مکانیسم ایجاد اثر همسایگی پرتوی

شکوه الزمان سلیمانی فرد[1]، محمد تقی بحرینی طوسی[2]

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- استاد گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی،پژوهشکده بوعلی،دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۸/۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۳/۵

چکیده

زمینه: اثر همسایگی که منجر به آثار پرتوی در سلولهای پرتوندیده می شود این اصل را که عبور اشعه از داخل هسته منجر به واکنشهای بیولوژیکی می شود به چالش کشیده است. مکانیسم این پدیده چیست؟ برای فهم بهتر این مفهوم نسبتا مبهم تعداد قابل ملاحظه ای مقاله تخصصی اصیل و مروری به دقت مورد مطالعه قرار گرفتند.

نتایج: سلولهای تابش دیده مولکولهایی آزاد می کنند که می توانند در محیط سلولی منتشر شوند و یا موجب برقراری ارتباط بین سلولی از طریق "گپ جانکشن" شوند. این مولکولها می توانند خود را به سلولهای همسایه برسانند و سیگنال اثر همسایگی ارسال کنند. در مطالعات زیادی تایید شده است که این مولکولها شامل فاکتورهای رشد سایتوکین ها، نیتریک اکسید و رادیکالهای آزاد نظیر اکسیژن (ROS) می باشند.

ارسال سیگنالهای اثر همسایگی به سلولهای مجاور، آنها را وادار به تولید مولکولهای مرتبه دوم از این نوع می کند که این مولکولها به نوبه خود موجب صدمات سلولی می شوند. بعضی محققین معتقدند که اجزاء سلولی دیگری به جز هسته (میتوکندریا و غشاء سلول) منشاء این سیگنالها هستند. نظریه دیگری نیز وجود دارد که پیشنهاد می کند شکست دوشاخه DNA مستقیما با سیگنالهای اثر همسایگی ایجاد نمی شود بلکه افزایش و اثر تجمعی شکست های تک شاخه منجر به شکست دوشاخه می شود. گرچه مکانیسم اثر همسایگی کاملا فهمیده نشده است ولی تردیدی نیست که مکانیسم های متعدد و مسیرهای مختلفی عامل این اثر می باشند. نوع سلول، نوع تابش، شرایط آزمایش و محصول نهایی تعیین کننده مکانیسم غالب هستند.

نتیجه گیری: مولکول های حامل پیام های همسایگی و مسیرهای مولکولی موثر در ایجاد اثر، در ایجاد پاسخ به استرس های غیر پرتوی نیز نقش دارند. پس این احتمال را می توان مطرح نمود که اثر همسایگی پرتوی جزئی از پاسخ عمومی و یکپارچه بافت یا کل ارگانیسم به استرس باشد و همان گونه که محیط سلول هادر ایجاد پاسخ یکپارچه به عوامل استرس زا نقش دارد، در ایجاد اثر همسایگی نیز موثر است. مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۶، شماره ۲، پیاپی (۲۳)، تابستان ۸۸: ۹۵-۸۱)

واژگان کلیدی: اثر همسایگی پرتوی، رادیکال های آزاد اکسیژن، نیتریک اکسید، سایتوکین ها، عوامل رشد

* **نویسنده مسؤول: شکوه الزمان سلیمانی فرد**

آدرس: گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
Soleymanifardsh1@mums.ac.ir
تلفن: ۸۰۰۲۳۱۶- (۵۱۱) ۹۸+ نمابر: ۸۰۰۲۳۲۰- (۵۱۱) ۹۸+

۱- پیشگفتار

اثر همسایگی پرتوی به معنی ایجاد آثارپرتوی در سلول هائی است که مستقیما تحت تابش پرتو یون ساز قرار نگرفته اند ولی در ارتباط با سلول های تابش یافته اند. آثار پرتوی مشاهده شده در سلول های همسایه شامل مرگ سلولی، آسیب کروموزومی و تغییرات ژنتیکی، تغییر بیان برخی از ژن ها، تاخیر در چرخه سلول، تغییرات نئو پلاستیک، ناپایداری ژنومیک،افزایش بازده کشت، افزایش مقاومت و یا حساسیت پرتوی بوده است. چگونه چنین آثاری در سلول های همسایه ایجاد می شود؟ و چه مکانیسم هایی در ایجاد آن نقش دارند ؟ مطالعات زیادی در این زمینه انجام گرفته است ولی هنوز نمی توان به یک جمعبندی قطعی دست یافت. محققین معتقدند سلول های هدف با آزاد سازی مواد محلول و یا از طریق ارتباط تماسی بین سلولی (GJIC[1]) با سلول های همسایه ارتباط برقرار می سازند و آن ها را به واکنش هایی وادار می سازند که نهایتا به آثار فوق منجر می شود. برخی از شواهد گویای آن است که مولکول های پیام رسان باید آنقدر کوچک باشند که بتوانند از شکاف میان دو سلول (GJIC) عبور کنند و برخی از خواص آن ها مانند قابلیت فریز کردن و عدم تحمل دمای بالا بیانگر آن است که این عوامل پروتئین هستند. لذا گمان می رود رادیکال های حاوی اکسیژن (ROS[2]) و مولکول نیتریک اکسید (NO) که می توانند به DNA آسیب برسانند و پروتئین هایی مثل سایتو کین ها و عوامل رشد که در ایجاد ارتباط سلولی نقش دارند، جزء عوامل تولید یا انتقال پیام های همسایگی باشند. بر همین مبنا مطالعات زیادی به منظور تعیین نقش این مولکول ها وGJIC در ایجاد اثر همسایگی انجام گرفته است. نوشتار حاضر مطالعات انجام شده در ارتباط با مکانیسم های فوق را مرور خواهد کرد.

1- Gap Junction Intercellular Communication
2 - Reactive Oxygen species

۲- نقش نیتریک اکسید و رادیکال های آزاد اکسیژن

مولکول NO ازطریق تبدیل L-arginine به L-eitrulline و در حضور NADPH و اکسیژن ساخته می شود. Sphingomyelinase که در غشاء سلول وجود دارد در اثر تابش پرتو یون ساز، ساخته شدن NO را تحریک می کند. مولکول TP53 از ساخته شدن NO جلوگیری می کند. ولی در سلول های حاوی ژن غیر طبیعی TP53، مولکول NO به راحتی ساخته می شود. عمل NO به غلظت آن بستگی دارد. در غلظت بالا NO و محصولات آن (ONOO, N2O3) از طریق ایجاد آسیب در DNA موجب کشته شدن سلول می شوند.ولی در غلظت کم، NO مانع از آپوپتوز می شود [۲،۱] و رشد سلول ها را تحریک می کند [۳] . ROSیا رادیکال های فعال حاوی اتم اکسیژن مانند سوپر اکسید، ئیدروژن پراکسید و هیدروکسیل بدنبال پرتو گیری سلول ها و در شرایط وجود اکسیژن بوجود می آیند و موجب آسیب سلولی می شوند.

با توجه به نقش این دو عامل در ایجاد آسیب سلولی، مطالعات زیادی با هدف تعیین نقش آن ها در ایجاد اثر همسایگی انجام شده است. دو روش در این مطالعات اتخاذ شده است. در روش اول غلظت NO و یا ROS در سلول های هدف و همسایه اندازه گیری می شود و هدف آن است که مشخص شود آیا در شرایطی که اثر همسایگی رخ داده است تولید NO ویا ROS افزایش یافته است ؟ در روش دوم بازدارنده تولید این عوامل و یا جاروب کننده آن ها به محیط افزوده می شود و اثر آن در شدت اثر همسایگی مورد بررسی قرار می گیرد.

مطالعات نشان داده اند چنانچه سلول های هدف فاقد ژن طبیعی TP53 باشند غلظت NO افزایش می یابد [۳-۵]. ولی در نتیجه تابش سلول های حاوی ژن طبیعی TP53آثاری از افزایش غلظت این مولکول دیده نمی شود

ولی شاهد افزایش غلظت ROS خواهیم بود [۵-۷]. شائوو همکارانش نشان دادند غلظت نیتریت (یکی از محصولاتNO) با دز تابش نسبت مستقیم دارد و در غلظت کم باعث افزایش بازده کشت سلول های همسایه می شود. در حالی که در دز بالا و غلظت بالا کسر بقاء سلول های همسایه را کاهش می دهد[۳].در مطالعه دیگری مشخص شد غلظت NO تولیدی وابسته به زمان است و ۱۵ دقیقه پس از تابش به مقدار ماکزیمم می رسد [٤]. اضافه کردن جاروب کننده NO (CPTIO) و یا بازدارنده تولید آن (Aminoguanidine) به محیط سلول های هدف و همسایه نیز باعث کاهش شدت اثر همسایگی شده است [۵،۸-۱۱]. هرچند نتوانسته است تاثیری در اثر همسایگی ناشی از سلول های تومری پروستات که حاوی ژن طبیعی TP53 بودنده اند بگذارد. بررسی بیشتر نشان داد عامل اثر در این سلول ROS بوده است [۱۲].

مطالعات زیادی نیز نشان داده اند اضافه کردن آنتی اکسیدانت ها و جاروب کننده های ROS مثل SOD،DMSO، Catalase و N-acetylcystein, به سلول های هدف و همسایه موجب کاهش و یا از بین رفتن اثر همسایگی می شود[۵،۸،۹،۱۲-۱۵]. کونوپکا[1] و همکارانش [۱٦] ویتامین های E وC را به عنوان آنتی اکسیدانت به سلول های لوکمیای انسانی تابش یافته افزودند. در نتیجه تشکیل مایکرونوکلئا در سلول های همسایه کاهش یافت. میزان کاهش به غلظت ویتامین بستگی داشت. ولی نتوانست تاثیری در میزان آپوپتوزسلول های همسایه داشته باشد.آن ها نتیجه گرفتند Oxidative Stress در ایجاد مایکرونوکلئا در سلول های همسایه موثر است ولی آپوپتوز سلول ها از طریق مسیر سلولی- مولکولی متفاوتی کنترل می شود. در آزمایش دیگری هم DMSO توانست برخی آثار ناشی از اثر همسایگی (تشکیل مایکرونوکلئا، γH2AX foci[۲] و افزایش مولکول P21) را در سلول های همسایه مانع شود، ولی هیچ اثری روی کاهش کسر بقاء سلول ها که در اثر همسایگی ایجاد شده بود، نداشت [۷]. در مطالعه ای هرچند DMSO با غلظت ۰/۵٪ اثر همسایگی را کاهش داد ولی نتوانست سطح Oxidative Stress را کاهش دهد. محققین معتقدندممکن است عوامل دیگری غیر از Oxidative Stress در ایجاد اثر همسایگی موثر بوده اند و DMSO نه از طریق تاثیر بر ROS وOxidative Stress بلکه با تاثیرات دیگر سبب کاهش اثر همسایگی شده است.البته آن ها این احتمال را که ممکن است حساسیت آزمایش آنان برای اندازه گیری Oxidative Stress کافی نبوده است را نیز رد نمی کنند. پیشنهاد می شود این آزمایش با استفاده از آنتی اکسیدانت های دیگر بجز DMSO انجام گیرد تا اگر DMSO از طریق تاثیرات دیگری بجز جاروب کردن ROS موجب کاهش اثر همسایگی شده است در صورت بی تاثیر بودن این آنتی اکسیدانت ها اثبات شود.

عدم ایجاد اثر همسایگی در رده سلول های تومروی بی هوازی و یا سلول هائی که در میتوکندری نقص دارند [۱۷] تائید دیگری بر اهمیت نقش Oxidative Stress در ایجاد اثر همسایگی است. آیا هیپوکسی در ایجاد اثر همسایگی موثر است ؟ هنوز آزمایشی که مستقیما اثر هیپوکسی را بررسی کند انجام نشده است ولی می توان پیش بینی کرد، هیپوکسی موجب کاهش و یا عدم اثر همسایگی شود.

به نظر می آید وزن مطالعاتی که نقش NO، ROS و Oxidative Stress را در ایجاد اثر همسایگی تائید کرده اند بیش از مطالعاتی باشد که به نتیجه مخالف رسیده اند. پس تا این لحظه می توان پذیرفت که ROS و

[1] Konopka

[۲]- تولید و تجمع مقادیر زیادی از مولکول Phosphorylated form of H2AX در اطراف مولکول DNA پس از ایجاد شکستگی دوگانه در آن

NO در ایجاد اثر نقش دارند. مگر آن که در آینده آزمایشات دیگری آن را نقض کنند.

۳- سایتوکین ها وعوامل رشد

پیام های خارج سلولی که به وسیله سایتوکین ها و عوامل رشد صادر می شوند، تکثیر، تمایز و مرگ سلول را کنترل می کنند.این پیام ها از طریق ایجاد یک پاسخ یکپارچه در مجموعه سلول ها، در جلوگیری از ایجاد تغییرات نئوپلاستیک نقش اساسی دارند [۱۸]. پس می توان تصور کرد همین پیام ها درپاسخ یکپارچه سلول ها به پرتو یونساز و ایجاد اثر همسایگی نیز نقش داشته باشند. مطالعه نشان داده است افزودن TGFB1[1] به محیط سلول ها همان آثاری را ایجاد می کند که پرتو یونساز بوجود می آورد [۱۳،۱۱].در یک مطالعه مروری به مطالعاتی اشاره شده است که نقش TGFβ1,TNFα,,TGFα و INGFβP-3[2] را در ایجاد اثر همسایگی تائید کرده اند [۱۹].همچنین تغییر میزان تولید IL8[3] بوسیله سلول های هدف نیزمشاهده شده است[۲۰].شائو و همکارانش [۱۱] نشان دادند بین تولید NO و TGFβ1 ارتباط متقابل وجود دارد. به طوری که NO می تواند موجب تولید TGFβ1 شده و خود تحت اثر وجود TGFβ1 تولید شود. آن ها اعتقاد دارند در سلول هدف NO تحت اثر تابش ساخته می شود و موجب تولید TGFβ1 در همان سلول می شود. TGFβ1 محصولی تقریبا پایدار است و می تواند براحتی در ماتریکس بین سلولی و یا در محیط کشت نفوذ کند و وقتی به سلول همسایه می رسد تولید NO را به عنوان پیام رسان ثانویه همسایگی و احتمالا از طریق مسیر های وابسته به کلسیم القا کند و به این ترتیب موجب ایجاد آثار همسایگی شود.

علاوه بر عوامل شروع کننده پیام که در بالا به آن ها اشاره شد مولکول های بسیاری در انتقال پیام در درون سلول و به عبارت دیگر در ایجاد آسیب پرتوی در سلول همسایه نقش دارند. برای شناسائی این مولکول ها و مسیرهای مولکولی موثر می توان مسیرهای مولکولی از قبل شناخته شده را در سلول همسایه تعقیب نمود.پژوهشگران زیادی در این زمینه کار کرده اند و هرچند هنوز نتوانسته اند تمام مسیرهای موثر در انتقال پیام را بشناسند، ولی نتایج مطالعاتشان نشان می دهد مولکول ها و مسیرهای مختلفی در انتقال پیام نقش دارند. مسیر مولکولی MAPK[4] از جمله مسیرهای شناخته شده در سلول است. عوامل رشد که ممکن است از دیگر سلول ها ترشح شده و توسط گیرنده های سطح سلول شناسائی شوند باعث فعال شدن پیام های آبشاری MAPK می شوند. فعال شدن مولکول های ERK [5] و COX-2[6] جزئی از این مسیر است [۲۲،۲۱]. لذا برای تعیین نقش این مسیر و مولکول های ERK و COX-2 در انتقال پیام های همسایگی مطالعه ای انجام شد. محققین میزان بیان ۹۶ ژن را در سلول های همسایه اندازه گیری کردند و متوجه شدند از بین این ۹۶ ژن، بیان ژن سازنده COX-2 به اندازه سه برابر افزایش یافته است.وقتی بازدارنده COX-2 (Ns-398) به سلولها اضافه شد توانست اثر ناشی از همسایگی را در سلول های همسایه به ۱۶٪ مقدار اولیه برساند. در حالی که بازدارنده باعث کاهش فقط ۳۶٪ اثر پرتوی در سلول های هدف شد. تفاوت کمی اثر بازدارنده در سلول های هدف و همسایه بیانگر نقش بیشتر COX-2 در انتقال پیام و ایجاد آسیب ناشی از اثر همسایگی نسبت به ایجاد آسیب

[1] -Transfer Growth Factorβ1
[2] -Transfer Growth Factor α , Tumor Necrosis Factor α , Transfer Growth Factor β , Insuline –like Growth Factor Binding Protein 3
[3] - Interlukin-8
[4] - Mitogen Activation Protein Kinase Pathway
[5] -Extracellular Signal related Kinase
[6] -Cyclooxigenase 2

ناشی از تابش مستقیم است.همچنین محققین متوجه شدند نسبت ERK فعال به ERK غیر فعال از ۲ به ۱۳ افزایش یافته است و تا ۱٦ ساعت ادامه دارد که بیانگر پایداری و طولانی بودن پاسخ به پیام های همسایگی است. اضافه کردن بازدارنده TNFα مانع فعال شدن ERK و بیان ژن COX-2 در سلول های همسایه شد. در حالی که تاثیر آن بر سلول های هدف خیلی کم بود که اهمیت نقش TNFα در ایجاد اثر همسایگی را بیان می کند[۲۳،۲۲].

IGFBP3 به IGF[1] وصل می شود و اجازه نمی دهد این مولکول به گیرنده اش بر روی سطح سلول بچسبد. در نتیجه وقتی مقدار آن کاهش یابد پیوند IGF و گیرنده اش افزایش یافته و مسیر MAPKs فعال می شود. مطالعه نشان داده است در سلول های همسایه IGFBP3 کاهش می یابد و افزودن آن به محیط سلول ها اثر همسایگی را کاهش می دهد[۲۳،۲۲].

نتایج فوق بیانگر فعال شدن مسیر MAPKs در سلول های همسایه، پس از اتصال عوامل رشد به گیرنده های خود بر روی سطح سلول است. این یافته ها نتایج تحقیقاتی که نقش عوامل رشد و سایتوکین ها را در ایجاد اثر همسایگی مطرح کرده اند تائید می کند.

٤- نقش GJIC در انتقال پیام های همسایگی

شواهد زیادی مبنی بر انتقال پیام از سلول های هدف به سلول های همسایه از طریق GJIC وجود دارد. GJIC از طریق تشکیل کانال های ارتباطی در غشاء سلول ها و به منظور ایجاد ارتباط میان سیتوپلاسم دو سلول مجاور بوجود می آید. کانال از ۱۲ پروتئین Conexin تشکیل می شود و مولکول یا یون های کوچک که تا یک کیلو دالتون جرم دارند می توانند از این کانال ها عبور کنند.انتقال مواد بین سلول های مجاور، از طریق این کانالها، برخی از محققین را واداشته است که به مطالعه نقشGJIC در اثر همسایگی بپردازند.

نقش GJIC به چندین شکل مطالعه شده است. یکی از این روش ها اضافه کردن Lindane یا Octanol به محیط کشت سلول ها ست. Lindane و Octanol توانائی سلول ها را در ایجاد GJIC از بین می برند. مطالعاتی نشان داده اند افزودن Lindane به محیط کشت سلول های هدف و همسایه باعث کاهش اثر همسایگی می شود [۲۵،۲٤،۱۵]. در مطالعه دیگری افزودن Octanol توانست اثر را کاهش دهد[۲۲].البته گزارش متضادی نیز وجود دارد که Lindane نتوانسته است تاثیری در شدت اثر همسایگی داشته باشد[۲٦]. استفاده از این دو ماده به عنوان بازدارنده های GJIC برای ایراد یک نظر قطعی در ارتباط با نقش GJIC در اثر همسایگی کافی نیست. چون این دو ماده بازدارنده های اختصاصی GJIC نیستند و اثرات دیگری نیز در ساختار و رفتار سلول دارند. بنابراین ممکن است تاثیر آن ها براثرهمسایگی ناشی از تغییرات دیگری باشد که در سلول ایجاد کرده اند.در مطالعه ای برای رفع این ابهام از سلول هائی استفاده شد که ذاتا قادر به ایجاد GJIC نیستند و اثرهمسایگی ایجاد شده در آن ها را با سلول های طبیعی مقایسه نمودند. مشاهده شد شدت اثر همسایگی در سلو لهای طبیعی خیلی بیشتر از سلول های فاقد توانائی GJIC است [۲۲]. در مطالعه دیگری ثابت شد یکی از پروتئین های ضروری برای GJIC نقش اساسی در ایجاد اثر همسایگی دارد. ولی آلودن سلول های بدخیم تروفوبلاست که قادر به تولید پروتئین های لازم برای تشکیل GJIC نیستند به این پروتئین ها تاثیری برروی افزایش اثر همسایگی در این سلول ها نداشت [۲٦].

در یک پژوهش اهمیت تماس فیزیکی سلولها با یکدیگر در ایجاد اثر همسایگی تائید شد. به طوری که شدت اثر همسایگی وقتی ۹۰٪ سلول ها با یکدیگر در تماس بودند بیش از زمانی بود که فقط ۱۰٪ آن ها با یکدیگر تماس فیزیکی داشتند [۲۷]. این مطالعه نشان داد انتقال پیام های همسایگی از طریق ارتباط

[1] - Insoline-like Growth Factor

سلول به سلول یکی از مکانیسم های اساسی ایجاد اثر است. ولی محققین این احتمال را هم رد نمی کنند که ممکن است مواد آزاد شده از سلول های هدف مسئول ایجاد اثر باشند ولی چون عمر کوتاهی دارند، نمی توانند مسافت زیادی راطی کنند. در نتیجه فقط وقتی سلول ها به یکدیگر نزدیک و یا در تماس باشند موثر واقع می شوند. البته نتایج تحقیقات انجام شده در انستیتو گری کانسر نشان می دهند حتی وقتی سلول ها در فواصل زیادی از یکدیگر هستند تابش تعداد محدودی سلول می تواند در بقیه سلول ها اثر همسایگی ایجاد کند [٢٤].

به هر رو دیده می شود بیشتر آزمایشات نقش GJIC را تایید می کنند. هرچند مواردی که نتیجه مخالف داشته اند نیز وجود دارد. البته باید پذیرفت GJIC فقط در مواردی می تواند به عنوان یک مکانیسم مطرح شود که سلول ها با یکدیگر در تماس باشند. بدیهی است در آزمایشات انتقال محیط کشت[1] و یا آزمایشاتی که سلول های هدف و همسایه در یک ظرف رشد می کنند ولی با یکدیگر در تماس نیستند طرح ایجاد اثر از طریق GJIC منتفی است. در این حالت مکانیسم های دیگر در ایجاد پدیده موثر هستند. به عبارتی وقتی یک مکانیسم امکان تحقق ندارد، مکانیسم های دیگری وارد عمل می شوند و نقششان اصلی تر می شود.

٥- تاثیر پارامتر زمان در ایجاد اثر همسایگی

در آزمایشات انتقال محیط کشت و یا آزمایشات "هم کشت"[2] که سلول های همسایه پس از تابش سلول های هدف به محیط انتقال می یابند زمان انتقال اهمیت بسزائی دارد. علت این امر را می توان به نیمه عمر عوامل ایجاد اثر نسبت داد. بهترین زمان انتقال در آزمایشات مختلف متفاوت است. لذا نمی توان به یک جمعبندی کامل برای تعیین نیمه عمر این عوامل دست یافت. به نظر می آید چنین انتظاری چندان هم معقول نیست. چون ممکن است عوامل زیادی موجب ایجاد اثر شوند و در هر آزمایش بسته به شرایط آزمایش یکی از این عوامل نقش محوری داشته باشد. به هرحال طرح موضوع و اشاره به مطالعات می تواند مفید باشد.

محیط کشت سلول های هدف ٢٤ ساعت [٢٩،٢٨]، ١٨ ساعت [٣٠] و یا یک ساعت [٣٢،٣١،١٦] پس از تابش سلول های هدف به سلول های همسایه اضافه شده است و توانسته است اثر همسایگی ایجاد کند. ولی این مشاهدات ثابت نمی کنند که عوامل ایجاد اثر همسایگی نیمه عمر طولانی داشته باشند چون ممکن است به وسیله سلول های تابش شده مداوما تولید شوند. ولی نتیجه مطالعه ای که در سال ١٩٩٧ و قبل از این مطالعات انجام شده است، طولانی بودن عمر این عوامل را تائید می کند. در این آزمایش محیط کشت سلول های هدف را برداشت کردند و تا مدت ٢٤ ساعت در انکوباتور قرار دادند. در تمام این مدت مدیوم خالی از سلول بود و بنابراین امکان تولید مداوم عوامل ایجاد اثر وجود نداشت. با این وجود انتقال محیط کشت به سلو لهای گیرنده باعث ایجاد اثر همسایگی شد[در منبع ١٢ اشاره شده است].ولی اخیرا مطالعه ای انجام شده است [٣٣] که نشان می دهدعوامل ایجاد اثر در کمتر از ٢/٥ دقیقه پس از تابش سلول های هدف تولید می شوندو تا ٣٠ دقیقه قابلیت اثر خود را حفظ می کنند. در مطالعه دیگری دیده شد اگر در روش "هم کشت" سلول های همسایه بلافاصله، یک و یا سه ساعت پس از تابش به محیط سلول های هدف اضافه شوند اثر همسایگی رخ می دهد ولی اگرزمان انتقال به ٦ ساعت پس از تابش برسد هیچ اثری از همسایگی دیده نمی شود

---

[1] در این آزمایشات برای ایجاد اثر همسایگی، محیط کشت سلولهای تابش شده (هدف) را به سلول های تابش نشده (همسایه) که جداگانه کشت داده شده اند، می افزایند و اثر همسایگی در سلول های تابش نشده بررسی می شود.

[2] در این روش سلول های هدف و همسایه جداگانه کشت داده میشوند. پس از آن که سلول های هدف تحت تابش قرار گرفتند، سلول های همسایه به ظرف حاوی سلول های هدف منتقل می گردند و در محیط کشت مشترک با آن ها رشد می کنند.

[۹]. سوکولوف[1] و همکارانش [۲۵] سلول های هدف را با ۰/۶،۰/۲ و ۲ گری تابش دادند و مشاهده کردند بهترین زمان برداشت محیط کشت و انتقال آن به سلول های همسایه به دز تابش بستگی دارد و به ترتیب برابر ۲،۱ و ٤ ساعت است. وانگ و کودر[2][۱۲] محیط کشت سلول های هدف را ۳ دقیقه پس از تابش برداشت کردند و به سلول های همسایه منتقل نمودند. اثر همسایگی ایجاد شده چندان زیاد نبود. احتمالا علت آن زمان ناکافی برای تولید عوامل لازم برای ایجاد پیام های همسایگی در این مدت ۳ دقیقه بوده است.مادر سیل و همکارانش محیط کشت سلول های تابش شده را در زمان های متفاوت از۳۰ دقیقه تا ٦۰ ساعت پس از تابش به سلول های همسایه انتقال دادند. قابلیت ایجاد اثردر ساعت اول افزایش یافت، از یک ساعت تا ۱۸ ساعت تغییری نکرد و در ٤۳ و ٦۰ ساعت اندکی کاهش یافت [۳٤]. در هر حال نیمه عمر این عوامل حتی اگر کوچکتر از ۳۰ دقیقه هم باشد بیش از نیمه عمر ROS و NO است.

مطالعات زیادی نشان داده اند، تابش محیط کشت به تنهائی نمی تواند موجب ایجاد اثر همسایگی در سلول های گیرنده آن شود [۳٦،۳۵،۲۸،۱۲].این مشاهدات حاکی از آن است که رادیولیز آب موجود در محیط سلول ها به تنهایی نقشی در ایجاد اثر ندارد. ولی در مطالعات محدودی محققین توانسته اند با تابش محیط کشت بدون سلول ولی حاوی سرم، اثر همسایگی ایجاد کنند [در منابع ۱۲و۱۷ اشاره شده است]. مشاهده شد این قابلیت فقط در صورت انتقال سریع محیط کشت تابش شده به سلول های گیرنده امکان پذیر است [در منبع۱۲ اشاره شده است] در حالی که تابش محیط کشت حاوی سلول این قابلیت را تا مدت طولانی تری حفظ می کند [۳٤،۲۵،۹].

علاوه بر عمر عوامل ایجاد کنند ه اثر همسایگی، مدت لازم برای اثر گذاری این عوامل در سلول های همسایه هم مطرح است. یانگ[3] و همکارانش [۹] اظهار می دارند اگر سلول های همسایه و هدف فقط به مدت یک ساعت در کنار یکدیگر قرار گیرند (در روش هم کشت) اثر همسایگی بوجود می آید. ولی شائو و همکارانش در دو مطالعه مجزا متوجه شدند افزایش NO در سلول هائی که فقط ۱٪ آن ها تابش شده اند، یک ساعت پس از تابش خیلی کمتر از ۲٤ ساعت پس از تابش است [۵]. در مطالعات دیگر هم ثابت شد در یک محیط بودن سلول های همسایه و هدف به مدت ٤۸ ساعت موثر تر از یک ساعت [۷]و ۲٤ ساعت [۳٦] است. البته محققین دیگری مشاهده کردند در یک محیط بودن سلول های همسایه و هدف به مدت ۲ ساعت و ۲٤ ساعت به یک اندازه منجر به اثر همسایگی می شود [۱۲].

٦- آیا برای ایجاد اثر همسایگی تابش هسته سلول هدف الزامی است ؟

کاشینو[4] و همکارانش اظهارمی دارند، "پیام های همسایگی از هسته سلول های هدف صادر نمی شوند. مطالعات انجام شده با مایکروبیم بوضوح نشان می دهند پیام ها از منابع خارج هسته مثل میتوکندری و غشاء سلول صادر می گردند.ROS یکی از کاندیداهای مطرح برای حمل پیام های همسایگی است . چون تابش سیتوپلاسم با ذرات آلفا سبب تغییرات ژنتیکی درسلول های همسایه می شود و DMSO می تواند مانع این اثر شود . کاندیدای دوم غشاء سلول است . چون filipin که بازدارنده ارسال پیام های ناشی از غشاء سلول است، می تواند با کاهش سطح NO تولیدی در غشاء مانع از ایجاد اثر همسایگی شود." [۲۹]. پرایز[5] و همکارانش [۳۷] معتقدند حتی در تابش مستقیم نیز تابش ارگانل های دیگر غیر از هسته موجب آسیب پرتوی می شود. آن ها می گویند تابش غشاء پلاسمائی

[1] sokolov
[2] Wang and Coderre
[3] Yang
[4] Kashino
[5] Prise

باعث فعال شدن NADPH Oxidase و تولید رادیکال های آزاد می شود و معتقدند آسیب به میتوکندری و یا تغییر در فلوی کلسیم نیز موجب افزایش ROS می شود که نتیجه آن ایجاد آسیب در DNA است. در مطالعه ای برای اثبات الزامی نبودن تابش هسته سلول هدف برای ایجاد اثر همسایگی، سلول های گلیوما را از ناحیه سیتوپلاسم تحت تابش هلیوم قرار دادند ومشاهده کردند در سلول های همسایه مایکرونوکلئا تشکیل می شود. افزودن filipin (بازدارنده عمل غشاء سلول) شدت اثر را کاهش داد. محققین نشان دادند شدت اثر همسایگی ایجاد شده در اثر تابش سیتوپلاسم سلول ها با شدت این اثر وقتی هسته آن ها تابش شود یکسان است [۳۸]. به نظر این محققین، تابش سیتوپلاسم باعث تحریک Sphingomyelin موجود در غشاء سلول و ساخته شدن NO می گردد.

در مطالعه ای دیده شد عدم توانائی سلول های هدف در ترمیم آسیب های وارد بر DNA تاثیری درشدت اثر همسایگی ندارد [۳۹] . در این مطالعه سلول طبیعی CHO و سلول xrs5 را که در سیستم ترمیم نقص دارد، تابش دادند و اثر همسایگی را (تشکیل مایکرونوکلئا) در سلول های همسایه آن ها که از نوع xrs5 بودند بررسی کردند. مشاهده شد هیچ تفاوتی در میزان مایکرونوکلئا تشکیل شده در سلول های همسایه دو نوع سلول هدف وجود ندارد. این مطالعه نشان داد ایجاد آسیب در DNA سلول هدف نقش محوری در ایجاد اثر همسایگی ندارد . بنابراین پیام های همسایگی باید از محلی غیر از هسته سلول هدف منشاء گرفته باشند.

۷- ماهیت آسیب های ایجاد شده در DNA سلولهای همسایه

تشکیل γH2AX foci، شکستگی کروموزومی و مرگ سلول های همسایه بیانگر تشکیل DSB[1] در آن هاست. البته این نظر هم وجود دارد که ممکن است H2AX γfoci تحت تاثیر H2O2 در سلول های همسایه تشکیل شود[۷]. ولی بیشتر شواهد تشکیل DSB در سلول های همسایه را تائید می کنند. از جمله تعداد γH2AX foci در سلول های همسایه ای که در سیستم ترمیم DSB نقص دارند بیش ازسلول های طبیعی است[۳٦]. این مشاهده به شرطی قابل قبول است که بپذیریم اثر همسایگی موجب ایجاد DSB در سلول های همسایه شده است و در سلول هایی که توان ترمیم آن ها وجود نداشته است، γH2AX foci بیشتر ایجاد شده است. پرایز و همکارانش [۳۷] به چندین مطالعه دیگر اشاره می کنند که طی آن ها دیده شده است شکستگی کروموزومی در سلول های همسایه ای که توان ترمیم آسیب DNA راندارند بیش از سلول های طبیعی است. افزایش غلظت مولکول های DNA-PKC که در ترمیم DSB نقش دارند نیز تائید دیگری مبنی بر تشکیل DSB در سلول های همسایه است [٤٠] . ولی این سوال مطرح است که آیا اثر همسایگی مستقیما باعث ایجاد DSB می شود و یا تجمع آسیب های خفیف تر از جمله SSB[2] و آسیب های وارد بر بازها سبب ایجاد آن ها می شوند؟ برخی شواهد تائید کننده تشکیل غیر مستقیم DSB هستند. از جمله بورداک و همکارانش متوجه شدند γH2AX عمدتا در سلول های همسایه ای که در فاز S هستند تشکیل می شود. ATR[3] در فاز S، در تشکیل γH2Ax نقش دارد وآن ها متوجه شدند غلظت این ماده افزایش یافته است که

[1] Double Strand Break
[2] Single Strand Break
[3] Ataxia Telangectasia Related protein

تائیدی بر مشاهده شان مبنی بر تشکیل γH2Ax در فاز S است. آن ها نتیجه گرفتند چون شکستگی ها ی کروموزومی در فاز S بوجود می آیند از نوع SSB هستند که پس از همانند سازی به DSB تبدیل می شوند [۱۳]. وجود جهش های نقطه ای در سلول های همسایه نیز نظر تشکیل غیر مستقیم DSB را تائید می کند. در مطالعه ای دیده شد جهش ها در سلول های همسایه ای که در سیستم ترمیم DNA نقص دارند از نوع پارگی های کامل و جزئی است. در حالی که در سلول های همسایه طبیعی جهش ها عمدتا نقطه ای هستند. پرایز و همکارانش [۳۷] معتقدند در این سلول ها هم مثل سلول های طبیعی در ابتدا آسیب های خفیف تر رخ داده است ولی چون ترمیم نشده اند، تجمع یافته و به DSB و پارگی های کامل و جزئی تبدیل شده اند. افزایش غلظت مولکول های RPA[1] و A/P[2] که در MMR[3] و BER[4] نقش دارند نیز در سلول های همسایه مشاهده شده است [۳۵] که بیانگر تشکیل چنین آسیب هایی در سلول های همسایه است و نظر فوق را تائید می کند. از سوی دیگر مطالعه ای انجام شده است که نظر تشکیل مستقیم DSB در سلول های همسایه را تائید می کند. در این مطالعه از دو نوع واریانت سلول CHO، Xrs5 و EM9 که به ترتیب در سیستم ترمیم DSB و BER نقص دارند استفاده شد. در این آزمایش سلول های CHO، که هیچ نقصی در ترمیم ندارند، را به عنوان سلول هدف تابش دادند و محیط کشت آن ها را به هر دو نوع سلول Xrs5 و EM9 منتقل نمودند. مشاهده شد شدت اثر در سلول های Xrs5 بیشتر است. در واقع پیام ها به دلیل یکسان بودن فنوتیپ سلول های تابش شده (CHO) مشابه است ولی پاسخ به آسیب های ناشی از این پیام ها که در DNA سلول های همسایه رخ می دهد متفاوت است و به توانائی ترمیم آن ها بستگی دارد. محققین نتیجه گرفتند، آسیب ها از نوع DSB بوده است در نتیجه، اثر در سلول های Xrs5 که نتوانسته اند آن هارا ترمیم کنند بیشتر بارز شده است [۳۶].

۸- بحث

اکثر مطالعات شرکت ROS و NO در ایجاد اثر همسایگی را تائید نمودند. این در حالی است که نیمه عمر و قدرت نفوذ این عوامل بسیار کم است.نیمه عمر هیدروکسیل در حدود نانو ثانیه و قدرت نفوذ آن در حدود نانومتر است. چگونه می توان افزایش غلظت آن ها در سلول های هدف و همسایه را به عنوان یک فرآیند طولانی مدت توجیه نمود؟ و چگونه می توان شرکت آنها در ایجاد اثر همسایگی را در شرایطی پذیرفت که مطالعات نشان داده اند محیط کشت سلول های تابش شده حداقل تا ۳۰ دقیقه قابلیت ایجاد اثر همسایگی در سلول های همسایه را حفظ می کند ؟ برخی از محققین معتقدند NADPH عامل تولید پایدار ROS می باشد[۱، ۱۹]. شائو و همکارانش می گویند ROS موجب تولید TGFβ1 می شود. TGFβ1 نیز از طریق تاثیر بر NADPH Oxidase که وابسته به غشاء سلول است تولید دائم ROS را باعث می شود [۵]. آن ها نشان دادند بین تولید NO و TGFβ1 نیز ارتباط متقابل وجود دارد. به طوری که NO می تواند موجب تولید TGFβ1 شده و خود تحت اثر وجود TGFβ1 تولید شود[۱۱]. تولید مداوم ROS یا NO در سلول های هدف این امکان را بوجود می آورد که آن ها عامل پایدار انتقال پیام های همسایگی و نیز باعث آسیب سلول های همسایه باشند. بورداک[5] و همکارانش معتقدند فرآیند های فوق علاوه بر سلول های هدف در سلول های همسایه هم پس از دریافت پیام از طرف سلول های هدف رخ می دهد. یعنی سایتوکین ها و

[1] Replication Protein A
[2] A/P apurinic/apyrimidinic endonuclease
[3] Mismatch Repair
[4] Base Excision Repair
[5] Burdak

عوامل رشد پس از دریافت پیام،در سلول های همسایه تولید و مستقیما و یا با شرکت در تولید مداوم ROS و NO موجب آسیب سلول های همسایه می شوند. به عبارت دیگر چرخه ای از تولید ROS، NO، سایتوکین هاو عوامل رشد در هردو نوع سلول همسایه و هدف بوجود می آید. این نظر وجود دارد که تولید مداوم ROS و NO در نسل های بعدی سلول های همسایه و هدف همچنان ادامه خواهد یافت و موجب ناپایداری ژنومیک در آن ها می شود [٤١،١٩]. بورداک و همکارانش معتقدند سایتوکین ها و عوامل رشد علاوه بر شرکت در تولید ROS و NO مستقیما نیز در انتقال پیام همسایگی نقش دارند. به این ترتیب که ROS یا NO تولید شده در سلول های هدف موجب تولید سایتوکین ها در این سلول ها می شوند. آنها نیز در محیط آزاد شده و به عنوان پیام رسان های اولیه به سلول های همسایه می رسند. به این ترتیب همه این عوامل هم در تولید پیام و انتقال آن نقش دارند و هم در ایجاد آسیب.

ثابت شده است تابش سیتوپلاسم سلول های هدف موجب تغییرات ژنتیکی در آن ها می شود. جهش های ایجاد شده در اثر تابش سیتوپلاسم کمتر از جهش های ناشی از تابش هسته و از نوع نقطه ای می باشند[٤٢،٣٧]و مقدار آن ها با تابش ٤ تا٨ ذره آلفا به اشباع می رسد. در حالی که تغییرات ژنتیکی ناشی از تابش هسته به صورت خطی با افزایش تعداد ذرات تابشی افزایش می یابد[٤٢]. همین وضعیت در سلول های همسایه نیز وجود دارد. یعنی تغییرات ژنتیکی در سلول های همسایه کمتر از سلول های هدف و بیشتر از نوع نقطه ای است. به اشباع رسیدن اثر همسایگی به ازاء دز معین نیز در چندین مطالعه دیده شده است [٣١،٧].این مشابهت ها باعث شده این نظر مطرح شود که آسیب DNA در سلول های همسایه و سلولهایی که سیتوپلاسمشان تحت تابش قرار گرفته است، بوسیله یک مکانیسم بوقوع می پیوندد [٤٢،٣٧].

مشابهت وضعیت تغییرات ژنتیکی در سلول های همسایه و سلول هایی که از ناحیه سیتوپلاسم تحت تابش قرار گرفته اند وشواهد موجود دیگر نظر کاشینو و همکارانش، که می گویند پیام های همسایگی ازمنابع خارج هسته مثل غشاء پلاسمایی و میتوکندری صادر می شوند را تائید می کنند. از جمله برای ایجاد اثر همسایگی نیازی به تابش سلول های هدف نیست بلکه تابش سیتوپلایم نیز کفایت می کند و شدت اثر آن با وقتی هسته سلول تابش شود چندان تفاوتی نمی کند [٣٨]. همچنین دیده شد عدم قابلیت ترمیم DNA درسلول های هدف تاثیری در شدت اثر همسایگی ندارد [٣٩]. در تائید این نظر که پیام ها از غشاءسلول صادر می شود نیز شواهدی وجود دارد. افزودن بازدارنده عمل غشاء (filipin)باعث کاهش اثر همسایگی شد [٣٨]. غشاء سلول در تولید رادیکال های آزاد وNO وهمچنین جذب عوامل رشد توسط گیرنده هایشان که بر روی غشاء سلول قرار دارند نقش دارد و مسیر های مولکولی متفاوتی که در انتقال پیام های همسایگی نقش دارند (مثل MAPK) از غشاء سلول شروع می شوند. شواهد مبنی بر تغییر وضعیت میتوکندری در سلول های همسایه و هدف [٤٣] و این واقعیت که میتوکندری هم در تولید ROS نقش دارد،این نظر که ممکن است پیام ها از میتوکندری شروع شوند را حمایت می کند. تمام این شواهد با فرضیاتی که در مورد نقش رادیکال های آزاد (ROS)، NO، عوامل رشد و سایتوکین ها گفته شد مطابقت دارد. ولی لازم است مطالعات بیشتری برای تایید این فرضیات انجام گیرد. این احتمال که DSB در نتیجه تجمع آسیب های خفیف تر بوجود می آید با نظری که ROS را یکی از عناصر ایجاد اثر همسایگی می داند سازگار است. ولی کاشینو و همکارانش که در مطالعه واریانت های سلول CHO به این نتیجه رسیدند که DSB مستقیما در سلول های همسایه تشکیل می شود، عنوان می دارند،باید مسیرهایی بجز Oxidative Stress نیز در ایجاد DSB نقش داشته باشند.

آن ها احتمال می دهند تغییر در کروماتین باعث ایجاد DSB در سلول های همسایه بشود [۳٦].

ممکن است علت متفاوت بودن یا متضاد بودن نتایج برخی از مطالعات که منجر به ارائه نظرات متفاوتی می شود، به متفاوت بودن شرایط آزمایش از لحاظ نوع سلول، نوع و دز پرتو، اثر مورد مطالعه و روش آزمایش مربوط باشد. با توجه به اینکه عوامل و مسیر های مولکولی مختلفی می توانند در ایجاد اثر همسایگی نقش داشته باشند این احتمال وجود دارد که در هر آزمایش بسته به شرایط موجود یکی از این عوامل و مکانیسم ها غالب شودو نقش اصلی را ایفا کند. به عنوان مثال ممکن است در برخی موارد ROS و NO نقش اصلی در آسیب وارد بر DNA را به عهده بگیرند ولی در موارد دیگر کروماتین عهدار این نقش بشود. همچنین در بیشتر مطالعات نقش GJIC تائید شده است. ولی این عامل فقط تا زمانی می تواند موثر باشد که سلول ها در تماس با یکدیگر باشند و در غیر این صورت مولکول های محلول در محیط نقش اصلی را بعهده می گیرند. همچنین وقتی در سلولی امکان تولید NO وجود ندارد ROS عهده دار نقش آن می شود.

۹- نتیجه گیری

درک اثر همسایگی با تغییراین بینش که" پرتو یونساز فقط از طریق برخورد با سلول ویا تاثیر بر DNA آثار خود را بر جای می گذارد" امکان پذیرمی باشد.یافته های علمی نشان می دهند پرتو یونسازآثار Multicellular دارد. به این معنی که برمحیط سلول (MI)[1] تاثیر می گذارد[٤٤]. MI ارتباط میان سلول ها یا کنش آن ها نسبت به یکدیگررا که دررشد، تکثیر، تمایز و مرگ سلول نقش اساسی دارد بوجود می آورد. MI یک سیستم یکپارچه بافتی را به منظور حفظ هموستاز و پایداری آن ایجاد می کند و شامل مجموعه سلول های موجود در بافت، کنش آن ها نسبت به یکدیگر و محصولات شیمیایی حاصل از این کنش هاست که تک تک سلول ها را به عنوان اجزائی منفرد تحت تاثیر قرار می دهد.

همان گونه که پرتو یونساز باعث استرس در سلول می شود در سطح بافت نیز مکانیسم های مسئول پاسخ به آسیب بافتی را که جزئی از MI هستند فعال می کند. پاسخ به آسیب بافت از طریق آزادسازی مواد محلول مثل پروتئازها، سایتوکین ها، عوامل رشد و کیموکاین ها[2] اجرا می شود. که می توان آن را ارسال پیام بین سلولی نامید. این مواد بر فنوتیپ و رفتار سلول اثر دارند [٤٤]. پاسخ به آسیب در جهت محدودکردن آن، فعال کردن سیستم های ترمیم، حفظ هموستاز و نهایتا برگشت به حالت قبل و حفظ ژنوتیپ سلول ها و موجود زنده است. ممکن است این واکنش ها در انجام وظیفه خود موفق نباشند و یا به دلیل شدت آسیب دچار اختلال شوند که نتیجه آن تثبیت آسیب پرتوی در سلول هاست. عواملی غیر از پرتو یونساز هم می توانند MI را متاثر ساخته و آثاری مشابه آثار پرتوی ایجاد نمایند.به عنوان مثال چنانچه تولید وحذف ROS که نتیجه متابولیسم طبیعی است مختل گردد، همان آثاری رخ می دهد که در اثر تولید ROS بدنبال تابش پرتو یونساز بوجود می آید. همچنین نشان داده شد اضافه کردن TGFβ1 به محیط کشت سلول ها همان آثاری را ایجاد می کند که در اثر افزودن محیط کشت سلول های تابش شده به سلول های همسایه ایجاد می شوند[۱۳،۱۱].بالاجی[3] و همکارانش مشاهده کردند افزودن H2O2 به محیط کشت سلول های همسایه مثل اضافه کردن محیط کشت سلول های هدف به آن هاباعث تولید مولکول های RPA می شود[۳۵].اخیرا نشان داده شده است انتقال محیط سلول های سرطانی به سلول های سالم موجب ایجاد آسیب در DNA آن ها می شود[٤٥].در

[1] Microinvironment

[2] Chemokines

[3] Balajee

مجموع پرتو یونساز و اختلال در MI می توانند منجر به آسیب های یکسانی شوند. به طوری که می توان گفت میان آن دو ارتباط تنگاتنگ وجود دارد و یکی از روش های تاثیر پرتو یونساز بر سیستم های زنده از طریق مختل کردن MI صورت می پذیرد.در چنین حالتی لزوم برخورد مستقیم پرتو با تک تک سلول هائی که از محیطشان متاثر هستند، وجود ندارد. حتی اعتقادی وجود دارد که عدم توانائی مغز قرمز استخوان در تولید سلول های خونی که بدنبال تابش حاد رخ می دهد ناشی ازآسیب DNA نیست بلکه دراثر تاثیر مخرب پرتو برMI بوجود می آید[٤٤]. MI که شامل سلول های تابش یافته و محصولات شیمیائی آن ها از جمله مولکول های حامل پیام های همسایگی است واسطی میان پرتو و سلول های تابش نشده است که می توانند همان سلول های همسایه باشند. آنچه تا کنون راجع به نقش ROS، NO، سایتو کین ها و عوامل رشد در ایجاد اثر همسایگی گفته شد، با تمام مطالب مربوط به نقش MI در بافت و پاسخ به استرس همخوانی دارد. به عنوان مثال TGFβ1 که نقش آن در ایجاد اثر همسایگی به طور مستقیم و یا با فراهم آوردن شرایط تولید ROS و NO در سلول های همسایه مطرح شده است [٥،١١،١٣] یکی از اجزاء MI است. این مولکول که بوسیله سلول های استروما تولید می شود درتنظیم پاسخ بافت به آسیب که ممکن است ناشی از عوامل غیر پرتوی هم باشد نقش دارد و چنانچه نتواند نقش خود را بخوبی انجام دهد موجب تومورزائی می شود. این مولکول در مقابل تابش پرتو یونساز نقش خود را به شکل های مختلف نشان می دهد. از جمله پس از تابش در فعال سازی سلول های پیش ساز[1] جهت تولید سلولهای مادر[2] برای جبران کاهش سلول که بدنبال آپوپتوز ناشی از پرتو یونساز رخ می دهد شرکت دارد [٤٤]. نقش این مولکول در سه فرآیند حفظ پایداری بافت، پاسخ به تابش و ایجاد اثر همسایگی تائید کننده ارتباط میان اثر همسایگی و واکنش MI نسبت به پرتو و تاثیر آن بر سلول های موجود در بافت است.

در مجموع می توان گفت در دزهای پائین که تمام سلول ها تحت تابش قرار نمی گیرند ارتباط سلولی از آسیب مستقیم پرتو مهمتر است [٤٦]. ارتباط سلولی جزئی از پاسخ سیستمیک و یکپارچه بافت نسبت به پرتو یونساز است و اثر همسایگی ناشی از این پاسخ یکپارچه و ارتباط بین سلولی است.

منابع

1. Matsumoto H, Hamada N, Takahashi A, Kobayashi Y, Ohnishi T. Vanguards of paradigm shift in radiation biology : Radiation-induced adaptive and bystander responses. J Radiat Res 2007; 48(2): 97-106
2. Matsumoto H, Takahashi A , Ohnishi T.Radiation–induced adaptive responses and bystander effects. Biol Sci Space 2004; 18(4): 247-254
3. Shao C, Aoki M , Furusawa Y.Bystander effect in lymphoma cells vicinal to irradiated neoplastic epithelial cells: nitric oxide is involved. J Radiat Res 2004; 45(1): 97-103.
4. Han W, WU L, Chen S, Bao L, Zhang L, Jiang E, et al. Constitutive nitric oxide acting as a possible intercellular signaling molecule in the initiation of radiation-induced DNA double strand breaks in non-irradiated bystander. Oncogene 2007; 26: 2330-2339

Progenitor
[2] Stem cell

5. 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

6. 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: 365-370

7. 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: 2096–2103

8. 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):479-487.

9. 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

10. 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

11. 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

12. Wang *R,*, Coderre JR. A Bystander effect in alpha-particle irradiations of human prostate tumor cells. Radiat Res 2005 ;164: 711–722

13. 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

14. 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

15. Hu B, WU,L, Han W, Zhang L, Chen Sh, Xu A,et al. The time and spatial effects of bystander response in mammalian cells induced by low dose radiation. Carcinogenesis 2006 ; 27(2): 245-251

16. 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: 32-38

17. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. Radiat Res 2001 ; 155: 759-767

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

19. 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

20. Facotti A, Ballarini F, Cherubini R, Gerardi S, Nano R, Ottolenghi A, Prise KM. Gamma ray-induced bystander effect in tumour glioblastoma cells: A specific study on cell survival, cytokine release and cytokine receptors. Radiat Prot Dosimetry 2007

21. Zhou H, Ivanov VN, Gillespie J, Geard CR, Amundson SA, Brenner DJ, et al. Mechanism of radiation-induced bystander effect: Role of the cyclooxigenase-2 signaling pathway. Proc Natl Acad Sci 2005; 102(41): 14641-14646

22. Hei TK. Cyclooxygenase-2 as a signaling molecule in radiation-induced bystander effect. Mol Carcinog 2006; 45: 455–460

23. Zhou H, Ivanov VN, Gillespie J, Geard CR, Amundson SA, Brenner DJ, Yu Z, Lieberman HB, Hei TK. Mechanism of radiation-induced bystander effect: Role of the cyclooxygenase-2 signaling pathway. Proc Natl Acad Sci USA 2005 October 11; 102(41): 14641–14646

24. Suzuki M , Tsuruoka C. Heavy charged particle produce a bystander effect via cell-cell junctions. Biol Sci Space 2004 ;18(4) : 241-246

25. 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 ; 24:7257–7265

26. 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; 103:149–161

27. 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

28. Suzuki M, Zhou H, Geard CR, Hei TK. Efect of medium on chromatin damage in bystander mammalian cells. Radiat Res 2004 Sep; 162(3): 264-9

29. 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: 327-333

30. 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): 465-472

31. 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) : 1007-1015

32. Mothersill C, Seymour CB, Joiner MC. Relationship between radiation-induced low-dose hypersensitivity and the bystander effect. Radiat Res 2002; 157: 526-532

33. 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

34. 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- 427

35. Balajee AS, Ponnaiya B, Baskar R, Geard CR. Induction of replication protein A in bystander cells. Radiat Res 2004; 162: 677-686

36. 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 : 209–215

37. 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: 121–127

38. Shao C, Folkard M, Michael BD, Prise KM.Targeted cytoplasmic irradiation induces bystander responses. Proc Natl Acad sci USA 2004 September 14; 101(37) :13495–13500

39. 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–

40. 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

41. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: are they good, bad or both? Med Confl Surviv 2005; 21(2): 101 – 110

42. Grosovsky AJ**.** Radiation-induced mutations in unirradiated DNA. Proc Natl Acad Sci 1999 May;96:5346-5347

43. 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): 134-142

44. Barcellos-Hoff MH, Park C, Wright EG**.** Radiation and the Microenvironment-Tumorigenesis and Therapy. Nat Rev Cancer 2005;5(11):867-875

45. Sokolov MV, Dickey JS, Bonner WM, Sedelnikova OA. Gamma-H2AX in bystander cells: not just a radiation-triggered event, a cellular response to stress mediated by intercellular communication. Cell Cycle. 2007 Jul; 6(18): 2210-2

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