

جنبه های بالینی پاسخ سلولی به پرتو های یونیزه کننده

محمد حلیمی (PhD)^۱، هادی پارسیان (PhD)^۲، داریوش مسلمی (PhD)^{۳*}

۱- گروه زیست شناسی، 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 سلول ها و نوع پاسخ سلول ها به این پرتوها می تواند 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 می شوند، با تاکید بر اهمیت کلینیکی آن مورد بحث قرار می گیرد.

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

یافته ها: مهمترین جزء سلول که در برخورد با پرتوهای یونیزه کننده آسیب می بیند، DNA می باشد. توانایی سلول های سرطانی جهت ترمیم آسیب های وارده به DNA بسیار کم می باشد. بنابراین آسیب های DNA در آنها معمولاً ترمیم نشده و به نسل بعدی انتقال می یابد و در نهایت تجمع جهش ها منجر به کاهش تقسیم سلولی و یا مرگ سلول سرطانی می گردد. به علاوه پرتوهای یونیزه کننده به غشاء های زیستی نیز آسیب می رسانند. اینکه سلول در کدام مرحله چرخه سلولی باشد نیز بر میزان حساسیت آن به پرتوهای یونیزه کننده نقش اساسی دارد. در نهایت در پاسخ به این پرتوها مسیرهای بیوشیمیایی مختلفی در سلول ها فعال می شوند.

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 می توانند جهت افزایش حساسیت سلول های سرطانی به پرتوهای یونیزه کننده و کاهش حساسیت سلول های سالم مورد استفاده قرار گیرند. با استفاده از این مارکرها قادر خواهیم بود راندمان رادیوتراپی را افزایش داده و آسیب بافت های سالم را به حداقل کاهش دهیم.

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

مقدمه

امروزه رادیوتراپی بعنوان یکی از درمان های مکمل نقش بسزایی در درمان بسیاری از تومورهای بدخیم و حتی خوش خیم ایفا می نماید، 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 بتواند 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 بافت های 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 سلول ها و نیز نوع پاسخ سلول ها به این پرتوها آشنا بود. در این

مطالعه سعی شده اثر پرتوهای یونیزه کننده مورد استفاده در رادیوتراپی بر روی سلول ها و مسیرهای بیوشیمیایی که در اثر این پرتوها القاء می شوند با تاکید بر جنبه بالینی مورد بحث قرار گیرد.

یونیزاسیون ملکول های زیستی توسط پرتوهای پرتوهای یونیزه کننده: پرتو های یونیزان مورد استفاده در رادیوتراپی با جدا کردن الکترون از سطح اتم یا ملکولی که به آن برخورد می کنند موجب تغییر ساختار ملکول و تولید یون می گردند. در سیستم های زنده این رخداد می تواند موجب توقف رشد سلول و یا مرگ سلولی گردد(۱). پرتوهای یونیزه کننده می توانند به صورت مستقیم و یا غیرمستقیم موجب آسیب سلولی گردند. آسیب مستقیم در اثر یونیزه شدن ملکول های کلیدی سیستم های 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: ۰۱۱-۳۲۳۳۴۱۴۲-۳

E-mail: moslemi_d@yahoo.com

اگرچه NO^0 بر روی بسیاری از اجزای سلولی بدون اثر است (به غیر از Heme) ولی می‌تواند با O_2^{0-} واکنش و پراکسی‌نیتريت (ONOO^-) تولید کند. سرعت این واکنش از سرعت مصرف O_2^{0-} توسط واکنش سوپراکسید دیسموتاز (SOD) بیشتر است. مشابه رادیکال‌های هیدروکسیل، پراکسی‌نیتريت 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 (۴۵).

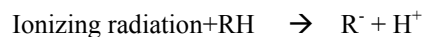
تأثیر پرتوهای یونیزه‌کننده بر روی DNA: شواهد زیادی وجود دارد که DNA نسبت به سایر ملکول‌ها آسیب بیشتری را از پرتوهای یونیزه‌کننده می‌بیند. اثرات سمی دوزهای پایین تا متوسط (جهش، مرگ سلولی و بدخیم شدن)، به نظر می‌رسد که به دلیل آسیب DNA سلولی باشد. بنابراین پرتوهای یونیزه‌کننده نوعی جهش‌زاهای کلاسیک می‌باشند. با اینکه اشعه می‌تواند سبب القاء انواعی از آسیب‌ها به خصوص جهش تک‌نوکلئوتیدی به DNA گردد، اما شکسته شدن دو رشته‌ای DNA مهمترین آسیبی است که پرتوهای یونیزه‌کننده 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 یونیزه‌کننده می‌باشد. در اثر پرتوهای یونیزه‌کننده پل‌های دائمی و یا موقت بین کروموزوم‌ها تشکیل می‌شود و کروموزوم‌ها اصطلاحاً، چسبیده می‌شوند، که این مانع جدا شدن طبیعی کروموزوم‌ها 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 عموماً 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).

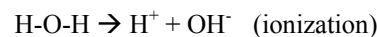
تأثیر پرتوها یونیزه‌کننده بر روی غشاء: پرتوهای یونیزه‌کننده می‌توانند با آسیب به غشاء سلولی موجب مرگ سلول گردند (مرگ ایتترفازی) (۹). غشاهای زیستی به عنوان حائل‌های بسیار تخصصی بین سلول‌ها و یا اندامک‌ها و محیط اطرافشان عمل می‌کنند. تغییر در پروتئین‌هایی که جزئی از ساختار غشاء می‌باشند موجب تغییر نفوذپذیری غشاء نسبت به ملکول‌های مختلف و الکترولیت‌ها می‌گردد. در مورد سلول‌های عصبی این امر می‌تواند بر روی توانایی این سلول‌ها در انتقال سیگنال‌های عصبی تأثیر 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 یونیزه‌کننده دارند و تابش در این مراحل معمولاً منجر به مرگ سلولی می‌گردد (مرگ میتوزی). سلول‌ها در

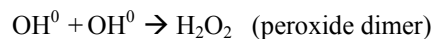
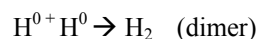
ایجاد می‌شود. ملکول‌های زیستی می‌توانند مستقیماً با جذب انرژی پرتوها توسط برهم‌کنش‌های فتوالکتریک و کامپتون یونیزه گردند. چنانچه جذب انرژی به اندازه‌ای باشد که بتواند یک الکترون را جدا کند منجر به شکسته شدن پیوند می‌گردد (۲):



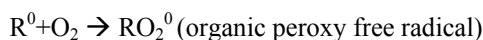
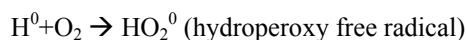
آسیب غیرمستقیم در اثر تولید رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود که خود منجر به از بین رفتن ساختارهای مختلف سلولی می‌گردند. رادیکال‌های آزاد ملکول‌های دارای الکترون جفت نشده‌اند و به شدت الکترون دوست و واکنشگر می‌باشند. آب به عنوان ملکول غالب سیستم‌های بیولوژیکی، در شکل‌گیری و انتشار رادیکال‌های آزاد نقش بسزایی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



رادیکال‌های آزاد می‌توانند به راحتی طی واکنش‌های برگشت، مجدداً به آب تبدیل شده و خنثی گردند. با این حال وقتی که این ترکیبات در اثر پرتوهای یونیزه‌کننده 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:



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



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 بازاریابی 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 می‌تواند 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.

طول مرحله S و G0 و نیز در اواخر G1 بیشترین مقاومت نسبت به پرتوهای یونیزه کننده را از خود نشان می دهند. مقاومت در مرحله S شاید به دلیل حضور زیاد آنزیم های ترمیمی در این مرحله باشد که قادرند بلافاصله برش های DNA را ترمیم نمایند. با این حال فراوانی موتاسیون ها در مرحله S و یا درست قبل از آن افزایش می یابد (۱۰). مشخص شده است که سلول های تمایز نیافته و یا سلول های در حال تمایز به آسانی توسط پرتوهای یونیزه کننده کشته می شوند. 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 نیافته ترین حالت و مرحله کاملاً تمایز یافته دارد. از آنجایی که سلول های سرطانی سریع تقسیم می شوند بیشترین آسیب را در اثر رادیوتراپی می بینند؛ اما باید توجه داشت که سلول های سالم در حال تقسیم نیز در اثر رادیوتراپی آسیب می بینند. رادیوتراپی باید به نحوی انجام شود که آسیب سلول های سالم به حداقل کاهش یابد. پرتوهای یونیزه کننده همیشه بلافاصله منجر به کشته شدن سلول های سرطانی و یا سالم نمی شوند. گاهی روزها و یا هفته ها بعد از رادیوتراپی سلول ها شروع به مردن می کنند که ممکن است این امر ماه ها هم به طول بیانجامد. بافت هایی که سریع رشد می کنند، مانند پوست، مغز استخوان، و پوشش داخلی روده بلافاصله تحت تاثیر رادیوتراپی قرار می گیرند، در مقابل سلول های عصبی، سینه، مغز و بافت استخوانی دیرتر آسیب خود را بروز می دهند. به این دلیل، ممکن است بعضی از عوارض جانبی رادیوتراپی ماه ها بعد از پایان درمان در اندام های ذکر شده بروز کند (۱۱و۱۲).

پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه کننده: در بین ملکول های زیستی، DNA بیشترین آسیب را از پرتوهای یونیزه کننده دریافت می کند. همان طور که ذکر شد پرتوهای یونیزه کننده می توانند موجب جهش تک نوکلئوتیدی، شکست تک رشته ای و یا دو رشته ای DNA گردند. در پاسخ به آسیب DNA سلولی بلافاصله مجموعه وسیعی از مسیرهای بیوشیمیایی فعال می شوند که عملکرد آنها ترمیم آسیب وارده و به حداقل رساندن تعداد موتاسیون ها می باشد. علاوه بر فعال شدن مسیرهای ترمیم، DNA آسیب دیده به صورت مستقیم و یا غیر مستقیم توسط اجزای تشکیل دهنده نقاط بازرسی چرخه سلولی مورد بررسی قرار می گیرد. این مکانیسم های مهاري 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 می گردند (۱۳).

در مجموع سلول ها در مواجهه با پرتوهای یونیزه کننده به یکی از سه سرنوشت زیر دچار می شوند: DNA آسیب دیده ترمیم می شود و چرخه سلولی ادامه می یابد، چرخه سلولی متوقف می شود و یا آپوپتوز فعال می گردد و سلول از بین می رود. حتی در دوزهایی بسیار پایین تر از دوزهایی مورد استفاده در رادیوتراپی ژن های مربوط به پرتوهای یونیزه کننده روشن می شوند و سرعت چرخه سلولی را کاهش می دهند (۱۴). تصور بر این است که کاهش سرعت چرخه سلولی در پاسخ به پرتوهای یونیزه کننده به سلول فرصت لازم جهت ترمیم DNA آسیب دیده را می دهد و مهمتر از این مانع از انتقال جهش به نسل بعد در طی تقسیم سلولی می شود. نقاط بازرسی چرخه سلولی در مخمر *Saccharomyces cerevisiae* به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته اند. بر این اساس مسیرهای بازرسی چرخه سلولی می توانند 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 می کنند. چندین ژن از جمله RAD1 (Radiation 1)، RAD17، RAD24 در این بخش مورد استفاده قرار می گیرند؛ با این حال جزئیات بیوشیمیایی نحوه تشخیص نقاط آسیب دیده توسط پروتئین های مربوطه هنوز به خوبی شناخته شده نیست (۱۷-۱۵). بخش انتقال سیگنال از پروتئین کینازهایی مانند RAD53 و MEC1 تشکیل یافته است. این بخش سیگنال های حاصل از بخش شناساگر را به صورت فسفریلاسیون پروتئینی دریافت می کند و به پروتئین های اجرایی (Effector portions) انتقال می دهد. پروتئین های اجرایی به صورت مستقیم اجزای تشکیل دهنده ماشین چرخه سلولی را مورد هدف قرار می دهند. مهمترین استراتژی هایی که پروتئین های اجرایی از آنها استفاده می کنند عبارتند از: افزایش بیان مهارکننده های کینازهای وابسته به سیکلین (CDKs)، کاهش بیان سیکلین ها، القاء تخریب سیکلین ها و تجزیه فسفاتازهای فعال کننده CDK. نقش برخی از مهمترین ژن های مهارکننده تومور در پاسخ اولیه سلول به پرتوهای یونیزه کننده مشخص شده است.

آتاکسیا-تلانژکتاسیا یا AT یک ناهنجاری اتوزومال مغلوب می باشد که با اختلالات حرکتی مربوط به منچره و نیز آماس رگ های خونی چشم و نیز بخش هایی از صورت همراه است. احتمال ابتلاء بیماران AT به سرطان بسیار بالا است. ATM یکی از اجزاء اصلی نقاط بازرسی چرخه سلولی می باشد. همولوگ های ساختاری و عملکردی پروتئین ATM انسانی در سایر یوکاریوت ها نیز یافت شده اند که نشان دهنده عملکرد حفظ شده و مهم ATM می باشد. کلونینگ ژن ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) (۱۸). به محض برخورد با پرتوهای یونیزه کننده فعالیت پروتئین کینازی ATM نیز شروع می شود که منجر به فسفریلاسیون گروه وسیعی از ملکول ها می گردد که در ترمیم DNA، آپوپتوز و نیز توقف چرخه سلولی نقش دارند. علاوه بر این فعالیت ATM ممکن است بر روی ترمیم آسیب دو رشته ای 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) می باشد که مرتبط با سرطان سینه و تخمدان توارثی می باشد. سلول های بنیادی جنینی دارای نقص در BRCA1، به شدت به پرتوهای یونیزه کننده حساس بوده و قادر به ترمیم آسیب های DNA نمی باشند. (۲۱). پروتئین BRCA1 در پاسخ به آسیب DNA به شدت توسط ATM فسفریله می گردد. لذا BRCA1 یکی از اهداف پایین دستی مهم ATM می باشد. در واقع فسفریلاسیون BRCA1 توسط ATM یکی از مراحل مهم در پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه کننده می باشد (۲۲). پروتئین های BRCA1 و BRCA2 کمپلکسی را با Rad51 تشکیل می دهند که در نوترکیبی همولوگ درگیر در ترمیم آسیب دورشته ای DNA نقش دارند (۲۳). پروتئین BRCA1 کمپلکسی را نیز با نوکلئاز hRad50-Mre11-p95/NBS شکل می دهد 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 یونیزه کننده می باشد (۲۴). به محض برخورد با پرتوهای یونیزه کننده سرین شماره پانزده ملکول p53 توسط ATM، فسفریله می شود که این امر منجر به جدا شدن Mdm2 (Mouse double minute 2 homolog) از

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 جراحی‌های 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 پارانرژی 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 معمولاً انجام رادیوتراپی در این بیماران توصیه نمی‌شود. لذا پیش‌بینی پاسخ تومور به پرتوهای یونیزه‌کننده می‌تواند بسیار راه‌گشا باشد (۳۳).

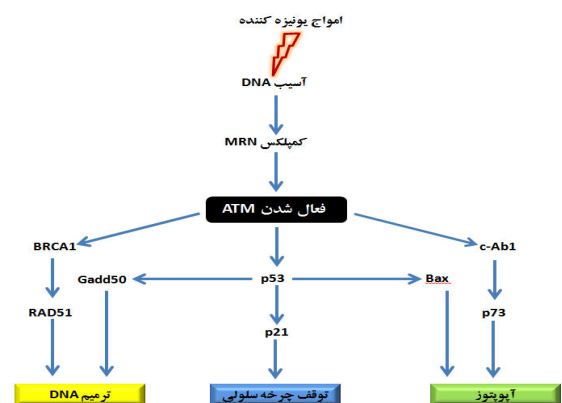
در حال حاضر فاکتورهای کلینیکال و پاتولوژیکال مرسوم شامل سن، جنس، نژاد، TNM، هیستولوژی و میزان پیشرفت و تمایز تومور، به صورت گسترده‌ای به عنوان فاکتورهای پروگنوستیکی بازگشت موضعی و یا سیستمی مورد استفاده قرار می‌گیرند. با وجود این هنوز کمبود یک فاکتور پروگنوستیک حساس و دقیق در این زمینه مشهود است. با درک عمیق‌تر از پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه‌کننده می‌توان به شناخت فاکتورهای ملکولی پروگنوستیک جدید امیدوار بود (۳۴). نکته مهم دیگر در ارتباط با رادیوتراپی این است که پرتوهای یونیزه‌کننده به سلول‌های سالم نیز آسیب می‌رسانند. 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 $TNF-\alpha$, IL-1، به علاوه پروتازها و مواد ماتریکسی خارج سلولی به انجام برسد. (۳۵). گرچه این ناهای 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 تقریباً یکسان است، برای مثال واکنشهای مخاطی معمولاً در فواصل زمانی مشابهی بعد از شروع رادیوتراپی رخ می‌دهد. واژه‌های 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 هفته‌ای 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 می‌یابند. همینطور در بیضه‌ها 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 معمولاً قابل برگشتند، گرچه در بعضی از موارد ممکن است آسیب شدید و حتی مرگ ایجاد کنند. مثلهایی از اثرات زودگذر

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 می‌باشد. 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 می‌کند و توسط p53 فسفریله می‌گردد (۲۷). یکی دیگر از پروتئینهای مهمی که مستقیماً توسط p53 فسفریله می‌گردد(Growth Arrest and DNA Damage) Gadd45(45) 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-abl به واسطه ATM کیناز در هسته افزایش می‌یابد (۲۹و۳۰). به علاوه دومین انتهای کربوکسیل RNA-پلیمراز II نیز خود توسط c-abl می‌تواند فسفریله گردد که این امر می‌تواند نشان دهنده تنظیم RNA پلیمراز II توسط c-abl در سلول‌هایی باشد که در معرض پرتوهای یونیزه‌کننده قرار می‌گیرند. بعلاوه c-abl 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-abl 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 پرتوهای یونیزه‌کننده فعال شده و از طریق مسیرهای مختلفی موجب ترمیم DNA، توقف چرخه سلولی و یا آپوپتوز می‌گردد (۳۱-۱۹)

آنها را به عنوان فاکتورهای تشخیصی و پروگنوستیکی ارزشمند مطرح می کند (۴۴). این ملکول ها در پاسخ سلولی به پرتوهای یونیزه کننده نیز نقش دارند (۴۵ و ۴۶) و شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه بعضی از میکرو RNA ها در افراد مقاوم و حساس به رادیوتراپی به میزان متفاوتی بیان می شوند (۴۷ و ۴۸). لذا شاید بتوان از میکرو RNA ها جهت تشخیص میزان حساسیت افراد به رادیوتراپی استفاده کرد.

نتیجه گیری

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 بی نتیجه قرار نمی گیرد 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 می کنند برای استفاده صحیح و مناسب رادیوتراپی و موفقیت درمان حائز اهمیت می باشند. در عین حال این مارکرها می توانند جهت افزایش حساسیت سلول های سرطانی به پرتوهای یونیزه کننده و کاهش حساسیت سلول های سالم نیز مورد استفاده قرار گیرند و لذا راندمان رادیوتراپی را افزایش داده و آسیب بافت های سالم را به حداقل کاهش دهند. تا به حال روش صریحی جهت تشخیص میزان حساسیت افراد به رادیوتراپی ارائه نشده است. یکی از استراتژی هایی 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 می باشد. لذا توسعه روشهایی جهت سنجش میزان توانایی سلول های توموری و سالم این افراد در ترمیم آسیب های ناشی از پرتوهای یونیزه کننده می تواند بسیار راهگشا باشد. تمرکز بسیاری از این مطالعات در توسعه روش هایی جهت سنجش میزان ترمیم شکست دو رشته ای DNA بعد از مواجهه با پرتوهای یونیزه کننده می باشد.

این روش ها بر فیبروبلاست های مشتق شده از افراد دارای واکنش نامطلوب به رادیوتراپی مورد آزمایش قرار گرفته و تفاوت هایی در توانایی ترمیم آسیب دورشته ای DNA نسبت به افراد دارای واکنش مطلوب مشاهده گردید (۴۷). با این حال این روش ها به دلیل اینکه بسیار زمان بر می باشند 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 می باشد. آنچه در این مطالعه مورد بحث واقع شده نحوه تاثیر پرتوهای یونیزه کننده بر روی سلول ها و نوع پاسخ سلول ها به این پرتوهای می باشد. 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 روش های ساده تری جهت شناسایی افراد حساس به رادیوتراپی و نیز افزایش راندمان و کاهش عوارض رادیوتراپی خواهد گردید.

سندرم لرمیت (Lhermtt s syndrome) بعد از رادیوتراپی نخاع و پنومونی تحت حاد ۳-۲ ماه بعد از رادیوتراپی ریه می باشد. 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. معمولاً از کاهش سلولهای هدفی که تکثیر آهسته ای دارند و از بافت ها به آرامی حذف می شوند، ناشی می شوند؛ برای مثال می توان از لیگودندروگلیا در بافت عصبی مرکزی یا سلولهای شوان در عصب محیطی، اپیتلیوم توبول کلیه، اندوتلیوم عروق خونی، فیبروبلاست پوست و استئوبلاست و کندروپلاست 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 می باشد (۳۶).

پاتوفیزیولوژی موکوزیت ناشی از رادیوتراپی را می توان 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 می گردند. این فاکتورها با افزایش سایتوکینهای نظیر $TNF-\alpha$, IL-1 سبب بروز التهاب و بدنبال آن زخم می شوند، تجدید اپیتیلیال شدن مرحله پایانی است که سلولهای اپیتیلیال زخم را ترمیم می نمایند (۳۷). آسیب های پوستی از دیگر عوارض رادیوتراپی می باشد که تقریباً 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 سلول های سرطانی را نسبت به پرتوهای یونیزه کننده افزایش می دهند اما بر روی سلول های سالم تاثیر نمی گذارند. در حال حاضر داروهایی مانند ۵-فلوئوراوراسیل، آنالوگ های پلاتینیوم و جمستاتین در این ارتباط مورد استفاده قرار می گیرند، اما هیچ کدام ایده آل نبوده و به سلول های سالم نیز آسیب می رسانند (۳۹). شناخت هر چه بیشتر نحوه پاسخ سلولها به پرتوهای یونیزه کننده می تواند در طراحی داروهای جدید بسیار راهگشا باشد.

استفاده از میکرو RNA ها جهت پیش بینی پاسخ بیماران به رادیوتراپی: یکی از استراتژی ها در ارتباط با پیش بینی پاسخ بیماران به رادیوتراپی، تشخیص ژن و یا ژن هایی است که به میزان یکسانی در افراد مقاوم و یا حساس به رادیوتراپی بیان نمی شوند. از جمله ژن هایی که اخیراً مورد توجه بسیار قرار گرفته اند ژن های کدکننده میکرو RNA ها می باشند. میکرو RNA ها، RNA های کوچک ۲۴-۱۹ نوکلئوتیدی می باشند که بیان ژن های کدکننده پروتئین را در سطح بعد از رونویسی کنترل می کنند (۴۰). از جمله ژن هایی که miRNA ها در تنظیم بیان آنها نقش دارند، ژن های مربوط به رشد و تمایز سلولی، انتقال سیگنال، تکثیر سلول، آپوپتوز، فسفریلاسیون، چرخه سلولی و فاکتورهای رونویسی می باشند (۴۱ و ۴۲). تغییر در میزان بیان میکرو RNA ها در بسیاری از بیماری ها از جمله سرطان گزارش شده است (۴۳). پایداری بسیار بالای میکرو RNA ها در خون

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, Ganjafrroz Ave., Babol, I.R. Iran

Tel: +98 11 32234142-3

E-mail: moslemi_d@yahoo.com

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.

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 Bcl2, 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.

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 Mol 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.