



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

دانشکده پزشکی - مرکز علوم پایه پزشکی

پایان نامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد (M.Sc)

در رشته فیزیک پزشکی

موضوع :

پروسی همیزان صدمات سیتوتوکسیک ناشی از تابش گامای کیالت به نور مدل کشت

اسفند و پید از سنول های کلیمونا در حضور و عدم حضور *Judr* به روش Comet

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر علی نشانه ریور

استاد مشاور :

سرکار خانم دکتر سمیه شوقی

نگارش :

علی اصغر پورچ

چکیده:

آزمایشات مختلف *in vivo* و *in vitro* نشان داده اند که استفاده از حساس کننده های پرتوی در پرتودرمانی ابزار مفیدی در درمان سرطان گلیوما است. بسیاری از دودمان های سلولی تحت شرایط خاص تجمع یافته و با رشد، ساختارهای چند سلولی به نام اسفروئید تشکیل می دهند. این اسفروئیدها از ابعاد مختلف شبیه تومورهای *in vivo* می باشند. بنابراین مطالعه خصوصیات رشد و رفتار اسفروئیدها نقش مهمی در درک رفتار تومورها در شرایط مختلف آزمایشگاهی دارد.

از آنجا که هدف اصلی در پرتودرمانی از بین بردن کلیه سلول های سرطانی می باشد به طوری که آسیب وارده به سلول های سالم حداقل باشد، یکی از راه های دست یابی به این هدف استفاده از حساس کننده های پرتوی است. Iudr یک حساس کننده پرتوی است که آنالوگ تیمین بوده و در چرخه سلولی در DNA جایگزین تیمین می شود و باعث افزایش صدمات پرتوی به سلول می گردد. هدف از انجام این مطالعه، تعیین نقش Iudr در حساس کنندگی پرتوی در اسفروئیدهای سلول های گلیوما می باشد. در این مطالعه از آزمون comet assay جهت مقایسه آسیب های ایجاد شده در DNA سلول های U87MG از دودمان سلولی گلیوما استفاده شد. آزمایشات روی اسفروئیدها در دو قطر ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومتر انجام شد. نتایج حاصل از بررسی اثر تشعشع در اسفروئیدها در حضور و عدم حضور Iudr در هر دو قطر اسفروئید نشان می دهد که حضور Iudr به همراه پرتو باعث افزایش tail moment و در نتیجه افزایش آسیب سلولی می شود. این نشان می دهد که Iudr در غلظت اشباع باعث افزایش حساس کنندگی پرتوی می شود. مقایسه tail moment ها در اسفروئیدهای ۱۰۰ و ۳۰۰ میکرومتر نشان می دهد که در اسفروئیدهای ۳۰۰ میکرومتر آسیب سلولی کمتر بوده است که می تواند به دلیل وجود سلول های G_0 و سلول های هایپوکسیک باشد که Iudr را دریافت نکرده اند. همچنین بیانگر این مطلب است که محدودیت اصلی در این روش درمانی وجود این نوع سلول ها می باشد. نتایج ما نشان داد که در قطر ۳۰۰ میکرومتر ۵۰٪ از سلول ها در حضور Iudr آسیب بیشتری دیده اند که در مقایسه با مطالعات گذشته در مورد جذب Iudr نتیجه می شود که حداقل حضور Iudr نیز باعث افزایش صدمات سلولی شده است. جهت مؤثرتر واقع شدن این روش درمانی می توان زمان انکوباسیون با Iudr را افزایش داد و یا از موادی که مانع ترمیم آسیب می شوند استفاده نمود.

Abstract:

In vitro experiments and in vivo studies have revealed that radiosensitizers in radiation therapy may serve as powerful tools in the treatment of glioma cancers. Many cell lines, under some specific conditions will aggregate and grow to form multicellular structures called spheroid. These spheroids resemble in vivo tumor models in several aspects. Therefore studying growth characteristics and behavior of spheroids is beneficial in understanding the behavior of tumors under various experimental conditions.

Since the main purpose in radiation therapy is to demolish the tumor cells with less injury to surrounded healthy cells, one way to get to this aim is using of radiosensitizers. Iudr, a thymidine analogue, is one of these radiosensitizers that preferentially incorporate into the DNA of tumor cells and increase the cells radiosensitivity. The aim of the current study was to determine the role of Iudr in the sensitivity of glioma cell line spheroids to radiation. In this study we have compared the DNA induced damages in U87MG cell line using alkaline comet assay method. Experiments were performed with two different sizes of spheroids (100 μ m and 300 μ m). Our results showed that radiation in combination with Iudr increased the tail moment and therefore the cell damages in both diameters of spheroids. This states that Iudr, in saturation concentration, cause to increase the cells radiosensitivity. Comparisons of tail moments in spheroids with 100 and 300 μ m diameter showed that cell damages in larger spheroids, 300 μ m, are lesser than smaller one, 100 μ m. That may be because of existence of G₀ cells and hypoxic cells which Iudr was not incorporated into them. Comparison of DNA damages in 300 μ m spheroids treated with ⁶⁰Co and Iudr in combination with ⁶⁰Co showed that this concentration of Iudr induce DNA damage in 50% of 300 μ m spheroid cells. Previous studies have shown that the 52% of cells in 300 μ m spheroid uptake minimum existence of Iudr results in increasing of cell radiosensitivity. To increase the efficacy of this modality treatment we can increase the incubation time of spheroid with Iudr. Therefore we can use the agents that inhibit the repair of DNA damages.