

## Anti-Cancer Effect of Nano Zinc Oxide on Malignant HN5 Cell Line in In Vitro Culture

Elham Hoveizi<sup>1\*</sup>, Tayebeh Mohammadi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of biology, Stem Cells & Transgenic Technology Research Center, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

\*Corresponding Author:  
Elham Hoveizi, Department of biology, Stem Cells & Transgenic Technology Research Center, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Email:  
e.hoveizi@yahoo.com

Received: 29 Jun, 2016

Accepted: 11 Oct, 2016

### Abstract

**Background and Objectives:** Head and neck cell carcinoma cell lines (HN-5) are considered as an appropriate preclinical model for new therapeutic purposes for this type of cancer. Unlike other cancers, Various primary and metastatic HN5 cell lines are available. The aim of this study was to investigate the anti-cancer effect of nano zinc oxide (ZnO) on viability of malignant HN5 cell line.

**Methods:** In this experimental study, HN5 cell line was cultured in DMEM medium (containing 10% FBS and penicillin/streptomycin) at 37°C. Then, the effect of different concentrations of ZnO on these cells, were assessed by MTT and DAPI staining. The results were evaluated with completely randomized block design ANOVA.

**Results:** In this study, some concentrations of ZnO were effective in cytotoxicity of HN5 cancer cells. Also, 300µg/ml was the concentration of the studied compound that reduced the highest percentage of cell viability.

**Conclusion:** The results of this study showed that ZnO has ability to induce cytotoxicity in HN5 cancer cell line in higher concentrations (about 300µg/ml), that these findings provide a new perspective on the use nanoparticles in the cancer chemotherapy.

**Keywords:** Neoplasms; Zinc oxide; Cell survival; Head and neck neoplasms.

## تأثیر ضدسرطانی نانواکسیدروی بر سلول‌های رده سرطانی بدخیم HN5 در شرایط کشت آزمایشگاهی

الهام حویزی<sup>۱\*</sup>، طیبه محمدی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** رده سلولی سرطانی بدخیم سر و گردن (HN-5)، مدل پیش‌کلینیکال مناسبی برای اهداف درمانی جدید برای این نوع سرطان محسوب می‌شود. برخلاف سایر سرطان‌ها، رده‌های سلولی متنوعی از حالت‌های اولیه و متاستازی HN5 در دسترس است. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر ضدسرطانی نانواکسیدروی بر میزان بقای رده سلولی سرطانی HN5 بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، رده سلولی سرطان HN5 در محیط کشت DMEM (حاوی ۱۰٪ سرم گاوی و پنی‌سیلین/استرپتومایسین) در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد کشت داده شد. سپس تأثیر رقت‌های مختلف ZnO بر این سلول‌ها به روش‌های MTT و رنگ‌آمیزی DAPI بررسی گردید. نتایج با روش واریانس طرح بلوک‌های کاملاً تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفت. **یافته‌ها:** در این مطالعه، برخی از غلظت‌های ZnO بر مرگ سلول‌های سرطانی HN5، تأثیرگذار بود. همچنین غلظتی از ترکیب مورد بررسی که بیشترین درصد از حیات سلولی را کاهش می‌دهد مربوط به غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد ZnO توانایی القای مرگ سلولی را بر روی سلول‌های سرطان HN5 در غلظت‌های بالاتر (در حد ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) دارد که این یافته‌ها دیدگاه جدیدی را در زمینه استفاده از نانوذرات در شیمی‌درمانی سرطان فراهم می‌آورد.

**کلیدواژه‌ها:** سرطان؛ اکسید روی؛ بقای سلولی؛ سرطان سر و گردن.

گروه زیست‌شناسی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و فناوری ترانسژنیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

الهام حویزی، گروه زیست‌شناسی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و فناوری ترانسژنیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

e.hoveizi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۴/۸

تاریخ پذیرش: ۹۵/۷/۱۹

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Hoveizi E, Mohammadi T. Anti-cancer effect of nano zinc oxide on malignant HN5 cell line in in vitro culture. Qom Univ Med Sci J 2018;11(10):21-29. [Full Text in Persian]

## مقدمه

سرطان، بیماری است که بر سلول‌ها به‌عنوان واحدهای بنیادی حیات اثر می‌گذارد. برای شناخت بهتر انواع سرطان‌ها، دانستن اطلاعات پیرامون وضعیت طبیعی سلول‌ها و وقایعی که در آنها اتفاق می‌افتد تا به سرطان منتهی گردد، مفید خواهد بود (۲،۱). سرطان‌ها، دومین علت مرگ‌ومیر در جهان پس از بیماری‌های قلبی - عروقی به‌شمار می‌آیند. سرطان، بیماری جدیدی نیست و از گذشته تاکنون انسان‌های بسیاری در سراسر جهان به آن مبتلا شده و جان خود را از دست داده‌اند؛ بنابراین، این بیماری یک مشکل بزرگ برای سلامت همه جوامع بشری است. متأسفانه، سرطان بیماری متنوعی در سطوح بافتی، توموری و سلولی است و این گوناگونی، اصلی‌ترین چالش در تشخیص اختصاصی بوده و به‌تبع آن، درمان‌های غیراختصاصی و نامناسب را موجب می‌گردد. از این‌رو مطالعات گسترده در زمینه تشخیص اختصاصی و درمان مناسب در سرطان، امری حیاتی است (۳).

سرطان سر و گردن، از جمله بدخیم‌ترین سرطان‌ها بوده که سالانه حدود ۵۰۰۰۰۰ بیمار در سرتاسر جهان را مبتلا می‌سازد. امروزه تنها راه‌های درمانی شامل: جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی می‌باشد. مطالعات نشان داده است استفاده از ترکیبات شیمیایی مختلف، تأثیر مثبتی در روند این نوع سرطان دارد؛ اما به‌هرحال داروهای امروزی نتوانسته‌اند به‌طور چشمگیر سبب جلوگیری از مرگ بیماران شوند؛ بنابراین، باید تلاش‌های بیشتری جهت یافتن ترکیبات جدید و روش‌های موثر در درمان این نوع سرطان انجام گیرد (۵،۴). در سال‌های اخیر، مطالعه خواص ضدسرطانی دامنه وسیعی از نانوداروهای جدید سنتز شده از عناصر فلزی، توجه بسیاری از محققین را به خود معطوف کرده است (۶). علم نانو تکنولوژی دارای پتانسیل بالایی در طیف وسیع تحقیقات سرطان مثل تشخیص، مانیتورینگ و استراتژی‌های درمانی بوده و ایده‌های ارزشمندی را در این زمینه ارائه داده است. در سال‌های اخیر، پژوهشگران با کمک بسیاری از روش‌های فیزیکی و شیمیایی به‌عنوان تکنولوژی‌های درمانی متناوب و توأم، سعی بر تولید نانوداروها در درمان سرطان کرده‌اند. در واقع، این ویژگی‌ها هستند که نانومواد را برای کاربردهای زیست پزشکی، منحصر به فرد و مناسب می‌سازند.

با توجه به افزایش استفاده از نانومواد در تولیدات صنعتی و مصرفی، همچنین با در نظر داشتن اینکه شناخت نانوذرات امیدی در جهت بهبود درمان و تشخیص انواع بیماری‌های انسانی می‌باشد، ضروری است تا اثرات مختلف بالقوه آنها مورد ارزیابی قرار گیرد (۷). نانوذرات اکسیدروی به‌عنوان نانوذرات غیرآلی، جزء پرکاربردترین ترکیبات تولیدی در زمینه‌های گوناگون بوده که در سال‌های اخیر محققین زیستی و پزشکان به آن توجه ویژه‌ای داشته‌اند. نانواکسیدروی به دلیل خاصیت‌های ویژه و منحصر به فرد می‌تواند کاندید مهمی در درمان سرطان در نظر گرفته شود (۸). در این تحقیق به بررسی خاصیت ضدسرطانی غلظت‌های مختلف نانواکسیدروی بر میزان تکثیر و بقای رده سلولی سرطانی HN5 پرداخته شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی، نانواکسیدروی (ساخت شرکت لولیتک آلمان)، با غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در محیط کشت تهیه گردید. سپس نمونه‌هایی با غلظت‌های مختلف جهت حذف آلودگی‌های باکتریایی و قارچی با فیلتر ۰/۲۲ میکرومتر، فیلتر شد. نانواکسیدروی به میزان موردنیاز، روزانه قبل از استفاده به مدت حدود ۲۰ دقیقه به‌وسیله دستگاه حمام اولتراسونیک، پراکنده شد و قبل از هر استفاده نیز ترکیب مجدداً به مدت یک دقیقه با دستگاه شیکر، پراکنده گردید. سلول‌های سرطانی رده سلولی (HN5)، از مؤسسه پاستور تهران خریداری شد.

سلول‌های HN5 در محیط کشت DMEM (Gibco, USA) با ۱۰% FBS (Gibco, USA) و پنی‌سیلین/استرپتومایسین (۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) در انکوباتور حاوی ۵٪ دی‌اکسید کربن با ۹۰٪ رطوبت، در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس زمانی که حدود ۸۰٪ فلاسک پر شد، پاساژ سلولی انجام و حدود  $5 \times 10^4$  سلول (در سانتی‌متر مربع) در ظروف کشت (bacterial Petri dishes) ۲۴ خانه در محیط معمول قرار داده شدند. سلول‌ها ۲۴ ساعت بعد با غلظت‌های مختلف ZnO تیمار و به مدت ۳ روز در این شرایط نگهداری شدند. میزان بقای سلول‌های کشت داده شده با غلظت‌های مختلف

نانواکسیدروی با استفاده از:

MTT 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide. MTT  
[3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide Sigma, USA]

با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تهیه شد. در این آزمایش، سلول‌ها به تعداد  $3 \times 10^4$  cell/well در پلیت‌های ۲۴ خانه‌ای کشت داده شدند و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس محیط کشت قدیمی، از چاهک‌ها خارج و سلول‌ها با غلظت‌های مختلف نانواکسیدروی تیمار شدند. این تست در روزهای یکم، دوم و سوم بعد از قرار دادن سلول‌ها در معرض ترکیبات انجام گرفت؛ بدین صورت که در زمان مناسب بعد از کشت سلول‌ها در پلیت‌های ۲۴ خانه، محیط کشت، خارج و به هر خانه حدود ۳۰۰ میکرولیتر محیط تازه حاوی ۳۰ میکرولیتر از محلول MTT اضافه گردید.

بعد از ۳-۴ ساعت انکوباسیون با دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، محلول MTT، خارج و به هر خانه ۲۰۰ میکرولیتر (DMSO (Dimethyl Sulfoxide, Merck, USA, 100%) اضافه، سپس جذب نمونه در طول موج ۵۷۰ با استفاده از دستگاه ELISA rider (Expert 96, Asys Hitch, Ec Austria) خوانده شد. این آزمایش ۳ مرتبه تکرار و هر دفعه، ۴ چاهک برای هر غلظت نانواکسیدروی در نظر گرفته شد. درصد بقای سلولی با فرمول زیر بررسی گردید:

میزان بقای سلولی = میانگین جذب نمونه تیمار بر میانگین جذب نمونه کنترل  $\times 100$

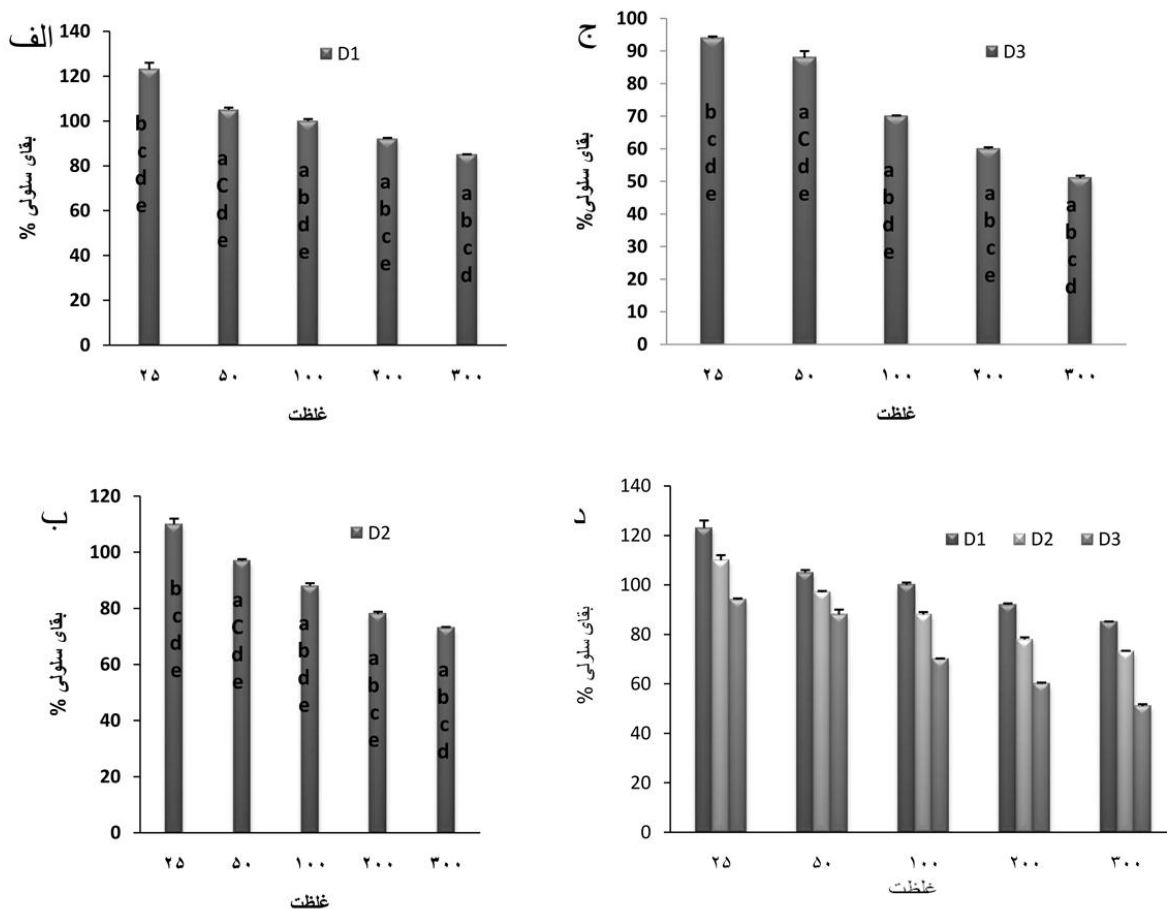
برای بررسی مرگ سلولی، سلول‌های HN5 به مدت ۲۸-۲۴ ساعت در محیط کشت (حاوی کشنده‌ترین غلظت نانواکسیدروی) کشت شدند، سپس محیط رویی سلول‌ها

خارج و سلول‌ها با PBS شسته شدند. در ادامه، با استفاده از پارافرمالدهید ۴٪، تثبیت و با استفاده از رنگ DAPI (۳۰۰ نانومولار) رنگ‌آمیزی شدند. برای شمارش سلولی در هر روز خاص، سلول‌های ۲۰ منطقه (با ابعاد ۱ میلی‌متر مربع) به صورت اتفاقی، انتخاب و شمارش شدند، سپس میانگین سلولی به دست آمد. سلول‌های آپتوز شده با مورفولوژی هسته چروکیده، قطعه‌قطعه شده و با شدت فلورسانس بالا به‌عنوان سلول‌های آپتوز شده گزارش شدند.

نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۲ و آزمون‌های آماری واریانس طرح بلوک‌های کاملاً تصادفی به‌صورت  $Mean \pm SE$  مورد ارزیابی قرار گرفتند. رسم نمودارها در نرم‌افزار Excel، انجام و سطح معنی‌داری تفاوت‌ها،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

برای بررسی تأثیر سیتوتوکسیته غلظت‌های مختلف نانواکسیدروی بر سلول‌های HN5، از روش MTT assay استفاده گردید. نمودار - الف، نشان‌دهنده تأثیر نانواکسیدروی با غلظت‌های مختلف بر رده سلولی سرطانی HN5 بعد از ۲۴ ساعت تیمار می‌باشد. برای کنترل از کشت سلول همزمانی (که هیچ تیماری روی آن صورت نگرفته بود)، استفاده شد. نانواکسیدروی با غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، تأثیر سیتوتوکسیک بر سلول‌ها نداشت؛ بلکه تا حدودی سبب افزایش رشد سلولی شد، ولی با سایر غلظت‌های استفاده‌شده، اختلاف معنی‌داری نشان داد (جدول، نمودار - الف و نمودار - د).



نمودار: بررسی بقای سلول‌های HN5 با روش MTT.

سلول‌های HN5 در مواجهه با نانو اکسیدروی با غلظت‌های ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر.

الف) در روز اول بعد از تیمار؛ ب) در روز دوم بعد از تیمار؛ ج) در روز سوم بعد از تیمار؛ د) نمودار کلی در روزهای اول، دوم و سوم بعد از تیمار. حروف نامشابه، نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه است.

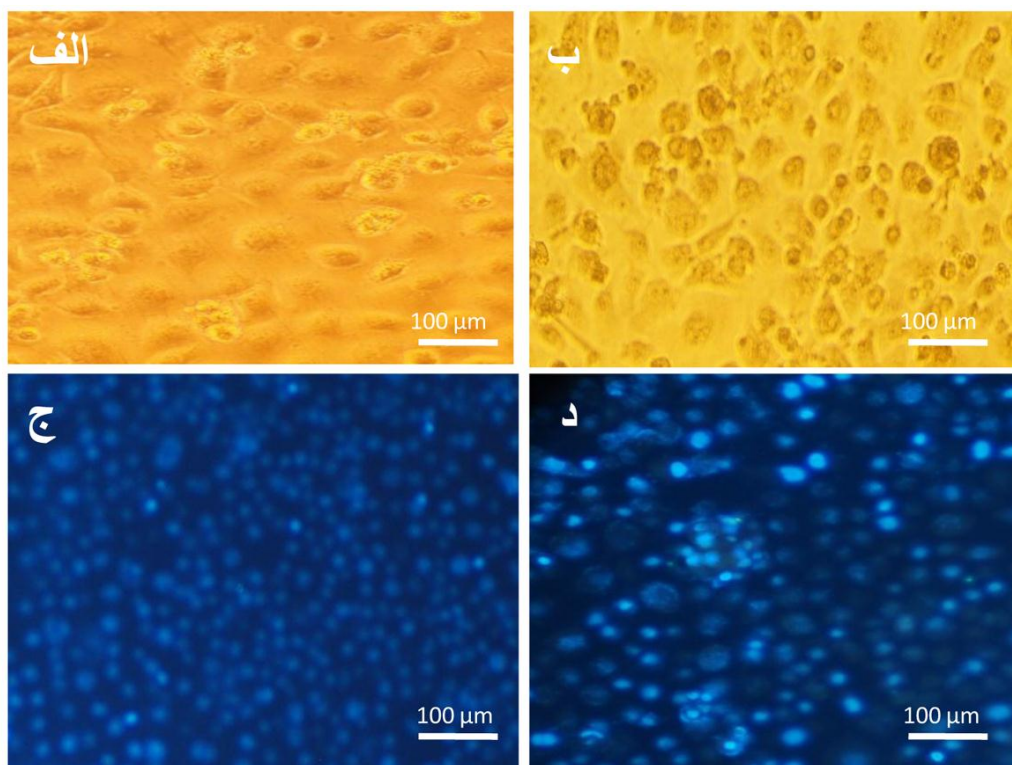
حرف a: نشان دهنده غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر، حرف b: نشان دهنده غلظت ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر، حرف c: نشان دهنده غلظت ۱۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر، حرف d: نشان دهنده غلظت ۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و حرف e: نشان دهنده غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر می‌باشد.  $p < 0.05$ . معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

جدول: مقایسه اثر نانو ذره اکسید روی با غلظت‌های مختلف بر حسب میکروگرم بر میلی لیتر بر درصد بقا (viability) رده سلولی HN5 با روش MTT (Mean±SE)

درصد بقای سلولی			غلظت‌های مورد آزمایش (بر حسب میکروگرم بر میلی لیتر)
۱ روز بعد از تیمار (Mean±SE)	۲ روز بعد از تیمار (Mean±SE)	۳ روز بعد از تیمار (Mean±SE)	
۱۲۳±۱/۰	۱۱۰±۰/۵	۹۴±۰/۵	۲۵
۱۰۵±۰/۰	۹۷±۱/۰	۸۸±۱/۵	۵۰
۱۰۰±۱/۵	۸۸±۰/۵	۷۰±۰/۲۵	۱۰۰
۹۲±۱/۰	۷۸±۰/۲۵	۶۰±۰/۵	۲۰۰
۸۵±۲/۰	۷۳±۲/۵	۵۱±۱/۰	۳۰۰

تمام غلظت‌های مورد استفاده در این مطالعه، دارای بیشترین تأثیر سیتوتوکسیک بر سلول‌ها در این زمان بود (جدول، نمودار - ج و - د). تغییرات مورفولوژی سلول‌های HN5 با استفاده از میکروسکوپ نوری، همچنین رنگ‌آمیزی فلورسنت DAPI بررسی شد. کشنده‌ترین غلظت نانواکسیدروی در این تحقیق مربوط به غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. تغییراتی از جمله چروکیدگی، گرد شدن، قطعه‌قطعه شدن کروماتین، برآمدن غشا و پررنگ شدن رنگ آبی فلورسنت در مورد سلول‌های آسیب‌دیده رخ داد. همچنین بررسی مربوط به شمارش تعداد سلول‌های آپتوز یافته نشان داد در حدود ۵۰٪ سلول‌ها، ۳ روز بعد از تیمار با نانوذره اکسیدروی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر دچار آپتوز شده‌اند. این تغییرات مورفولوژی نشان داد نانواکسیدروی می‌تواند باعث القای فرآیند آپتوز در سلول‌های HN5 شود (شکل).

برای بررسی تأثیر سیتوتوکسیک غلظت‌های مختلف نانواکسیدروی بر سلول‌های HN5، از روش MTT assay استفاده شد. نمودار - ب، نشان‌دهنده تأثیر نانواکسیدروی با غلظت‌های مختلف بر رده سلولی سرطانی HN5 بعد از ۴۸ ساعت تیمار می‌باشد. برای کنترل از کشت سلول همزمانی (که هیچ تیماری روی آن صورت نگرفته بود) استفاده گردید. غلظت ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، تأثیر سیتوتوکسیک بر سلول‌ها نداشت؛ بلکه تا حدودی سبب افزایش رشد سلولی شد (جدول، نمودار - ب و د). برای بررسی تأثیر سیتوتوکسیک غلظت‌های مختلف نانواکسیدروی بر سلول‌های HN5، از روش MTT assay استفاده گردید. نمودار - ج، نشان‌دهنده تأثیر نانواکسیدروی با غلظت‌های مختلف بر رده سلولی سرطانی HN5 بعد از ۷۲ ساعت تیمار می‌باشد. برای کنترل از کشت سلول همزمانی (که هیچ تیماری روی آن صورت نگرفته بود) استفاده شد.



شکل: تصاویر میکروسکوپ معکوس و رنگ‌آمیزی فلورسنت سلول‌های رده سرطانی HN5 در مواجهه با نانوذره اکسیدروی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (کشنده‌ترین غلظت) در ۷۲ ساعت پس از تیمار.

الف) تصویر مورفولوژی نمونه کنترل سلول‌های HN5 با میکروسکوپ معکوس؛ ب) تصویر میکروسکوپ معکوس سلول‌های رده سرطانی HN5 در مواجهه با نانوذره اکسیدروی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در ۷۲ ساعت پس از تیمار؛ ج) تصویر مورفولوژی هسته رنگ‌آمیزی شده با DAPI نمونه کنترل سلول‌های HN5 با میکروسکوپ فلورسنت؛ د) تصویر مورفولوژی هسته رنگ‌آمیزی شده با DAPI سلول‌های HN5 تیمار شده با نانوذره اکسیدروی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در ۷۲ ساعت پس از تیمار با میکروسکوپ فلورسنت.

## بحث

سرطان و ابتلای به آن، یکی از معضلات مهم فعلی برای جامعه بشری محسوب می‌شود (۹). متأسفانه طی سال‌های اخیر این بیماری، روند رو به رشدی در دنیا و ایران داشته است. یافتن اثرات درمانی ترکیبات جدید که بتوان از آنها به‌عنوان دارو برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده کرد، یکی از اولویت‌های کلیدی محسوب می‌شود. تحقیقات نشان داده است نانوذرات‌ها می‌توانند خواص بیولوژیکی متعددی از جمله خاصیت ضدویروسی و ضدتوموری داشته باشند (۱۰، ۱۱). در این مطالعه به آنالیز تیمار سلول‌های HN5 با غلظت‌های مختلف نانواکسیدروی، تأثیر آن بر مرگ سلولی و بقای این سلول‌ها پرداخته شد. آنالیز بقای سلولی نشان داد نانواکسیدروی به‌صورت وابسته به غلظت می‌تواند باعث کاهش بقای سلول‌های HN5 شود. همچنین نانواکسیدروی با غلظت‌های پایین نه تنها تأثیر سیتوتوکسیکی بر این سلول‌ها نداشت؛ بلکه در برخی غلظت‌های پایین، به‌ویژه در روز اول بعد از تیمار باعث افزایش رشد سلول‌ها شد، اما در غلظت‌های بالاتر باعث کاهش بقای سلولی در هر سه بازه زمانی گردید؛ البته در بازه زمانی ۷۲ ساعت، کاهش بقای سلولی نسبت به دو زمان دیگر، شدیدتر و از نظر آماری معنی‌دار بود. یکی از تکنولوژی‌های روبه گسترش و مورد توجه در قرن اخیر، فناوری نانو می‌باشد. تفاوت اصلی فناوری نانو با فناوری‌های دیگر در مقیاس مواد و ساختارهایی است که در این فناوری مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین زمانی که اندازه مواد در این مقیاس قرار می‌گیرد، خصوصیات ظاهری آنها از جمله رنگ، استحکام، مقاومت به‌خوردگی و ...، تغییر می‌یابد. نانوذرات‌ها نسبت به ترکیبات معمولی خود، بسیار واکنش‌پذیرتر هستند؛ چراکه با کاهش اندازه، نسبت سطح به حجم بسیار افزایش می‌یابد و این ناحیه با سطحی وسیع می‌تواند با ترکیبات زیستی سلول‌ها تداخل بیشتری داشته باشد. به‌طور گسترده مشخص شده است نانومواد دارای پتانسیل بسیار بالایی برای کاربردهای زیست پزشکی می‌باشند (۱۲، ۱۳). نانوذرات‌ها به‌دلیل دارا بودن خصوصیات ویژه، اهمیت کاربردی بالایی را در تشخیص و درمان سرطان پیدا کرده‌اند. با بررسی منابع و مطالعات متعدد صورت‌گرفته در این زمینه، می‌توان نتیجه گرفت داروهای ضدسرطانی بر روی

نانوذرات، نقش مؤثری در تقویت عملکرد دارو و از بین بردن سلول‌های سرطانی دارد. نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد نانوذرات به‌واسطه تولید گونه‌های فعال اکسیژن یا مکانیسم‌های ناشناخته دیگر، به عملکرد داروهای ضدسرطانی، در کشتن سلول‌های سرطانی کمک می‌کند (۵، ۱۴).

در مطالعه انجام‌شده توسط Jang و همکاران گزارش گردید اندازه ذرات نانو در عبور آنها از غشاهای زیستی مؤثر است. آنها همچنین مطرح کردند اندازه‌های مختلف نانوذرات، برهمکنش‌های متفاوتی با غشاهای زیستی دارند، به‌طور مثال ذرات کوچکتر از ۱۸ نانومتر، حرکت جانبی فسفولیپیدهای غشارا کاهش و ذرات بزرگتر از ۷۶ نانومتر این حرکت را افزایش می‌دهند (۱۵). همچنین مطالعه انجام‌شده توسط Sonavane و همکاران نشان داد انتشار ذرات نانو طلا با اندازه کوچکتر در خون و بافت‌هایی همچون کبد، کلیه، طحال و به‌طور کلی عبور آنها از سد خونی مغزی نسبت به ذرات بزرگتر، بیشتر است (۱۶). بنابراین، امید است نانومواد به‌طور عمده برای بهبود روش‌های جدید درمانی و تشخیصی، طراحی شده و جهت درمان بیماری‌های متنوع انسانی مورد استفاده قرار گیرند. اگرچه بعضی از کاربردهای نانوتکنولوژی در زمینه‌های کلینیکی تفسیر می‌شود، بسیاری از کاربردهای بالقوه نانوپزشکی در سیستم‌های آزمایشگاهی نیز به اثبات رسیده‌اند (۱۷). با این وجود، این موضوع دارای اهمیت زیادی است و در مطالعات مختلف، بافت‌های پایه و اساسی تحت تأثیر نانومواد در سیستم‌های بیولوژیکی مورد ارزیابی و سنجش قرار گرفته و چگونگی واکنش بافت‌ها و سلول‌ها نسبت به اعمال نانومواد نیز جهت پیشرفت نانوپزشکی بررسی شده است (۱۸، ۱۹). رشمه‌زاد و همکاران به مقایسه سمیت نانوذرات نقره تجاری و نانوذرات نقره سنتز شده به‌روش زیستی بر روی رده‌های سلولی سرطانی معده و فیبروبلاست ریه پرداختند، نتایج نشان داد تیمار رده سلولی سرطانی معده و فیبروبلاست ریه با نانوذرات سنتز شده به روش تجاری و زیستی در مدت ۷۲ ساعت باعث کاهش بقای سلول‌ها می‌شود (۲۰). به‌علاوه، حسینیان و همکاران با ارزیابی کارایی نانوذرات مغناطیسی آهن لودشده با سیس پلاتین بر روی سرطان پستان در مطالعات درون‌تنی و برون‌تنی نشان دادند

## نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این تحقیق، نانو اکسیدروی با غلظت ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر نسبت به سایر غلظت‌ها تا حدودی فعالیت سایتوتوکسیک بیشتری بر روی رده سلول سرطانی HN5 دارد، ولی جهت تکمیل نتایج به‌دست‌آمده، مطالعه بر روی تعداد بیشتری از رده‌های سلولی سرطانی و غلظت‌های متنوع‌تر پیشنهاد می‌گردد.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاس و تشکر خود را از همه دوستان و همکاران گرامی به‌واسطه حمایت‌های ایشان در انجام این پروژه اعلام می‌دارند.

نانوذرات لودشده با سیس‌پلاتین به‌طور مؤثری بر بافت توموری پستان انسانی، تأثیر می‌گذارد. نانوذرات مغناطیسی لودشده با سیس‌پلاتین در مقایسه با کاربرد سیس‌پلاتین آزاد، اثرات سمیت بالاتری در دوز پایین‌تری از سیس‌پلاتین بر روی رده سلولی MCF-7 نشان داد. آنها همچنین اعلام کردند نانوذرات مغناطیسی لودشده با سیس‌پلاتین را می‌توان به‌عنوان داروی کاندید مناسب در درمان سرطان پستان با حداقل عوارض جانبی پیشنهاد کرد (۲۱). همچنین Fu و همکاران اعلام کردند می‌توان از نانوذرات طلا در دارودرمانی سرطان و برای القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی استفاده کرد (۲۲).

## References:

- Ganz PA. Survivorship: adult cancer survivors. *Prim Care* 2009;36(4):721-41.
- Royak-Schaler R, Passmore SR, Gadalla S, Hoy MK, Zhan M, Tkaczuk K, et al. Exploring patient-physician communication in breast cancer care for African American women following primary treatment. *Oncol Nurs Forum* 2008;35(5):836-43.
- Chopra I, Chopra A. Follow-up care for breast cancer survivors: improving patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas* 2014;5:71-85.
- Zhao Y, Bao Q, Renner A, Camaj P, Eichhorn M, Ischenko I, et al. Cancer stem cells and angiogenesis. *Int J Dev Biol* 2011;55(4-5):477-82.
- Borovski T, De Sousa EMF, Vermeulen L, Medema JP. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res* 2011;71(3):634-9.
- Sottoriva A, Verhoeff JJ, Borovski T, McWeeney SK, Naumov L, Medema JP, et al. Cancer stem cell tumor model reveals invasive morphology and increased phenotypical heterogeneity. *Cancer Res* 2010;70(1):46-56.
- Hadinoto K, Sundaresan A, Cheow WS. Lipid-polymer hybrid nanoparticles as a new generation therapeutic delivery platform: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2013;85(3 Pt A):427-43.
- Su G, Zhang X, Giesy JP, Musarrat J, Saquib Q, Alkhedhairy AA, et al. Comparison on the molecular response profiles between nano zinc oxide (ZnO) particles and free zinc ion using a genome-wide toxicogenomics approach. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015;22(22):17434-42.
- Odisho AY, Rabban JT, Meng MV. Development of CNS-type Primitive Neuroectodermal Tumor in Metastatic Testicular Mixed Germ Cell Tumor. *Urol Case Rep* 2016;6:7-8.
- Jithan A, Madhavi K, Madhavi M, Prabhakar K. Preparation and characterization of albumin nanoparticles encapsulating curcumin intended for the treatment of breast cancer. *Int J Pharm Investig* 2011;1(2):119-25.
- Kalepu S, Nekkanti V. Improved delivery of poorly soluble compounds using nanoparticle technology: a review. *Drug Deliv Transl Res* 2016;6(3):319-32.
- Uzar NK, Abudayyak M, Akcay N, Algun G, Ozhan G. Zinc oxide nanoparticles induced cyto- and genotoxicity in kidney epithelial cells. *Toxicol Mech Methods* 2015;25(4):334-9.



13. Vrignaud S, Benoit JP, Saulnier P. Strategies for the nanoencapsulation of hydrophilic molecules in polymer-based nanoparticles. *Biomaterials* 2011;32(33):8593-604.
14. Anton N, Benoit JP, Saulnier P. Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-a review. *J Control Release* 2008;128(3):185-99.
15. Jang S, Thirupathi P, Neupane LN, Seong J, Lee H, Lee WI, et al. Highly sensitive ratiometric fluorescent chemosensor for silver ion and silver nanoparticles in aqueous solution. *Org Lett* 2012;14(18):4746-9.
16. Sonavane G, Tomoda K, Sano A, Ohshima H, Terada H, Makino K. In vitro permeation of gold nanoparticles through rat skin and rat intestine: effect of particle size. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008;65(1):1-10.
17. Sharma V, Anderson D, Dhawan A. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative stress and genotoxicity in human liver cells (HepG2). *J Biomed Nanotechnol* 2011;7(1):98-9.
18. Chin WW, Parmentier J, Widzinski M, Tan EH, Gokhale R. A brief literature and patent review of nanosuspensions to a final drug product. *J Pharm Sci* 2014;103(10):2980-99.
19. Mora-Huertas CE, Fessi H, Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Int J Pharm* 2010;385(1-2):113-42.
20. Rashmezzad MA, Ali Asgary E, Tafvizi F, Shandiz A. Comparative study on cytotoxicity effect of biological and commercial synthesized nanosilver on human gastric carcinoma and normal lung fibroblast cell lines. *Tehran Univ Med J* 2015;72(12):799-807. [ Full Text in Persian]
21. Rasoli R, Hosainian Zh, Azarnosh A, Mortazavi M, Akbarzade A. Evaluation of magnetic nanoparticles loaded with cisplatin Performance on breast cancer in In vivo and in vitro studies. *N Cell Molecul Biotechnol J* 2015;20(5):29-36. [Full Text in Persian]
22. Fu Y, Feng Q, Chen Y, Shen Y, Su Q, Zhang Y, et al. Comparison of two approaches for the attachment of a drug to gold nanoparticles and their anticancer activities. *Mol Pharm* 2016;13(9):3308-17.