بررسی اثر داروی دانوروبیسین به تنهایی و به همراه سایمتیدین بر سلولهای بنیادی مغز استخوان موش

علی اصغر کیانی ✦ دکتر حسین مزدارانی ✦✦ دکتر علی اکبر پور فتح ا.. ✦✦✦

یافته / سال پنجم / شماره ۱۷

چکیده

مقدمه: خونسازی یک سیستم پویا بوده و در مغز استخوان انجام می شود .تعداد محدودی از سلولهای مغز استخوان را سلولهای بنیادی خونساز تشکیل می دهند که شامل سلولهای بنیادی اولیه ، سلولهای پیش ساز و سلولهای پیشتاز می باشند. سلولهای بنیادی اولیه دارای توانایی ایجاد کلونی در محیط کشت (CFU-C) و طحال موش اشعه دیده (CFU-S) هستند. آسیب دیدن این سلولها می تواند سبب نوتروپنی ، آگرانولوسیتوز ، ترومبوسیتوپنی ، پان سیتوپنی یا آنمی آپلاستیک شود . یک سلول خونساز وقتی زنده و فعال به حساب می آید که توانایی تکثیر و ایجاد کلونی را داشته باشد و در غیر اینصورت عملا سلولی مرده به حساب خواهد آمد. سنجش عملکرد سلولهای بنیادی توسط دو سیستم in vivo و in vitro انجام شده که سیستمهای in vivo ارجح تر می باشند. اغلب داروهای ضد سرطان دارای آثار مخرب بر سلولهای خونساز مغز استخوان هستند و نوتروپنی عمومی ترین عامل محدود کننده استفاده از شیمی درمانی است.

مواد و روشها : در تحقیق حاضر حدود ۱۵۰ سر موشBlab/c نر سفید خریداری شده از موسسه رازی مورد استفاده قرار گرفت.همچنین از دانوروبیسین که داروی مهمی در درمان لوسمی میلوئید حاد (AML) است ، به عنوان عامل آسیب رسان به مغز استخوان و از سایمتیدین به عنوان عامل محافظ مغز استخوان در مقابل این دارو استفاده شد. در این تحقیق روش سنجش کلونی طحال مورد استفاده قرار گرفت.اساس این روش تزریق سلولهای مغز استخوان به موشهایی است که دوز کشنده اشعه گاما را دریافت نموده اند. ۱۰-۸ روز پس از تزریق سلولهای خونساز جدا شده از مغز استخوان ، هر سلول بنیادی در طحال موش اشعه دیده یک کلونی ایجاد می کند .تعداد کلونیها شمارش شده و سپس نسبت بقاء (SF) مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته ها : توسط روش سنجش کلونی طحال نشان داده شدکه سایمتیدین با غلظت ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم می تواند نسبت بقای سلولهای مغز استخوان موش را در مقابل دانوروبیسین در غلظتهای ۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلو گرم افزایش دهد . احتمالا سایمتیدین توسط جمع آوری رادیکال های آزاد و از طریق مهار سیتوکروم P450 و جلوگیری از متابولیسم کبدی گلوتاتیون و نیز با مهار اثر هیستامین و تعدیل سیستم ایمنی اثر محافظتی خود را اعمال می نماید.

نتیجه گیری : سایمتیدین قادر است اثر سایتولتیک و سایتوتوکسیک دانوروبیسین را بر روی سلولهای بنیادی مغز استخوان موش کاهش دهد.

واژه های کلیدی : سلولهای بنیادی خونساز، سنجش کلونی طحال، اشعه گاما، سایمتیدین، دانوروبیسین

✦ کارشناس ارشد هماتولوژی ـ مربی ـ عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی لرستان
✦✦ PhD رادیوبیولوژی ـ استاد ـ عضو هیأت علمی دانشگاه تربیت مدرس
✦✦✦ PhD ایمونوهماتولوژی ـ دانشیار ـ عضو هیأت علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

سلولهای بنیادی مغز استخوان در پستانداران بالغ ، منبع ایجاد اریتروسیت ها[1]، گرانولوسیتها[2]، ماکروفاژها، لنفوسیتها، اوستئوکلاستها[3]، سلولهای لانگرهانس و ماست سلها[4] هستند (۱). سلولهای بنیادی خونساز (HSC)[5] دارای دو خاصیت مهم: تمایز به سمت رده های خون و خود تکثیری می باشند و به طور کلاسیک توسط حضور یا عدم حضور آنتی ژنهای سطح سلول تعریف می شوند (۲). به عنوان مثال یک سلول بنیادی اولیه دارای بروز پائین آنتی ژن Thy-1[6] ($Thy\text{-}1^{Low}$) عدم حضور آنتی ژنهای اختصاصی رده (Lin^-)[7] و دارای آنتی ژن استم سل ($Sca\text{-}1^+$)[8] هستند و دیگر آنتی ژن توصیف شده عمومی ، آنتی ژن CD34 است. سلولهای بنیادی همچنین $CD38^-$ و $Ckit^+$ می باشند. به تازگی مشخص شده است که یک سلول بنیادی $Lin^-,CD34^-$ اگر به یک موش اشعه دیده تزریق شود، می تواند به طور کامل بافت خونساز موش را احیاء نماید (۳). به همراه مغز استخوان، سلولهای بستره یا استروما نیز وجود دارند که شامل سلولهای رتیکولار، اندوتلیال، سلولهای چربی ، ماکروفاژها و فیبرو بلاستها می باشند، این سلولها در تنظیم بلوغ و تمایز سلولهای بنیادی خونساز نقش دارند (۴).

سلولهای بنیادی همواره تحت تاثیر عوامل آسیب رسانی چون اشعه و داروهای شیمی درمانی هستند که توسط سیستم های سنجش سلولهای بنیادی می توان اثر این عوامل را بر سلولهای بنیادی ، مورد بررسی قرار داد.

سیستم های سنجش سلولهای بنیادی در واقع سنجش کیفی یا به عبارتی بررسی توانایی تکثیر و تمایز این سلولها می باشند. اگر سلولی از نظر ظاهری وجود داشته و سالم باشد اما توانایی تکثیر و تمایز نداشته باشد ، عملا سلولی مرده به حساب خواهد آمد. وجود یک سلول بنیادی خونساز توسط سیستم های سنجش استاندارد بررسی می شود. دو سیستم برای سنجش سلولهای بنیادی وجود دارد: سیستم سنجش در محیط آزمایشگاه (in vitro) شامل کشت طولانی مدت مغز استخوان (LTC- IC) که توانایی ایجاد رده های خونی توسط سلولهای بنیادی بر روی لایه سلولهای استروما را پس از ۵ هفته مورد بررسی قرار می دهد. سیستم سنجش در محیط بدن (in vivo) که می توان به احیای سیستم خونی موش اشعه دیده توسط سلولهای بنیادی خونساز (Rodioprotection) اشاره نمود (۵). دیگر سیستم سنجش سلولهای بنیادی در in vivo روش سنجش کلونی طحال است. سنجش کلونی طحال در واقع بررسی توانایی سلولهای خونساز در ایجاد کلونی در طحال موشهای اشعه دیده (CFU-S) است.

پس از تزریق سلولهای مغز استخوان موش سالم به یک موش اشعه دیده، نخستین کلونیهایی که در طحال به طور ماکروسکوپی قابل مشاهده هستند، کلونی های رده اریتروئید می باشند که ۶ روز پس از تزریق مشاهده می شوند و CFU-S6 نام دارند (۷).

کلونی های رده های گرانولوسیت و مگاکاریوسیت روز هشتم ظاهر می شوند وCFU-S8 نام دارند (۸)؛ کلونی های سلولهای اولیه (تمایز نیافته) نیز در روز ۱۲ تشکیل می شوند و CFU-S12 نام دارند (۹). هر کلونی که در سطح طحال موش اشعه دیده ایجاد می شود ، در واقع نشان دهنده یک سلول خونساز است (۱۰). شیمی درمانی یک درمان سیستمیک است که عملا هیچ تمایزی بین سلول سالم و سلول بدخیم قائل نیست؛ یکی از مشکلات اساسی این نوع درمان ، آسیب دیدن سلولهای سالم خصوصا سلولهای خونساز می باشد (۱۱). راه گریز از این مسئله تغییر این شیوه درمانی و یا محافظت از سلولهای سالم در برابر عوامل شیمی درمانی توسط ترکیبات محافظت کننده است (۱۲).

1. Erythrocytes
2. Granulocytes
3. Osteoclastes
4. Mast cells
5. Hematopoietic stem cell
6. Thymus
7. Lineage
8. Stem cell Antigen

در تحقیق حاضر از دانوروبیسین به عنوان داروی شیمی درمانی و آسیب رسان به سلولهای بنیادی خونساز و از سایمتیدین به عنوان ترکیب محافظت کننده سلولهای خونساز در مقابل داروی شیمی درمانی ذکر شده ، استفاده شده است .

دانوروبیسین از گروه آنتی بیوتیکها می باشد (۱۳) و از قارچهای استرپتومایسین بدست می آید (۱۴). این داروی اختصاصی چرخه سلول نیست (۱۵)؛ اما بیشتر اثر خود را در مرحله سنتز چرخه سلول اعمال می نماید و با مهار توپوایزومر از II و همچنین ایجاد رادیکالهای آزاد سبب مرگ سلول می شود (۱۶). میزان مصرف این دارو ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن می باشد (۱۷).

سایمتیدین انتاگونیست گیرنده H_2 هیستامین بوده و بیشتر در ناراحتی های گوارشی استفاده می شود. این دارو با مهار عمل هیستامین و جمع آوری رادیکالهای آزاد سبب تعدیل سیستم ایمنی و کاهش اثر سایتوتوکسیک و کلاستوژنیک داروهای شیمی درمانی می گردد. میزان مصرف این دارو ۸۰۰-۴۰۰ میلی گرم در روز است (۱۸،۱۹).

مواد و روشها

مطالعه از نوع آزمایشی بوده و شامل موارد ذیل می باشد:

موش : موشهای Blab/c نر ۷ هفته ای خریداری شده از مؤسسه رازی به مدت یک هفته در حیوانخانه دانشگاه تربیت مدرس در شرایط دما و رطوبت استاندارد نگهداری شده و از آب و غذای استاندارد تغذیه می کردند.در این مدت موشها به سن ۸ هفته ای رسیده و وزن آنان به طور متوسط ۲± ۲۵ گرم بود .

تیمار دارویی (درمان): دانوروبیسین ساخت شرکت Pharmacia and Upjohn S.P.A-ITAL با غلظتهای ۵ و ۱۰و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و سایمتیدین ساخت شرکت Sinochem jiangusu I/E corp با غلظت ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش مورد استفاده قرار گرفت . داروی دانوروبیسین به صورت داخلی صفاقی (ip)[1] تزریق و موش بعد از ۲/۵ ساعت از طریق نخاعی شدن گردن کشته می شد . سایمتیدین به صورت ip و ۱۵ دقیقه قبل از دانوروبیسین تزریق می شد .

تهیه کلونی طحال :

موشها به دو دسته تقسیم می شدند :

گروه اول : موشهایی که تیمار دارویی شده و به عنوان دهنده سلولهای مغز استخوان استفاده می شدند. تعدادی از این موشها، تیمار داروئی نشده و به عنوان گروه کنترل (بدون تیمار و حلال (سرم فیزیولوژی)) استفاده می شدند .

گروه دوم : موشهایی بودند که تابش دهی شده و گیرنده سلولهای مغز استخوان بوده و نتیجه تحقیق با شمارش کلونی های طحال این گروه بررسی می شد. مغز استخوان هر موش دهنده به سه موش گیرنده تزریق می شد .

تابش دهی : موشهای گیرنده توسط دستگاه مخزنی کوبالت ۶۰ (760 C60 Ottawa. Canada مرکز پرتوپزشکی نوین) در معرض تابش ۸/۵ گری قرار گرفتند. هدف از تابش دهی ، از بین بردن کلیه سلولهای بنیادی خونساز (سلولهای دارای قابلیت تشکیل کلونی های اندوژن)در موشهای گیرنده بود. با تابش دهی کمتر از ۸/۵ گری کلونی های اندوژن در طحال موشهای اشعه دیده مشاهده می شد .

نحوه تهیه سلولهای مغز استخوان : پس از تیمار داروئی و طی شدن زمان لازم (۲/۵ ساعت) موشهای دهنده با نخاعی شدن گردن کشته شده و با جدا کردن فمور آنها مغز استخوان توسط سرنگ انسولین با سر سوزن ۲۷ جدا شده و در سرم فیزیولوژی حل می گشت و یک سوسپانسیون یکنواخت ایجاد می شد .

سلولهای هسته دار توسط لام نئوبار شمارش شده و تعداد مشخصی سلول به موشهای اشعه دیده (گیرنده) از طریق ورید دمی تزریق می شد . جانوران در شرایط استاندارد نگهداری شده و پس از ۱۲ روز با نخاعی شدن گردن کشته می شدند . سپس

1. Intra peritoneum

طحال آنان خارج و در متانول فیکس شده و کلونیها توسط استریومیکروسکوپ شمارش می شدند .

تعیین نسبت بقاء (SF= Survival fraction):

برای تعیین میزان تاثیر داروها و بررسی نتایج آنها بر روی یک جمعیت سلولی خاص از نسبت بقاء استفاده می شد .

$$SF= \frac{\text{تعداد کلونیهای شمارش شده}}{\text{تعداد سلولهای تزریق شده} \times PE}$$

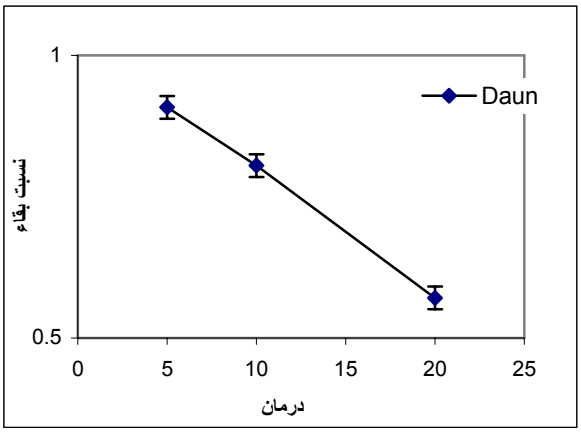
$$PE= \frac{\text{تعداد کلونی های شمارش شده در طحال موش کنترل}}{\text{تعداد سلولهای کنترل تزریق شده}}$$

(PE=Plating Eficiency)

سپس میانگین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان ± خطای استاندارد مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت .

یافته ها

نتایج اثر دانوروبیسین به تنهایی یا به همراه محافظهای شیمیایی بر سلولهای مغز استخوان موش: مطابق شکل ۱ نشان داده شده است که با افزایش غلظت داروی دانوروبیسین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان کاهش یافته است.میانگین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان در تیمار با دانورو بیسین در غلظتهای۵و۱۰و۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب ۰/۹۰۸ و ۰/۰۲۴ ± ۰/۸۰۵ و ۰/۰۲۲ ± ۰/۵۷۱ بدست آمد. با آزمون واریانس یک طرفه (نرم افزار spss) مشخص شدن که این میانگین ها با یکدیگر متفاوتند. همچنین با آزمون Duncan مشخص شد که این میانگین های بدست آمده دو به دو با هم در سطح ۹۵٪ اطمینان اختلاف معنی دار دارند. همانگونه که مشاهده می شود کمترین کاهش نسبت بقای سلولهای مغز استخوان در غلظت ۵ میلی گرم بر کیلو گرم (۰/۰۲۱ ± ۰/۹۰۸) و بیشترین کاهش نسبت بقاء در غلظت ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم (۰/۰۲۲ ± ۰/۵۷۱) صورت گرفته است . کاهش نسبت بقاء در غلظت ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم نسبت به کاهش نسبت بقاء در غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیش از کاهش نسبت بقاء در غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم نسبت به کاهش نسبت بقاء در غلظت ۵ میلی گرم بر کیلوگرم است .

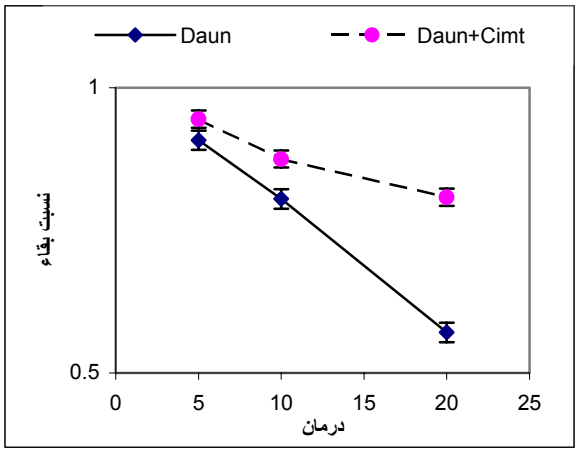


شکل ۱: منحنی بقای سلولهای مغز استخوان موش پس از تیمار با دانوروبیسین

مطابق با جدول ۱-۱ و شکل۲ میانگین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان در تیمار با دانوروربیسین و میانگین نسبت بقای سلولها با حضور سایمتیدین با $p< ۰/۰۵$ دارای تفاوت معنی دار هستند؛ به این معنی که سایمتیدین توانسته است با غلظت ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم بقای سلولهای مغز استخوان را در تیمار با دانوروبیسین در هر سه غلظت ۵و ۱۰و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش دهد. همانگونه که در شکل ۲ مشاهده می شود ، سایمتیدین توانسته است شیب منحنی میانگین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان موش را که در تیمار با دانوروبیسین در غلظتهای ۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش یافته بود ، به طور چشمگیری کاهش دهد.کاهش شیب منحنی و افزایش نسبت بقاء توسط سایمتیدین در تیمار دارویی دانوروبیسین در غلظت ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم بسیار مشهود است(میانگین نسبت بقاء از ۰/۰۲۲ ± ۰/۵۷۱ به ۰/۰۰۹±۰/۸۰۸ رسیده است) از طرفی افزایش نسبت بقای سلولهای مغز استخوان توسط سایمتیدین در تیمار دانوروبیسین با غلظت ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم (میانگین بقاء از ۰/۰۲۴ ± ۰/۸۰۵ به ۰/۰۱۹ ± ۰/۸۷۵ رسیده است) کمتر از افزایش نسبت بقای

سلولهای مغز استخوان توسط سایمتیدین در تیمار دانوروبیسین با غلظت ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم است .

کمترین افزایش نسبت بقاء توسط سایمتیدین در تیمار دانوروبیسین با غلظت ۵ میلی گرم بر کیلو گرم مشاهده شد . به طوریکه میانگین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان از ۰/۰۲۱ ± ۰/۹۰۸ به ۰/۰۱۶ ± ۰/۹۳۸ رسیده است .



شکل ۲: منحنی بقای سلولهای مغز استخوان موش پس از تیمار با دانوروبیسین در حضور و عدم حضور سایمتیدین (۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم)

جدول ۱ : میانگین نسبت بقای سلولهای مغز استخوان پس از تیمار با دانوروبیسین (۵ ، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و به همراه سایمتیدین (۱۵ میلی گرم و بر کیلوگرم)

تیمار دارویی	نسبت بقاء (میانگین±خطای استاندارد)
کنترل (بدون تیمار)	۱/۰۰۰۰
کنترل حلال (سرم فیزیولوژی)	۰/۹۹۵±۰/۰۱۲
کنترل سایمتیدین (۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۹۹±۰/۰۱۴
دانوروبیسین (۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۹۰۸±۰/۰۲۱
دانوروبیسین (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۸۰۵±۰/۰۲۴
دانوروبیسین (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۵۷۱±۰/۰۲۲
دانوروبیسین + سایمیتیدن (۵ میلی گرم بر کیلوگرم + ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۹۳۸±۰/۰۱۶
دانوروبیسین + سایمیتیدن (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم + ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۸۷۵±۰/۰۱۹
دانوروبیسین + سایمیتیدن (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم + ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم)	۰/۸۰۸±۰/۰۰۹

بحث

به منظور بررسی تاثیر عوامل آسیب رسان مثل داروها و اشعه بر سیستم مغز استخوان و سلولهای بنیادی خونساز از تکنیکهای کمی و کیفی استفاده می شود. از جمله روشهای موثر در بررسی کیفی سلولهای بنیادی خون ساز(بررسی توانایی کلونی زایی و تمایز این سلولها) در in vivo می توان به احیای خونسازی موش اشعه دیده و روش سنجش کلونی طحال اشاره نمود. به طور کلی در بررسی سلولهای بنیادی خونساز نمی توان تنها به روشهای کمی اکتفا نمود . زیرا اگر سلول از نظر ظاهری وجود داشته باشد و تمام گیرنده های سطحی و خواص فیزیکی خودر ا حفظ کرده باشد؛ اما قدرت کلونی زایی و ایجاد رده های مختلف را نداشته باشد ، عملا سلول مرده به حساب خواهد آمد (۵). در سیستم های سنجش سلول بنیادی، روشهای in vitro دارای ارزش بیشتری می باشند. برای حفاظت سلولهای بنیادی سالم در مواجهه با عواملی چون اشعه و داروهای شیمی درمانی از ترکیبات محافظت کننده ای چون آمی فاستین و AS ۱۰۱ استفاده شده است (۲۰).

در تحقیق حاضر نقش سایمتیدین به عنوان یک عامل اگزوژن در حفاظت از سلولهای بنیادی خونساز موش در مقابل داروی دانوروبیسین توسط روش سنجش کلونی طحال مورد بررسی قرار گرفته است.

مزدارانی و خوش بین در ۱۹۹۸ نشان دادند که سایمتیدین می تواند ایجاد میکرونوکلئی در گلبولهای قرمز مغز استخوان موش را در مقابل پرتوهای نوترون سریع کاهش دهد (۲۱). مزدارانی و وصال در ۱۹۹۳ نشان دادند که سایمتیدین می تواند اثرات اشعه گاما را بر سیستم لنفوهماتوپوز موش کاهش دهد (۲۲). مزدارانی و کمالی در ۱۹۹۸ نشان دادند که سایمتیدین ایجاد میکرونوکلئی را در مقابل بنزن کاهش می دهد (۲۳).

والرا[1] و همکارانش نیزنشان دادند که سایمتیدین می تواند ایمنی با واسطه سلولی را در invivo و in vitro افزایش دهد (۲۴،۲۵).

دانوروبیسین با مهار توپوایزومراز II و ایجاد رادیکالهای آزاد سبب مرگ سلولها می شود (۱۶). در تحقیق حاضر مطابق شکل ۱ نشان داده شده است که دانوروبیسین با غلظتهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش نسبت بقای سلولهای مغز استخوان به ترتیب به ۰/۰۲۱± ۰/۹۰۸ و ۰/۰۲۴±۰/۸۰۵ و ۰/۰۲۲ ±۰/۵۷۱ شده است .

مطابق شکل ۲ نشان داده شده است که سایمتیدین با غلظت ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم اثر سیتوتوکسیک دانوروبیسین در غلظتهای ۵و ۱۰و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم بر سلولهای مغز استخوان موش را کاهش می دهد.

یکی از راههای اصلی از بین بردن سلولها توسط دانوروبیسین ایجاد رادیکالهای آزاد است (۱۶،۱۷) و سایمتیدین با جمع آوری رادیکالهای آزاد از سمیت دانوروبیسین می کاهد (۲۶).

سایمتیدین رادیکالهای آزاد را جمع آوری می کند (۲۵،۲۶) و سایمتیدین با مهار سیتوکروم P450 علاوه بر کاهش تولید رادیکالهای آزاد، از متابولیسم کبدی گلوتاتیون[2] جلوگیری می کند. گلوتاتیون در سیستم دفاعی بدن علیه رادیکالهای آزاد نقش مهمی دارد (۲۷).

سایمتیدین با مهار اثر هیستامین سبب تعدیل سیستم ایمنی می شود. گیرنده هیستامین در سطح لنفوسیتهای T وجود دارد (اما در سطح لنفوسیتهای B وجود ندارد) (۲۶).

هیستامین سبب فعال شدن سلولهای T سرکوب گر (TS) می شود (۱۴) و از طرفی با افزایش cAMP درون سلول سبب کاهش تکثیر لنفوسیتها می شود (۲۷). سایمتیدین با مهار هیستامین از فعال شدن TS جلوگیری می کند و همچنین سبب افزایش سلولهای CD_4^+ و CD_8^+ می شود (۲۸).

هیستامین سبب حرکت سلولهای بنیادی خونساز از فاز Go به فاز S می گردد (۲۹)؛ در صورتیکه سایمتیدین با مهار هیستامین از ورود سلولها به فاز S و در نتیجه حساس شدن به داروهای شیمی درمانی به عمل می آورد.

References

1. Meng A, Wang Y, Van Zant G, Zhou D. Ionizing radiation and busulfan induce premature senescence in murine bone marrow hematopoietic cells. Cancer Res, 2003 Sep; 163(17):5414-5419
2. Hartley C, Elliott S, Begley CG, McElroy P, Sutherland W, Khaja R, and ed al. Kinetics of haematopoietic recovery after dose-intensive chemo/radiotherapy in mice: optimized erythroid support with darbepoetin alpha. Br J Haematol, 2003; Aug;122(4):623-36
3. Kovacs CJ, Evans MJ, Daly BM. Murine hematopoietic stem cell and stromal responses to clinically-related, fractionated radiotherapy (FxRT). Anticancer Res, 2003 May-Jun; 23 (3B): 2625-2631
4. Spangrude GJ, Perry SS, Slayton WB. Early stages of hematopoietic differentiation. Ann N Y Acad Sci, 2003 May; 996: 186-194
5. Agafonov VI, Dygai AM, Shakhov VP, Gol'dberg ED.The role of the hemopoiesis-inducing microenvironment in the postradiation regeneration of hemopoiesis. Radiats Biol Radioecol, 1994 Jan-Feb; 34(1): 111-6
6. Fu JX, Zhang XG. Effects of recombinant human macrophage colony stimulating factor (rhM-CSF) on stromal cell derived

1. Volera
2. Glutathion

during the time of mice colony formation unit-spleen (CFU-S) and its role on CD34+ cells expansion in vitro.Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2001 Oct; 23(5):523-527

7. Corso A, Hogeweg-Platenburg MG, De Vries P, Visser JW. A protocol for the enrichment of different types of CFU-S from fetal mouseliver.Haematologica. 1993 Jan-Feb; 78(1):5-11.
8. Bisht KS, Uma Devi P, Jagetia GC, Kamath G. Drug combination against single drug treatment in radiation protection of the bone marrow CFU.Strahlenther Onkol, 1990 Aug; 166(8): 545-548
9. Graham GJ, Wright EG, Hewick R, Wolpe SD, Wilkie NM, Donaldson D, Lorimore S, Pragnell IB. Identification and characterization of an inhibitor of haemopoieticstemcellproliferation. Nature,1990 Mar29; 344(6265): 442-444
10. Hoyer M, Nielsen OS. Influence of dose on regeneration of murine hematopoietic stem cells aftertotal body irradiation and 5-fluorouracil. Oncology, 1992; 49(2): 166-172
11. Van der- Meeren A, Gaugler MH, Mouthon MA, Squiban C, Gourmelon P. Interleukin 4 promotes survival of lethally irradiated mice inthe absence ofhematopoietic efficacy. Radiat Res, 1999 Dec; 152(6): 629-636
12. Kojima E, Tsuboi A. Protection of survival and hematopoiesis in irradiated mice by 5-fluorouracil. Jpn J Cancer Res, 1992 Jul; 83(7): 783-788
13. Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U. Liposomal daunorubicine combined with cytarabine in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in children. Klin Padiatr, 2002 Jul-Aug; 214(4): 188-194
14. Isaev VG, Garmaeva TT, Skorokhod AA, Parovichnikova EN, Tiurina NG, Kucher RA, Vitvitskii VM, Ataullakhanov FI, Savchenko,VG. Immobilized forms of daunorubicin in patients with acute leukemia. Ter Arkh, 1999; 71(10): 32-37
15. Gagne M, Page M.Rapid DNA quantification method in microplates using daunorubicine fluorescence quenching.Oncol Rep. 1998 May-Jun; 5(3): 653-655
16. Cortes J, Estey E, O'Brien S, Giles F, Shen Y, Koller C, and et al. High-dose liposomal daunorubicin and high-dose cytarabine combination in patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia. Cancer. 2001 Jul 1; 92(1): 7-14
17. Qiau Z, Wang C, Yang L. Consolidation therapy with high-dose cytarabine and daunorubicin for prolongeddisease free survival in acute myelocytic leukemia. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 1996 Aug; 35(8): 545-548
18. Worthington-White DA, Gross S. Estrogen blocks the cimetidine-induced suppression of CFU-GM. Exp Hematol, 1993 Jan; 21(1): 16-20. Erratum in: Exp Hematol 1993 Apr; 21(4):593
19. Du XX, Zhou YJ, Xu YH. Effects of histamineH2- receptor antagonists on hemopoietic reconstruction in bone marrow. Sheng Li Xue Bao, 1989 Dec; 41(6): 597-601
20. Monpezat JP, Frindel E. Further studies on the biological activities of the CFU-S inhibitory tetrapeptide AcSDKP. I. The precise point of the cell cycle sensitive to AcSDKP.Studies on the effect of AcSDKP on GM-CFC and on the possible

involvement of T-lymphocytes in AcSDKP response. Exp Hematol, 1995 Dec; 17(11): 1077-1080

21. Mozdarani H, Khoshbin-Khoshnazar AR. In vivo protection by cimetidine against fast neutron-induced micronuclei in mouse bone marrow cells.Cancer Lett, 1998 Feb 13; 124(1): 65-71
22. Mozdarani H, Gharbali A. Radioprotective effects of cimetidine in mouse bone marrow cells exposed togamma-rays as assayed by the micronucleus test.Int J Radiat Biol. 1993 Aug; 64(2): 189-194
23. Mozdarani H, Kamali S. Antigenotoxic effects of cimetidine against benzene induced micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes.Toxicol Lett, 1998 Sep 30; 99(1): 53-61
24. Gourabi H, Mozdarani H. A cytokinesis-blocked micronucleus study of the radioadaptive response of lymphocytes of individuals occupationally exposed to chronic doses of radiation. Mutagenesis, 1998 Sep; 13(5): 475-480
25. Mozdarani H, Saberi AH. Induction of cytogenetic adaptive response of mouse bone marrow cells to radiation by therapeutic doses of bleomycin sulfate and actinomycin D as assayed by the micronucleus test.Cancer Lett. 1994 Apr 1; 78(1-3): 141-150
26. Mozdarani H. Radioprotective properties of histamine H2 receptor antagonists: present and future prospects.JRadiat Res (Tokyo). 2003 Jun; 44(2): 1450-149
27. Bencsath M, Gidali J, Szeberenyi J, Veszely G, Hegyi K, Falus A. Regulation of murine hematopoietic colony formation by histamine. Inflamm Res. 2000 Apr; 49 Suppl 1: 66-67
28. Tan M, Pan Z, Wang Q, Xu Y. Effects of different subtypes of histamine receptors on proliferation and differentiation of murine colony forming unit granulocyte-macrophage and colony forming unit megakaryocyte. Chin Med J (Engl), 1998 Feb; 111(2): 132-135
29. Corbel S, Dy M. Evidence for bidirectional histamine transport by murine hematopoietic progenitor cells. FEBS Lett. 1996 Aug 12; 391(3): 279-81