

## مروری بر تأثیر تحریک الکتریکی بر سرنوشت سلول‌های بنیادی و کاربرد آن در پزشکی بازساختی و درمان سرطان

احمدرضا فرمانی <sup>۱</sup>Ph.D.، مائده محمدصالحی <sup>۲</sup>M.Sc.، فروغ مهدوی نژاد <sup>۳</sup>Ph.D.، مهسا کوهستانی <sup>۴</sup>Ph.D.، صادق محمدی <sup>۵</sup>M.Sc.، جعفر آی <sup>۶</sup>Ph.D.\*

- ۱- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، تهران، ایران
- ۲- دانشگاه علوم پزشکی فسا، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، گروه مهندسی بافت، فسا، ایران
- ۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم دارویی، گروه شیمی دارویی، تهران، ایران
- ۴- دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه آناتومی، تهران، ایران
- ۵- پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران، پژوهشکده فرآیند، گروه مهندسی پلاستیک، تهران، ایران

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: jafar\_ai@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۴/۱۵

### چکیده

وجود عملکرد الکتریکی در اعضای بدن مانند دستگاه عصبی، قلب و استخوان سبب شده است که یکی از روش‌های درمانی پرکاربرد به نام الکتروتراپی به ویژه در تسکین دردهای مضمّن کاربرد فراوان داشته باشد. از طرفی پیشرفت علوم پزشکی در حوزه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی نویدهای بسیاری را در درمان ایجاد کرده است. هم‌چنین اخیراً درمان‌های بر پایه میدان الکتریکی کاربرد وسیعی در درمان سرطان یافته‌اند. مسائل اصلی در پزشکی بازساختی، تکثیر سلول‌های بنیادی به میزان مورد نیاز و هدایت آن‌ها به سمت تمایز به بافت هدف است. تحریک با میدان الکتریکی (EF) می‌تواند نقش مهمی در ایجاد پاسخ‌های مناسب سلول‌های بنیادی و هدایت تمایز سلول‌های بنیادی به سمت استخوان‌زایی/ نورون‌زایی/ کاردیومیوژنز ایفا کند. میدان الکتریکی با پالس نانو ثانیه و هم‌چنین میدان الکتریکی درمانی تومور امروزه توجه بسیار زیادی را جهت درمان سرطان به خود جلب کرده‌اند. مسیرهای اصلی سیگنالینگ و پاسخ‌های سلولی که با تحریک الکتریکی حاصل می‌شوند، شامل گونه‌های اکسیژن فعال و پروتئین‌های شوک حرارتی، نوسان غلظت یون کلسیم داخل سلولی، تولید ATP، خوشه‌بندی یا تجمع مجدد گیرنده‌های سطح سلول، بازسازی اسکلت سلولی می‌باشند که بر سرنوشت سلول بنیادی موثر هستند. هم‌چنین عدم دردناکی، سهولت و نیز قیمت مناسب سبب شده است تا درمان سرطان با میدان الکتریکی کاربرد روزافزونی داشته باشد. در این پژوهش تلاش شده تا مرور مختصری بر تأثیرات سیگنال الکتریکی بر رفتار سلول‌های بنیادی و هم‌چنین نمونه‌هایی از آثار درمانی آن‌ها در درمان ضایعات بافتی و نیز سرطان انجام گیرد.

**کلمات کلیدی:** سلول‌های بنیادی، تحریک الکتریکی، پزشکی بازساختی، اثرات درمانی، درمان سرطان

## مقدمه

نیروی برق یک نیاز اساسی در زندگی روزانه ماست. الکتروترابی، کاربرد انرژی الکتریکی برای درمان اختلالات پزشکی به سال ۴۶ میلادی برمی‌گردد که اسکرسیونیوس لارجوس، پزشک کلودیوس امپراتور روم، دریافت که ایستادن بر روی مارماهی‌های برقی در ساحل می‌تواند با ایجاد بی‌حسی درد را تسکین دهد. برای مثال، روش‌های اولیه درمانی الکتریکی پزشکی برای درمان اختلالات عصبی و روانی، یا فلج بیشتر از تجویز شوک الکتریکی برای بیماران بود. در پزشکی امروزی، استفاده از انرژی الکتریکی سطح پایین اکنون در طیف وسیعی از تخصص‌های پزشکی از جمله عصب‌شناسی و روانپزشکی پذیرفته شده است (۱). از طرفی سلول‌های بنیادی به علت دارا بودن قابلیت خودنویایی و توانایی تمایزی بالا، پتانسیل بالایی در کاربرد مهندسی بافت و طب بازساختی دارند. دو هدف عمده که در کشت این نوع سلول‌ها دنبال می‌شود، تکثیر آن‌ها در محیط کشت با حفظ پرتوانی و تمایز آن‌ها به سمت رده‌ی سلولی مورد نیاز است. با رشد و گسترش علم زیست‌شناسی و شناخت بیشتر کلام سلولی، مشخص شد که فاکتورهای بیوشیمیایی تنها عوامل دخیل در سرنوشت سلولی نیستند. با تحقیقات گسترده‌ای که در این زمینه انجام شد، به این نتیجه رسیدند که برای تقلید از کلام سلولی برای رسیدن به هدف خاص علاوه بر فاکتورهای بیوشیمیایی، کنترل فاکتورهای بیوفیزیکی مانند عوامل مکانیکی، هندسی و الکتریکی نیز ضروری است (۶-۲). خواص الکتریکی زمینه، یک مبحث اساسی در برهمکنش سلول-بیومتریال است. McCaig و همکاران (۷) تولید میدان الکتریکی را در حین فعالیت‌های سلولی مثل تقسیم سلولی، گسترش و مهاجرت گزارش دادند. بعد از آن این ایده مطرح شد که می‌توان با استفاده از سیگنال‌های الکتریکی فعالیت‌های سلولی را کنترل کرد. به‌عنوان مثال با توجه به این‌که سلول‌های عصبی، عضلانی، فیبروبلاست و استئوبلاست در بدن بیشتر تحت تحریکات الکتریکی هستند، می‌توان با استفاده از این سیگنال‌های الکتریکی سلول‌ها را به سمت سلول‌های قلبی، عروقی و عصبی تمایز داد (۱۴-۸). از طرفی درمان سرطان به‌عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر به‌شدت مورد توجه دانشمندان قرار دارد و استفاده از میدان الکتریکی در درمان آن نیز به‌علت مزایایی از قبیل سهولت استفاده، قیمت مناسب و عدم دردناکی رو به گسترش است (۱۹-۱۵).

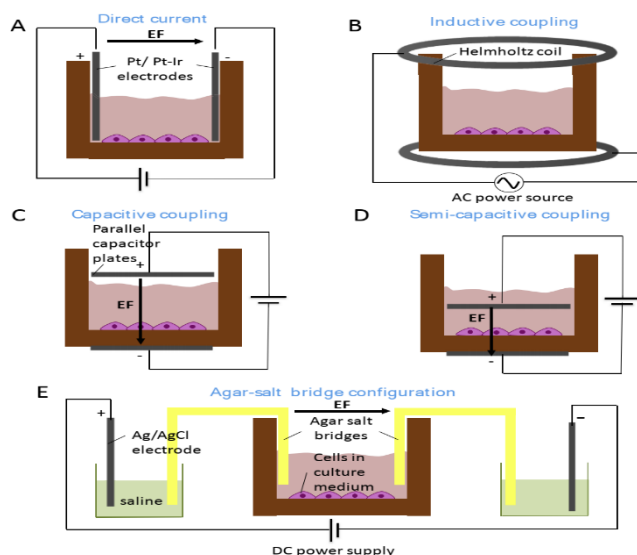
## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری پایگاه‌های استنادی PubMed، Scopus و Google Scholar جهت یافتن مطالعات برون‌تن، درون‌تن و بالینی مربوط به تاثیرات تحریک الکتریکی بر سرنوشت سلول‌های بنیادی و آثار درمانی آن در ترمیم بافت‌ها و همچنین درمان سرطان جست‌وجو شده و مطالعات منتخب از ده سال اخیر بررسی شده‌اند.

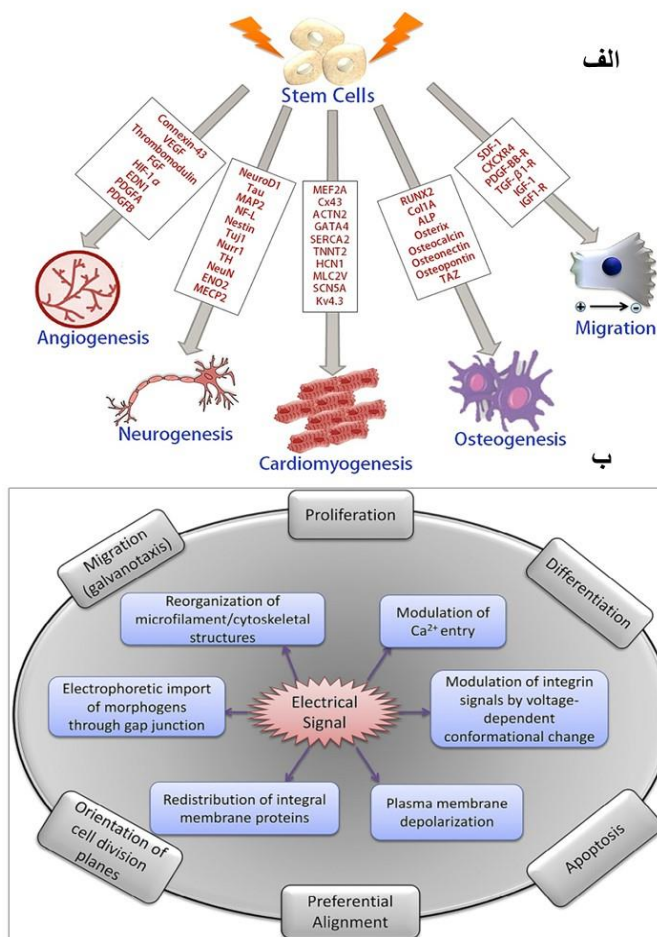
## نتایج

## تاثیرات میدان الکتریکی بر سرنوشت سلول‌های بنیادی

اعمال تحریک الکتریکی بر سلول‌های بنیادی روش‌های متعددی مانند اعمال جریان مستقیم، جفت شدن القایی، جفت شدن خازنی، جفت شدن شبه خازنی و سلول غلظتی با پل نمکی آگار را دارد. در این بین جفت شدن خازنی متداول‌ترین روش اعمال میدان الکتریکی بر محیط کشت سلول و سلول‌های موجود در آن است. از طرفی بر حسب نوع سلول، روش اعمال تحریک و شدت آن سبب امکان ایجاد تغییرات عمده و بسیار متفاوتی در سرنوشت سلول بنیادی وجود دارد (شکل ۱). به‌ویژه این‌که با انتخاب محیط کشت مناسب و نیز شدت مناسب میدان الکتریکی اعمال شده و روش اعمال مناسب می‌توان حتی رده‌های مختلف سلولی را از یک منبع سلولی به‌دست آورد (شکل ۲).

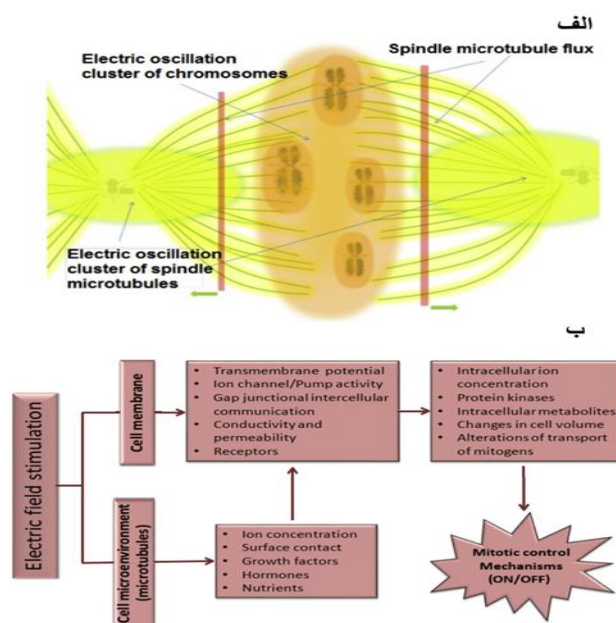


شکل ۱: شماتیک روش‌های مختلف برای کاربرد EF در کشت سلول‌های بنیادی، روش جفت شدن خازنی (C) متداول‌ترین روش اعمال سیگنال الکتریکی است (۲۰)

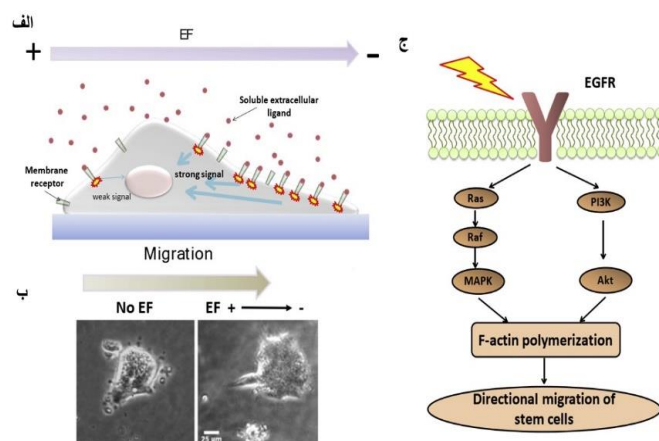


شکل ۲: الف) رده‌های مختلف تمایز یافته از یک رده سلول بنیادی تحت میدان الکتریکی. ب) شماتیک مکانیسم‌های مؤثر بر سرنوشت سلول، که عمدتاً شامل تغییرات قطبیت در غشای سلولی، تأثیر بر ورود و خروج مواد یونی و مورفوزن‌ها در سلول و قطبیت سلول از طریق توزیع ناهمگون یون‌ها. این تغییرات سبب آپوپتوزیس، تکثیر تمایز و مهاجرت می‌شوند (۲۰).

به‌طور کلی عملکرد الکتریکی فعال سلول‌ها به‌وجود کانال‌های یونی در غشای سلول و نیز مولکول‌های قطبی موجود در ساختار سلول نظیر پروتئین‌ها و اسیدهای آمینه بستگی دارد. علاوه‌براین اجزای اسکلت سلولی نیز که عمدتاً از پروتئین ساخته شده‌اند تحت تاثیر میدان الکتریکی و جریان الکتریسیته قرار دارند. در این بین تاثیر جریان الکتریسیته و میدان الکتریکی کانال‌های یونی کلسیم و پتاسیم در تکثیر سلول‌ها به‌خوبی شناخته شده است. در شکل ۳ تاثیر سیگنال الکتریکی بر آرایش دوک تقسیم سلول و نیز تاثیرات آن بر غشای سلول نشان داده شده است. همچنین نتایج نشان می‌دهد میدان الکتریکی با توجه به حضور یون‌ها در محیط سلول سبب قطبش سلول‌ها و مهاجرت آن‌ها می‌شود. در شکل ۴ تاثیر میدان الکتریکی بر قطبش سلول و به‌تبع آن مهاجرت سلول‌های بنیادی نشان داده شده است.

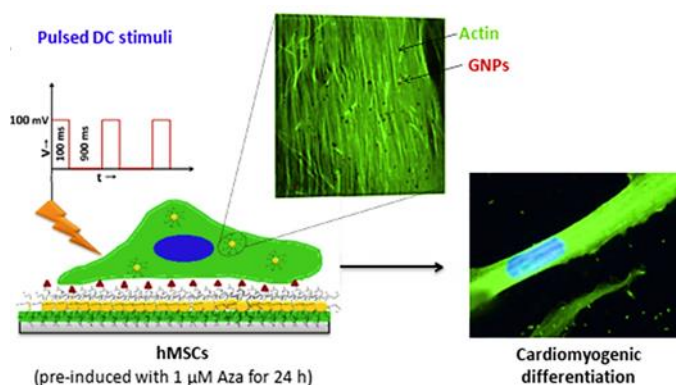


شکل ۳: الف) تاثیر سیگنال الکتریکی بر آرایش دوک تقسیم سلولی، میدان الکتریکی سبب بهبود جهت‌گیری میکروتوبول‌ها و به‌تبع آن تسريع در تشكيل دوک تقسیم سلولی و تقسیم سلولی و در نتیجه آن تکثیر سلولی می‌شود. ب) شمای مکانیسم پیشنهادی تاثیرات میدان الکتریکی بر غشای سلولی و نیز ریز محیط درون آن که منجر به کنترل تقسیم سلولی می‌شود ارایه شده است (۲۰).



شکل ۴: تاثیر میدان الکتریکی بر قطبش و مهاجرت سلول‌های بنیادی الف) توزیع نامتقارن گیرنده‌های سلولی در یک طرف سلول سبب القای سیگنال مهاجرت می‌شود. ب) مشاهده رفتار سلول بنیادی پرتوان القایی انسانی تحت میدان الکتریکی که مهاجرت آن تحت تاثیر میدان الکتریکی به‌وضوح قابل مشاهده است. ج) فعال سازی مسیر سیگنالینگ EGFR توسط میدان الکتریکی و دخالت آن در مهاجرت سلولی (۲۰)

هم‌چنین باید توجه داشت که تغییر در محتوای یونی و نیز قطبش سلول می‌تواند سبب ایجاد آبخاری از مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی شده و سبب تمایز سلول شود. در شکل ۵ تاثیر سیگنال الکتریکی پالسی بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های عضله قلبی نشان داده شده است (۲۰). علاوه بر این نتایج برخی بررسی‌ها نشان داده است که سیگنال الکتریکی سبب تمایز زدایی و تغییرات مورفولوژیکی در سلول شده است که به مکانیسم‌های کانال کلسیم ارتباط داده شده است و می‌تواند نقطه امید جدیدی برای تولید سلول‌های پرتوان القایی به روش ساده‌تری شد (۲۱). علاوه بر این باید توجه داشت جهت بهبود تاثیر سیگنال الکتریکی استفاده از داربست رسانا بسیار موثر است و امروزه مطالعات متعددی بر استفاده از این نوع داربست‌ها در زمینه‌های مختلف متمرکز شده است و تاثیرات امیدوار کننده‌ای در بازسازی بافت‌های بیولوژیکی دارای فعالیت الکتریکی مانند ارتوپدی، عصبی و قلبی مشاهده شده است (۲۲).



شکل ۵: تاثیر سیگنال الکتریکی پالسی بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های عضله قلبی. تمایز به رده قلبی ناشی از تحریک الکتریکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به کمک نانوذرات طلا (GNP) تحت تاثیر میدان الکتریکی. تصویر فلورسانس در گوشه بالا سمت راست، مورفولوژی لوله مانند را نشان می‌دهد که توسط سلول‌های تحت تاثیر تحریک الکتریکی با فرکانس ۱ هرتز نشان داده شده است (اکتین اسکلت سلولی - سبز و هسته‌ها آبی رنگ هستند) (۲۰).

### تاثیرات درمانی سیگنال الکتریکی بر ترمیم بافت‌ها

اولین زمینه مورد توجه در پزشکی بازساختی ترمیم زخم و به‌ویژه زخم‌های مزمن مانند زخم دیابتی است. به‌طور کلی روند بهبودی زخم شامل مراحل التهابی، تکثیر سلولی و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی است. اگر روند بهبودی به‌درستی پیشرفت نکند و زخم بیش از یک ماه ادامه یابد ممکن است به‌عنوان زخم مزمن توصیف شود. تحریک الکتریکی در ترمیم زخم عمدتاً شامل کاربرد جریان الکتریکی از طریق الکترودهایی است که به‌صورت مستقیم روی پوست قرار می‌گیرند. استفاده از این نوع خاص پانسمان دارای الکترود تاثیر قابل توجهی بر درمان زخم‌های مزمن مانند زخم بستر در بیماران داشته است در شکل ۶ تصویر این نوع از پانسمان‌ها ارایه شده است (۲۳). در مطالعات انسانی نشان داده شده است که تحریک الکتریکی باعث تسریع در بهبود زخم و افزایش ترمیم جلدی می‌شود و یک روش درمانی کمکی در جراحی پلاستیک است و می‌تواند بقای ایمپلنت دارای عروق (flap) و پیوند (ایمپلنت فاقد عروق) را بهبود بخشیده و بهبودی بعد از عمل را تسریع کند و همچنین نکروز را پس از بازسازی کاهش دهد (۲۴). هم‌چنین مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تحریک الکتریکی (ES) باعث ایجاد رگ‌زایی در انواع بافت‌ها و سلول‌ها می‌شود. بنابراین می‌تواند مشکلات ناشی از مرگ بافت‌های چربی مورد استفاده در انتقال چربی اتولوگ (یک تکنیک جراحی زیبایی است) را کاهش دهد و زنده‌مانی بافت را افزایش دهد که این مساله در نتیجه تحریک سلول‌های بنیادی چربی موجود در بافت است (۲۵).

سال‌های طولانی از استفاده موفق از تحریک الکتریکی خارجی در بالین برای بهبود ترمیم استخوان می‌گذرد (۲۶). تحقیقات نشان داده است که این موفقیت به‌ویژه در نقایص استخوانی غیرقابل ترمیم تاثیر قابل ملاحظه‌ای دارد و در سال‌های اخیر

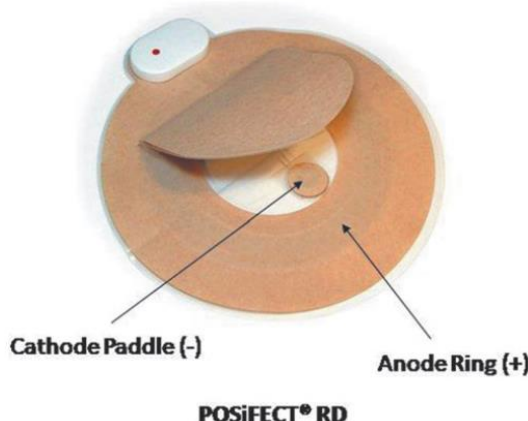
به‌عنوان کمکی برای درمان‌های مهندسی بافت استخوان برای بهینه‌سازی پتانسیل درمانی آن‌ها پیشنهاد شده است. این ایده ناشی از تاثیرات مثبت تحریک الکتریکی بر مهاجرت سلول‌های بنیادی، تکثیر، تمایز و چسبندگی آن‌ها به داربست است که کلیه رفتارهای سلولی یاد شده برای مهندسی بافت استخوان (BTE) سودمند است. ولتاژ مورد استفاده در این مطالعات در محدوده ۱۰۰ میلی‌ولت بر میلی‌متر بوده است (۲۷). بافت دیگر مهم در سیستم حرکتی غضروف است که ترمیم آن امروزه بسیار قابل توجه است. بررسی داده‌های حیوانی و بالینی نشان داده است که تحریک الکتریکی ممکن است تکثیر سلولی را افزایش داده و سنتز مولکول‌های مرتبط با ماتریکس خارج سلولی غضروف مفصلی مانند کلاژن نوع II، اگرکان و گلیکوزآمینوگلیکان را تحریک کند (۲۸).

بافت عصب شناخته شده‌ترین بافت دارای عمل‌کرد الکتریکی است. معمولاً در آسیب‌های عصبی محیطی بهبودی به‌صورت ناقص صورت می‌گیرد. بررسی‌های برون‌تن نشان داده‌اند که تحریک الکتریکی رشد آکسون را هدایت می‌کند و باعث مهاجرت سلول‌های جهت‌دار می‌شود (۲۹). یک بررسی بالینی با اعمال میدان پالسی با فرکانس ۲۰ هرتز به مدت ۱۰۰ میلی‌ثانیه در میدان ۲۰۰ میلی‌ولت بر میلی‌متر بر سلول‌های بنیادی تیغه عصبی انسان نشان داده شده است که ترمیم مشاهده شده در نقص پر شده با سلول بنیادی و استفاده از تحریک الکتریکی با گروه پیوند اتولوگ قابل مقایسه بوده است (۳۰). وجود بستر رسانا تاثیر به‌سزایی بر بهبود تمایز سلول‌های بنیادی به عصب داشته است. یکی از مواد بسیار مورد توجه در این زمینه گرافن است که یافته‌ها نشان داده است که حضور آن در داربست سبب بهبود فعالیت سیناپسی سلول‌های عصبی می‌شد (۳۱). هم‌چنین مرور مطالعات نشان داده است که استفاده از سلول‌های مو و سلول‌های عصبی گانگلیونی مارپیچی (SGN) همراه با تحریک الکتریکی می‌تواند امیدهای تازه‌ای در درمان ناشنوایی ایجاد کند (۳۲). به‌علاوه بررسی تحریک الکتریکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی داربست‌های رسانای پلی‌کاپرولاکتون/نانولوله کربنی نشان داده است که میزان بیان ژن‌های رودسپین و پیرفرین به‌عنوان مارکرهای تشخیص تمایز به سلول‌های فوتورسپتور چشم در سلول‌های برانگیخته الکتریکی به‌طور قابل توجهی بالاتر بود (۳۳).

بافت‌های عضله اسکلتی و هم‌چنین عضله قلبی گروه دیگری از بافت‌های دارای عمل‌کرد الکتریکی را تشکیل می‌دهند که استفاده از تحریک الکتریکی می‌تواند گامی موثر در جبران ضایعات آن‌ها باشد. عضله اسکلتی یک بافت الکتروشیمیایی است که برای سازمان‌دهی داخلی و عمل‌کرد مکانیکی، به‌شدت بر تعامل با ماتریس خارج سلولی خود متکی است. ترکیب پوشش-دهی با لامینین و تحریک الکتریکی باعث ایجاد میوتیوب‌های ضخیم‌تر در مقایسه با نمونه‌های غیر تحریک شده و نمونه‌هایی پوشش داده نشده شده است. بنابراین از طریق ترکیبی از محرک‌های بیوشیمیایی و الکتریکی راه جدیدی را برای توسعه بافت عضله بالغ در داربست‌های نرم سه بعدی ایجاد کرده است (۳۴). هم‌چنین مشاهده شده است که ترکیب تحریک الکتریکی و مکانیکی سبب بهبود نیروی انقباض ماهچه از طریق بازآرایی الیاف ماتریکس خارج سلولی شده است (۳۵). هم‌چنین بررسی تاثیر تحریک الکتریکی بر تمایز سلول‌های پرتوان القایی انسانی نشان داده است که تحریک الکتریکی در ترکیب با تحریک مکانیکی سبب افزایش بازده تمایز سلول‌های بنیادی به رده کاردیومیوسیت شده که می‌تواند در آینده روش مناسبی جهت درمان بالینی سکته قلبی باشد (۳۶).

یکی از بیماری‌های شایع غیرواگیر که اثرات بسیار زیان‌باری بر سلامت دارد دیابت است. سلول‌های  $\beta$  پانکراس با ترشح انسولین (تنها هورمون قادر به کاهش غلظت گلوکز خون) نقش مهمی در هومئوستازی گلوکز دارند. اختلال در ترشح انسولین باعث افزایش قند خون به‌صورت مزمن می‌شود که مشخصه دیابت نوع ۲ (T2DM) است. در سال‌های اخیر تحقیقات نشان داده است که اگرچه منشا این سلول‌ها آندودرمال است، اما سلول‌های  $\beta$  در بسیاری از ویژگی‌ها از جمله تحریک‌پذیری الکتریکی با سلول‌های عصبی اشتراک دارند (۳۷). گروهی از محققین نشان داده‌اند که درمان ترکیبی شوک حرارتی و تحریک

الکتریکی خفیف ممکن است حجم سلول‌های لوزالمعده را حفظ کند و هموستاز گلوکز را در دیابت بهبود بخشد (۳۸). هم‌چنین بررسی حیوانی نشان داده است که تحریک الکتریکی روده (IES) باعث کاهش وزن می‌شود. با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا این روش درمانی برای دیابت است یا خیر. اگرچه باعث کاهش آپوپتوزیس سلول‌های  $\beta$  لوزالمعده شده اما هیچ تأثیری در تکثیر آن‌ها نداشته است (۳۹).



شکل ۶: پانسمان‌های هوشمند دارای قابلیت تحریک الکتریکی با کاربرد درمانی جهت زخم‌های مزمن مانند زخم بستر (۲۳)

### کاربرد درمانی سیگنال الکتریکی در درمان سرطان

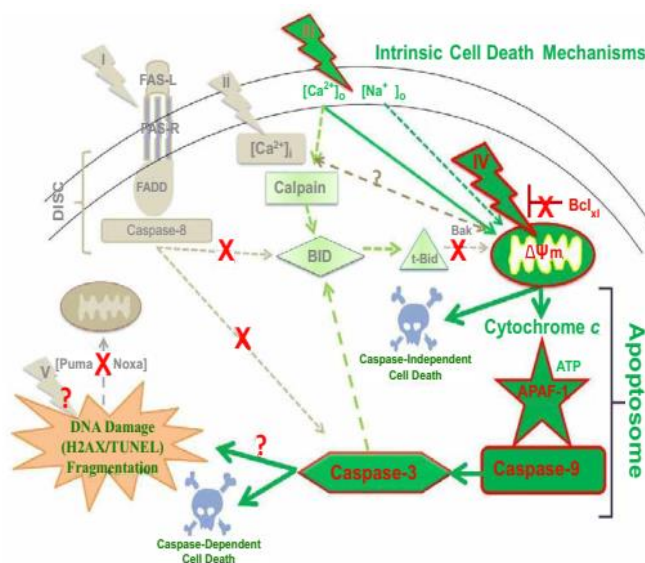
استفاده از الکتروتراپی در انکولوژی کمتر واضح است و عمدتاً بر اساس مطالعات حیوانی است. در سال ۱۹۵۹ محققان سوئیسی فرض کردند که کاربرد جریان الکتریکی باعث مهار یا کاهش رشد سلول‌های در حال رشد می‌شود. جریان الکتریسیته با شدت کم می‌تواند ردوکتاز ریبونوکلوئید درگیر در سنتز DNA را مهار کند. پزشک و مهندس برق اتریشی، رودولف پکار، تأثیر جریان گالوانیک بر روی سلول‌های سرطانی را در دهه ۱۹۷۰ بررسی کرد و درمان الکتریکی را برای مقابله با تومورهای جامد ایجاد کرد (۴۰). درمان سرطانی مبتنی بر جریان الکتریکی با شدت کم، به علت مزایایی مانند قیمت ارزان و اثر بخش بودن در چین بسیار توسعه یافته است. اگرچه محدودیت‌هایی مانند محدودیت در شدت جریان اعمالی، عمق نفوذ و آسیب‌های وارده به بافت‌های مجاور سبب محدودیت به کارگیری آن در بالین خواهد شد، امروزه تمایل به سمت استفاده از میدان الکتریکی به جای جریان الکتریکی به علت عمق نفوذ بالاتر و همچنین عملکرد انتخابی بهتر آن مشاهده می‌شود (۴۱). برخلاف میدان الکتریکی مستقیم و پیوسته که دارای اثرات تکثیر سلول است، میدان الکتریکی پالسی (nsPEF) و نیز میدان الکتریکی حاصل از جریان متناوب که به نام میدان درمانی تومور (TTF) بیشتر شناخته شده است، دارای اثرات آپوپتوزیس و در نتیجه کاربرد در درمان سرطان است.

### میدان الکتریکی پالسی در درمان سرطان

این فناوری بر اساس طول پالس، به پالس با دامنه میلی‌ثانیه، میکروثانیه، نانوثانیه و پیکوثانیه طبقه‌بندی شده است. کاربرد غالب میدان‌های الکتریکی پالسی، اصلاح نفوذپذیری غشاهای سلولی است که بعضاً به آن الکتروپوریشن گفته می‌شود و به روش‌های مختلفی برای درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته است. در این روش با اعمال میدان الکتریکی به سلول‌ها، نفوذپذیری غشا سلولی افزایش می‌یابد. این مساله امکان انتقال مواد شیمیایی، مواد دارویی یا DNA به سلول را فراهم می‌کند (همچنین این روش الکتروترانسفر نیز نامیده می‌شود). این موارد شامل معرفی ژن به سلول‌های تومور برای فعال کردن پاسخ

ایمنی، وارد ترکیبات با سمیت سلولی به سلول‌های تومور، شروع نکروز با استفاده از الکتروپوریشن غیرقابل برگشت و شروع مرگ ایمونولوژیک و آپوپتوزیسی سلول‌های سرطانی با تحریک نانو پالسی نانو ثانیه می‌باشد. در این میان، پالس الکتریکی نانو ثانیه به‌عنوان فناوری توسعه یافته الکتروپوریشن کاربرد روزافزونی در درمان سرطان یافته است. این فناوری ابتدا جهت کاربردهای نظامی و همچنین در ادامه جهت کاربرد در صنایع غذایی و نیز تصفیه آب مورد استفاده واقع شده است (۴۲، ۴۳). دو خاصیت اصلی وجود دارد که آن را از پالس‌های میکروثانیه متمایز می‌کند: نفوذ داخل سلولی و دامنه میدان الکتریکی بزرگ. پالس‌های با دامنه نانو ثانیه‌ای با توجه به دامنه بسیار کوتاه خود و نفوذ داخل سلولی می‌توانند اثرات منحصر به فردی درون سلول را نشان دهند، همچنین از آن‌جا که کل انرژی ارائه شده متناسب با محصول مدت زمان پالس، جریان و ولتاژ است، مدت زمان کوتاه‌تر پالس باعث افزایش ولتاژ اعمال شده توسط این فاکتور ۱۰۰۰ (نسب به الکتروپوریشن) می‌شود، بنابراین ولتاژ و جریان اعمال شده به سلول‌ها و بافت می‌تواند بسیار بیشتر باشد، درحالی‌که میزان گرمای بسیار کمتری ایجاد می‌شد (۴۴، ۱۷).

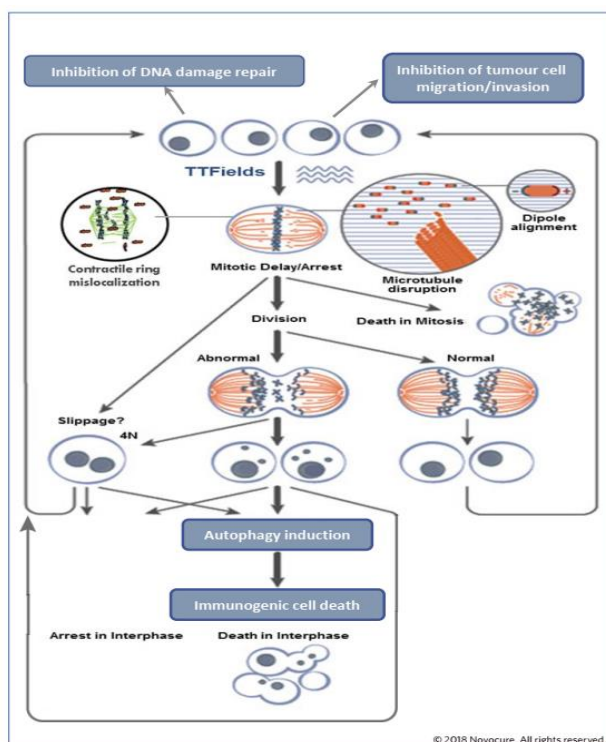
مکانسیم‌های محتمل برای از بین رفتن سلول‌های سرطانی و تومور شامل نفوذپذیری ناشی از nsPEF از غشای پلازما و در نتیجه هجوم یون کلسیم، اتلاف پتانسیل غشای میتوکندری، که احتمالاً به دلیل وقایع فراتر از نفوذپذیری غشای میتوکندری داخلی مانند انتشار سیتوکروم C و یا حتی فعال شدن کاسپاز است. شکل ۷ مکانسیم‌های مرگ سلولی ناشی از nsPEF را در سلول‌های در رده سلولی لوسمی لنفوبلاستیک حاد (jurkat) نشان می‌دهد (۴۲-۴۵). از مزایای مهم پالس الکتریکی نانو ثانیه می‌توان به قابلیت استفاده از آن در درمان ترکیبی با انواع درمان‌های متداول از جمله جراحی، شیمی درمانی، فوتوترمال و ژن درمانی اشاره کرد (۴۶-۴۹). همچنین نشان داده شده است که پالس الکتریکی نانو ثانیه سبب بهبود عملکرد سیستم ایمنی و افزایش حساسیت سلول‌های ایمنی نوتروفیل نسبت به سلول سرطانی شده است (۵۰). تاکنون از این فناوری در درمان سرطان‌های روده، کبد و سینه استفاده شده و نتایج قابل قبولی حاصل شده است (۵۱-۵۴). پالس الکتریکی با دامنه پیکو ثانیه نیز به‌نوعی توسعه پالس الکتریکی با مقیاس نانو ثانیه است که دارای مدت پالس ۱۰۰۰ مرتبه کوتاه‌تر است. اثر درمانی این فناوری نیز با جلوگیری از رگ‌زایی و حذف سلول‌های سرطانی در سرطان سرویکس مشاهده شده است (۵۵).



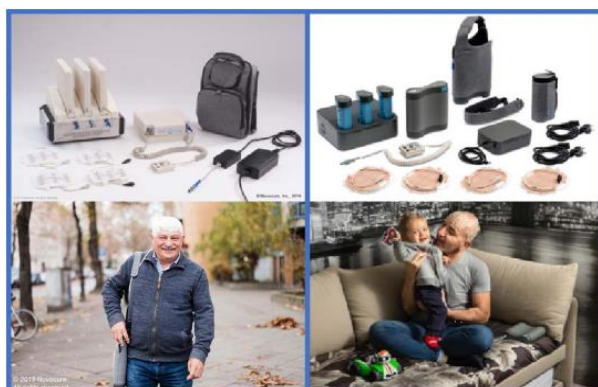
شکل ۷: مکانسیم‌های مرگ سلولی ناشی از nsPEF در رده سلولی لوسمی لنفوبلاستیک حاد (۴۲)

### کاربرد میدان درمانی تومور در درمان سرطان

فناوری میدان درمانی تومور یک فناوری درمانی غیرتهاجمی است که اساس آن میدان الکتریکی متناوب و پدیده بیوفیزیکی دی‌الکتروفورزیس است و در درمان تومورهای جامد مشارکت دارد، همچنین مبنای درمانی آن جلوگیری از تقسیم سلولی با ایجاد اختلال در همانندسازی ماده وراثتی از طریق ایجاد اختلال در پلیمریزاسیون آن و همچنین برهم زدن دوک تقسیم و از طرفی ایجاد میدان الکتریکی ناهمگون در سلول و در نتیجه ایجاد اختلال عمل کردی آن در مورد سلول‌های سرطانی است. به‌علاوه این میدان الکتریکی ناهم‌گون می‌تواند سبب ایجاد اختلال در عمل کرد آنزیمی سلول که در مرحله سنتز ماده وراثتی شده و حتی سبب القای آپوپتوزیس در سلول غیرنرمال شد (۵۷، ۵۶، ۱۹). در شکل ۸ مکانیسم عمل کردی سلولی این فناوری و در شکل ۹ نمونه تجهیزات آن بر روی بدن بیمار نشان داده شده است (۵۸).

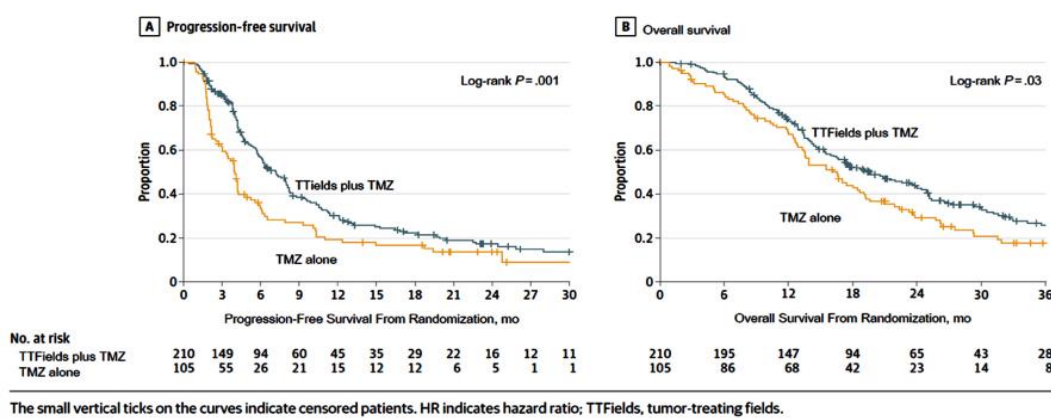


شکل ۸: مکانیسم عمل کردی سلولی میدان درمانی تومور. میدان الکتریکی متناوب (میدان درمانی تومور) سبب تقسیم غیرنرمال این سلول‌ها و در نتیجه ایجاد اجسام آپوپتوزیسی می‌شد (۵۸).



شکل ۹: نمایی از تجهیزات و نحوه استفاده از فناوری میدان درمانی توموری به‌وسیله بیماران (۵۸)

نکته مثبت دیگر این درمان آن است که می‌تواند به‌صورت کاملاً اختصاصی عمل کند و فقط سلول‌های غیر نرمال از نظر متابولیسم و رونویسی را هدف قرار دهد و آسیبی به سلول‌های سالم وارد نسازد و از این رو به تایید FDA نیز رسیده است (۶۰، ۵۹). علاوه بر موارد یاد شده، میدان درمانی توموری سبب بهبود عمل‌کرد سیستم ایمنی و القای ایمنی‌زایی می‌شد به‌گونه‌ای که منجر به بهبود عمل‌کرد سلول‌های بیان‌کننده آنتی‌ژن دندریتیک (dendritic cell) و همچنین افزایش حساسیت و عمل‌کرد سلول‌های T دارای سمیت سلولی (cytotoxic T cell) می‌شود که هر دوی سلول‌های یاد شده نقش مهمی در مواجهه با سرطان دارند (۶۱). نکته مهم دیگر آن است که این فناوری می‌تواند به‌صورت تک‌درمانی یا درمان ترکیبی با سایر درمان‌ها به‌کار رود (۶۵-۶۲). تاکنون فناوری یاد شده بیشتر در مورد سرطان گلیوبلاستوما مورد استفاده قرار گرفته است و توانسته است نقش بسیار مهمی در بهبود زنده‌مانی بیماران ایفا کند، در شکل ۱۰ تاثیر به‌کارگیری هم‌زمان این فناوری همراه با داروی ضدسرطان تموزولومید (TMZ) در زنده‌مانی بیماران با سرطان گلیوبلاستوما نشان داده شده است (۶۸-۶۶). همچنین تاکنون به‌جز سرطان گلیوبلاستوما از این فناوری در درمان سرطان ریه نیز استفاده شده است (۶۹).



شکل ۱۰: تاثیر بکارگیری هم‌زمان میدان درمانی تومور (TTF) همراه با داروی ضدسرطان تموزولومید (TMZ) بر زنده‌مانی بیماران با سرطان گلیوبلاستوما (۶۷)

### تحریک الکتریکی و کمک به کاهش عوارض جانبی سرطان

یکی از دشواری‌های درمان سرطان که سبب کاهش شدید کیفیت بیماران مبتلا به سرطان شده است، عوارض جانبی ناشی از داروهای آن و همچنین ناتوانی‌های ایجاد شده در اثر خود بیماری و یا راهبردهای درمانی آن مانند جراحی است. مطالعات نشان داده است که تحریک الکتریکی به‌عنوان روشی کارا نه‌تنها در درمان سرطان، بلکه در کاهش عوارض ناشی از داروهای مورد استفاده و یا ناتوانی‌های ناشی از درمان آن ایفا کند (۷۷-۷۰).

### نتیجه‌گیری

تحریک الکتریکی می‌تواند سبب القای رشد، تمایز و یا حتی مهاجرت در سلول‌های بنیادی شد که در پزشکی بازساختی جهت بازسازی بافت‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. همچنین تحریک الکتریکی سبب ایجاد رگ‌زایی و بهبود چسبندگی سلول‌ها به داربست می‌شد. مهم‌ترین مساله در بهبود کارایی تحریک الکتریکی استفاده از داربست رسانا است. استفاده از تحریک الکتریکی به‌تنهایی یا همراه با سایر سیگنال‌های شیمیایی و فیزیکی امیدهای فراوانی جهت بازساخت بسیاری از ارگان‌ها را ایجاد کرده است. از طرفی میدان الکتریکی پالسی به‌ویژه میدان الکتریکی نانوپالس، از طریق فعال کردن مکانیسم‌های درون سلولی به‌طور موثری سبب القای آپوپتوزیس و مرگ سلول‌های سرطانی می‌شد. هم‌چنین میدان الکتریکی

حاصل از جریان متناوب نیز به‌طور موثری سبب اختلال در تکثیر سلول‌های سرطانی و القای آپوپتوزیس در آن‌ها می‌شد. مزایای مشترک درمان‌های یاد شده بهبود عمل‌کرد سیستم ایمنی، امکان استفاده به‌صورت ترکیبی با سایر درمان‌ها، سهولت انجام، غیرتهاجمی بودن و نیز قیمت مناسب آن‌ها است. همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهد درمان‌های الکتریکی نه‌تنها به‌درمان سرطان کمک می‌کنند، بلکه سبب کاهش عوارض جانبی ناشی از درمان و بهبود قابل ملاحظه کیفیت زندگی بیماران می‌شوند. در نتیجه می‌توان گفت، استفاده از تحریک الکتریکی و به‌کارگیری مبانی بیوالکتریک می‌تواند سبب ایجاد پیشرفت عظیم در پزشکی بازساختی، درمان سرطان و در نتیجه بهبود طول عمر و کیفیت زندگی بیماران می‌شد.

#### منابع

1. Wszyńska E, Wiśniewska S, Krawczyk A, Mróz J, Korzeniewska E, Kinga W, editors. *Electrotherapy – Therapy Possibilities Across the Ages and Today. 2019 Applications of Electromagnetics in Modern Engineering and Medicine (PTZE); 2019 9-12 June 2019.*
2. Ai J, Kiasat-Dolatabadi A, Ebrahimi-Barough S, Ai A, et al. Polymeric scaffolds in neural tissue engineering: a review. *Archives of Neuroscience.* 2014;1(1):15-20.
3. Tavakol S, Mousavi SMM, Tavakol B, Hoveizi E, et al. Mechano-transduction signals derived from self-assembling peptide nanofibers containing long motif of laminin influence neurogenesis in in-vitro and in-vivo. *Molecular neurobiology.* 2017; 54(4): 2483-96.
4. Rezapour-Lactoe A, Yeganeh H, Ostad SN, Gharibi R, et al. Thermoresponsive polyurethane/siloxane membrane for wound dressing and cell sheet transplantation: in-vitro and in-vivo studies. *Materials Science and Engineering: C.* 2016; 69: 804-14.
5. Tavakol S, Aligholi H, Gorji A, Eshaghabadi A, et al. Thermogel nanofiber induces human endometrial-derived stromal cells to neural differentiation: in vitro and in vivo studies in rat. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2014; 102(12): 4590-7.
6. Mirzaei E, Ai J, Ebrahimi-Barough S, Verdi J, et al. The differentiation of human endometrial stem cells into neuron-like cells on electrospun PAN-derived carbon nanofibers with random and aligned topographies. *Molecular neurobiology.* 2016; 53(7): 4798-808.
7. McCaig, Colin D., et al. "Controlling cell behavior electrically: current views and future potential." *Physiological reviews* (2005).
8. Zahra Eivazizadeh AS, Mohammad Ali Shokrgozar. *Biomaterials Engineering as Stem Cells' Niche New Cellular and Molecular Biotechnology Journal.* 2018;8(32): 9-30.
9. Hasanzadeh E, Ebrahimi-Barough S, Mirzaei E, Azami M, et al. Preparation of fibrin gel scaffolds containing MWCNT/PU nanofibers for neural tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A.* 2019;107(4):802-14.
10. Mirzaei E, Ai J, Sorouri M, Ghanbari H, et al. Functionalization of PAN-based electrospun carbon nanofibers by acid oxidation: study of structural, electrical and mechanical properties. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures.* 2015;23(11):930-7.
11. Baheiraei N, Yeganeh H, Ai J, Gharibi R, et al. Synthesis, characterization and antioxidant activity of a novel electroactive and biodegradable polyurethane for cardiac tissue engineering application. *Materials Science and Engineering: C.* 2014;44:24-37.
12. Ai J, Heidari KS, Ghorbani F, Ejazi F, et al. Fabrication of coated-collagen electrospun PHBV nanofiber film by plasma method and its cellular study. *Journal of Nanomaterials.* 2011; 2011: 1-8.
13. Ai J, Ebrahimi S, Khoshzaban A, Kashi TJ, et al. Tissue engineering using human mineralized bone xenograft and bone marrow mesenchymal stem cells allograft in healing of tibial fracture of experimental rabbit model. *Iranian Red Crescent Medical Journal.* 2012;14(2):96-103.

14. Ai J, Shahverdi AR, Barough SE, Kouchesfehiani HM, et al. Derivation of adipocytes from human endometrial stem cells (EnSCs). *Journal of reproduction & infertility*. 2012;13(3):151.
15. Sengupta, Somoshree, and Vamsi K. Balla. A review on the use of magnetic fields and ultrasound for non-invasive cancer treatment. *Journal of advanced research* 14 (2018): 97-111.
16. Tandon B, Magaz A, Balint R, Blaker JJ, et al. Electroactive biomaterials: Vehicles for controlled delivery of therapeutic agents for drug delivery and tissue regeneration. *Advanced drug delivery reviews*. 2018;129:148-68.
17. Nuccitelli R. Application of pulsed electric fields to cancer therapy. *Bioelectricity*. 2019;1(1):30-4.
18. Wang P, Sun S, Ma H, Sun S, et al. Treating tumors with minimally invasive therapy: A review. *Materials Science and Engineering: C*. 2020;108:110198.
19. Pless M, Weinberg U. Tumor treating fields: concept, evidence and future. *Expert opinion on investigational drugs*. 2011; 20(8): 1099-106.
20. Thrivikraman G, Boda SK, Basu B. Unraveling the mechanistic effects of electric field stimulation towards directing stem cell fate and function: A tissue engineering perspective. *Biomaterials*. 2018; 150: 60-86.
21. Imani M, Kazemi S, Saviz M, Farahmand L, et al. Morphological Changes Induced By Extremely Low-Frequency Electric Fields. *Bioelectromagnetics*. 2019; 40(6): 375-390.
22. Solazzo M, O'Brien FJ, Nicolosi V, Monaghan MG. The rationale and emergence of electroconductive biomaterial scaffolds in cardiac tissue engineering. *APL bioengineering*. 2019; 3(4): 041501.
23. Kloth LC. Electrical stimulation technologies for wound healing. *Advances in wound care*. 2014; 3(2): 81-90.
24. Thakral G, LaFontaine J, Najafi B, Talal TK, Kim P, et al. Electrical stimulation to accelerate wound healing. *Diabetic foot & ankle*. 2013; 4(1): 22081.
25. Beugels J, Molin DG, Ophelders DR, Rutten T, et al. Electrical stimulation promotes the angiogenic potential of adipose-derived stem cells. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 1-10.
26. Bhavsar MB, Leppik L, Oliveira KMC, Barker JH. Electrical stimulation–fracture treatment: new insights into the underlying mechanisms. *Bioelectronics in Medicine*. 2019; 2(1): 5-7.
27. Eischen-Loges M, Oliveira KM, Bhavsar MB, Barker JH, et al . Pretreating mesenchymal stem cells with electrical stimulation causes sustained long-lasting pro-osteogenic effects. *PeerJ*. 2018; 6: e4959.
28. Vaca-González JJ, Guevara JM, Moncayo MA, Castro-Abril H, et al. Biophysical stimuli: a review of electrical and mechanical stimulation in hyaline cartilage. *Cartilage*. 2019; 10(2): 157-72.
29. Zhu R, Sun Z, Li C, Ramakrishna S, et al. Electrical stimulation affects neural stem cell fate and function in vitro. *Experimental neurology*. 2019:112963.
30. Du J, Zhen G, Chen H, Zhang S, et al. Optimal electrical stimulation boosts stem cell therapy in nerve regeneration. *Biomaterials*. 2018;181:347-59.
31. Guo R, Zhang S, Xiao M, Qian F, et al. Accelerating bioelectric functional development of neural stem cells by graphene coupling: implications for neural interfacing with conductive materials. *Biomaterials*. 2016;106:193-204.
32. Tang M, Yan X, Tang Q, Guo R, et al. Potential Application of Electrical Stimulation in Stem Cell-Based Treatment against Hearing Loss. *Neural plasticity*. 2018; 2018: 1-6.
33. Nekouian S, Sojoodi M, Nadri S. Fabrication of conductive fibrous scaffold for photoreceptor differentiation of mesenchymal stem cell. *Journal of cellular physiology*. 2019; 234(9): 15800-15808.

34. Iberite F, Gerges I, Vannozzi L, Marino A, et al. Combined Effects of Electrical Stimulation and Protein Coatings on Myotube Formation in a Soft Porous Scaffold. *Annals of biomedical engineering*. 2019; 48(2): 734-746.
35. Kim H, Kim M-C, Asada HH. Extracellular matrix remodelling induced by alternating electrical and mechanical stimulations increases the contraction of engineered skeletal muscle tissues. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 2732.
36. Ma R, Liang J, Huang W, Guo L, et al. Electrical stimulation enhances cardiac differentiation of human induced pluripotent stem cells for myocardial infarction therapy. *Antioxidants & redox signaling*. 2018; 28(5): 371-84.
37. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic beta-Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiological reviews*. 2018; 98(1): 117-214.
38. Kondo T, Sasaki K, Matsuyama R, Morino-Koga S, et al. Hyperthermia with mild electrical stimulation protects pancreatic  $\beta$ -cells from cell stresses and apoptosis. *Diabetes*. 2012; 61(4): 838-47.
39. Ouyang X, Li S, Tan Y, Lin L, et al. Intestinal electrical stimulation attenuates hyperglycemia and prevents loss of pancreatic beta cells in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Nutrition & diabetes*. 2019; 9(1): 4.
40. Hills A, Stebbing J. Electrotherapy: Enlightening modern medicine. *The Lancet Oncology*. 2014; 10(15): 1060-1.
41. Sequeira C, Cardoso D. Electrotherapy, a recent mode for anticancer treatment. *Ciência & Tecnologia dos Materiais*. 2014; 26(2): 126-30.
42. Beebe SJ. Bioelectrics in basic science and medicine: impact of electric fields on cellular structures and functions. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. 2013;4(2): 1-8.
43. Buchmann L, Mathys A. Perspective on Pulsed Electric Field Treatment in the Bio-based Industry. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2019;7:265.
44. Beebe SJ, Fox P, Rec L, Somers K, et al. Nanosecond pulsed electric field (nsPEF) effects on cells and tissues: apoptosis induction and tumor growth inhibition. *IEEE Transactions on plasma science*. 2002; 30(1): 286-92.
45. Beebe SJ. Mechanisms of Nanosecond Pulsed Electric Field (NsPEF)-induced cell death in cells and tumors. *Journal of Nanomedicine Research*. 2015; 2(1): 1-5.
46. Chen R, Chen X, Beebe SJ. Nanosecond pulsed electric field (nsPEF) ablation as an alternative or adjunct to surgery for treatment of cancer. *Surgery: Current Research*. 2013; 812: 1-9.
47. Yin S, Chen X, Xie H, Zhou L, et al. Nanosecond pulsed electric field (nsPEF) enhance cytotoxicity of cisplatin to hepatocellular cells by microdomain disruption on plasma membrane. *Experimental cell research*. 2016; 346(2): 233-40.
48. Paganin-Gioanni A, Rols M-P, Teissié J, Golzio M. Cyclin B1 knockdown mediated by clinically approved pulsed electric fields siRNA delivery induces tumor regression in murine melanoma. *International journal of pharmaceutics*. 2020;573:118732.
49. Kulbacka J. Nanosecond pulsed electric fields (nsPEFs) impact and enhanced Photofrin II® delivery in photodynamic reaction in cancer and normal cells. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2015; 12(4): 621-9.
50. Koga T, Morotomi-Yano K, Sakugawa T, Saitoh H, et al. Nanosecond pulsed electric fields induce extracellular release of chromosomal DNA and histone citrullination in neutrophil-differentiated HL-60 cells. *Scientific reports*. 2019; 9(1): 1-13.
51. Rossi A, Pakhomova O, Mollica PA, Casciola M, et al. Nanosecond Pulsed Electric Fields Induce Endoplasmic Reticulum Stress Accompanied by Immunogenic Cell Death in Murine Models of Lymphoma and Colorectal Cancer. *Cancers*. 2019; 11(12): 2034.

52. Chen R, Sain NM, Harlow KT, Chen Y-J, et al. A protective effect after clearance of orthotopic rat hepatocellular carcinoma by nanosecond pulsed electric fields. *European Journal of Cancer*. 2014; 50(15): 2705-13.
53. Yin S, Chen X, Hu C, Zhang X, et al. Nanosecond pulsed electric field (nsPEF) treatment for hepatocellular carcinoma: a novel locoregional ablation decreasing lung metastasis. *Cancer Letters*. 2014; 346(2): 285-91.
54. Wu S, Wang Y, Guo J, Chen Q, et al. Nanosecond pulsed electric fields as a novel drug free therapy for breast cancer: an in vivo study. *Cancer letters*. 2014; 343(2): 268-74.
55. Wu L, Yao C, Xiong Z, Zhang R, et al. The effects of a picosecond pulsed electric field on angiogenesis in the cervical cancer xenograft models. *Gynecologic oncology*. 2016; 141(1): 175-81.
56. Davies AM, Weinberg U, Palti Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013; 1291(1): 86-95.
57. Wong ET. *Alternating electric fields therapy in oncology: A practical guide to clinical applications of tumor treating fields*: Springer; 2016.
58. Weinberg U. Novocure's Tumor Treating Fields: Innovative brain cancer therapy with survival and safety benefits. *Nature*. 2018; 561(7724): 1-4.
59. Silginer M, Weller M, Stupp R, Roth P. Biological activity of tumor-treating fields in preclinical glioma models. *Cell death & disease*. 2017; 8(4): e2753-e.
60. Wenger C, Miranda PC, Salvador R, Thielscher A, et al. A review on tumor-treating fields (TTFields): clinical implications inferred from computational modeling. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2018;11:195-207.
61. Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U, Kirson ED, et al. Tumor-treating fields: a fourth modality in cancer treatment. *Clinical Cancer Research*. 2018; 24(2): 266-75.
62. Branter J, Basu S, Smith S. Tumour treating fields in a combinational therapeutic approach. *Oncotarget*. 2018; 9(93): 36631.
63. Bender E, Kozak K, Howard S, Hayes L, et al. The effect of Optune™ tumor treating fields transducer arrays on skin radiation dose during radiotherapy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2017;42:172-5.
64. Kessler AF, Linsenmann T, Westermaier T, Wolber W, et al. Complete radiological response following subtotal resection in three glioblastoma patients under treatment with Tumor Treating Fields. *Oncology Letters*. 2020; 19(1): 557-61.
65. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, Ramlau R, et al. Tumour Treating Fields in combination with pemetrexed and cisplatin or carboplatin as first-line treatment for unresectable malignant pleural mesothelioma (STELLAR): a multicentre, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019; 20(12): 1702-9.
66. Anthony P, McArdle S, McHugh M, editors. *Tumor Treating Fields: Adjuvant Treatment for High-grade Gliomas*. *Seminars in oncology nursing*; 2018; 34(5): 454-464.
67. Mehta M, Wen P, Nishikawa R, Reardon D, et al. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2017;111:60-5.
68. Ornelas AS, Porter AB, Sharma A, Knox MG, et al. What is the role of tumor-treating fields in newly diagnosed glioblastoma? *The neurologist*. 2019; 24(2): 71-3.
69. Pless M, Droege C, von Moos R, Salzberg M, et al. A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2013; 81(3): 445-50.
70. Loh J, Gulati A. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in a major cancer center for the treatment of severe cancer-related pain and associated disability. *Pain Medicine*. 2015; 16(6): 1204-10.

71. Li W-h, Li D. Effect of electrical stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with liver cancer. *Medicine*. 2019;98(16): e15255.
72. Yu T, Tang H-y, Wang T-s, Wei W. Effectiveness of electrical stimulation for postoperative pain in patients with osteosarcoma: A systematic review protocol of clinical controlled trial. *Medicine*. 2019; 98(32): e16783.
73. Dou P-H, Zhang D-F, Su C-H, Zhang X-L, et al. Electrical stimulation on adverse events caused by chemotherapy in patients with cervical cancer: A protocol for a systematic review of randomized controlled trial. *Medicine*. 2019;98(7): e14609.
74. Costa DR, Silva-Arone MMAd, Rubira CMF, Santos PSdS, Berretin-Felix G, editors. Immediate effect of neuromuscular electrical stimulation on deglutition after treatment of laryngeal cancer: a case report. *CoDAS; SciELO Brasil*. 2019; 31(3): 1-5.
75. Yennurajalingam S, Kang D-H, Hwu W-J, Padhye NS, et al. Cranial electrotherapy stimulation for the management of depression, anxiety, sleep disturbance, and pain in patients with advanced cancer: a preliminary study. *Journal of pain and symptom management*. 2018; 55(2): 198-206.
76. Yennu S, Kang DH, Hwu W-J, Padhye NS, et al. Cranial electrotherapy stimulation for the management of depression, anxiety, sleep disturbance, and pain in patients with advanced cancer: A preliminary study. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 55(2): 198-206.
77. Paim ED, Berbert MCB, Zanella VG, Macagnan FE, editors. Electrical stimulation in the treatment of radiotherapy-induced hyposalivation. *CoDAS; SciELO Brasil*. 2019; 31(4):1-7.

## **A Review of the Impact of Electrical Stimulation on the Stem Cells Fate and Its Application in Regenerative Medicine and Cancer Treatment**

Farmani AR<sup>1,2</sup> Ph.D., Mohammad Salehi M<sup>3</sup> M.Sc., Mahdavinezhad F<sup>4</sup> Ph.D., Kouhestani M<sup>1</sup> Ph.D., Mohammadi S<sup>5</sup> M.Sc., Jafar Ai<sup>1\*</sup> Ph.D.

1. Tissue Engineering and Applied Cell Sciences Department, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Tissue Engineering Department, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.
3. Pharmaceutical Chemistry Department, Pharmaceutical Science Branch Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4. Anatomy Department-School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Department of Plastic Engineering, Faculty of Polymer Processing, Iran Polymer and Petrochemical Institute, Tehran, Iran.

\* Email corresponding author: jafar\_ai@tums.ac.ir

Received: 5 Jul. 2020

Accepted: 7 Sep. 2020

---

### **Abstract**

The electrical functions of the organs of the body, such as the nervous system and the bone marrow, has led to the use of one of the most widely used therapies called electrotherapy, especially in relieving pain. On the other hand, advancement of medical science in the field of stem cells and regenerative medicine has made many perspective in treatment. Electric field-based therapies have recently been widely used in the treatment of cancer. The main issues in regenerative medicine are the proliferation of stem cells to the required extent and their guidance towards differentiation into the target tissue. Electric field stimulation (EF) can also play an important role in generating appropriate stem cell responses and guiding stem cell differentiation through osteogenesis/ neurogenesis/ cardiomyogenesis. Nanosecond pulsed electric field as well as the tumor treating field have attracted a lot of attention today for the treatment of cancer. Major signaling pathways and cellular responses elicited by electrical stimulation are included reactive oxygen species and heat shock proteins, intracellular calcium ion fluctuation, so ATP production, clustering or re-accumulation of cell surface receptors, Skeletal regeneration and so on that they can affect the stem cell fate. Also, none invasive, ease of usage, and reasonable price have caused that the treatment of cancer with an electric field to be increasingly used. This study seeks to provide a brief overview of the effects of electrical signals on the behavior of stem cells, as well as examples of their therapeutic effects in the treatment of tissue lesions and cancer.

**Keywords:** Stem cells, electrical stimulation, regenerative medicine, therapeutic effects, cancer treatment