مقاله مروری

# مکانیسم‌های درون‌تنی پاسخ تطبیقی پرتویی

**مهدی رجبی پور[۲،۱]، رضا فردید[۳،۱]***

۱- گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲- گروه رادیولوژی، بیمارستان امام حسین (ع) ارزوئیه، دانشگاه علوم پزشکی کرمان،کرمان، ایران
۳- مرکز تحقیقات حفاظت در برابر پرتوهای یون‌ساز و غیر یون‌ساز، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۶/۰۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۱۹

## چکیده

**زمینه و هدف:** پاسخ تطبیقی پرتویی، پدیده‌ای را توصیف می‌کند که در آن، مواجهه با مقادیر دزهای کم از تابش یونیزان، اثرات زیان‌آور دزهای بالاتر بعدی را کاهش می‌دهد. ازآنجایی‌که در سال‌های اخیر، سرطان‌زایی ناشی از تابش‌های یونیزان، یک نگرانی عمده در ارزیابی ریسک تابش‌های با دز کم است، هدف از این مطالعه مروری، بررسی پاسخ تطبیقی پرتویی با موضوع سرطان‌زایی، آسیب‌های ژنومی و ارزیابی مکانیسم‌های درون‌تنی مؤثر در این پدیده، بوده است.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه مروری حاضر با انتخاب کلیدواژه‌های مناسب و جستجوی مطالعات پژوهشی و مروری که در پایگاه‌های Google scholar، Science direct و Pubmed نمایه شده، به انجام رسید. در این مقاله، بخشی از مطالعات اخیر پاسخ تطبیقی پرتویی با موضوع سرطان‌زایی، در انواع گونه‌های موش و سلول‌های لنفوسیت انسانی، مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه بر این، به‌تفصیل به نقش مکانیسم‌های درون‌تنی مهم در پاسخ تطبیقی ازجمله ترمیم DNA، اثر همسایگی و هورمون‌های سیستم اندوکرین مانند گلوکوکورتیکوئیدها، نیز پرداخته شده است.

**نتایج:** این مطالعات، اغلب بیانگر القای مؤثر پاسخ تطبیقی پرتویی، توسط تابش اولیه مزمن یا تابش مکرر با دز پایین هستند.

**نتیجه‌گیری:** قوانین فعلی حفاظت پرتویی، به دلیل تنوع پاسخ در میان افراد و عدم قطعیت مکانیسم، شامل پاسخ تطبیقی پرتویی نمی‌شوند، با این‌حال، این پدیده می‌تواند حساسیت به تابش یونیزان را در بخشی از افراد تا حد زیادی تعدیل کند و در آینده باید ، به‌عنوان یک عامل ضروری در برآورد و کنترل حساسیت فردی به تابش یونیزان، در نظر گرفته شود.

**کلمات کلیدی:** پاسخ تطبیقی، دزهای کم، تابش یونیزان، ترمیم DNA، اثر همسایگی، سرطان

## مقدمه

بشر به‌طور مداوم تحت تابش پرتوهای یونیزان از طریق شغلی، پزشکی، محیطی و یا دیگر منابع است (۱). بیش از سه دهه است که برخی از پیشگامان پژوهش‌های رادیوبیولوژیک، گزارش نموده‌اند که پرتوهای یونیزان با دز کم، نه‌تنها زیان‌بار نیستند، بلکه آثار سودمندی را نیز برای موجودات زنده ایجاد می‌کنند و مدل هورموتیک را برای اثبات ادعای خویش مطرح کرده‌اند. طبق این مدل، پرتوهای با دز کم می‌توانند همچون عناصر نادر بدن که علی‌رغم میزان بسیار اندک، نقش حیاتی در بدن ایفا می‌کنند، برای ادامه حیات ضروری باشند (۲). البته اثر منفی و تضعیف‌کننده دزهای زیاد پرتوهای یونیزان در مطالعات اپیدمیولوژیک و آزمایشگاهی، مشاهده و اثبات گردیده است (۳، ۴). باوجود این واقعیت که این پرتوها در دزهای بالا زیان‌بار هستند، شواهد بسیار زیادی که از آزمایش و تحقیقات بر روی انسان و حیوانات به‌دست‌آمده، مؤید این مطلب است که فرآیندهای زیست‌شناختی بافت زنده، به سبب دریافت دزهای کم پرتوهای یونیزان، تحریک می‌گردند (۵). سال‌هاست اثرات بلندمدت دزهای کم این پرتوها بر روی سیستم ایمنی بدن انسان، موردبحث بوده و نیاز به بررسی و پژوهش دارد (۸-۶). سیستم‌های بیولوژیک برای سازگاری بیشتر با عوامل ژنوتوکسیک همچون پرتوهای یونیزان به‌سوی کاهش آثار منفی این عوامل و القای پاسخ تطبیقی[1] هدایت می‌گردند. پاسخ تطبیقی در علم رادیوبیولوژی به معنای القای مقاومت به دز

*نویسنده مسئول: رضا فردید، گروه رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
Email: rfardid@sums.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-4089-4745

[1] Adaptive Response

بالای تابش یونیزان (دز چالشی) متعاقب دریافت دزهای کم اولیه این پرتوها است (۹). این اثر، اولین بار توسط Olivieri و همکاران در سال ۱۹۸۴ مشاهده شد. در مطالعه آن‌ها، زمانی که لنفوسیت‌های خون محیطی توسط دزهای پایین پرتوایکس یا تیمیدین نشان‌دار شده با تریتیم، تحت تابش قرار گرفتند، پس از مواجهه با دز چالشی اشعه ایکس، میزان ناهنجاری‌های کروموزومی کمتری در لنفوسیت‌ها مشاهده شد (۱۰).

نتایج این مطالعه در آن زمان، بسیار قابل‌توجه بود، چراکه محققین نشان دادند این اثر تطبیقی، کاهشی معادل ۵۰ درصد را در فراوانی آسیب‌های کروموزومی لنفوسیت‌ها، باعث گردیده است. از آن زمان، تاکنون گزارش‌های متعددی در مورد چگونگی بروز آثار تطبیقی و عوامل مؤثر بر آن، در سراسر جهان منتشر گردیده است. پاسخ تطبیقی در انواع ارگانیسم‌ها مانند باکتری‌ها، قارچ‌ها، گیاهان، حشرات، مدل‌های جانوری و انواع سلول‌های انسانی، مشاهده شده است (۱۳-۱۱). تاکنون بیومارکرهای مختلف سلولی و مولکولی از قبیل نسبت بقای سلولی، تغییرات بیان ژنی، ناهنجاری‌های کروموزومی[۲] ، شکست‌های کروموزومی تک‌رشته‌ای[۳] و دورشته‌ای[۴]، جهش‌زایی و سرطان‌زایی[۵] ، تغییرات آنزیمی و آنتی‌اکسیدانی، القای میکرونوکلئوس[۶] و آزمایش‌های بیوشیمیایی در جهت تائید پاسخ تطبیقی، موردبررسی قرار گرفته‌اند (۱۱، ۱۲). سه سیستم اصلی دفاع سلولی که در برابر تابش‌های یونیزان عمل می‌کنند، در القای پاسخ تطبیقی نقش دارند که شامل: ۱. حفاظت در برابر گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به‌وسیله مولکول‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون و آنزیم‌های مربوط به دفاع آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز ۲. ترمیم DNA به‌ویژه در شکست‌های دورشته‌ای ۳. حذف سلول‌های آسیب‌دیده از طریق فعالیت سیستم ایمنی و آپوپتوز (۹). بااین‌حال، پاسخ تطبیقی، پدیده‌ای متغیر است. گاهی اوقات سطح آسیب‌های ایجادشده، پس از دز چالشی کاهش می‌یابد و یا بالعکس، تأثیرات افزایشی و هم‌افزایی خواهد داشت (۱۶-۱۴). تغییرات پاسخ تطبیقی به نوع عوامل ژنوتوکسیک، میزان و آهنگ دز، نوع رده سلولی، شرایط طراحی آزمایش، فاصله زمانی بین دزهای اولیه و چالشی، مرحله چرخه سلولی، وضعیت P۵۳، وضعیت فیزیولوژیکی، ساختار ژنتیکی و تغییرات درون‌تنی فرد شرکت‌کننده در آزمون بستگی دارد (۹، ۱۷). پاسخ تطبیقی در حال حاضر در سلول‌های انسانی، به‌وسیله دزهای اولیه تابش یونیزان در محدوده ۰/۰۰۰۱-۰/۵گری، دزهای چالشی در محدوده ۵ -۰/۱ گری و فاصله زمانی ۲ الی ۲۴ ساعت بین دزهای اولیه و چالشی، مشاهده شده است (۱۸). طبق مطالعات انجام‌شده، تنوع فردی قابل‌توجهی در القای پاسخ تطبیقی وجود دارد (۱۳). در یک مطالعه بر روی لنفوسیت‌های انسانی در-۵۰ ۷۸درصد از موارد، پاسخ تطبیقی با بیومارکر آسیب کروماتیدی و کروموزومی گزارش شد و مقدار کاهش اثرات دز چالشی از بازه ۱۱ تا ۳۲ درصد، متغیر بود (۱۷). تصور بر این است که ساختار ژنتیکی، دلیل اصلی تنوع فردی باشد؛ زیرا تفاوت فردی در دوقلوهای همسان دیده نمی‌شود، درحالی‌که در دوقلوهای غیرهمسان، تنوع بیشتری مشاهده می‌شود (۱۹). با توجه به تنوع ژنتیکی زیاد بین افراد و همچنین عدم قطعیت مکانیسم پاسخ تطبیقی، «کمیسیون بین‌المللی حفاظت در برابر تشعشع»[۷] به این نتیجه رسید که این پدیده، نباید در برآورد خطر مواجهه با دز پایین تابش یونیزان، در جمعیت انسانی لحاظ گردد (۲۰). بااین‌حال، پاسخ تطبیقی، می‌تواند به‌طور بالقوه، حساسیت به تابش یونیزان را در بخشی از افراد تا حد قابل‌توجهی تعدیل کند و باید آن را به‌عنوان یک عامل ضروری در «حفاظت اختصاصی در برابر تشعشعات» در نظر گرفت (۱۳). ازآنجایی‌که سرطان‌زایی تابش یونیزان، یک نگرانی عمده در تخمین ریسک تابش با دزهای پایین است، توجه زیادی به پاسخ تطبیقی با موضوع سرطان‌زایی و آسیب ژنومی معطوف شده است (۱۳)؛ بنابراین در این مقاله مروری، به‌تفصیل به برخی مطالعات درون‌تنی[۸] حیوانی و انسانی مربوط به پاسخ تطبیقی پرتویی با موضوع سرطان‌زایی، پرداخته شده است. همچنین، نقش مکانیسم‌های مهم دخیل در پاسخ تطبیقی مانند فرآیندهای ترمیم DNA، مکانیسم اثر همسایگی[۹] و نقش هورمون‌های سیستم اندوکرین[۱۰]، موردبررسی قرار گرفته است. مطالعه مروری حاضر بر اساس کلیدواژه‌های مقاله و جستجوی مطالعات پژوهشی و مروری که در پایگاه‌های Google scholar، Science direct و Pubmed نمایه شده، به انجام رسید. برای انتخاب

[2] Chromosomal Aberrations
[3] Single-strand breaks (SSBs)
[4] Double-strand breaks (DSBs)
[5] Carcinogenicity
[6] Micronucleus
[7] International Commission on Radiation Protection (ICRP)
[8] In vivo
[9] Bystander Effect
[10] Endocrine

مستندات مورداستفاده، مقالات یافت شده ازنظر ارتباط عنوان و چکیده با اهداف موردنظر ارزیابی و وارد مطالعه شدند. در حین جستجو از عامل محدودکننده سال، استفاده نگردید، بااین‌حال، اکثر مقالات، در یک دهه اخیر، موردبررسی قرار گرفته‌اند.

## مواد و روش‌ها

### مطالعات حیوانی

بررسی پاسخ تطبیقی با شاخص سرطان‌زایی برای اولین بار توسط Bhattacharjee در سال ۱۹۹۶ گزارش داده شد (۲۱). او مشاهده کرد که میزان لنفوم تیموس در موش سوئیسی، با دز چالشی ۲ گری پرتوگاما، درزمانی که موش‌ها با یک دز اولیه ۱۰ میلی‌گری در روز به مدت ۵ یا ۱۰ روز متوالی، پرتودهی شده بودند، به طرز قابل‌توجهی، کاهش نشان داد. در مطالعه دیگر، Inaو همکاران (۲۰۰۵) گزارش کردند که القای لنفوم تیموس در چهار فراکشن[11] با دز ۱/۸گری (۷/۲ گری درمجموع) در موش‌های نژاد C۵۷BL/۶ با پرتودهی ۷۵ میلی‌گری پرتوایکس، ۶ ساعت قبل از هر دز چالشی ۱/۸ گری، سرکوب می‌شود. آن‌ها همچنین نشان دادند که با پرتودهی مزمن کل بدن با دز ۱/۲ میلی‌گری در ساعت پرتوگاما، به مدت ۴۵۰ روز که شروع آن ۳۵ روز قبل از دریافت دز چالشی است، میزان لنفوم تیموس به‌طور مؤثری کاهش می‌یابد (۲۲). نتایج مطالعه Mitchel و همکاران (۱۹۹۹) نشان داد که دوره کمون برای پیشرفت لوسمی میلوئیدی حاد ناشی از دز چالشی ۱ گری در موش‌های نژادCBA/ Harwell، هنگامی‌که موش‌ها ۲۴ ساعت قبل از دز چالشی، با ۱۰۰ میلی‌گری دز اولیه پرتودهی شدند، به‌طور قابل‌توجهی، افزایش یافت (۲۳). در مطالعه دیگر،Kakinuma و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که چهار بار پرتوگیری در هفته با دز ۲۰۰ میلی‌گری، باعث سرکوب لنفوم تیموس ناشی از ماده شیمیایی N-ethyl-N-nitrosourea (ENU) در موش نژاد B۶C۳F۱ می‌شود. نتایج حاصل از این تحقیق، مکانیسمی برای پاسخ تطبیقی در برابر سرطان‌زایی عوامل ژنوتوکسیک شیمیایی پیشنهاد می‌کند (۲۴). لازم به ذکر است که مطالعات درون‌تنی زیادی درزمینه پاسخ تطبیقی با بیومارکرهایی از قبیل آسیب ژنومی، ناهنجاری‌های کروموزومی، القای ریزهسته‌ها[12]،DSBs و جهش ژنی در لنفوسیت‌ها و دیگر سلول‌های سوماتیک در انواع گونه‌های موش، گزارش شده است. به‌عنوان‌مثال، Otsuka و همکاران (۲۰۰۶) میزان آسیب‌های DNA را در طحال موش‌های نژاد C۵۷BL/۶N با آزمون کامت[13]، بررسی کردند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که آسیب DNA ناشی از یک دز چالشی ۰/۴ گری، در موش‌هایی که از قبل به مدت ۲۳ روز با دز ۱/۲ میلی‌گری در ساعت، پرتودهی شده بودند، در مقایسه با گروه کنترل، به طرز قابل‌توجهی، کاهش نشان می‌دهد. علاوه بر این، محققان نشان دادند که یک رابطه همبستگی بین کاهش آسیب‌های DNA و القای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در شرایط پاسخ تطبیقی، وجود دارد (۲۵). پاسخ تطبیقی در محیط درون‌تنی، با دزهای بسیار کم پرتوایکس، در موش‌های ترانس‌ژنیک[14] نشان داده شده است. با انجام یک آزمون وارونگی کروموزومی[15]، Day و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که مواجهه با دزهای ۱۰-۰/۰۰۱ میلی‌گری پرتوایکس، ۴ ساعت قبل از دریافت دز چالشی ۱ گری، باعث کاهش آسیب‌های کروموزومی در موش نژاد pKZ۱ در مقایسه با موش‌هایی که تنها تحت تابش ۱ گری پرتو قرارگرفته بودند، می‌شود (۲۶). در مطالعه Howellو همکاران (۲۰۱۲) از یک صفحه خاک جمع‌آوری‌شده از مناطق آلوده در چرنوبیل که به‌طور عمده حاوی سزیم ۱۳۷ و استرانسیم ۹۰ بود، استفاده شد. موش‌های باردار نژاد BALB/c در این صفحه با دز ۱۳-۱۰ میلی سیورت در روز به مدت ۱۰ روز در طول دوره اندام‌زایی[16] جنینی، در معرض تابش قرار گرفتند. پس از مواجهه موش‌های متولدشده، با دز چالشی ۲/۴ سیورت تابش گاما، کاهش قابل‌توجهی در میزان ریزهسته‌ها در اریتروسیت موش‌ها، گزارش شد (۲۷). لازم به ذکر است که اغلب نتایج مطالعات پاسخ تطبیقی در شرایط درون‌تنی، بیانگر سرکوب کارآمد سرطان‌زایی و آسیب‌های ژنومی به‌وسیله دزهای کم تابش یونیزان است. این امر، یک وجه تمایز مطالعات پاسخ تطبیقی در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی است. اگرچه، مطالعاتی وجود دارد که القای پاسخ تطبیقی در سلول‌های محیط کشت را با دز اولیه کم مانند ۳۰۰ میلی‌گری در ساعت، نشان می‌دهد، بااین‌حال، تفاوت ممکن است مربوط به مشکلات تکنیکی آزمایش‌های برون‌تنی در پرتودهی با دز کم مزمن یا

[11] Fraction
[12] Micronuclei
[13] Comet assay
[14] Transgenic
[15] Chromosomal inversion assay
[16] Organogenesis

مقطعی به بافت‌ها یا سلول‌های محیط کشت باشد. همچنین، این تفاوت ممکن است مرتبط با ویژگی‌های ذاتی و متمایز محیط درون‌تنی باشد (۱۳). در اینجا، دو عامل می‌تواند در نظر گرفته شود، اول اینکه محیط درون‌تنی، اغلب شامل سلول‌های بالغ غیرقابل تقسیم هستند که به‌احتمال‌زیاد می‌توانند در زمان‌های طولانی، محرّک کافی برای القای پاسخ تطبیقی را انباشته کنند. عامل دومی که باید در نظر داشت، این است که سلول‌ها در محیط درون‌تنی در یک ساختار سه‌بعدی قرارگرفته‌اند و از طریق یک ارتباط بین سلولی متمایز از سلول‌های دوبعدی محیط برون‌تنی، با سلول‌های مجاور، مرتبط هستند. یک ساختار چندسلولی سازمان‌یافته و با ارتباط متراکم سلولی، می‌تواند به تابش اولیه با شدت دز پایین، پاسخ بدهد، حتی اگر تنها بخش جزئی از ساختار در هرلحظه در معرض تابش قرار بگیرد. همچنین احتمال دارد سلول‌ها در محیط درون‌تنی، تحت تنظیم سیستمیک غدد اندوکرین باشند. ارتباطات بین سلولی متراکم در سیستم‌های چندسلولی و یا تنظیم هورمونی درازمدت، مکانیسم قابل قبولی برای پاسخ تطبیقی در محیط درون‌تنی، پس از اعمال یک تابش اولیه با دز پایین است (۱۳). در یک مطالعه درون‌تنی که انتقال بین نسلی مقاومت پرتویی ناشی از پاسخ تطبیقی را موردبررسی قرار داد، Sorokina و همکاران (۲۰۱۰) مشاهده کردند که مواجهه مزمن موش‌های نر دورگه SHK در معرض یک ترکیب سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند هیدروکلرید بندازول[17] و ۱۶۰ میلی‌گری پروتون، القای ریزهسته‌ک‌ها را در سلول‌های مغز استخوان فرزندان نسل اول و دوم که تحت تابش با دز چالشی ۱/۵ گری پرتوایکس، قرار گرفته بودند، کاهش می‌دهد. نتایج حاصل از این مطالعه، نشان‌دهنده انتقال سیگنال‌های پاسخ تطبیقی به نسل بعدی در موش است (۲۸). همچنین نتایج مطالعه Wang و همکاران (۲۰۱۸) نشان می‌دهد که پاسخ تطبیقی در موش‌هایی که تحت تابش ترکیبی از انواع مختلف پرتوهای یونیزان اولیه و چالشی مانند پرتوایکس و ذرات سنگین شتاب‌دهنده سینکروترون، قرارگرفته‌اند، یک مکانیسم اساسی مشترک را به همراه دارد که عبارت است از مقاومت القایی ناشی از تابش یونیزان اولیه در بافت‌های خون‌ساز که منجر به ایجاد اثرات محافظتی در سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز هماتوپویتیک گردیده و نقش مهمی در نجات جانوران از مرگ مغز استخوان ایفا می‌کند. این یافته‌ها، بینش جدیدی نسبت به مکانیسم‌های درون‌تنی پاسخ تطبیقی ارائه می‌دهد (۱۲).

**مطالعات انسانی**

پاسخ تطبیقی پرتویی در ابتدا با آنالیز ناهنجاری‌های کروماتیدی ناشی از پرتوایکس در محیط کشت لنفوسیت‌های خون محیطی کشف گردید (۱۰). پس‌ازآن، مطالعات برون‌تنی متعددی برای بررسی ویژگی‌ها و مکانیسم‌های پاسخ تطبیقی در لنفوسیت‌های انسانی انجام شد (۲۹). همگام با این مطالعات، پژوهش‌هایی در مورد این پدیده، پس از مواجهه مزمن با شدت دز کم تابش‌های محیطی، شغلی و سوانح هسته‌ای، صورت پذیرفت (۱۷). به‌عنوان‌مثال، غیاثی‌نژاد و همکاران (۲۰۰۲) ناهنجاری‌های کروموزومی را در لنفوسیت‌های ساکنان یک منطقه با میزان بالای تابش زمینه[18] و منطقه‌ای با تابش زمینه طبیعی[19]، در شهرستان رامسر بررسی کردند. ساکنان نواحی با تابش زمینه بالا تا ۲۶۰ میلی‌گری در سال در معرض پرتوگیری بودند که در درجه اول به علت غلظت بالای رادیوم – ۲۲۶، در سطح زمین بود. زمانی که لنفوسیت‌های افراد هر دو منطقه، در معرض ۱/۵ گری از پرتوگاما قرار گرفت، کاهش قابل‌توجهی در میزان ناهنجاری‌های کروموزومی ساکنان منطقه با تابش زمینه بالا، مشاهده شد. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که مواجهه طولانی‌مدت افراد با شدت دز پایین تابش یونیزان، منجر به یک مقاومت پرتویی ثابت، می‌شود (۳۰). بررسی‌های اخیر سایر مناطق با پرتوزایی طبیعی بالا در دنیا نیز نشان‌دهنده عدم اثبات اثرات زیان‌بار و بروز اثر تطبیقی پرتویی بر ساکنین آن مناطق است (۳۱-۳۳). یک نقد احتمالی به بیان مقاومت پرتویی در ساکنان نواحی با تابش زمینه بالا به‌عنوان نتیجه‌ای از پاسخ تطبیقی، این است که افراد مقاوم به تابش، در طی سکونت پایدار در طی نسل‌های متمادی انتخاب شده‌اند. باوجوداین، بعید به نظر می‌رسد که حساسیت به‌شدت دز پایین تابش یونیزان از منابع طبیعی، تحت انتخاب طبیعی قرار بگیرد، زیرا تأثیرات آن، بعد از سن باروری آشکار می‌شود (۳۱). البته پاسخ تطبیقی درنتیجه دریافت دزهای پزشکی و شغلی نیز گزارش شده است (۳۴-۳۶). در مطالعه Barquinero و همکاران (۱۹۹۵) پاسخ تطبیقی در لنفوسیت‌های پرتوکارانی که تا ۲۸

[17] Bendazol hydrochloride
[18] High Background Radiation Area(HBRA)
[19] Normal Background Radiation Area (NBRA)

میلی‌سیورت در معرض تابش یونیزان قرار گرفته بودند، پس از مواجهه با یک دز چالشی ۲ گری، بررسی گردید. نتایج این مطالعه، کاهش قابل‌توجهی در میزان انحرافات کروموزومی نسبت به سایر کارکنان درمانی نشان داد (۳۷). یک نقص مشترک در این مطالعه و برخی مطالعات پاسخ تطبیقی در این است که تعداد اهداکنندگان نمونه خون محدود است، درنتیجه به دلیل تغییرات فردی وسیع در حساسیت ذاتی به تابش یونیزان و قابلیت القای پاسخ تطبیقی، اهمیت نتایج با توجه به توان آماری ضعیف، محدود می‌شود. بااین‌حال، تصور بر این است که تأثیر تغییرات فردی در حساسیت ذاتی به تابش یونیزان، با اندازه‌گیری حساسیت پرتویی لنفوسیت‌های افراد، در حالت قبل و بعد از مواجهه با شدت دز پایین تابش اولیه، حذف می‌شود (۱۳). بر اساس این استراتژی، در مطالعه Thierens و همکاران (۲۰۰۲)، القای ریزهستک‌ها در پرتوکارانی که به مدت ۵ هفته در معرض حدود ۳ میلی‌سیورت پرتو قرار گرفته بودند، با اعمال یک دز چالشی ۳/۵ گری پرتوگاما، موردبررسی قرار گرفت. در این مطالعه، نمونه‌های خون، دو بار، به‌صورت قبل و بعد از مواجهه شغلی با پرتو، جمع‌آوری گردید. نتایج نشان داد که در اکثریت کارکنان، القای ریزهستک‌ها با ۳/۵ گری تابش گاما، در لنفوسیت‌های این افراد، بعد از کار با پرتو، به میزان کمتری مشاهده شد (۳۸).

**ترمیم DNA**

ترمیم آسیب‌های ناشی از پرتو یونیزان در مولکول DNA بسته به نوع آسیب، از مسیرهای مختلف ترمیم DNA انجام می‌شود.

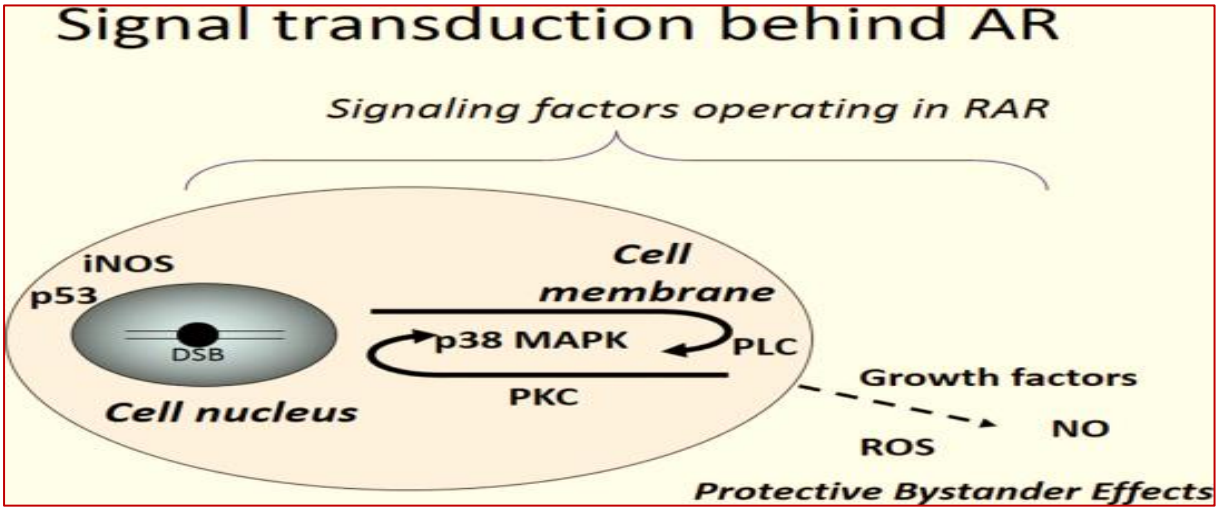
فرآیند ترمیم DNA یکی از مکانیسم‌های درگیر در پاسخ تطبیقی پرتویی است (۳۹) و تغییرات بیان ژنی، یکی از شاخص‌های آسیب DNA محسوب می‌گردد (۴۰). اخیراً، مطالعاتی جهت بررسی نقش ژن‌ها و پروتئین‌های مسیرهای ترمیم DNA مانند مسیر ترمیم برش باز [20](BER) و مسیر اتصال دو انتهای غیر همسان [21](NHEJ) در پاسخ تطبیقی پرتویی انجام شده‌اند (۴۱، ۴۲). در این مطالعات، لنفوسیت‌های خون محیطی انسانی در معرض دز اولیه ۰/۱ گری و سپس بعد از ۴ ساعت، در معرض دز چالشی ۲ گری تابش گاما قرار گرفتند. بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مسیر BER و NHEJ، ۳۰ دقیقه و تا ۴ ساعت پس از دز چالشی، بررسی شدند. در سلول‌هایی که در معرض دز اولیه قرار گرفته بودند، ژن‌های مسیر BER، همچون APE۱، OGG۱، MBD۴، FEN۱ و LIG۱، بیان بالای قابل‌توجهی در سطوح رونویسی و پروتئینی نشان دادند (۴۲). علاوه بر این، ۴ ساعت پس از دریافت دز چالشی، بیان بالای قابل‌توجهی در ژن‌های مسیر NHEJ شامل XRCC۵، XRCC۶، XLF و LIG۴ گزارش شد (۴۱). افزایش بیان برخی ژن‌ها و پروتئین‌های مسیر BER و NHEJ در لنفوسیت‌های در معرض دز اولیه، نشان‌دهنده دخالت فعال این مسیرها درترمیم آسیب‌های ناشی از تابش یونیزان در DNA و بروز پاسخ تطبیقی پرتویی در انسان است. بااین‌حال، تعداد نسبتاً محدود شرکت‌کنندگان در این مطالعات، سبب شده نیاز به مطالعات بیشتری برای تائید این یافته‌ها وجود داشته باشد (۴۳). در مطالعه Saini و همکاران (۲۰۱۲)، پروفایل رونویسی ژن‌های پاسخ‌دهنده به آسیب DNA در لنفوسیت‌های تحت تابش گاما، باهدف مشاهده پاسخ تطبیقی، بررسی شد. در این پژوهش، از سه دز اولیه مختلف (۰/۱، ۰/۳ و ۰/۶ گری) و سپس با یک فاصله زمانی ۴ ساعت، از یک دز چالشی ۲ گری استفاده شد. تغییرات بیان ژنی در مدت‌زمان ۱ و ۵ ساعت پس از تابش‌دهی، بررسی گردید. نتایج این تحقیق، بیان وابسته به دز قابل‌توجهی در سطح رونویسی برای ژن‌های CDKN۱A، ۴۵A GADDو P۵۳ در زمان ۵ ساعت پس از تابش‌دهی، نشان داد. علاوه بر این، پاسخ تطبیقی و تغییرات سازگار با پرتو فقط در مورد ژن‌های P۵۳، CDK۲ و Cyclin E مشاهده گردید (۴۰). در مطالعه Jain و همکاران (۲۰۱۷) در منطقه کرالای هند، آنالیز ترانسکریپتوم[22] بر روی لنفوسیت‌های خون محیطی ۳۶ فرد در گروه‌هایی با دز زمینه[23] متفاوت، شامل یک گروه از منطقه با تابش زمینه نرمال (کمتر یا مساوی ۱/۵ میلی‌گری در سال) و سه گروه از مناطق با تابش زمینه بالا شامل (۵-۱/۵ میلی‌گری در سال)، (۱۵-۵ میلی‌گری در سال) و (بیشتر از ۱۵میلی‌گری در سال)، جهت دست‌یابی به ژن‌های متمایز و اهمیت بیولوژیکی آن‌ها در پاسخ به اثرات تابش مزمن با دز کم، انجام گردید. نتایج این مطالعه، افزایشی وابسته به دز را در بیان ژن‌ها با توجه به سطوح دز زمینه متفاوت، نشان داد. بررسی‌های انتولوژی[24] نشان داد اغلب این ژن‌ها در مسیرهای سیگنالینگ

[20] Base Excision Repair (BER)
[21] Non-homologous end joining (NHEJ)
[22] Transcriptome analysis
[23] Background dose
[24] Ontology

پاسخ به آسیب DNA، ترمیم DNA، توقف چرخه سلولی، آپوپتوز، تغییرات هیستونی، کروماتینی و پاسخ ایمنی درگیر هستند. افزایش پاسخ به آسیب DNA و بیان ژن‌های ترمیم DNA در کنار مسیرهای سیگنالینگ فعال مانند MAPK[25]، P۵۳ و JNK[26] در گروه‌هایی با دز زمینه بالاتر از ۵ میلی‌گری در سال، نشان‌دهنده دز آستانه احتمالی و دلایلی قابل‌قبول برای مشاهده پاسخ تطبیقی پرتویی و غیرکارسینوژنیک در جمعیت‌های با سطح تابش زمینه بالا است (۴۴). بر اساس نتایج مطالعه رجبی‌پور و همکاران (۲۰۱۸)، با استفاده از عوامل ژنوتوکسیک متفاوت در القای پاسخ تطبیقی، مواجهه با دز چالشی تابش یونیزان، می‌تواند در بیان ژن‌های مؤثر درترمیم DNA مانند KU۸۰ و P۵۳، در کارکنان اتاق عمل بیمارستانی، سازگاری و پاسخ تطبیقی ایجاد کند. در این مطالعه، دزهای مزمن گازهای بیهوشی اتاق عمل که کارکنان در طی مواجهه شغلی با استنشاق آن‌ها مواجه هستند، به‌عنوان دزهای اولیه و سازگار کننده در نظر گرفته شد و جهت بررسی پاسخ تطبیقی از یک دز ۲ گری پرتوگاما به‌عنوان دز چالشی، جهت تابش‌دهی به نمونه‌های خون این افراد استفاده شد (۴۵). به‌طورکلی می‌توان گفت؛ نقش پاسخ تطبیقی در فرآیندهای ترمیم DNA و محافظت از ژن‌های آسیب‌دیده در سلول‌های انسانی، بسیار پیچیده به نظر می‌رسد. دز، آهنگ دز و فاصله زمانی بین دزهای اولیه و چالشی، ممکن است برای تمامی سلول‌هایی که در معرض پاسخ تطبیقی قرار می‌گیرند، حیاتی باشد (۴۲). علاوه بر این، نوع هدف یا بیومارکر ژنی در بررسی پاسخ تطبیقی، اهمیت ویژه دارد. مطالعات نشان داده‌اند که تنوع زیادی در میزان بیان ژن‌های پاسخ به تابش یونیزان، در افراد نرمال وجود دارد. این تنوع می‌تواند به حساسیت و مقاومت پرتویی افراد در یک جمعیت، نسبت داده شود (۴۰).

**اثر همسایگی (Bystander effect)**

اگرچه برخی مطالعات نشان می‌دهند که پاسخ تطبیقی توسط عوامل غیرژنوتوکسیک مانند امواج رادیوفرکانسی (RF) نیز آغاز می‌شود (۴۶-۴۸)، اما این اعتقاد به‌طور گسترده‌ای وجود دارد که رویداد اولیه برای پاسخ تطبیقی، ایجاد شکست‌های دورشته‌ای (DSBs) در DNA است (۱۳). با وقوع DSBs، مسیرهای انتقال سیگنال و سنتز پروتئین‌های جدید، در سلول، فعال می‌شوند. این امر، منجر به فعال شدن عوامل تأثیرگذاری می‌شود که نقش مستقیمی در افزایش‌ترمیم DNA، القای چاپرون‌های مولکولی، تنظیم چرخه سلولی و القای آنتی‌اکسیدان‌ها دارند (۴۹). در شکل ۱، مدلی از یک مکانیسم مولکولی برای پاسخ تطبیقی پیشنهاد شده است. در این مدل، در پاسخ به مقادیر کم تولیدشده DSBs توسط یک دز اولیه در هسته سلول، یک مسیر انتقال سیگنال طولانی‌مدت در یک مدارگردشی بین هسته و غشای سلولی فرض شده است که توسط پروتئین‌کینازهای فعال‌شده با میتوژن P۳۸، فسفولیپاز C و




**شکل ۱.** مسیر انتقال سیگنال در پاسخ تطبیقی پرتویی. iNOS :آنزیم نیتریک اکسید سنتاز قابل القا . PKC :پروتئین کیناز C. PLC: اکسید نیتریک: NO C فسفولیپاز .ROS: رادیکال‌های آزاد اکسیژن. DSB: شکست‌های دو رشته‌ای DNA. P38 MAPK: پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن P۳۸ (۱۳).

[25] Mitogen activated protein kinase

[26] Jun amino-terminal kinases

پروتئین کیناز C حفظ می‌شود. تصور بر این است که سیگنال‌های پاسخ تطبیقی از طریق فاکتورهای رشد، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و یا اکسید نیتریک (NO) به سلول‌های همسایه منتقل می‌شود که درنهایت منجر به اثرات همسایگی محافظتی می‌شود (۱۳).

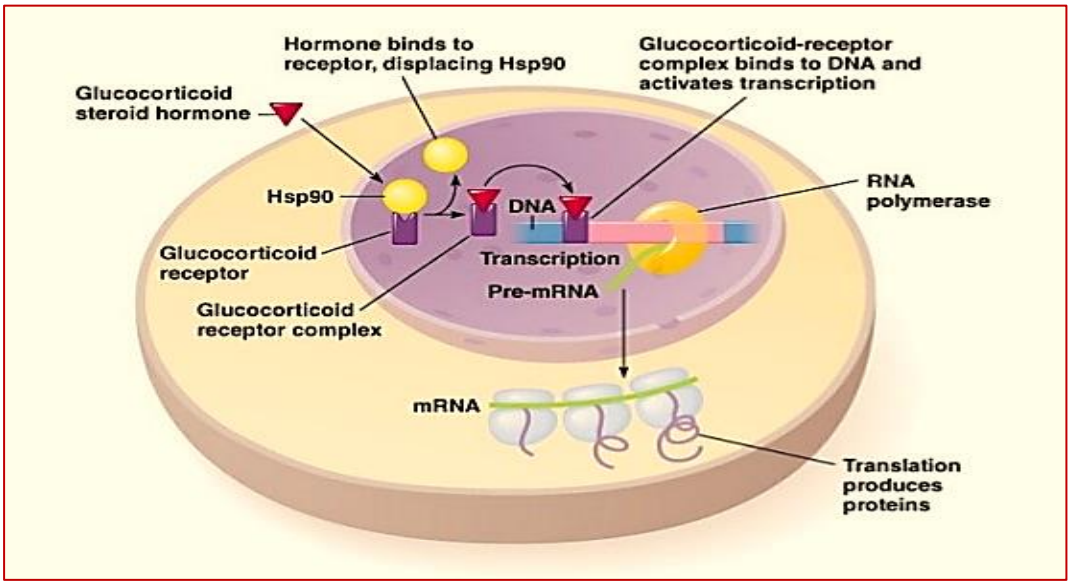
اثر همسایگی، به این معناست که پرتوهای یون‌ساز نه‌تنها بر سلول‌هایی که به‌طور مستقیم در معرض تابش قرار می‌گیرند، تأثیر می‌گذارد، بلکه موجب پاسخ در سلول‌های تابش ندیده، به دلیل ارتباط با سلول‌های تابش دیده می‌شود (۵۰). اولین مشاهدات در این زمینه در سال ۱۹۹۲ توسط Nagasawa انجام گرفت که پس از تابش تنها حدود ۱٪ از سلول‌های همستر چینی در محیط کشت با ذرات آلفا، مشاهده کرد که در بیش از ۳۰٪ از سلول‌ها، افزایشی در سطح تبادل کروماتیدهای خواهری، رخ داده است. این پدیده، نشان‌دهنده وجود ارتباطی برای انتقال سیگنال‌های آسیب سلول بین سلول‌های تابش‌دیده و سلول‌های مجاور بود (۵۱). در ادامه، اثر همسایگی با استفاده از فوتون‌ها و پروتون‌ها نیز مشاهده شد. اثر همسایگی توسط دو حالت انتقال سیگنال، از سلول‌های تابش دیده به سلول‌های مجاور تابش ندیده، به وجود می‌آید؛ یکی انتقال مولکول‌ها از طریق اتصالات باز[۲۷] بین سلولی است که در طول غشای پلاسمایی دو سلول مجاور، کشیده شده است و دیگری، تعامل فاکتورهای آزادشده از سلول‌های تابش‌دیده با گیرنده‌های خاص خود در سلول‌های مجاور است (۵۰). بر اساس نتایج مطالعات برون‌تنی، رادیکال‌های آزاد، سایتوکاین‌ها[۲۸] و پروتئین‌های رشد، از مهم‌ترین عوامل مؤثر در مکانیسم اثر همسایگی هستند. در مطالعات درون‌تنی نیز دخالت مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی و سیستم ایمنی، مشاهده شده است. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی می‌توانند منجر به تغییر در الگوی متیلاسیون DNA و پروتئین‌های هیستونی همراه آن شود. این تغییرات که در تابش مستقیم پرتو نیز دیده می‌شود، منجر به تغییر در بیان ژن‌ها می‌شود و از این طریق در بروز اثرات ناشی از تابش پرتو دخالت دارد. فاکتورهای سیستم ایمنی مانند ماکروفاژها و لنفوسیت‌های T در پاسخ به تابش پرتو، تولید برخی سایتوکاین‌ها مانند IL۱α، IL۱β، IL۲، IL۶، TNFα و TGFβ را افزایش می‌دهند (۵۰، ۵۲، ۵۳). بررسی‌ها نشان داده است که اثر همسایگی در تحریک رشد سلول‌ها، ایجاد مقاومت پرتویی و پاسخ تطبیقی، نقش مهمی ایفا می‌کند (۵۰). Ojima و همکاران (۲۰۱۱) با اندازه‌گیری DSBs در سلول‌های فیبروبلاست اولیه انسانی (MRC-۵)، تحت تابش با ۱ گری پرتوایکس، مشاهده کردند زمانی که سلول‌ها، با ۵-۳ میلی‌گری پرتوایکس، ۴ ساعت قبل از یک دز چالشی، پرتودهی شوند، میانگین تعداد DSBs در هر سلول، به‌طور قابل‌توجهی، کاهش می‌یابد. همچنین این محققان نشان دادند زمانی که سلول‌ها، به مدت ۲ ساعت قبل از تابش اولیه، با لیندان[۲۹]، یک مهارکننده اتصالات باز سلولی، انکوبه شوند، اثر «پرتوگیری از قبل»[۳۰] کاهش می‌یابد. این یافته‌ها نشان داد که پاسخ تطبیقی، بسته به مولکول‌ها و سیگنال‌های انتقالی از طریق اتصالات باز سلولی، القا می‌شود (۵۴). در مطالعه دیگر، Takahashi و همکاران (۲۰۰۸) با بررسی پاسخ تطبیقی با بیومارکر انحراف کروموزومی، در سلول‌های سرطان ریه انسانی (H۱۲۹۹) مشاهده کردند که پاسخ تطبیقی توسط آمینوگوانیدین[۳۱]، یک مهارکننده سنتز اکسید نیتریک و یا ۲-(۴-Carboxyphenyl)-۴.۴.۵.۵- tetramethylimidazoline-۱-oxyl-۳-oxide(carboxy PTIO) یک جاروبگر رادیکال اکسید نیتریک، مهار می‌شود. علاوه بر این، محققان مشاهده کردند که پاسخ تطبیقی با تیمار سلول‌ها با دی‌نیترات ایزوسوربابید[۳۲]، یک عامل مولد اکسید نیتریک، القا می‌شود. بر اساس این یافته‌ها، محققان به این نتیجه رسیدند که پاسخ تطبیقی از طریق رادیکال‌های اکسید نیتریک به‌عنوان واسطه سیگنالینگ بین سلولی، القا می‌شود (۵۵). در مطالعه‌ای دیگر، Klammer و همکاران (۲۰۱۰) با انکوبه کردن فیبروبلاست جنینی موش در محیط کشت تابش داده‌شده با ۱-۰/۱ گری پرتوایکس، دریافتند که فعالیت مسیر NHEJ وابسته به DNA-PKc، افزایشِ قابل‌توجهی در سلول‌های تابش‌ندیده، در مقایسه با سلول‌های تابش دیده دارد (۵۶). اگرچه مکانیسم اثر همسایگی هنوز به‌صورت دقیق، شناخته نشده است، بااین‌حال، نقش افزایش‌ترمیم DSBs را می‌توان پیشنهاد داد (۱۳). بررسی‌های اخیر نشان می‌دهند که مکانیسم‌های اساسی اثر همسایگی، به فاکتورهای بیولوژیکی مانند خصوصیات سلول‌های تابش دیده، سلول‌های مجاور، محیط بین سلولی و فاکتورهای فیزیکی مانند

[27] Gap junction
[28] Cytokine
[29] lindane
[30] Preirradiation
[31] Aminoguanidine
[32] Isosorbide dinitrate

دز و آهنگ دز، نوع تابش یونیزان، زمان پس از تابش‌دهی، وابسته هستند. همچنین تغییرات بیان ژنی در انواع RNA مانند mRNA، microRNA، RNA میتوکندریایی، RNA هسته‌ای کوچک و RNA غیرکدکننده بلند، به‌عنوان یکی از پاسخ‌های اصلی بافت‌ها و سلول‌ها درزمینه مکانیسم اثر همسایگی، نشان داده شده است (۵۷).

**هورمون‌های سیستم اندوکرین**

پاسخ تطبیقی، به‌عنوان یک نوع کنترل هومئوستاتیک در نظر گرفته می‌شود که در آن، ثبات محیط داخلی بدن، توسط مکانیسم‌های مختلف حسی، فیدبکی و کنترلی، حفظ می‌شود. ازآنجایی‌که پاسخ سیستم اندوکرین یک مکانیسم کلیدی برای کنترل هومئوستاتیک است، تنظیم هورمونی سیستم اندوکرین را نیز می‌توان به‌عنوان مکانیسمی قابل‌قبول برای پاسخ تطبیقی پرتویی در نظر گرفت (۱۳). انتشار گلوکوکورتیکوئیدها[33] از قشر غدد آدرنال (مانند هورمون کورتیزول در بدن انسان و یا کورتیکوسترون در موش‌ها)، پاسخ معمول مهره‌داران به عوامل استرس‌زای درونی مانند رادیکال‌های آزاد اکسیژن و عوامل بیرونی ازجمله عوامل عفونی، مواد سمی و درجه حرارت بسیار بالا، در نظر گرفته می‌شود. نقش اصلی گلوکوکورتیکوئیدها، محافظت افراد در برابر واکنش‌های التهابی و بیش از حد سیستم ایمنی است. بااین‌حال، نشان داده شده که این عوامل، در کاهش اثرات مضر انواع ترکیبات استرس‌زا و واکنش هیپرآدرنوکورتیکیسم[34] متعادل (افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها) ناشی از سطوح پایین عوامل استرس‌زا نقش دارند و افراد را نسبت به این عوامل، مقاوم می‌کنند (۱۳، ۵۸). در مطالعه Souchkevitch (۱۹۹۷) با بررسی نمونه‌های خون کارگران چرنوبیل که عملیات پاک‌سازی راکتور ویران‌شده را در سال‌های ۱۹۸۶-۱۹۸۸ انجام دادند و حدوداً با پرتوگیری ۱۲۰ میلی‌سیورت در طی ۱ الی ۳ ماه، مواجهه داشتند، افزایش قابل‌توجهی در سطح کورتیزول نسبت به گروه کنترل، مشاهده شد (۵۹). در مطالعه دیگر، Boonstra و همکاران (۲۰۰۵) به سطح بسیار بالاتری از کورتیکوسترون در موش‌های تحت تابش با پرتوگاما با شدت دز پایین (۲۲/۶ میکروگری در ساعت در طول ۲/۵ سال) نسبت به موش‌های گروه کنترل و با شدت دز بالاتر (۳۸۴۰ میکروگری در ساعت در طول ۱/۵ سال) دست یافتند. این یافته‌ها، نشان‌دهنده نقش بالقوه گلوکوکورتیکوئیدها در القای پاسخ تطبیقی، پس از مواجهه مزمن با شدت دز پایین تابش یونیزان است (۶۰). در شرایط عادی، گیرنده گلوکوکورتیکوئید[35] در سیتوپلاسم در کمپلکس‌های ماکرومولکولی، به چاپرون‌هایی مانند HSP۹۰[36]، متصل باقی می‌ماند. پس از اتصال لیگاند،

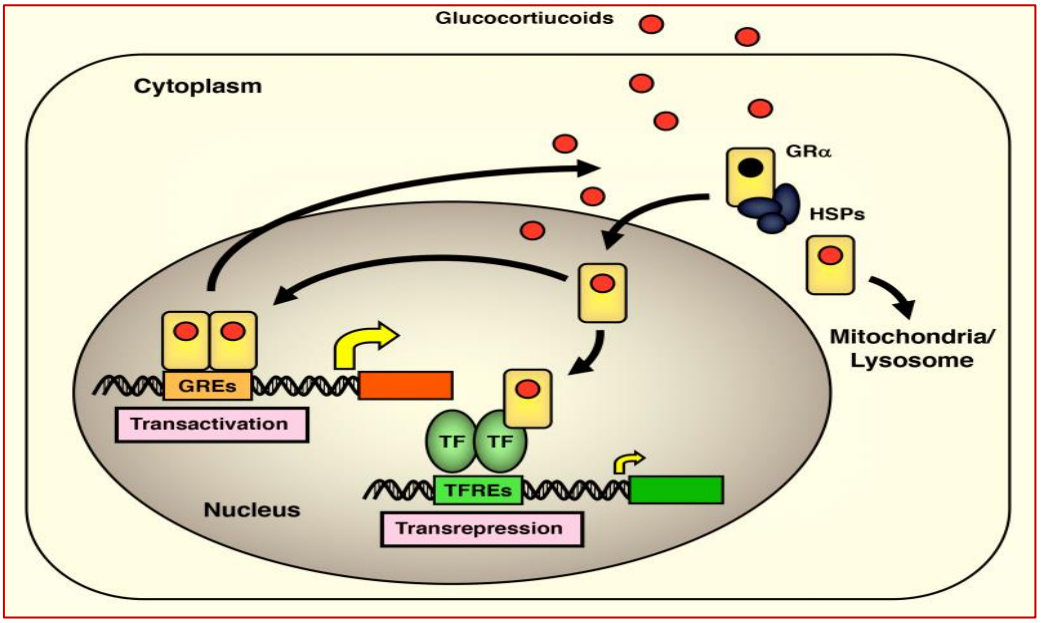



**شکل ۲.** مدلی از تنظیم بیان ژن توسط هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید

[33] Glucocorticoids
[34] Hyperadrenocorticism
[35] Glucocorticoid Receptor (GR)
[36] Heat Shock Proteins (HSP)

گیرنده گلوکوکورتیکوئید از کمپلکس جداشده و به هسته سلول منتقل می‌شود که در آنجا رونویسی ژن‌های مختلفی را بسته به شرایط فیزیولوژیکی، فعال یا سرکوب می‌کند (۱۳، ۵۸، ۶۱) (مراجعه شود به شکل‌های ۲ و ۳).

به‌عنوان‌مثال، Liu (۲۰۰۴) نشان داد که سطح گیرنده گلوکوکورتیکوئید در سلول‌های T طحال پس از یک دز پایین ۷۵-۳۰ میلی‌گری پرتوایکس، کاهش می‌یابد (۶۳). نقش گیرنده گلوکوکورتیکوئید، در سرطان‌زایی تابش یونیزان، هنوز




**شکل ۳.** انتقال گیرنده گلوکوکورتیکوئید (GR) بین سیتوپلاسم و هسته و تنظیم رونویسی آن در ژن‌های پاسخ به گلوکوکورتیکوئید در هسته. گیرنده گلوکوکورتیکوئید، همچنین به میتوکندری یا لیزوزوم نیز منتقل می‌شود (۶۰)
GREs: glucocorticoid responsive elements(عوامل پاسخ‌دهنده به گلوکوکورتیکوئید)
TFREs: transcription factor responsive elements(عوامل پاسخ‌دهنده به فاکتور رونویسی)
HSPs: heat shock proteins(پروتئین‌های شوک حرارتی)
TF: transcription factor (فاکتور رونویسی)

Vares و همکاران (۲۰۱۱) در شناسایی توالی عوامل رونویسی ژن‌هایی که بیانشان در کبد موش‌های C۵۷BL/۶J پس از تابش بلندمدت (۴۰۰ روز) در دز پایین (۳-۲/۹۱۰ میکروگری در ساعت)، دچار تغییر شده بود، افزایش بیان قابل‌توجهی در توالی رونویسی گیرنده گلوکوکورتیکوئید، مشاهده کردند که با یافته‌های قبلی، مبنی بر تغییر سطح گلوکوکورتیکوئید، پس از یک تابش با شدت دز پایین، سازگار بود. این نتایج، از این ایده حمایت می‌کند که گلوکوکورتیکوئیدها، در پاسخ تطبیقی، پس از شدت دز پایین تابش یونیزان، ممکن است نقش داشته باشند. بااین‌حال، سطح پاسخ به دز گیرنده گلوکوکورتیکوئید و گلوکوکورتیکوئید، پس از مواجهه با تابش یونیزان، پیچیده به نظر می‌رسد (۶۲).

به‌وضوح مشخص نشده است (۱۳). درحالی‌که P۵۳ یک عامل کلیدی در سرکوب سرطان‌زایی پس از مواجهه با تابش یونیزان است، گیرنده گلوکوکورتیکوئید می‌تواند با P۵۳ هم به‌صورت مکمل و هم آنتاگونیست، تعامل داشته باشد که بسته به شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، مشخص می‌شود. تعامل فیزیکی گیرنده گلوکوکورتیکوئید و P۵۳ در حضور لیگاند، باعث جداسازی و تخریب سیتوپلاسمی آن‌ها از طریق مسیر پروتئازوم با به‌کارگیری E۳ ubiquitin ligase Hdm۲ شده که نتیجه آن، مهار فعال‌سازی یکدیگر است (۱۳، ۶۴). همچنین، گزارش شده است در شرایط برون‌تنی، مواجهه کوتاه‌مدت سلول‌های ۳T۳ موش BALB/c، در معرض غلظت فیزیولوژیک کورتیزول به‌طور مداوم، منجر به افزایش آسیب به DNA و ترانسفورماسیون

**جدول ۱.** مکانیسم‌های سلولی و مولکولی پاسخ تطبیقی پرتویی

| سطح | مکانیسم |
|---|---|
| مولکولی | **افزایش عملکرد آنتی‌اکسیدانی**<br>- القای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز<br>- افزایش سطح گلوتاتیون و تیوردوکسین |
| | **افزایش ظرفیت‌ترمیم DNA**<br>-افزایش بیان ژن‌ها و آنزیم‌های ترمیم DNA<br>-فعال‌سازی Poly(ADP-ribose) polymerase |
| | **القای سنتز پروتئین**<br>-بیان ژن سرکوب‌کننده تومور (P۵۳)<br>-القای پروتئین‌های استرس مانند HSP۷۰ |
| | **افزایش عملکرد و ساختار غشای سلولی**<br>-کاهش پراکسیدهای لیپیدی<br>-افزایش سیالیت غشا<br>-افزایش فعالیت $Na^+/K^+$-ATPase |
| سلولی | **القای واکنش تطبیقی**<br>-افزایش تکثیر سلولی<br>-کاهش ناهنجاری‌های کروموزومی |
| | **افزایش فعالیت ایمونولوژیکی**<br>-افزایش در ترانسفورماسیون بلاست و تولید سایتوکاین‌ها<br>-حذف سلول‌های آسیب‌دیده توسط آپوپتوز<br>-آپوپتوز لنفوسیت‌ها |
| | **اثرات همسایگی محافظتی**<br>-انتقال مولکول‌های پیام‌رسان از طریق اتصالات باز سلولی<br>- اثرات فاکتورهای مترشحه از سلول‌های تابش‌دهی شده<br>- مشارکت پروتئین‌کیناز C، فسفولیپاز C، اکسید نیتریک، رادیکال‌های آزاد اکسیژن و غیره |
| | **پاسخ غدد اندوکرین**<br>-انتشار گلوکوکورتیکوئیدها |

سلولی می‌شود (۶۵). علاوه بر این،Feng و همکاران (۲۰۱۲) با استفاده از یک مدل موش هتروزیگوت با سطح کورتیکوسترون بالای ناشی از استرس مزمن، نشان دادند که اثر سرطان‌زایی تابش یونیزان از طریق کاهش فعالیت P۵۳، افزایش می‌یابد. این یافته‌ها، نشان‌دهنده افزایش اثرات سرطان‌زایی تابش یونیزان توسط گلوکوکورتیکوئیدها است (۶۶). در مقابل، نقش گیرنده گلوکوکورتیکوئید فعال، در انتقال P۵۳ به هسته سلول و افزایش رونویسی ژن‌های هدف P۵۳، نشان داده شده است (۶۷). همچنین گیرنده گلوکوکورتیکوئید از طریق پاسخ استروئیدی در پروموتر سلول‌های هپاتومای موشی، باعث تحریک رونویسی ژن P۲۱ می‌شود (۶۸). بااین‌حال، بررسی‌های بیشتری در شناخت دقیق نحوه عمل گلوکوکورتیکوئیدها در تعدیل قابلیت ابتلا به سرطان، بسته به شرایط فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی، موردنیاز است (۱۳، ۶۹). در جدول ۱ به‌طور خلاصه، مکانیسم‌های درگیر در پاسخ تطبیقی پرتویی، در سطوح سلولی و مولکولی، ذکر گردیده است (۹).

## نتیجه‌گیری

اغلب مطالعات درون‌تنی انجام‌شده در گونه‌های مختلف موش‌ها و لنفوسیت‌های انسانی با بررسی شاخص سرطان‌زایی، نشان‌دهنده القای مؤثر پاسخ تطبیقی، توسط تابش اولیه مزمن یا تابش مکرر با شدت دز پایین هستند. علاوه بر این، پاسخ تطبیقی

پرتویی در انسان‌ها پس از مواجهه مزمن با شدت دز پایین تابش‌های یونیزان محیطی، شغلی و سوانح هسته‌ای، گزارش شده است. نتایج مطالعات انجام‌شده درباره القای مکانیسم اثر همسایگی، از طریق انتقال سیگنال‌های بین سلولی به‌واسطه اتصالات باز سلولی، نشان می‌دهد که مواجهه تنها بخش کوچکی از سلول‌ها در معرض تابش یونیزان، می‌تواند باعث القای پاسخ تطبیقی پرتویی شود. علاوه بر این، با مشاهده پاسخ تطبیقی پرتویی به‌عنوان یک نوع کنترل هموستاتیک، تنظیم از طریق هورمون‌های سیستم اندوکرین نیز می‌تواند یک مکانیسم قابل‌قبول برای این پدیده در سطح فردی باشد. یافته‌های اخیر نشان می‌دهند، گلوکوکورتیکوئیدها که به‌عنوان هورمون‌های استرس شناخته‌شده‌اند، می‌توانند نقش مهمی در پاسخ تطبیقی پرتویی پس از مواجهه مزمن با شدت دز پایین تابش یونیزان، داشته باشند. پاسخ تطبیقی ناشی از مواجهه با شدت دز پایین تابش یونیزان، باید در اثرات کاهشی و مفید این تابش‌ها منعـکس شود، بنابراین به نظر نمی‌رسد که این پدیده، اثر جدی بر روی قوانین حفاظت از تابش فعلی، داشته باشد. بااین‌حال، انجام بیشتر مطالعات درون‌تنی پاسخ تطبیقی پرتویی با تمرکز خاص بر تفاوت‌های فردی ژنتیکی، ضروری به نظر می‌رسد. این امر، یک پایه علمی در ارزیابی و کنترل حساسیت فردی به تابش یونیزان و همچنین به‌عنوان یک عامل مهم آینده‌نگر در حفاظت پرتویی، به شمار می‌رود.

## تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز به‌عنوان طـرح پایان‌نامه‌ای مصوب به شـماره ۱۴۰۷۴ است و بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی آن دانشگاه، تشکر و قدردانی می‌گردد.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

## References

1. Zhang Y, Rohde LH, Emami K, Hammond D, Casey R, Mehta SK, et al. Suppressed expression of non-DSB repair genes inhibits gamma-radiation-induced cytogenetic repair and cell cycle arrest. DNA repair. 2008;7(11):1835-45.
2. Mortazavi SJ, Ikushima T, Mozdarani H. An introduction to radiation hormesis. Site:< http://www angelfire com/mo/radioadaptive/inthorm html>, access at. 2004;18(05).
3. Harrington N, Chambers K, Ross W, Filion L. Radiation damage and immune suppression in splenic mononuclear cell populations. Clinical & Experimental Immunology. 1997;107(2):417-24.
4. Akiyama M. Late effects of radiation on the human immune system: an overview of immune response among the atomic-bomb survivors. International journal of radiation biology. 1995;68(5):497-508.
5. Safwat A. The immunobiology of low-dose total-body irradiation: more questions than answers. Radiation research. 2000;153(5):599-604.
6. Block AM, Silva SR, Welsh JS. Low-dose total body irradiation: an overlooked cancer immunotherapy technique. Journal of Radiation Oncology. 2017;6(2):109-15.
7. Vaiserman A, Koliada A, Zabuga O, Socol Y. Health Impacts of Low-Dose Ionizing Radiation: Current Scientific Debates and Regulatory Issues. Dose-Response. 2018;16(3):1559325818796331.
8. Yang G, Li W, Jiang H, Liang X, Zhao Y, Yu D, et al. Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer therapeutics. International journal of cancer. 2016;139(10):2157-68.
9. Shibamoto Y, Nakamura H. Overview of Biological, Epidemiological ,and Clinical Evidence of Radiation Hormesis. International journal of molecular sciences. 2018;19(8):2387.
10. Olivieri G, Bodycote J, Wolff S. Adaptive response of human lymphocytes to low concentrations of radioactive thymidine. Science. 1984;223(4636):594-7.
11. Dimova EG, Bryant PE, Chankova SG. Adaptive response: some underlying mechanisms and open questions. Genetics and Molecular Biology. 2008;31(2):396-408.
12. Wang B, Tanaka K, Ninomiya Y, Maruyama K, Varès G, Katsube T, et al. Increased Hematopoietic Stem Cells/Hematopoietic Progenitor Cells Measured as Endogenous Spleen Colonies in Radiation-Induced Adaptive Response in Mice (Yonezawa Effect). Dose-Response. 2018;16(3):1559325818790152.

13. Nenoi M, Wang B, Vares G. In vivo radioadaptive response: a review of studies relevant to radiation-induced cancer risk. Human & experimental toxicology. 2015;34(3):272-83.
14. Mortazavi S, Ikushima T, Mozdarani H. Variability of chromosomal radioadaptive response in human lymphocytes. Iran J Radiat Res. 2003;1(1):55-61.
15. Mortazavi S, Niroomand-Rad A, Mozdarani H, Roshan-Shomal P, Razavi-Toosi S, Zarghani H. Short-term exposure to high levels of natural external gamma radiation does not induce survival adaptive response. International Journal of Radiation Research. 2012;10(3/4):165.
16. Paraswani N, Thoh M, Bhilwade HN, Ghosh A. Early antioxidant responses via the concerted activation of NF-κB and Nrf2 characterize the gamma-radiation-induced adaptive response in quiescent human peripheral blood mononuclear cells. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2018;831:50-61.
17. Tapio S, Jacob V. Radioadaptive response revisited. Radiation and environmental biophysics. 2007;46(1):1-12.
18. Devic C, Ferlazzo ML, Foray N. Influence of Individual Radiosensitivity on the Adaptive Response Phenomenon: Toward a Mechanistic Explanation Based on the Nucleo-Shuttling of ATM Protein. Dose-Response. 2018;16(3):1559325818789836.
19. Kalina I, Nemethova G. Variability of the adaptive response to low dose radiation in peripheral blood lymphocytes of twins and unrelated donors. Folia biologica. 1997;43(2):91-5.
20. Valentin J. Contents, preface, executive summary, chapters 1 and 2. Annals of the ICRP. 2005;35(4):1-39.
21. Bhattacharjee D. Role of radioadaptation on radiation-induced thymic lymphoma in mice. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1996;358(2):231-5.
22. Ina Y, Tanooka H, Yamada T, Sakai K. Suppression of thymic lymphoma induction by life-long low-dose-rate irradiation accompanied by immune activation in C57BL/6 mice. Radiation Research. 2005;163(2):153-8.
23. Mitchel R, Jackson J, McCann R, Boreham D. The adaptive response modifies latency for radiation-induced myeloid leukemia in CBA/H mice. Radiation research. 1999;152(3):273-9.
24. Kakinuma S, Yamauchi K, Amasaki Y, Nishimura M, Shimada Y. Low-dose Radiation Attenuates Chemical Mutagenesis In Vivo—Cross Adaptation—. Journal of radiation research. 2009;50(5):401-5.
25. Otsuka K, Koana T, Tauchi H, Sakai K. Activation of antioxidative enzymes induced by low-dose-rate whole-body γ irradiation: Adaptive response in terms of initial DNA damage. Radiation research. 2006;166(3):474-8.
26. Day TK, Zeng G, Hooker AM, Bhat M, Scott BR, Turner DR, et al. Extremely low priming doses of X radiation induce an adaptive response for chromosomal inversions in pKZ1 mouse prostate. Radiation research. 2006;166(5):757-66.
27. Howell EK, Gaschak SP, Griffith KD, Rodgers BE. Radioadaptive response following in utero low-dose irradiation. Radiation research. 2012;179(1):29-37.
28. Sorokina S, Zaichkina S, Rozanova O, Aptikaeva G, Akhmadieva AK, Smirnova E, et al. Delayed effects of chronic low-dose high linear energy transfer (LET) radiation on mice in vivo. Radiation protection dosimetry. 2010;143(2-4):305-10.
29. Vares G. Radiation-induced adaptive response with reference to evidence and significance: A review. Indian J Radiat Res. 2006;3:16-34.
30. Ghiassi-Nejad M, Mortazavi S, Cameron J, Niroomand-Rad A, Karam P. Very high background radiation areas of Ramsar, Iran: preliminary biological studies. Health Physics. 2002;82(1):87-93.
31. Borzoueisileh S, Shabestani Monfared A. Natural background radiations, radioadaptive response and radiation hormesis. Journal of Babol University of Medical Sciences. 2015;17(1):15-21. [In Persian]
32. Jain V, Saini D, Kumar PV, Jaikrishan G, Das B. Efficient repair of DNA double strand breaks in individuals from high level natural radiation areas of Kerala coast, south-west India. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2017;806:39-50.
33.Su S, Zhou S, Wen C, Zou J, Zhang D, Geng J, et al. Evidence for Adaptive Response in a Molecular Epidemiological Study of the Inhabitants of a High Background-radiation Area of Yangjiang, China. Health physics. 2018;115(2):227.
34. Pakniat F, Mozdarani H, Nasirian B, Faeghi F. Radioadaptive response in peripheral blood leukocytes of occupationally exposed medical staff with investigation of DNA damage by the use of neutral comet assay. International Journal of Radiation Research. 2013;11(2):91.
35. Toossi MB, Azimian H, Rezaei A, Rafatpanah H, Hamzehloei T, Fardid R, editors. Low-dose irradiation alters the radio-sensitivity of human peripheral blood lymphocytes. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering May 26-31, 2012, Beijing, China; 2013: Springer.
36. Gaetani S, Monaco F, Bracci M, Ciarapica V, Impollonia G, Valentino M, et al. DNA damage response in workers exposed to low-dose ionising radiation. Occup Environ Med. 2018;75(10):724-9.
37. Barquinero J, Barrios L, Caballin M, Miro R, Ribas M, Subias A, et al. Occupational exposure to radiation induces an adaptive response in human lymphocytes. International journal of radiation biology. 1995;67(2):187-91.
38. Thierens H, Vral A, Barbe M, Meijlaers M, Baeyens A, Ridder LD. Chromosomal radiosensitivity study of temporary nuclear workers and the support of the adaptive response induced by occupational exposure.

International journal of radiation biology. 2002;78(12):1117-26.
39. Christmann M, Kaina B. Transcriptional regulation of human DNA repair genes following genotoxic stress: trigger mechanisms, inducible responses and genotoxic adaptation. Nucleic acids research. 2013;41(18):8403-20.
40. Saini D, Shelke S ,Vannan AM, Toprani S, Jain V, Das B, et al. Transcription profile of DNA damage response genes at G 0 lymphocytes exposed to gamma radiation. Molecular and cellular biochemistry. 2012;364(1-2):271-81.
41. Shelke S, Das B. Dose response and adaptive response of non-homologous end joining repair genes and proteins in resting human peripheral blood mononuclear cells exposed to γ radiation. Mutagenesis. 2014;30(3):365-79.
42. Toprani SM, Das B. Radio-adaptive response of base excision repair genes and proteins in human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation. Mutagenesis. 2015;30(5):663-76.
43. Sokolov M, Neumann R. Global gene expression alterations as a crucial constituent of human cell response to low doses of ionizing radiation exposure. International journal of molecular sciences. 2015;17(1):55.
44. Jain V, Das B. Global transcriptome profile reveals abundance of DNA damage response and repair genes in individuals from high level natural radiation areas of Kerala coast. PloS one. 2017;12(11):e0187274.
45. Rajabi pour M. Assessment of adaptive response of gamma radiation in the operating room personnel exposed to anesthetic gases by measuring the relative gene expression changes Ku80, Ligase1 and P53. Shiraz University of Medical Sciences: School of Paramedical; 1397. p. 81-98. [In Persian]
46. Mortazavi S, Mostafavi-Pour Z ,Daneshmand M, Zal F, Zare R, Mosleh-Shirazi M. Adaptive Response Induced by Pre-Exposure to 915 MHz Radiofrequency: A Possible Role for Antioxidant Enzyme Activity. Journal of biomedical physics & engineering. 2017;7(2):137.
47. Cao Y, Tong J. Adaptive response in animals exposed to non-ionizing radiofrequency fields: some underlying mechanisms. International journal of environmental research and public health. 2014;11(4):4441-8.
48. Ji Y, He Q, Sun Y, Tong J, Cao Y. Adaptive response in mouse bone-marrow stromal cells exposed to 900-MHz radiofrequency fields: Gamma-radiation-induced DNA strand breaks and Repair. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2016;79(9-10):419-26.
49. Coleman MA, Yin E, Peterson LE, Nelson D, Sorensen K, Tucker JD, et al. Low-dose irradiation alters the transcript profiles of human lymphoblastoid cells including genes associated with cytogenetic radioadaptive response. Radiation research. 2005;164(4):369-82.
50. Fardid R, Najafi M. Radiation Biology. Shiraz: Publications of Shiraz University of Medical Sciences; 1394. p. 205-16. [In Persian]
51. Nagasawa H, Little JB. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of α-particles. Cancer research. 1992;52(22):6394-6.
52. Najafi M, Fardid R, Hadadi G, Fardid M. The mechanisms of radiation-induced bystander effect. Journal of biomedical physics & engineering. 2014;4(4):163.
53. Najafi M, Fardid R, Takhshid MA, Mosleh-Shirazi MA, Rezaeyan A-H, Salajegheh A. Radiation-induced oxidative stress at out-of-field lung tissues after pelvis irradiation in rats. Cell Journal (Yakhteh). 2016;18(3):340.
54. Ojima M, Eto H, Ban N, Kai M. Radiation-induced bystander effects induce radioadaptive response by low-dose radiation. Radiation protection dosimetry. 2011;146(1-3):276-9.
55. Takahashi A, Matsumoto H, Ohnishi T. Hdm2 and nitric oxide radicals contribute to the p53-dependent radioadaptive response. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2008;71(2):550-8.
56. Klammer H, Kadhim M, Iliakis G. Evidence of an Adaptive Response Targeting DNA Nonhomologous End Joining and Its Transmission to Bystander Cells. Cancer Research. 2010;70(21):8498-506.
57. Sokolov M, Neumann R. Changes in gene expression as one of the key mechanisms involved in radiation‐induced bystander effect. Biomedical reports. 2018;9(2):99-111.
58. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. Nature Reviews Immunology. 2017;17(4):233.
59. Souchkevitch G ,Lyasko L. Investigation of the impact of radiation dose on hormones, biologically active metabolites and immunoglobulins in Chernobyl accident recovery workers. Stem cells. 1997;15(S1):151-4.
60. Boonstra R, Manzon RG, Mihok S, Helson JE. Hormetic effects of gamma radiation on the stress axis of natural populations of meadow voles (Microtus pennsylvanicus). Environmental toxicology and chemistry. 2005;24(2):334-43.
61 Kino T. Glucocorticoid receptor. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc. 2017.
62. Vares G, Uehara Y, Ono T, Nakajima T, Wang B, Taki K, et al. Transcription factor-recognition sequences potentially involved in modulation of gene expression after exposure to low-dose-rate γ-rays in the mouse liver. Journal of radiation research. 2011;52(2):249-56.
63. Liu S-Z. Radiation-induced change in lymphocyte proliferation and its neuroendocrine regulation: dose-response relationship and pathophysiological implications. Nonlinearity in biology, toxicology, medicine. 2004;2(3):15401420490507486.

64. Sengupta S, Wasylyk B. Physiological and pathological consequences of the interactions of the p53 tumor suppressor with the glucocorticoid, androgen, and estrogen receptors. Annals of the New York Academy of Sciences. 2004;1024(1):54-71.
65. Flint MS, Baum A, Chambers WH, Jenkins FJ. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. Psychoneuroendocrinology. 2007;32(5):470-9.
66. Feng Z, Liu L, Zhang C, Zheng T, Wang J, Lin M, Zhao Y, Wang X, Levine AJ, Hu W. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 May 1;109(18):7013-8.
67. Crochemore C, MICHAELIDIS TM, FISCHER D, LOEFFLER J-P, ALMEIDA OF. Enhancement of p53 activity and inhibition of neural cell proliferation by glucocorticoid receptor activation. The FASEB journal. 2002;16(8):761-70.
68. Cha HH, Cram EJ, Wang EC, Huang AJ, Kasler HG, Firestone GL. Glucocorticoids Stimulate p21 Gene Expression by Targeting Multiple Transcriptional Elements within a Steroid Responsive Region of the p21 waf1/cip1 Promoter in Rat Hepatoma Cells. Journal of Biological Chemistry. 1998;273(4):1998-2007.
69. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2018;29(1):42-54.

*Review Article*

# In Vivo Mechanisms of Radioadaptive Response

**Rajabi pour M [1,2], Fardid R [1,3*]**

1. Department of Radiology, Faculty of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
2. Department of Radiology, Hospital Imam Hussein orzouieh, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), Faculty of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 30 Aug 2018 Accepted: 09 May 2019

## Abstract

**Background & Objectives:** Radioadaptive response (RAR) describes a phenomenon in which small priming doses of ionizing radiation (IR) reduce detrimental effects of subsequent higher doses. Since IR-induced carcinogenesis is a main concern in the low-dose radiation risk assessmen, the aim of this study was to investigate the RAR with the end points of carcinogenesis and the related genomic damages and evaluation of the effective in-vivo mechanisms in this phenomenon.

**Materials & Methods:** The present review article was performed by using the research and review articles indexed in Pubmed, Google scholar, Science direct. In this review article, some resent studies related to RAR with end points of carcinogenesis in different species of mice and human lymphocytes has been investigated. Additionally, in the present review article, the role of important in vivo mechanisms involved in adaptive response, namely DNA repair, bystander effect and endocrine system hormones such as glucocorticoids has been investigated.

**Results:** These studies, often revealed efficient induction of RAR by chronic or repeated low-dose priming irradiation.

**Conclusion:** Current radiation protection regulations do not include RAR because of the large variability in expression among individuals and uncertainties of the mechanism. However, in the future, RAR should be regarded as an indispensable factor for estimation and control of individual IR sensitivity.

**Keywords:** adaptive response, Low-dose Radiation, Ionizing Radiation, DNA Repair, Bystander effect, Cancer

***Corresponding Author: Fardid Reza,** Department of Radiology, Faculty of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran .
Email: rfardid@sums.ac.ir
https://orcid.org/0000-0002-4089-474