Original Article

Cytotoxic effect of magnetic iron oxide nanoparticles coated with seaweed aqueous extract against ovarian cancer cells

Namvar F[1], Baharara J[2*], Amini E[3], Mahdavi M[4]

1- Research Center for Animal Development Applied Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, I. R. Iran.
2- Department of Biology, Faculty of Science, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, I. R. Iran.
3- Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, I. R. Iran.
4- Department of Chemistry, Faculty of Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I. R. Iran.

Received December 2, 2014; Accepted April 15, 2015

Abstract:

Background: Iron oxide nanoparticles are one of the most efficient metal nanoparticles, which have prominent properties in biomedical applications. In previous studies, these nanoparticles were prepared using a green synthesis method with the aqueous extract of brown seaweed (*Sargassum muticum*). This study aimed to examine the cytotoxic effect of these synthesized nanoparticles on A2780cp ovarian cancer cells which indicate resistance to chemotherapy regimen.

Materials and Methods: The cytotoxic effect of synthesized nanoparticles on A2780cp ovarian cancer cells were examined using the methylthiazol tetrazolium assay, acridine orange/ propodium iodide and caspase assay.

Results: Results indicated that Fe_3O_4 nanoparticles encapsulated in seaweed water extract possess a cytotoxic effect on ovarian cancer cells resistant to chemotherapy (IC_{50} values of 250 µg/ml, 125 µg/ml and 62.5µg/ml for 24, 48 and 72 h, respectively). The nanoparticles through the induction of caspase-3 and -9 dependent apoptosis (intrinsic pathway) significantly exerted a cytotoxic effect against A2780cp ovarian cancer cells.

Conclusion: The aqueous extract of brown seaweed is an appropriate candidate for stability and reduction of colloidal solution of iron oxide nanoparticles. Due to the apoptotic effect of this extract on A2780cp ovarian cancer cells, it can be a good choice for ovarian cancer treatment.

Keywords: Iron oxide nanoparticles, Seaweed, Cytotoxic effect, Ovarian cancer

* **Corresponding Author.**
Email: baharara@yahoo.com
Tel: 0098 5l3 843 7092
Fax: 0098 513 843 7092

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2015; Vol. 19, No 2, Pages 94-101

Please cite this article as: Namvar F, Baharara J, Amini E, Mahdavi M. Cytotoxic effect of magnetic iron oxide nanoparticles coated with seaweed aqueous extract against ovarian cancer cells. ***Feyz*** 2015; 19(2): 94-101.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

اثر سمیت سلولی نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای بر سلول‌های سرطان تخمدان

فریده نامور [۱]، جواد بهارآرا [۲*]، الهه امینی [۳]، مهناز مهدوی [۴]

خلاصه:

سابقه و هدف: نانوذرات اکسید آهن از پرکاربردترین نانوذرات فلزی بوده که دارای ویژگی‌های مفیدی در زیست‌پزشکی می‌باشند. یکی از روش‌های تهیه این نانوذرات استفاده از روش سنتز سبز توسط عصاره آبی جلبک قهوه‌ای (*Sargassum muticum*) می‌باشد. هدف از این پژوهش تجربی بررسی اثر سمیت این نانوذرات بر سلول‌های سرطان تخمدان که مقاومت بالایی نسبت به شیمی درمانی نشان می‌دهند، بوده است.

مواد و روش‌ها: اثر سمیت سلولی این نانوذرات توسط روش MTT، رنگ‌آمیزی اکریدین اورنج/ پروپودیوم یداید و تست کاسپاز بر سلول‌های سرطانی A2780cp مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: یافته‌های حاصل نشان داد نانوذرات فلزی اکسید آهن در برگرفته شده با عصاره جلبک قهوه‌ای دارای اثر سمیت سلولی بر سلول-های سرطان تخمدان مقاوم به شیمی درمانی بوده و در ۲۴ ساعت با IC_{50} حدود ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و در ۴۸ و ۷۲ ساعت به-ترتیب با ۱۲۵ و ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر به‌طور معنی‌داری از طریق القاء آپوپتوز وابسته به کاسپاز ۳ و ۹ (مسیر درونی) موجب القاء اثر سمی بر سلول‌های سرطان تخمدان می‌شود.

نتیجه‌گیری: عصاره جلبک قهوه‌ای گزینه مناسبی جهت پایداری و احیاء محلول کلوئیدی نانوذرات اکسید آهن بوده که با القاء اثر آپوپتوزی بر رده سلولی A2780cp، این نانوذرات را گزینه مناسبی در درمان سرطان تخمدان می‌سازد.

واژگان کلیدی: نانوذرات اکسید آهن، جلبک دریایی، سمیت سلولی، سرطان تخمدان

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۴، صفحات ۱۰۱-۹۴

مقدمه

سرطان تخمدان شایع‌ترین علت مرگ خانم‌ها در اثر سرطان‌های دستگاه تناسلی است که با وجود روش‌های رایج از جمله شیمی درمانی، رادیوتراپی و فتودینامیک تراپی، ۸۵ درصد از بیماران نیاز به درمان ترکیبی داشته که این امر نیاز مبرمی به ایجاد روش‌های بدیع و جدید ایجاد کرده است [۱]. علم نانوتکنولوژی دارای پتانسیل بالایی در طیف وسیع تحقیقات سرطان مثل تشخیص، مانیتورینگ و استراتژی‌های درمانی بوده و ایده‌های ارزشمندی را در این زمینه ارائه می‌دهد [۲].

در سال‌های اخیر پژوهشگران با کمک بسیاری از روش‌های فیزیکی و شیمیایی به‌عنوان تکنولوژی‌های درمانی متناوب و توام سعی بر تولید نانوداروها در درمان سرطان کرده‌اند [۳]. اکسید آهن به‌دلیل خاصیت سوپرپارامگنتیک و ویژگی‌های متغیر سطحی کاند-ید مهمی در درمان سرطان در نظر گرفته می‌شود [۴]. سنتز اکسید آهن در حضور یک اکسیدانت چندین نوع اکسید آهن را از جمله مگنتیت (Fe3O4) و هماتیت (a-Fe2O3) به‌وجود می‌آورد [۶،۵]، که در بین آنها نانوذرات مگنتیت اکسید آهن به‌طور عمده در تحقیقات پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۷]. کاهش مقاومت دارویی، کاهش دوز دارو و ارائه کارایی بیشتر در تشخیص تومور، هدف گیری و درمان تومور، سازگاری زیستی و زیست‌تخریب‌پذیری از جمله عواملی هستند که نانوذرات مگنتیتی اکسید آهن را کاندید مناسبی برای کاربرد بالینی (مثل سلول درمانی، ترمیم بافتی و هدایت دارویی) کرده است [۸]. تحقیقات اخیر بر روی تکوین روش‌هایی که روی اندازه، شارژ، پایداری، شکل و مورفولوژی نانوذرات مگنتیت تحقیق می‌کنند، متمرکز شده است. پایداری کلوئیدال و سمیت سلولی دو ویژگی هستند که با توجه به نوع پوشش سطحی نانوذرات تحت تاثیر قرار می‌گیرند [۹]. در رابطه با نانوذرات اکسید آهن، از این جهت که سطح بزرگ و هیدروفوب آنها محلول هتروژنی را به‌وجود می‌آورد، به-

[۱] استادیار، مرکزتحقیقات بیولوژی کاربردی تکوین جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

[۲] استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

[۳] دانشجوی دکترای تخصصی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی

[۴] استادیار، گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز

* **نشانی نویسنده مسئول:**
مشهد، خیابان راهنمایی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

تلفن: ۰۵۱۳۸۴۳۷۰۹۲ **دورنویس:** ۰۵۱۳۸۴۳۷۰۹۲

پست الکترونیک: baharara@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۹/۱۱ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۴/۱/۲۶

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

منظور تثبیت حالت هموژن محلول، بایستی از یک عامل طبیعی استفاده شود تا هم حالت احیاکننده داشته باشد و هم پوشش قدرتمندی برای نانوذرات اکسید آهن ایجاد کند [۱۰]. روش‌های مختلف فیزیکوشیمیایی برای سنتز نانوذرات شناخته شده‌اند که نسبتا گران و سمی بوده و بر روی محیط زیست اثرات مخربی دارند [۱۱]. سنتز سبز توسط عوامل طبیعی و زیست‌تخریب‌پذیر مثل عصاره‌های گیاهی به‌عنوان عوامل کاهنده و اسیرکننده (گیر اندازنده) در ترکیب با فلزاتی مثل آهن می‌تواند در نانوتکنولوژی مورد توجه و ارزشمند باشد. این تکنولوژی در مقایسه با سایر استراتژی‌های مکانیکی ایمن، ساده، غیر سمی و کارا می باشد [۱۲]. روش سنتز سبز نانوذرات با استفاده از مواد گیاهی معمولا واکنش تک مرحله‌ای و موثری است که بدون نیاز به سورفکتانت و سایر عوامل اسیرکننده سنتز را انجام می‌دهد. مواد و ترکیبات فعال زیستی در عصاره‌های گیاهی از جمله متابولیت‌های فعال محلول در آب می‌توانند در یک استراتژی تک مرحله‌ای برای احیاء یون‌های فلزی به نانوذرات در دمای اتاق مورد استفاده قرار گیرند [۱۳]. محیط دریایی منبعی غنی از فلور و فون دریایی است که فراورده‌های طبیعی به‌دست آمده از آنها دارای خواص و کاربردهای درمانی منحصر به‌فرد هستند [۱۴]. جلبک قهوه‌ای به‌عنوان یک زیر گروه از جلبک‌ها، از جمله منابع غذایی هستند که به‌طور سنتی در بسیاری از کشورها از جمله آسیای غربی میانی مصرف داشته و متعلق به زیرگروه فئوفیت‌ها هستند [۱۵]. جلبک‌های قهوه‌ای به‌طور بالقوه دارای سوبسترای فعال بیولوژیک مثل پلی ساکارید، پروتئین، لیپید، ویتامین، فیبر محلول و مواد معدنی هستند که کاربردهای پزشکی متعددی در درمان سرطان [۱۶]، التهاب، آلرژی، دیابت، ترومبوز، کاهش چاقی توسط پایین آوردن ارزش کالری وعده غذایی، کاهش جذب لیپید و بیماری‌های قلبی عروقی، کاهش فشار خون و سایر بیماری‌های تحلیل‌برنده و مخرب دارند [۱۸،۱۷]. کاربردهای زیست‌پزشکی جلبک قهوه‌ای به‌طور عمده به‌دلیل وجود گروه‌های عملکردی موجود در آنهاست که به‌عنوان عامل اسیرکننده در فرایند تک مرحله‌ای سنتز سبز عمل می‌کنند [۲۰،۱۹]. پلی‌ساکاریدها جزء اصلی بیوپلیمرهای موجود در عصاره آبی جلبک قهوه‌ای هستند که مشخص شده است دارای اثرات تثبیت کنندگی قوی و افزایش سازگاری زیستی هستند [۲۱]. در آزمایشات قبلی این گروه تحقیقاتی، نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای با روش سنتز سبز تولبد و اثبات گردید [۵]. تا به امروز مطالعاتی بر روی اثر ضد سرطان نانوذرات اکسید آهن سنتز شده به‌روش سبز بر روی چندین دودمان سرطانی صورت گرفته، اما بررسی در مورد اثر سمیت سلولی نانوذرات اکسید آهن بر روی سلول‌های سرطان تخمدان مقاوم به دارو صورت نگرفته است [۲۲]. از آنجایی‌که کشف مواد دارویی با کارایی بالا و اثرات جانبی پایین در درمان سرطان تخمدان مقاوم به داروهای شیمی درمانی هدف عمده تحقیقات در حوزه درمان سرطان تخمدان است و از آنجایی‌که کاهش مقاومت دارویی از جمله خواص نانوذرات مگنتیتی اکسید آهن است، هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر سمیت سلولی نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با جلبک قهوه‌ای بر روی سلول‌های مقاوم سرطان تخمدان و تعیین دوز کشنده و زیر حد کشنده این نانوذره به‌منظور القاء آپوپتوز در سلول‌های مقاوم دارویی سرطان تخمدان A2780cp است.

مواد و روش‌ها

تعیین سمیت سلولی

برای انجام کشت سلولی، رده سلولی A2780cp در محیط کشت RPMI 1640 (شرکت ایده زیست، ایران) حاوی ۱۰ در صد FBS و ۱ درصد پنی سیلین استرپتومایسین (Gibco, USA) درون انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد با دی اکسیدکربن ۵ درصد کشت داده شد. محیط سلول‌ها هر سه روز یک مرتبه تعویض شد تا زمانی‌که سلول‌ها برای تیمار به تراکم ۸۰ درصد برسند. سمیت سلولی نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای بر روی سلول‌های سرطان تخمدان A2780cp با استفاده از روش MTT (شرکت Applichem، آلمان) مورد ارزیابی قرار گرفت. این روش بر اساس فعالیت دهیدروژنازهای میتوکندریایی است که از جمله مارکرهای مهم در بقاء به‌شمار می‌روند. برای این منظور سلول‌ها در تراکم 10^4 سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه کشت داده شدند. ۲۴ ساعت پس از کشت محیط رویی سلول‌ها تعویض شده و با غلظت‌های مختلف نانو-ذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای (۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰، ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به‌مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. پس از این مدت مورفولوژی سلول‌ها در زیر میکروسکوپ معکوس بررسی شده و سمیت سلولی توسط روش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت.

آزمون اکریدین اورنج/ پروپودیوم یداید و DAPI

از این رنگ‌آمیزی جهت ارزیابی نوع مرگ سلولی القا شده توسط نانوذرات سنتز شده استفاده شد. رنگ‌آمیزی اکریدین اورنج/ پروپودیوم یداید برای تشخیص سلول‌های زنده، آپوپتوزی و نکروزه به‌کار می‌رود؛ به‌طوری‌که سلول‌های زنده به

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

رنگ سبز، سلول‌های آپوپتوزی به رنگ زرد و نارنجی و سلول‌های نکروزه به رنگ قرمز قابل افتراق هستند. برای این منظور، ۲۴ ساعت پس از کشت سلول‌ها درون پلیت، محیط رویی سلول‌ها تعویض شده و با غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای (۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰، ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به‌مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. سپس، سلول‌های گروه کنترل و تیمار، تریپسینه شده و به آنها ۱۰ میکرولیتر اکریدین اورنج و ۱۰ میکرولیتر پروپودیوم یداید اضافه شده و پس از پیپتاژ در زیر میکروسکوپ فلورسنت مورد بررسی قرار گرفتند. رنگ‌آمیزی DAPI که به‌منظور بررسی مورفولوژی هسته به‌کار می‌رود، از دیگر روش‌های ردیابی سلول‌های آپوپتوزی است. جهت انجام تست DAPI، پس از ۲۴ ساعت از تیمار به سلول‌های گروه کنترل و تیمار متانول جهت تثبیت افزوده شده و سپس در معرض رنگ DAPI (۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) قرار گرفته و در زیر میکروسکوپ فلورسنت مورد بررسی قرار گرفتند.

تست اندازه‌گیری فعالیت کاسپاز ۳ و ۹

جهت انجام این روش از کیت‌های رنگ سنجی کاسپاز شرکت Abcam (ab39401 و ab65608 به‌ترتیب برای اندازه‌گیری فعالیت کاسپاز ۳ و ۹) استفاده گردید؛ به این صورت که بعد از گذشت ۲۴ ساعت از تیمار، سلول‌های گروه کنترل و تیماری از کف چاهک‌های پلیت جدا و سانتریفوژ شده، بعد از اتمام سانتریفوژ، محیط رویی برداشته شده و به هر نمونه ۵۰ میکرولیتر از بافر لیزکننده سلولی موجود در کیت افزوده شده و نمونه‌ها به اپندورف منتقل شده و ۱۰ دقیقه بر روی یخ قرار داده، سپس در دور ۱۰۰۰۰ به‌مدت ۲ دقیقه سانتریفوژ گردیده و از محیط رویی برای تعیین غلظت پروتئین استفاده گردید. در این مرحله ۵۰ میکرولیتر از DDT و 2x buffer و ۵ میکرولیتر از سوبسترای کاسپاز ۹ (LEHD-p-NA) و سوبسترای کاسپاز ۳ (DEVD-*p*-NA) به هر نمونه اضافه شده و به‌مدت ۲ ساعت درون انکوباتور انکوبه شدند. سپس، جذب هر نمونه بر طبق دستورالعمل کیت در طول موج ۴۰۰ یا ۴۵۰ نانومتر توسط اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری شد.

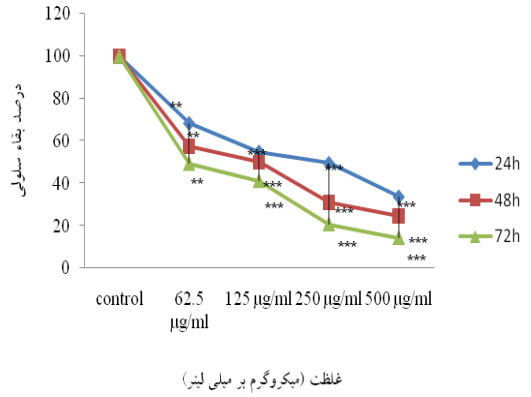
آزمون آماری

داده‌های آماری حاصل توسط نسخه ۱۶ نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری ANOVA و در سطح ($P<۰/۰۰۵$) تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

آزمون سمیت سلولی

نتایج MTT نشان داد که سلول‌های مقاوم A2780cp در حضور غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای (۶۲/۵ µg/ml، ۱۲۵، ۲۵۰،۵۰۰) اثر ضد تکثیری وابسته به دوز و زمان نشان می‌دهد. غلظت‌های بالای نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده در دوزهای بالاتر از ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر اثر سمیت چشم‌گیری بر روی سلول‌های سرطان تخمدان نشان داد. شکل شماره ۱ نشان می‌دهد که IC_{50} نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای در ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تیمار به‌ترتیب ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.



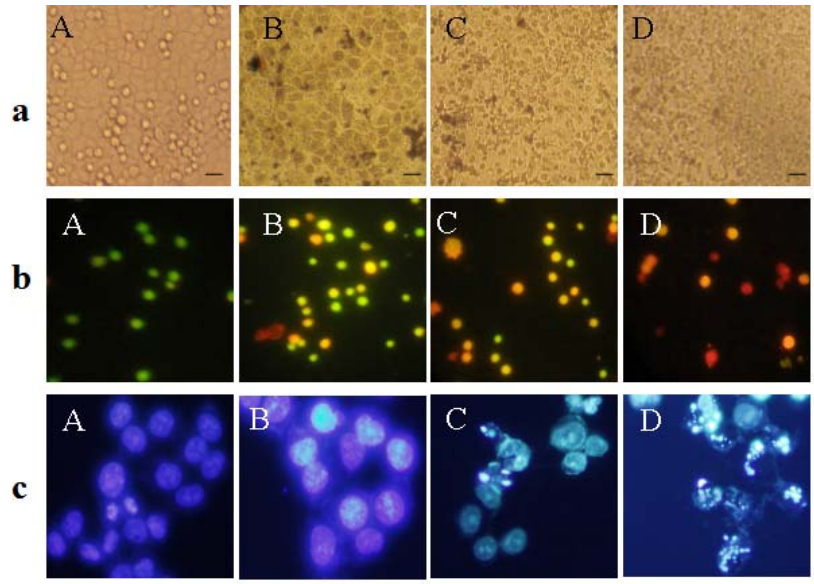
شکل شماره ۱- اثر سیتوتوکسیک غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای بر روی تکثیر سلولی سرطان تخمدان در مقایسه با کنترل با روش MTT. سلول‌های سرطان تخمدان A2780cp تیمار نشده (کنترل) یا تیمار شده با غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن کوت شده پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت از تیمار $P<۰/۰۵$، $^{*}P<۰/۰۱$، $^{**}P<۰/۰۰۱$ *** $(\overline{X} \pm SE)$

رنگ‌آمیزی اکریدین اورنج/ پروپودیوم یداید و تست DAPI

همان‌گونه که در شکل شماره ۲ مشاهده می‌شود سلول‌های گروه کنترل (فاقد تیمار) به رنگ سبز درآمده که نشان‌دهنده سلول‌های زنده بوده و سول‌های سرطانی تیمار شده با غلظت‌های موثره نانوذرات سنتز شده رنگ سبز مایل به زرد و زرد مایل به نارنجی را نشان داده که معرف مرگ سلولی آپوپتوزی می‌باشد. در نتیجه تیمار سلول‌های سرطان تخمدان A2780cp با غلظت‌های موثره نانوذرات اکسید آهن دربرگرفته شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای القا کننده مرگ برنامه‌ریزی شده در این سلول‌هاست. هم‌چنین، رنگ‌آمیزی DAPI نشان داد که تیمار سلول‌های سرطان

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

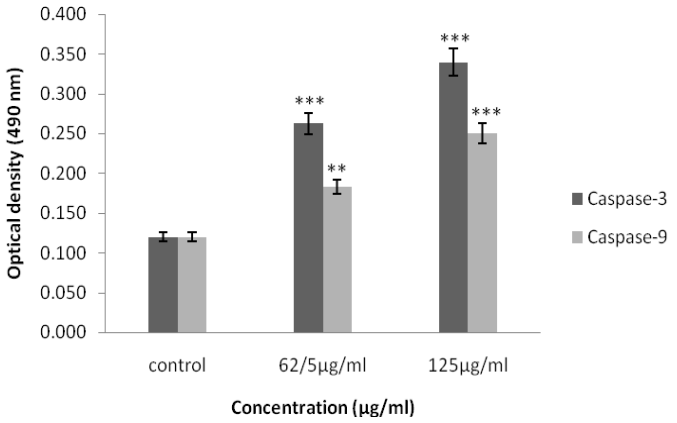
تخمدان با غلظت‌های موثره نانوذرات سنتز شده موجب قطعه قطعه شدن DNA گردیده که از نشانه‌های آپوپتوز است.



شکل شماره ۲- a) فتومیکروگراف میکروسکوپ معکوس از سلول‌های سرطان تخمدان A2780cp. b) رنگ‌آمیزی اکریدین اورنج/ پروپودیوم یداید نشان‌دهنده القاء آپوپتوز در غلظت‌های ۶۲/۵ و ۱۲۵میکروگرم بر میلی‌لیتر نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده است. c) رنگ‌آمیزی DAPI نیز قطعه قطعه شدن DNA تحت تیمار با نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده را نشان می‌دهد. A) سلول‌های بدون تیمار (گروه کنترل). B) سلول‌هایی که تحت تاثیر تیمار ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی لیتر، C) ۱۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر، D) ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر قرار گرفته‌اند.

تست فعالیت کاسپاز ۳ و ۹

جهت تعیین مسیر آپوپتوزی القاشده توسط غلظت‌های موثره نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای از تست فعالیت کاسپاز ۳ و ۹ استفاده گردید. همان‌طور که در شکل شماره ۳ نشان داده شده است، تیمار با نانوذرات سنتز شده بیشتر موجب افزایش جذب کاسپاز ۳ در مقایسه با کاسپاز ۹ در سلول‌های سرطان تخمدان شده و نشان‌دهنده این مطلب است که نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای از طریق مسیر آپوپتوز وابسته به کاسپاز (۳ و ۹) موجب القاء اثرات توکسیک بر روی سلول‌های سرطان تخمدان گردیده و هم‌چنین افزایش جذب کاسپاز ۹ معرف این موضوع است که مسیر درونی آپوپتوز در پیش‌برد اثرات سمی نانوذرات سنتز شده نقش به‌سزایی داشته است.



شکل شماره ۳- اثر تیمار با غلظت‌های موثره نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده بر فعالیت کاسپاز ۳ و ۹ در سلول‌های سرطان تخمدان A2780cp.

($\overline{X} \pm SE$ *** $P<۰/۰۰۱$، ** $P<۰/۰۱$، * $P<۰/۰۵$)

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که سنتز سبز نانوذرات اکسید آهن توسط جلبک قهوه‌ای موجب القاء اثرات سمی بر روی سلول‌های سرطان تخمدان مقاوم به درمان دارویی A2780cp می‌شود. با وجود درمان‌های رایج در رابطه با سرطان تخمدان، یکی از راه‌کارها جهت بهبود اثرات داروهای شیمی درمانی به‌کارگیری ترکیباتی از جمله فراورده‌های طبیعی است که ضمن کاهش عوارض جانبی بتواند تاثیر قوی بر روی سلول‌های سرطانی ایفا کند [۲۳]. در مطالعه دیگری ما نشان دادیم که جلبک قهوه‌ای گزینه مناسبی برای سنتز سبز نانوذرات اکسید آهن به‌شمار رفته و دارای اثر سمیت چشم‌گیری بر روی سلول‌های سرطانی خون است [۲۲]. وجود فراورده‌های طبیعی متنوع از نظر ساختاری هم‌چون فیکوکلوئیدهای آگار، آلژنیک اسید و کاراگینان دارای فعالیت‌های بیولوژیک متعدد جلبک‌های دریایی را کاندید مناسبی برای کاربردهای زیست‌پزشکی می‌سازد. مطالعات اخیر این حقیقت را تائید کرده‌اند که ترکیبات فعال زیستی حاصل از جلبک‌ها می‌تواند فرصت کشف عوامل دارویی جدید و متنوع را که در تحقیقات سرطان، تشخیص و درمان کارامد آن حائز اهمیت است، افزایش دهند [۲۴]. در زمینه کاربرد نانوذرات اکسید آهن در درمان سرطان Ling و همکارانش نانوکریستال‌های اکسید آهن سوپرپارامگنتیت را همراه با داروی ضد سرطان دکوتاکسل استفاده کرده و کارایی آن را به‌عنوان عامل درمان سرطان مورد ارزیابی قرار دادند. اثر مهار کننده تکثیر این نانوذرات هدف‌گیری شده در سلول‌های سرطان پروستات PC3 توسط آزمون سمیت سلولی مشاهده شد. IC_{50} نانوذرات اکسید آهن استفاده شده با دکوتاکسل ۱/۴۶ و ۱/۵۷ مرتبه پایین‌تر از دکوتاکسل پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت از تیمار بود. از این گذشته، این نانوذرات به‌تنهایی هیچ‌گونه اثر سمیت سلولی چشم‌گیری بر روی سلول‌های PC3 نشان ندادند. بنابراین، نتایج آنها نشان داد که نانوذره مذکور همراه با دارو موجب افزایش سمیت سلولی به‌صورت وابسته به دوز و زمان می‌شود که نشان‌دهنده مفید بودن دارو بر روی کارایی نانوذره سنتز شده است [۲۵]. هم‌چنین، Schweigera در سال ۲۰۱۱ نانوذرات مگنتیت اکسید آهن سنتز شده به‌روش شیمیایی رسوب‌دهی توام را با با پلی‌اتیلن ایمین- پلی‌اتیلن گلیکول و پلی‌اتیلن ایمین منشعب تثبیت کرده و اثر سمیت سلولی پلیمر کوت‌کننده نانوذرات مگنتیت اکسید آهن را بر روی سلول‌های اپی‌تلیالی آدنوکارسینومای ریوی A549 مورد بررسی قرار دادند. یافته‌های آنها نشان داد که ترکیب پلی‌اتیلن آمین و نانوذرات اکسید آهن در مقایسه با پلیمر پلی‌اتیلن آمین سمیت سلولی چشم‌گیری را ایجاد می‌کند [۹]. در یک مطالعه دیگر از نانوذرات اکسید آهن سوپر پارامگنتیت سنتز شده به‌روش شیمیایی رسوب‌دهی توام کوت-شده با ریبوفلاوین حامل پروتئین مونونوکلئوتید فلاوین استفاده نموده و متوجه شدند که پوشش ریبوفلاوین موجب القاء خواص فلورسانت و مختص هدف می‌شود. پژوهشگران سپس سازگاری زیستی نانوذرات اکسید آهن فلورسنت کوت‌شده با فلاوین منونوکلئوتید را با استفاده از سه آزمون بقاء متفاوت بر روی دودمان‌های سلولی PC-3, DU-145, LnCap و سلول‌های اندوتلیالی فعال شده (HUVEC) مورد بررسی قرار داده که نتایج آنها نشان داد که فلاوین منونوکلئوتید شاید روش مناسبی برای حفظ نانوذرات فلورسانت و افزایش میزان نشان‌دار کردن سلول‌های سرطانی و سلول‌های اندوتلیالی فعال شده باشد [۲۶]. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که روش‌های مختلف کوت‌کردن نانوذرات اکسید آهن موجب القاء فعالیت بیولوژیک متنوعی در نانوذرات می‌شود. Novotna و همکاران اثر نانوذرات اکسید آهن را بر روی سلول‌های مزانشیمی استرومایی مغز استخوان انسان در دو مرحله مورد بررسی قرار داده‌اند. در ابتدا سلول‌های بنیادی مزانشیمی ۷۲ ساعت در معرض نانوذرات قرار گرفتند و در مرحله بعد سلول‌ها به‌مدت ۷۲ ساعت در عدم حضور نانوذرات تکثیر یافتند. نتایج آنها نشان داد که سلول‌های مزانشیمی استرومایی مغز استخوان انسان به‌دلیل مهار قوی فعالیت تکثیری حساسیت بیشتری به اثر سمی نانوذرات اکسید آهن دارند [۲۷]. در یک مطالعه دیگر نیز اثر سمیت سلولی نانوذرات آهن سنتز شده به روش شیمیایی سل- ژل بر روی سلول‌های سرطان اپی‌تلیالی ریه انسانی A549 و سلول‌های فیبروبلاست طبیعی ریوی IMR-90 مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این پژوهش سلول‌های سرطانی و طبیعی در معرض غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید آهن ۱ تا ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به‌مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت قرار گرفتند و نتایج نشان داد که نانوذرات مگنتیت اکسید آهن به‌عنوان عوامل ضد سرطان فعالیت سمیت سلولی چشم‌گیری بر روی سلول‌های سرطان ریوی A549 داشته اما تاثیر آنها بر روی فیبروبلاست‌های طبیعی چشم‌گیر نبود [۲۸]. به‌منظور اثبات مفید بودن کوت‌کردن نانوذرات مگنتیت، Sathishkumar و همکاران سعی بر بیوسنتز نانوذرات نقره با استفاده از عصاره *Cinnamon zeylanicum* کردند. آنها گزارش کردند که بخش‌های آلی محلول در آب در عصاره گیاهی به‌عنوان عوامل کاهنده سنتز نانوذرات نقره عمل می‌کند. غلظت EC_{50} آن در مقابل سویه BL-21 باکتری اشریشیاکلی ۱/۷۲+۱۱ میلی‌گرم بر لیتر بود که نشان‌دهنده

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

فعالیت ضد باکتریایی این نانوذرات بود [۲۹]. در رابطه با کاربرد فراورده‌های طبیعی فلور دریایی در ترکیب با نانوذرات به‌خصوص جلبک دریایی El-Rafiea و همکاران از پلی‌ساکاریدهای محلول در آب استخراج شده از جلبک دریایی به‌عنوان عوامل کاهنده برای سنتز نانوذرات نقره استفاده کردند. این پژوهشگران اثر ضد میکروبی را مورد بررسی قرار داده و نشان دادند که نوع درمان، گونه جلبک و ضخامت نانوذره سنتز شده مهمترین عامل در میزان فعالیت ضد میکروبی است [۳۰] که هم راستا با نتایج به‌دست آمده در این پژوهش نشان‌دهنده کارایی بالای فراورده‌های طبیعی دریایی برای سنتز پایدار نانوذرات می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه یافته‌های حاصل از آزمون سمیت سلولی نشان داد که نانوذرات اکسید آهن کوت‌شده با عصاره آبی جلبک قهوه‌ای *Sargassum muticum* دارای اثر سمیت وابسته به دوز و زمان بر روی سلول‌های سرطان تخمدان A2780cp بوده و باعث ایجاد آپوپتوز در آنها می‌شود.

تشکر و قدردانی

از همکاران محترم مرکز تحقیقاتی بیولوژی کاربردی پژوهشکده خوارزمی که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند صمیمانه سپاسگزاریم.

References:

[1] Deraco M, Virzì S, Iusco DR, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. ***BJOG*** 2012; 119(7): 800-9.

[2] Kim PS, Djazayeri S, Zeineldin R. Novel nanotechnology approaches to diagnosis and therapy of ovarian cancer. ***Gynecol Oncol*** 2011; 120(3): 393-03.

[3] Wang LS, Chuang MC, Ho JA. Nanotheranostics-a review of recent publications. ***Int J Nanomedicine*** 2012; 7: 4679–95.

[4] Mahdavi M, Ahmad MB, Haron MJ, Namvar F, Nadi B, Rahman MZ, et al. Synthesis, Surface Modification and Characterisation of Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. ***Molecules*** 2013; 18(7): 7533-48.

[5] Mahdavi M, Namvar F, Ahmad MB, Mohamad R. Green Biosynthesis and Characterization of Magnetic Iron Oxide (Fe3O4) Nanoparticles Using Seaweed (Sargassum muticum) Aqueous Extract. ***Molecules*** 2013; 18(5): 5954-64.

[6] Santhosh PB, Ulrih NP. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: promising tools in cancer theranostics. ***Cancer Lett*** 2013; 336(1): 8-17.

[7] Suh WH, Suslick KS, Stucky GD, Suh YH. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience. ***Prog Neurobiol*** 2009; 87(3): 133-70.

[8] Kumar CS, Mohammad F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. ***Adv Drug Deliv Rev*** 2011; 63(9): 789-808.

[9] Schweiger C, Pietzonka C, Heverhagen J, Kissel T. Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly(ethylene imine)-g-poly(ethylene glycol) for potential biomedical application: synthesis, stability, cytotoxicity and MR imaging. ***Int J Pharm*** 2011; 408(1-2): 130–7.

[10] Dias AM, Hussain A, Marcos AS, Roque AC. A biotechnological perspective on the application of iron oxide magnetic colloids modified with polysaccharides. ***Biotechnol Adv*** 2011; 29(1): 142-55.

[11] Kharissova OV, Rasika Dias HV, Kharisov BI, Olvera Perez3 B, Jimenez Perez VM. The greener synthesis of nanoparticles. ***Trends Biotechnol*** 2013; 31(4): 240-8.

[12] Hasna AS, Rajiv P, Kamaraj M, Jagadeeswaran P, Sangeetha G, Rajeshwari S. Plants: Green Route for Nanoparticle Synthesis. ***Inter Res J Biological Sci*** 2012; 1(5): 85-90.

[13] Mittal AK, Chisti Y, Banerjee UC. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. ***Biotechnol Adv*** 2013; 31(2): 346-56.

[14] Thakur NL, Jain R, Natalio F, Hamer B, Thakur AN, Müller WE. Marine molecular biology: An emerging field of biological sciences. ***Biotechnol Adv*** 2008; 26(3): 233-45.

[15] Sithranga Boopathy N, Kathiresan K. Anticancer Drugs from Marine Flora□: An Overview. ***J Oncol*** 2010; 2010: 214186.

[16] Namvar F, Tahir PM, Mohamad R, Mahdavi M, Abedi P, Fathi Najafi T SRH, et al. Biomedical Properties of Edible Seaweed in Cancer Therapy and Chemoprevention Trials: A Review. ***Nat Prod Commun*** 2013; 8(12): 1811-20.

[17] Wada K, Nakamura K, Tamai Y. Seaweed intake and blood pressure levels in healthy preschool Japanese children. ***Nutr J*** 2011; 10: 83-8.

[18] Zuercher AW, Fritsché R, Corthésy B, Mercenier A. Food products and allergy development, prevention and treatment. ***Curr Opin Biotechnol*** 2006; 17(2): 198-03.

[19] Namvar F, Mohamad R, Baharara J, Zafar-Balanejad S, Fargahi F, Sulaiman Rahman H.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

Antioxidant, Antiproliferative, and Antiangiogenesis Effects of Polyphenol-Rich Seaweed (Sargassum muticum). ***Biomed Res Int*** 2013; 1-9.
[20] Namvar F, Baharara J, Mahdi AA. Antioxidant and Anticancer Activities of Selected Persian Gulf Algae. ***Indian J Clin Biochem*** 2014; 29(1): 13-20.
[21] Mohamed S, Hashim SN, Abdul Rahman H. Seaweeds: A sustainable functional food for complementary and alternative therapy. ***Trends Food Sci Technol*** 2012; 23(2): 83-96.
[22] Namvar F, Sulaiman Rahman H, Mohamad R, Baharara J, Mahdavi M, Amini E, el al. Cytotoxic effect of magnetic iron oxide nanoparticles synthesized via seaweed aqueous extract. ***Int J Nanomedicine*** 2014; 9: 2479-88.
[23] Zhang Y, Wang C, Wang H, Wang K, Du Y, Zhang J. Combination of Tetrandrine with cisplatin enhances cytotoxicity through growth suppression and apoptosis in ovarian cancer in vitro and in vivo. ***Cancer Lett*** 2011; 304(1): 21-32.
[24] Liu M, Hansen PE, Lin X. Bromophenols in marine algae and their bioactivities. ***Mar Drugs*** 2013; 9(7): 1273-92.
[25] Ling Y, Wei K, Luo Y, Gao X, Zhong S. Dual docetaxel / superparamagnetic iron oxide loaded nanoparticles for both targeting magnetic resonance imaging and cancer therapy. ***Biomaterials*** 2011; 32(39): 7139-50.
[26] Jayapaul J, Hodenius M, Arns S, Lederle W, Lammers T, Comba P, et al. FMN-coated fluorescent iron oxide nanoparticles for RCP-mediated targeting and labeling of metabolically active cancer and endothelial cells. ***Biomaterials*** 2011; 32(25): 5863-71.
[27] Novotna B, Jendelova P, Kapcalova M, Rossner PJ, Turnovcova K, Bagryantseva Y, et al. Oxidative damage to biological macromolecules in human bone marrow mesenchymal stromal cells labeled with various types of iron oxide nanoparticles. ***Toxicol Lett*** 2012; 210(1): 53-63.
[28] Imran Khan M, Mohammad A, Patil G, Naqvi SAH, Chauhan LKS, Ahmad I. Induction of ROS, mitochondrial damage and autophagy in lung epithelial cancer cells by iron oxide nanoparticles. ***Biomaterials*** 2012; 33(5): 1477-88.
[29] Sathishkumar M, Sneha K, Won SW, Cho C, Kim S, Yun YS. Cinnamon zeylanicum bark extract and powder mediated green synthesis of nano-crystalline silver particles and its bactericidal activity. ***Colloids Surf B Biointerfaces*** 2009; 73(2): 332-8.
[30] El-rafie HM, El-rafie MH, Zahran MK. Green synthesis of silver nanoparticles using polysaccharides extracted from marine macro algae. ***Carbohydr Polym*** 2013; 96(2): 403-10.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]