرخه سلولی را مورد هدف قرار می‌دهند. مهمترین استراتژی‌هایی که پروتئین‌های اجرایی از آنها استفاده می‌کنند عبارتند از: افزایش بیان مهارکننده‌های کینازهای وابسته به سیکلین (CDKs)، کاهش بیان سیکلین‌ها، القاء تخریب سیکلین‌ها و تجزیه فسفاتازهای فعال کننده CDK. نقش برخی از مهمترین ژن‌های مهارکننده تومور در پاسخ اولیه سلول به پرتوهای یونیزه کننده مشخص شده است.

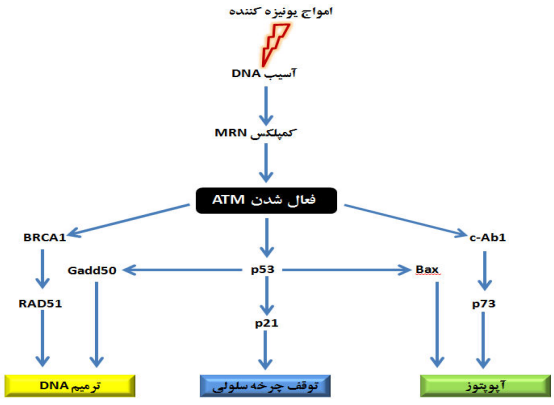
آتاکسیا-تلانژکتسیا یا AT یک ناهنجاری اتوزومال مغلوب می‌باشد که با اختلالات حرکتی مربوط به مخچه و نیز آماس رگهای خونی چشم و نیز بخشهایی از صورت همراه است. احتمال ابتلاء بیماران AT به سرطان بسیار بالا است. ATM یکی از اجزاء اصلی نقاط بازرسی چرخه سلولی می‌باشد. همولوگهای ساختاری و عملکردی پروتئین ATM انسانی در سایر یوکاریوت‌ها نیز یافت شده‌اند که نشان‌دهنده عملکرد حفظ شده و مهم ATM می‌باشد. کلونینگ ژن ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) مشخص کرد که پروتئین حاصله، یکی از اعضای ابرخانواده PI-3 کیناز می‌باشد (۱۸). به محض برخورد با پرتوهای یونیزه‌کننده فعالیت پروتئین‌کینازی ATM نیز شروع می‌شود که منجر به فسفریلاسیون گروه وسیعی از ملکول‌ها می‌گردد که در ترمیم DNA، آپوپتوز و نیز توقف چرخه سلولی نقش دارند. علاوه براین فعالیت ATM ممکن است بر روی ترمیم آسیب دو رشته‌ای DNA نیز نقش داشته باشد (۱۹). ثابت شده است که کمپلکس پروتئینی(Mre11, Rad50, RN(Nbs1 complex در فعال شدن ATM نقش اساسی دارد (۲۰).

ژن دیگری که در این زمینه اهمیت دارد BRCA1(breast cancer 1) می‌باشد که مرتبط با سرطان سینه و تخمدان توارثی می‌باشد. سلول‌های بنیادی جنینی دارای نقص در BRCA1، به شدت به پرتوهای یونیزه‌کننده حساس بوده و قادر به ترمیم آسیب‌های DNA نمی‌باشند. (۲۱). پروتئین BRCA1 در پاسخ به آسیب DNA به شدت توسط ATM فسفریله می‌گردد. لذا BRCA1 یکی از اهداف پایین‌دستی مهم ATM می‌باشد. در واقع فسفریلاسیون BRCA1 توسط ATM یکی از مراحل مهم در پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه‌کننده می‌باشد (۲۲). پروتئین‌های BRCA1 و BRCA2 کمپلکسی را با Rad51 تشکیل می‌دهند که در نوترکیبی هومولوگ درگیر در ترمیم آسیب دورشته‌ای DNA نقش دارند (۲۳). پروتئین BRCA1 کمپلکسی را نیز با نوکلئاز hRad50-Mre11-p95/NBS شکل می‌دهد که این کمپلکس ممکن است در نوترکیبی همولوگ نقش داشته باشد. پروتئین مهار کننده تومور p53 نیز یکی دیگر از سوبستراهای مستقیم ATM فعال شده توسط پرتوهای یونیزه‌کننده می‌باشد (۲۴). به محض برخورد با پرتوهای یونیزه کننده سرین شماره پانزده ملکول p53 توسط ATM، فسفریله می‌شود که این امر منجر به جدا شدن Mdm2 (Mouse double minute 2 homolog) از

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

آن می‌گردد. جدایی Mdm2 از p53 موجبات تجمع هسته‌ای و فعال شدن p53 را فراهم می‌آورد (۲۵). جالب توجه است که فسفریلاسیون سرین شماره ۱۵ توسط ATM، تنها در واکنش به پرتوهای یونیزه‌کننده انجام می‌شود و پرتوهای ماوراء بنفش قادر به القاء چنین واکنشی نیستند. پروتئین p53 فعال شده به عنوان یک فاکتور رونویسی، بیان بسیاری از ژن‌های درگیر در توقف چرخه سلولی، آپوپتوز و انتقال سیگنال را در پاسخ به پرتوهای یونیزه‌کننده افزایش می‌دهد. در این بین پروتئین مهار کننده cdk یعنی p21CIP/WAF1 که بیان آن توسط p53 افزایش می‌یابد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲۶). پروتئین Bax(Bcl-2-associated X protein) یکی از اعضای خانواده Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) است، که آپوپتوز را فعال می‌کنند و توسط p53 فسفریله می‌گردد(۲۷). یکی دیگر از پروتئینهای مهمی که مستقیما توسط p53 فسفریله میگردد(Growth Arrest and DNA Damage 45)Gadd45 می‌باشد. پیشنهاد شده است که Gadd45 موجب در دسترس قرار گرفتن DNA در ناحیه آسیب‌دیده کروماتین می‌گردد (۲۸).

به محض قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزه‌کننده فعالیت تیروزین کینازی پروتو-آنکوژن c-ab1 به واسطه ATM کیناز در هسته افزایش می‌یابد (۳۰و۲۹). بعلاوه دومین انتهای کربوکسیل RNA-پلیمراز II نیز خود توسط c-ab1 می‌تواند فسفریله گردد که این امر می‌تواند نشان دهنده تنظیم RNA پلیمراز II توسط c-ab1 در سلول‌هایی باشد که در معرض پرتوهای یونیزه‌کننده قرار می‌گیرند. بعلاه c-ab1 به تیروزین ۹۹ پروتئین p73 که یک هومولوگ عملکردی و ساختاری p53 می‌باشد نیز متصل و آن را فسفریله می‌کند. نشان داده شده است که فسفریلاسیون p73 توسط c-ab1 در القاء آپوپتوز در زمان آسیب DNA نقش برجسته‌ای دارد (۳۱). به طور خلاصه اولین اتفاق بعد از تابش پرتوهای یونیزه‌کننده، شناسایی نقاط آسیب دیده می‌باشد. پس از شناسایی مجموعه هماهنگی از واکنش‌ها انجام می‌شوند. به نظر می‌رسد که ATM در مراحل بسیار ابتدایی این واکنش‌ها فعال شده و در شناسایی نقاط آسیب‌دیده و نیز انتقال سیگنال مربوطه به ایفای نقش می‌پردازد. پروتئین ATM فعال شده، اجزای پایین‌دستی را فعال و یا غیر فعال کرده و در نهایت منجر به بروز پاسخ بیوشیمیایی و یا سلولی خاص مانند توقف چرخه سلولی، مرگ سلولی و یا ترمیم آسیب وارده می‌گردد (شکل ۱).



شکل ۱. مسیر انتقال سیگنال توسط ATM. ATM به محض آسیب DNA توسط پرتوها یونیزه کننده فعال شده و از طریق مسیرهای مختلفی موجب ترمیم DNA، توقف چرخه سلولی و یا آپوپتوز می‌گردد (۳۱-۱۹)

واکنش نسبت به رادیوتراپی: رادیوتراپی در کنار جراحی و شیمی‌درمانی یکی از راهکارهای اصلی جهت درمان بسیاری از سرطان‌ها می‌باشد. استفاده از رادیوتراپی سبب شده تا از جراحی های وسیع که با عوارض بالاتر جسمی و روحی همراه میباشد، پرهیز گردد(۳۲). با این حال در بسیاری از موارد سلول‌های سرطانی نسبت به پرتوهای پرانرژی مقاومت نشان می‌دهند که این امر به میزان زیادی از کارایی رادیوتراپی می‌کاهد. بر این اساس بیماران را می‌توان به دو گروه حساس به رادیوتراپی و مقاوم به رادیوتراپی تقسیم‌بندی نمود. بیماران حساس به رادیوتراپی پاسخ درمانی مناسبی را نشان می‌دهند، اما در بیماران مقاوم به رادیوتراپی احتمال رشد تومور بعد از اتمام دوره رادیوتراپی بسیار بالا است و معمولا انجام رادیوتراپی در این بیماران توصیه نمی‌شود. لذا پیش‌بینی پاسخ تومور به پرتوهای یونیزه‌کننده می‌تواند بسیار راه‌گشا باشد (۳۳).

در حال حاضر فاکتورهای کلینیکال و پاتولوژیکال مرسوم شامل سن، جنس، نژاد، TNM، هیستولوژی و میزان پیشرفت و تمایز تومور، به صورت گسترده‌ای به عنوان فاکتورهای پروگنوستیکی بازگشت موضعی و یا سیستمی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با وجود این هنوز کمبود یک فاکتور پروگنوستیک حساس و دقیق در این زمینه مشهود است. با درک عمیق‌تر از پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه کننده می‌توان به شناخت فاکتورهای ملکولی پروگنوستیک جدید امیدوار بود (۳۴). نکته مهم دیگر در ارتباط با رادیوتراپی این است که پرتوهای یونیزه کننده به سلول‌های سالم نیز آسیب می رسانند. قسمتی از پاسخ بافتهای آسیب دیده از طریق تولید حالات پرواکسیدان که سیگنال خطر را در بافتهای آسیب دیده بصدا در میاورد، میباشد. که آن نیز از طریق آزاد سازی کموکاینهای پیش التهابی و سیتوکاینهایی نظیر IL-1, TNF-α بعلاوه پروتئازها و مواد ماتریکسی خارج سلولی به انجام برسد. (۳۵). گرچه این نماهای پاتولوژیک رادیوتراپی، یک نمای مهم پاسخ بافتهای آسیب دیده می‌باشد، زمانیکه طول می‌کشد تا در یک بافت عوارض پرتو ظاهر شود (دوره نهفتگی)، توسط عوامل فیزیولوژیکی نظیر کینتیک تمایز، از بین رفتن و تجدید سلول تعیین می‌شود.

نتیجه اینکه زمان نهفتگی تا بروز عوارض بین افراد مختلف تقریبا یکسان است، برای مثال واکنشهای مخاطی معمولا در فواصل زمانی مشابهی بعد از شروع رادیوتراپی رخ می‌دهد. واژه های حاد، تحت حاد، و دیررس، بطور رایج برای توصیف زمان بروز ناکارآمدی عملکردی بعد از رادیوتراپی استفاده می‌شود، که به اختلاف کینتیک بین بافتها برمی‌گردد. در پاسخ حاد به رادیوتراپی بدینصورت تعریف می‌شود که در طی یک دوره استاندارد ۸-۶ هفته ای از درمان شروع می‌شود و در بافتهای با جمعیت وسیعی از سلولهای با قدرت تکثیر زیاد(مثل مخاط دستگاه گوارش،مغز استخوان، پوست) رخ می‌دهد سلول‌هایی که سریع تقسیم می‌شوند، سریعتر دچار افت می‌شوند برای مثال در رادیوتراپی مغز استخوان، گلبولهای سفید و پلاکت سریعتر از گلبولهای قرمز کاهش می یابند. همینطور در بیضه ها پروسه تولید اسپرم از سلولهای بنیادی اسپرم ساز طی یک دوره تقریبی ۶۰ روزه انجام می‌شود و اسپرماتوگونیهای اولیه حساسیت پرتوی بیشتری نسبت به مراحل بعدی آن دارند و به همین خاطر اسپرمها چندین هفته بعد از پرتودهی نرمال باقی می‌مانند.

در پاسخ تحت حاد، بعضی از بافتها واکنشهای تحت حادی برای چند ماه بعد از رادیوتراپی نشان می‌دهند. علائم معمولا قابل برگشتند، گرچه در بعضی از موارد ممکن است آسیب شدید و حتی مرگ ایجاد کنند. مثالهایی از اثرات زودگذر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

سندرم لرمیت (Lhermtt s syndrome) بعد از رادیوتراپی نخاع و پنومونی تحت حاد ۳-۲ ماه بعد از رادیوتراپی ریه می‌باشد. جمعیت مورد هدف یک سرعت تقسیم طولانی تری دارد (۳۵). در پاسخ دیررس به رادیوتراپی در بافتهای نرمال میتواند شدید باشد و اغلب بهبودی اندک است. معمولا از کاهش سلولهای هدفی که تکثیر آهسته ای دارند و از بافت ها به آرامی حذف می‌شوند، ناشی می‌شوند؛ برای مثال می‌توان از الیگودندروگلیا در بافت عصبی مرکزی یا سلولهای شوان در عصب محیطی، اپیتلیوم توبول کلیه، اندوتلیوم عروق خونی، فیبروبلاست پوست و استئوبلاست و کندروبلاست استخوان، نام برد پرتوها در بعضی از نواحی مانند تومورهای سر و گردن موکوزیت ناشی از رادیوتراپی بسیار شایع است و عامل اصلی محدود کننده دوز رادیوتراپی می‌باشد (۳۶).

پاتوفیزیولوژی موکوزیت ناشی از رادیوتراپی را می‌توان در پنج مرحله توصیف نمود: ۱- آغازین ۲-تولید پیام ۳- تقویت پیام ۴- ایجاد زخم ۵- ترمیم. مرحله آغازین بوسیله رادیکالهای آزاد ناشی از پرتودهی شروع میشود. رادیکال های آزاد سبب آسیب DNA و آزاد سازی فاکتورهای نسخه برداری می‌گردند. این فاکتورها با افزایش سایتوکینهایی نظیر IL-1, TNF-α سبب بروز التهاب و بدنبال آن زخم می شوند، تجدید اپیتلیالی شدن مرحله پایانی است که سلولهای اپیتلیالی زخم را ترمیم می‌نمایند (۳۷). آسیب‌های پوستی از دیگر عوارض رادیوتراپی می‌باشد که تقریبا در حدود ۹۰٪ از بیماران دریافت کننده رادیوتراپی رخ می دهد، در فرم حاد آن که طی ۹۰ روز از شروع درمان اتفاق می افتد، نتیجه التهاب ناشی از سایتوکین و آسیب DNA می باشد. علائم و نشانه های آن ممکن است شامل خشکی پوست، ریزش مو ناحیه تحت تابش، خارش، گرمی پوست، پوسته ریزی خشک و مرطوب، زخم یا حتی نکروز پوستی باشد (۳۸). یکی از راهکارها جهت کاهش عوارض رادیوتراپی استفاده از داروهایی است که حساسیت سلول‌های سرطانی را نسبت به پرتوهای یونیزه کننده افزایش می‌دهند اما بر روی سلول‌های سالم تاثیر نمی‌گذارند. در حال حاضر داروهایی مانند ۵-فلوئوروراوراسیل، آنالوگ‌های پلاتینیوم و جمسیتابین در این ارتباط مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما هیچ کدام ایده‌آل نبوده و به سلول‌های سالم نیز آسیب می‌رسانند (۳۹). شناخت هر چه بیشتر نحوه پاسخ سلولها به پرتوهای یونیزه‌کننده می‌توانند در طراحی داروهای جدید بسیار راهگشا باشد.

استفاده از میکروRNAها جهت پیش‌بینی پاسخ بیماران به رادیوتراپی: یکی از استراتژی‌ها در ارتباط با پیش‌بینی پاسخ بیماران به رادیوتراپی، تشخیص ژن و یا ژن‌هایی است که به میزان یکسانی در افرد مقاوم و یا حساس به رادیوتراپی بیان نمی‌شوند. از جمله ژن‌هایی که اخیرا مورد توجه بسیار قرار گرفته‌اند ژن‌های کدکننده میکرو RNAها می‌باشند. میکرو RNAها، RNAهای کوچک ۲۴-۱۹ نوکلئوتیدی می‌باشند که بیان ژن‌های کدکننده پروتئین را در سطح بعد از رونویسی کنترل می‌کنند (۴۰). از جمله ژن‌هایی که miRNA ها در تنظیم بیان آنها نقش دارند، ژن‌های مربوط به رشد و تمایز سلولی، انتقال سیگنال، تکثیر سلول، آپوپتوز، فسفریلاسیون، چرخه سلولی و فاکتورهای رونویسی می‌باشند (۴۲و۴۱). تغییر در میزان بیان میکرو RNAها در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان گزارش شده است (۴۳). پایداری بسیار بالای میکرو RNAها در خون آنها را به عنوان فاکتورهای تشخیصی و پروگنوستیکی ارزشمند مطرح می‌کند (۴۴). این ملکول‌ها در پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه کننده نیز نقش دارند (۴۶و۴۵) و شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه بعضی از میکرو RNAها در افراد مقاوم و حساس به رادیوتراپی به میزان متفاوتی بیان می‌شوند (۴۸و۴۷). لذا شاید بتوان از میکرو RNAها جهت تشخیص میزان حساسیت افراد به رادیوتراپی استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

چنانچه پزشکان قبل از انجام رادیوتراپی از میزان حساسیت تومور به اشعه آگاهی داشته باشند و اینکه آیا بیماری به رادیوتراپی حساس است یا مقاوم، در این صورت رادیوتراپی به نحو صحیح مورد استفاده قرار گرفته، بیمار، تحت درمان بی‌نتیجه قرار نمی‌گیرد و عوارض رادیوتراپی به حداقل کاهش خواهد یافت و در صورت لزوم از داروهای حساس کننده تومور به پرتوهای یونیزه کننده استفاده خواهد شد. بنابراین مارکرهایی که حساسیت به رادیوتراپی را تعیین می‌کنند برای استفاده صحیح و مناسب رادیوتراپی و موفقیت درمان حائز اهمیت می‌باشند. در عین حال این مارکرها می‌توانند جهت افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به پرتوهای یونیزه کننده و کاهش حساسیت سلول‌های سالم نیز مورد استفاده قرار گیرند و لذا راندمان رادیوتراپی را افزایش داده و آسیب بافت‌های سالم را به حداقل کاهش دهند. تا به حال روش صریحی جهت تشخیص میزان حساسیت افراد به رادیوتراپی ارائه نشده است. یکی از استراتژی‌هایی که در بعضی مطالعات مورد استفاده قرار گرفته، براین اساس استوار است که افراد دارای واکنش نامطلوب به رادیوتراپی به صورت ذاتی به پرتوهای یونیزه کننده حساس بوده و اساس ژنتیکی این حساسیت در مسیرهای ترمیم DNA این افراد می‌باشد. لذا توسعه روشهایی جهت سنجش میزان توانایی سلول‌های توموری و سالم این افراد در ترمیم آسیبهای ناشی از پرتوهای یونیزه کننده می‌تواند بسیار راهگشا باشد. تمرکز بسیاری از این مطالعات در توسعه روش‌هایی جهت سنجش میزان ترمیم شکست دو رشته‌ای DNA بعد از مواجه با پرتوهای یونیزه کننده می‌باشد.

این روش‌ها بر فیبروبلاست‌های مشتق شده از افراد دارای واکنش نامطلوب به رادیوتراپی مورد آزمایش قرار گرفته و تفاوت‌هایی در توانایی ترمیم آسیب دورشته‌ای DNA نسبت به افراد دارای واکنش مطلوب مشاهده گردید (۴۷). با این حال این روش‌ها به دلیل اینکه بسیار زمان‌بر می‌باشند راه درازی را تا رسیدن به فاز بالینی در پیش رو دارند. مطالعات آینده باید بر این موضوع تمرکز کنند که کدام یک از اجزاء مسیرهای ترمیم در افراد حساس به رادیوتراپی دارای نقص می‌باشد. آنچه در این مطالعه مورد بحث واقع شده نحوه تاثیر پرتوهای یونیزه کننده بر روی سلول‌ها و نوع پاسخ سلول‌ها به این پرتوهای می‌باشد. سوالات زیادی در این باره وجود دارند که باید پاسخ داده شوند و جزئیات بسیاری از مسیرهای درگیر هنوز شناخته نشده است. پاسخ به این سوالات منجر به توسعه روش‌های ساده‌تری جهت شناسایی افراد حساس به رادیوتراپی و نیز افزایش راندمان و کاهش عوارض رادیوتراپی خواهد گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

Clinical Aspects of the Cellular Response to Ionizing Radiation

M. Halimi (PhD)[1], H. Parsian (PhD)[2], D. Moslemi (PhD)[*3]

1. Department of Biology, Babol Branch, Islamic Azad University, Babol, I.R.Iran.
2. Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
3. Department of Radiation Oncology, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 17(2); Feb 2015; PP:62-70

Received: Jun 27th 2014, Revised: Aug 6th 2014, Accepted: Sep 24th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Our understanding of the effects of ionizing radiation on cells and cellular responses to radiation could result in the more effective use of radiation to treat cancer and reduce further complications of radiation therapy more efficiently. In this review article, the effects of ionizing radiation used in radiation on cells and biochemical pathways induced by radiation are discussed with emphasis on its clinical significance.

METHODS: In a review article, the biological effects of ionizing radiation and their clinical importance were searched in databases of NCBI, Scopus and Magiran using key words such as ionizing radiation, biological effect, response to radiotherapy and microRNAs . The resulting papers were used in studying the biological effects of ionizing radiation, the reaction of patients to radiation and microRNAs.

FINDINGS: The most significant component damaged in the ionizing radiation treatment of cells is DNA. The ability of cancer cells to repair DNA damage is very low. Thus, DNA lesions are not usually repaired and are transmitted to the next generation. The accumulation of mutations might lead to of the reduction of cell division or death of the cancer cell. In addition, ionizing radiation damages biological membranes. The phase of the cell cycle in which the cell is essentially affects its sensitivity to ionizing radiation. Finally, in response to radiation, different biochemical pathways are activated in the cells.

CONCLUSION: By understanding the biochemical pathways involved in the response to ionizing radiation, the markers of sensitivity to radiotherapy could be determined. These markers are important for the appropriate use in radiotherapy and achieving success in treatment. They could also be used to increase the sensitivity of cancer cells to ionizing radiation and reduce the sensitivity of normal cells. Using these markers will enable us to increase the efficiency of radiotherapy and reduce damage to healthy tissues to a minimum.

KEY WORDS: *Radiotherapy, Radiobiology, Marker, Cellular response, Ionizing radiation, Cell cycle, DNA.*

Please cite this article as follows:

Halimi M, Parsian H, Moslemi D. Clinical Aspects of the Cellular Response to Ionizing Radiation. J Babol Univ Med Sci. 2015; 17(2):62-70.

[*] Corresponding Author; D. Moslemi (PhD)
Address: Department of Radiation Oncology, Babol University of Medical Sciences, Ganjafrooz Ave., Babol, I.R. Iran
Tel: +98 11 32234142-3
E-mail:moslemi_d @yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

References

1. Symonds P, Deehan C, Meredith C, Mills JA. Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy and Oncology. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p.131-3.

2. Spitkovskii DM. Novel biophysical and biological aspects of mechanisms of effects of low doses of ionizing radiation (low LET) on eukaryotic cells. Radiats Biol Radioecol. 1999;39(1):145-55.

3. Azzam EI, Jay-Gerin JP, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. Cancer Lett. 2012;327(1-2):48-60.

4. Jay-Gerin J-P, Ferradini C. Are there protective enzymatic pathways to regulate high local nitric oxide (NO) concentrations in cells under stress conditions?. Biochimie. 2000;82(2):161-6.

5. Harrison LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes. Oncologist. 2002;7(6):492-508.

6. Wang C, Lees-Miller SP. Detection and repair of ionizing radiation-induced DNA double strand breaks: new developments in nonhomologous end joining. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(3):440-9.

7. Tashiro S, Sun J. [Ionizing radiation-induced DNA damage and repair]. Nihon Rinsho. 2012;70(3):383-7.

8. Sabin RJ, Anderson RM. Cellular Senescence-its role in cancer and the response to ionizing radiation. Genome Integr. 2011;2(1):7.

9. Corre I, Niaudet C, Paris F. Plasma membrane signaling induced by ionizing radiation. Mutat Res. 2010;704(1-3):61-7.

10. Bernhard EJ, Maity A, Muschel RJ, McKenna WG. Effects of ionizing radiation on cell cycle progression. A review. Radiat Environ Biophys. 1995;34(2):79-83.

11. Hendry JH, Jeremić B, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. Rev Panam Salud Publica. 2006; 20(2-3):151-60.

12. Baskar R. Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. Genome Integr. 2010;1(1):13.

13. Ashwell S, Zabludoff S. DNA damage detection and repair pathways--recent advances with inhibitors of checkpoint kinases in cancer therapy. Clin Cancer Res. 2008;14(13):4032-7.

14. Amundson SA, Do KT, Fornace AJ Jr. Induction of stress genes by low doses of gamma rays. Radiat Res. 1999;152(3):225-31.

15. Li L, Peterson CA, Kanter-Smoler G, Wei YF, Ramagli LS, Sunnerhagen P, et al. hRAD17, a structural homolog of the Schizosaccharomyces pombe RAD17 cell cycle checkpoint gene, stimulates p53 accumulation. Oncogene. 1999;18(9):1689-99.

16. Lieberman HB, Hopkins KM, Nass M, Demetrick D, Davey S. A human homolog of the Schizosaccharomyces pombe rad9+ checkpoint control gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93(24):13890-5.

17. Freire R, Murguia JR, Tarsounas M, Lowndes NF, Moens PB, Jackson SP. Human and mouse homologs of Schizosaccharomyces pombe rad1(+) and Saccharomyces cerevisiae RAD17: linkage to checkpoint control and mammalian meiosis. Genes Dev. 1998;12(16):2560-73.

18. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, Rotman G, Ziv Y, Vanagaite L, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. Science. 1995;268(5218):1749-53.

19. Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, et al. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. Science. 1998;281(5383):1677-9.

20. Czornak K, Chughtai S, Chrzanowska KH. Mystery of DNA repair: the role of the MRN complex and ATM kinase in DNA damage repair. J Appl Genet. 2008;49(4):383-96.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

21. Zhong Q, Chen CF, Li S, Chen Y, Wang CC, Xiao J, et al. Association of BRCA1 with the hRad50-hMre11-p95 complex and the DNA damage response. Science. 1999;285(5428):747-50.
22. Moiola C, De Luca P, Cotignola J, Gardner K, Vazquez E, De Siervi A. Dynamic coregulatory complex containing BRCA1, E2F1 and CtIP controls ATM transcription. Cell Physiol Biochem. 2012;30(3):596-608.
23. Chun J, Buechelmaier ES, Powell SN. Rad51 paralog complexes BCDX2 and CX3 act at different stages in the BRCA1-BRCA2-dependent homologous recombination pathway. Mol Cell Biol. 2013;33(2):387-95.
24. Saito S, Goodarzi AA, Higashimoto Y, Noda Y, Lees-Miller SP, Appella E, et al. ATM mediates phosphorylation at multiple p53 sites, including Ser(46), in response to ionizing radiation. J Biol Chem. 2002;277(15):12491-4.
25. Kawahara K. Regulation of p53-MDM2 pathway by nucleolar stress. Seikagaku. 2013;85(3):152-9. [In Japanese]
26. Seoane J, Le HV, Massague J. Myc suppression of the p21(Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage. Nature. 2002;419(6908):729-34.
27. Basu A, Haldar S. The relationship between BcI2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death. Mol Hum Reprod. 1998;4(12):1099-109.
28. Takekawa M, Saito H. A family of stress-inducible GADD45-like proteins mediate activation of the stress-responsive MTK1/MEKK4 MAPKKK. Cell. 1998;95(4):521-30.
29. Shafman T, Khanna KK, Kedar P, Spring K, Kozlov S, Yen T, et al. Interaction between ATM protein and c-Abl in response to DNA damage. Nature. 1997;387(6632):520-3.
30. Baskaran R, Wood LD, Whitaker LL, Canman CE, Morgan SE, Xu Y, et al. Ataxia telangiectasia mutant protein activates c-Abl tyrosine kinase in response to ionizing radiation. Nature. 1997;387(6632):516-9.
31. Bitomsky N, Hofmann TG. Apoptosis and autophagy: Regulation of apoptosis by DNA damage signalling - roles of p53, p73 and HIPK2. FEBS J. 2009;276(21):6074-83.
32. Moslemi D, Gholizade pasha AR, Hajian K, Sum SH, Pourghasem M, Jahantigh R. Comparison of modified radical mastectomy with breast conservative therapy and radiotherapy in patients with breast cancer. J Babol Univ Med Sci. 2012;14(5):36-41. [In Persian]
33. Lambin P, van Stiphout RG, Starmans MH, Rios-Velazquez E, Nalbantov G, Aerts HJ, et al. Predicting outcomes in radiation oncology-multifactorial decision support systems. Nat Rev Clin Oncol. 2012;10(1):27-40.
34. Haffty BG, Glazer PM. Molecular markers in clinical radiation oncology. Oncogene. 2003;22(37):5915-25.
35. Halperin EC, Brady LW, Perez CA, Wazer DE. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.p.45-64.
36. Kvols LK. Radiation Sensitizers: A Selective Review of Molecules Targeting DNA and non-DNA Targets. J Nucl Med. 2005;46(Suppl 1):187S-90S.
37. Moslemi D, Babaee N, Damavandi M, Pourghasem M, Moghadamnia AA. Oral zinc.sulphate and prevention of radiation-induced oropharyngealmucositis in patients with head and neck cancers: A double blind, randomized controlled clinical trial. Int J Radiat Res. 2014;12(3):235-241.
38. Censabella S, Claes S, Orlandini M, Braekers R, Thijs H, Bulens P. Retrospective study of radiotherapy-induced skin reactions in breast cancer patients: Reduced incidence of moist desquamation with a hydroactive colloid gel versus dexpanthenol. Eur J Oncol Nurs. 2014;18(5):499-504.
39. Babaee N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, et al. Antioxidant capacity ofcalendula officinalisflowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. Daru. 2013;21(1):18.
40. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. Nature Cell Biol. 2009;11(3):228-34.
41. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281-97.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]

42. Zamore PD, Haley B. Ribo-genome: the big world of small RNAs. Science. 2005;309(5740):1519-24.
43. Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer. Nat Rev Genet. 2009;10(10):704-14.
44. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. Cancer Sci. 2010;101(10):2087-92.
45. Halimi M, Asghari SM, Sariri R, Moslemi D, Parsian H. Cellular response to ionizing radiation: A microRNA story. Int J Mo1 Cell Med. 2012;1(4):178-84.
46. Halimi M, Parsian H, Mohsen Asghari S, Sariri R, Moslemi D, Yeganeh F. MicroRNAs: Are they indicators for prediction of response to radiotherapy in breast cancer?. J Med Hypotheses Ideas. 2013;7(2):59-64.
47. Halimi M, Parsian H, Asghari SM, Sariri R, Moslemi D, Yeganeh F, Zabihi E. Clinical translation of human microRNA 21 as a potential biomarker for exposure to ionizing radiation .Transl Res. 2014;163(6):578-84.
48. Lobrich M, Rydberg B, Cooper PK. Repair of x-ray-induced DNA double-strand breaks in specific Not I restriction fragments in human fibroblasts: joining of correct and incorrect ends. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(26):12050-4.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.2.9.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.2.62]