Original Article

Cytotoxic effects of Zn oxide nanoparticles against breast cancer T47D cells and *NM23* gene expression

Ghodratpour F[1], Baghbani-Arani F[2*], Sadat Shandiz SA[3]

1- Department of Genetics and Biotechnology, School of Biological Science, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, I. R. Iran.
2- Department of Genetics and Biotechnology, School of Biological Science, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, I. R. Iran.
3- Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. Iran.

Received: 2018/08/11 | Accepted: 2018/12/11

Abstract:

Background: Breast cancer is the second leading cause of cancer-related death worldwide among women. Nowadays, nanoparticles are interested as anti-cancer factors in studies related to cancer therapy. Therefore, the present study aimed to explore cytotoxic effects of zinc oxide nanoparticles (ZnONPs) and to evaluate *NM23* gene expression in T47D breast cancer cells.

Materials and Methods: The cancerous T47D and normal HEK293 cell lines were treated with different concentration of ZnONPs for 24 hours and the cytotoxicity activity of ZnONPs was analyzed by the MTT assay. Then, the *NM23* gene expression was evaluated using the real-time PCR method.

Results: According to MTT results, the ZnONPs significantly decreased the viability of T47D cells in dose-dependent manner. Also, the results revealed that the mRNA level of *NM23* was up-regulated (7.8-fold) in cells treated with ZnONPs.

Conclusion: ZnONPs can destroy cancerous T47D cells compared to normal HEK293 cells. Furthermore, it seems that ZnONPs can modulate metastasis by enhancing the *NM23* gene expression level in breast cancer T47D cells. Thus, ZnONPs can be considered as a promising strategy for the treatment of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, ZnONPs, T47D, *NM23*

* **Corresponding Author.**
Email: fbaghbani@iauvaramin.ac.ir
Tel: 0098 213 672 5011
Fax: 0098 213 672 4767

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2019; Vol. 22, No 6, Pages 589-594

Please cite this article as: Ghodratpour F, Baghbani-Arani F, Sadat Shandiz SA. Cytotoxic effects of Zn oxide nanoparticles against breast cancer T47D cells and *NM23* gene expression. ***Feyz*** 2019; 22(6): 589-94.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-08]

بررسی سمیت نانوذرات اکسید روی و بیان ژن *NM23* در رده سلولی سرطان پستان T47D

فاطمه قدرت پور [۱]، فهیمه باغبانی آرانی [۲*]، سید عطاالله سادات شاندیز [۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: سرطان پستان به‌عنوان دومین علت مرگ در زنان شناخته می‌شود. امروزه، نانوذرات به‌عنوان یک فاکتور ضد سرطانی در تحقیقات حوزه درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین، هدف از انجام این تحقیق بررسی اثرات سمیت نانوذرات فلزی اکسید روی (ZnONPs) و ارزیابی بیان ژن *NM23* روی رده سلولی سرطان پستان T47D می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی رده‌های سلولی سرطان پستان (T47D) و نرمال (HEK293) تحت تیمار با غلظت‌های مختلف نانوذرات اکسید روی به‌مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند و اثر سمیت سلولی آن با کمک تست MTT بررسی شد. سپس، تغییر بیان ژن مهار کننده متاستاز *NM23* با استفاده از تکنیک Real time PCR مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج MTT نشان داد نانوذرات ZnONPs میزان زنده‌مانی سلول‌های T47D را به‌صورت وابسته به دوز کاهش می‌دهد. همچنین، داده‌ها نشان داد سطح mRNA ژن *NM23* در سلول‌های تیمار شده با ZnONPs تا ۷/۶ برابر افزایش می‌یابد.

نتیجه‌گیری: نانوذرات اکسید روی توانایی نابود کردن سلول‌های سرطانی T47D را در مقایسه با رده نرمال HEK293 دارند. به‌علاوه، به‌نظر می‌رسد این نانوذرات با افزایش بیان ژن *NM23* در مهار متاستاز سلول‌های سرطانی پستان T47D مداخله می‌کنند. بنابراین، استفاده از این نانوذرات می‌تواند در درمان سرطان پستان مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان، نانوذرت اکسید روی، T47D، *NM23*

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۹۷، صفحات ۵۹۴-۵۸۹

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بدخیم زنان در سراسر دنیااست که امروزه به یکی از معضلات سازمان‌های بهداشتی تبدیل شده است [۱]. سرطان پستان حدود ۲۵ درصد از سرطان‌های زنان را شامل می‌شود. در درمان سرطان پستان با توجه به شرایط بیمار از روش‌های مختلفی همچون جراحی، شیمی-درمانی، پرتودرمانی، هورمون‌درمانی و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده می‌شود. باتوجه به عوارض روش‌های درمانی مذکور و میزان تأثیر این روش‌ها بر درمان بیماران و از طرف دیگر هزینه بالای این روش‌ها، نیاز مبرمی به استفاده از تکنولوژی‌های نوین برای یافتن روش‌های جدید و پربازده با عوارض جانبی و هزینه کمتر برای درمان احساس می‌شود.

امروزه فناوری نانوذره در تولید بسیاری از داروها قدم‌های بزرگی برداشته و تولید نانوذرات یکی از امیدها در درمان و تشخیص موثر بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان می‌باشد. چندی است که نانوذرات اکسید فلزات به‌عنوان یکی از کاندیدای درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند. ازآنجاکه اکسید طبیعی فلزات در مقادیر بسیار زیادی در طبیعت وجود دارد، فرآوری و سنتز این نانوذرات جزء کم‌هزینه‌ترین پروتکل‌های سنتز می‌تواند باشد [۲]. نانوذرات اکسید روی یکی از انواع جدید ذرات معدنی پرکاربرد می‌باشد که به‌دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی مناسب مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته و در عین حال دارای قدرت جذب بیشتری نسبت به دیگر ترکیبات محتوی روی می‌باشد. اکسید روی یکی از ترکیبات روی است که توسط وزارت غذا و داروی آمریکا به-عنوان یک ماده بی‌خطر شناخته شده است. نانوذرات اکسید روی یک نانوذره زیست‌سازگار و غیر سمی است که به‌عنوان مواد پرکننده پزشکی، مواد آرایشی و حامل مواد دارویی نیز استفاده شده است. ازجمله خواص ویژه نانوذرات ZnO به پایداری شیمیایی بالا، ثابت دی الکتریک پایین، فعالیت کاتالیزوری بالا، جذب نور فرو سرخ و فرابنفش و از همه مهم‌تر خاصیت ضد باکتری آن می‌توان اشاره کرد. چنانچه اثر درمانی و ضد توموری این ترکیبات مورد تایید قرار گیرد، این مساله می‌تواند قدم به-سزایی در پیش‌برد روش‌های درمانی در سرطان باشد [۴،۳]. ژن

[۱] کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی واحدورامین- پیشوا، دانشگاه آزاداسلامی، ورامین، ایران

[۲] استادیار، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

[۳] استادیار، گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم زیستی، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی

تلفن: ۰۲۱۳۶۷۲۵۰۱۱ **دورنویس:** ۰۲۱۳۶۷۲۴۷۶۷

پست الکترونیک: fbaghbani@iauvaramin.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۰ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۷/۹/۲۰

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-08]

NM23 یکی از ژن‌های مهارکننده متاستاز است که یک نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز بوده و در بازیابی ATP نقش دارد و برای اولین بار در رده سلولی ملانوما کشف شد. این ژن در سرطان پستان نقش مهمی دارد؛ به‌طوری‌که کاهش بیان یا موتاسیون آن می‌تواند پیش‌آگهی بیماری را متاثر کند. مطالعات نشان داده است که میزان بیان این پروتئین در افرادی که متاستاز غدد لنفاوی آنها منفی است، بسیار زیاد است [۶،۵]. باتوجه به اینکه در تکنولوژی درمان-های ملکولی و هدف‌مند در داروسازی، رویکرد افزایش دادن بیان ژن‌های ضد توموری مطرح شده و از طرفی ژن *NM23* یک ژن ضد متاستازی است، بنابراین اگر دارویی بتواند باعث افزایش بیان این ژن گردد، قطعا انتخاب موثری در درمان سرطان پستان خواهد بود. لذا، در مطالعه حاضر به بررسی اثرات سمیت نانوذرات اکسید روی در رده سلولی سرطانی پستان T47D پرداخته شده است. ضمن اینکه اثر این نانوذرات روی بیان ژن *NM23* در رده سلولی مذکور نیز مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

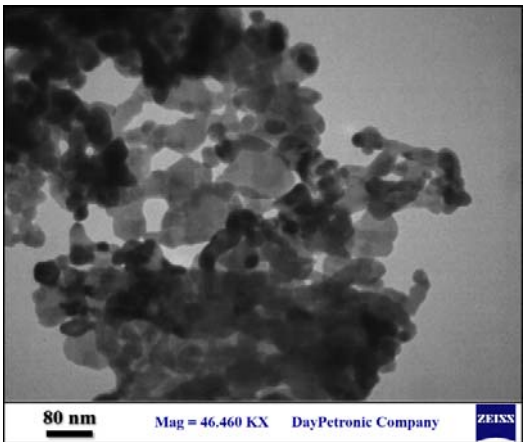
در این مطالعه تجربی نانوذره اکسید روی به‌صورت پودر از شرکت US research nanomaterial با اندازه ۱۰ تا ۳۰ نانومتر تهیه گردید. جهت اطمینان از سایز و مورفولوژی نانوذرات عکس‌برداری با میکروسکوپ الکترونی گذاره (Leo 906, Zeiss 100 KV, Germany) انجام گردید (شکل شماره ۱). رده‌های سلولی پستان T47D و نرمال HEK293 از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند و در محیط DMEM high glucose غنی شده با ۱۰ درصد سرم جنین گاوی در شرایط ۵ درصد دی اکسید کربن و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. روش MTT جهت بررسی میزان سمیت نانوذره اکسید روی بر رده‌های سلولی مورد استفاده قرار گرفت. غلظت‌های ۱، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم از نانوذره تهیه شده و با استفاده از غلظت‌های به‌دست آمده از نانوذره، رده‌های سلولی سرطانی و نرمال در بازه زمانی ۲۴ ساعت تیمار شدند. پس از طی زمان فوق، محیط کشت سلولی پلیت ۹۶ خانه‌ای به‌دقت خارج شده، رنگ MTT به هر چاهک اضافه گردیده و پلیت به‌مدت ۴ ساعت در شرایط ۵ درصد دی اکسید کربن و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. در نتیجه پس از گذشت ۴ ساعت باقی‌مانده رنگ MTT از پلیت خارج شد و کریستال‌های فورامازان تولید شده از طریق سلول‌های زنده، در ایزوپروپانول حل گردید. سرانجام، جذب نوری رنگ حاصله توسط دستگاه قرائت‌گر الایزا در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد و میزان بقای سلول‌ها توسط فرمول زیر محاسبه گردید:

۱۰۰×(جذب نوری کنترل/جذب نوری تست)=میزان بقای سلولی

در این تست برای هر غلظت ۸ بار تکرار درنظر گرفته شد و میزان دوز IC50 نیز محاسبه گردید. درنهایت، برای بررسی اثر نانوذره روی بر القای بیان ژن ضد متاستازی *NM23* از روش Real time PCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا کل RNA سلول‌های سرطانی و نرمال تیمار شده با نانوذره با استفاده از کیت استخراج Trans Gene Biotech استخراج شد و سپس سنتز cDNA بر اساس پروتکل کیت انجام شد. به‌منظور اجرای واکنش PCR حجم نهایی هر میکروتیوب ۲۰ میکرولیتر درنظر گرفته شد که حاوی ۱۰ پیکومول از پرایمرهای بالادست و پایین‌دست مربوط به هر ژن، ۴۰ نانوگرم cDNA، ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس و ۷ میکرو-لیتر آب RNase free بود. در این واکنش ژن‌های *NM23* به عنوان ژن هدف و ژن *GAPDH* به‌عنوان ژن مرجع درنظر گرفته شدند. توالی پرایمرهای به‌کارگرفته شده در این واکنش در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها مطابق مقایسه چرخه آستانه صورت گرفت و اختلاف چرخه آستانه به-دست آمده از سلول‌های تیمار شده با نانوذره و سلول‌های تیمار نشده با نانوذره محاسبه گردید و با استفاده از فرمول ΔΔCt نسبت ژن هدف به ژن مرجع از طریق $^{-\Delta\Delta Ct}$ ۲ مطابق با فرمول زیر محاسبه شد:

ΔCt= Ct target-Ct reference
ΔΔCt=ΔCt test sample - ΔCt control sample
Relative expression: 2 –ΔΔCt

داده‌های به‌دست آمده با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (one way ANOVA) و تست Tukey مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت و محاسبه P با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. همچنین، مقدار $P<۰/۰۵$ در هر تست معنی‌دار درنظر گرفته شد.



شکل شماره ۱- عکس میکروسکوپی الکترونی گذاره از نانوذرات روی

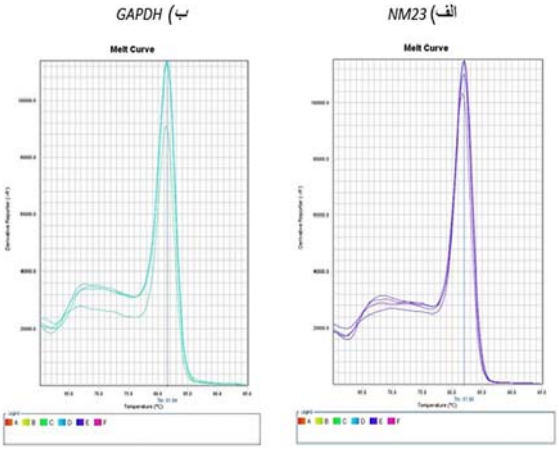
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-08]

جدول شماره ۱- پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه حاضر

نام ژن	پرایمرها	اندازه محصول
NM23	forward: 5′ ATGGCCAACTGTGAGCGTACC -3′ reverse: 5′- CATGTATTTCACCAGGCCGGC -3′	۲۰۴ bp
GAPDH	forward: 5′- CCCACTCCTCCACCTTTGAC-3′ reverse: 5′- CATACCAGGAAATGAGCTTGACAA-3′	۷۴ bp

نتایج

برای بررسی اثرات نانوذره روی، رده سلولی سرطانی T47D و HEK293 تحت تیمار با غلظت‌های ۱، ۱۰، ۱۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم به‌مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند و نتایج حاصل شده به‌صورت میزان درصد بقای سلول‌ها در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. همان‌طورکه در جدول مشخص است به‌جز غلظت ۱µg/ml بقیه مقادیر نانوذره اثر سمی معنی‌داری روی رده سلولی سرطان پستان داشتند، درصورتی‌که در رده سلول‌های نرمال هیچ اثر سمی‌ای مشاهده نشد. اختصاصیت محصولات تکثیرشده درواکنش Real time PCR با بررسی منحنی ذوب انجام شد. تک قله بودن منحنی‌های مربوط به ژن‌های *NM23* و *GAPDH* نشان‌دهنده اختصاصیت تکثیر قطعه، صحت واکنش PCR و عدم وجود محصول غیراختصاصی، دایمر پرایمر و آلودگی بود (شکل شماره ۲). پس از مشخص شدن غلظت IC50 از طریق رگرسیون خطی معادل ۷۰ میکروگرم در میکرولیتر از نانوذره اکسید روی، رده سلولی T47D با این غلظت به‌مدت ۲۴ ساعت تحت تیمار قرار گرفت و سپس بیان ژن *NM23* در سلول‌های تیمار یافته بررسی گردید. نتایج PCR نشان داد که بیان ژن *NM23* در رده سلولی T47D پس از تیمار با نانوذره در مقایسه با سلول نرمال به‌میزان ۷/۶ برابر افزایش می‌یابد ($P<۰/۰۰۱$).



شکل شماره ۲- منحنی ذوب ژن‌های NM23 (الف) و GAPDH (ب)

جدول شماره ۲- میانگین درصد بقای سلول‌های تیمار شده با نانوذرات در مدت زمان ۲۴ ساعت با روش رنگ سنجی MTT

رده سلولی/غلظت نانوذره	۱۰۰۰µg/ml	۱۰۰ µg/ ml	۱۰µg/ml	۱µg/ml
T47D	۹/۷۷±۰/۷۴ ***	۴۱/۵۴±۱/۵۵ ***	۶۷/۸۳±۲ **	۸۴/۱۲۸±۲
HEK293	۹۷/۲۰±۳/۵	۹۷/۵۰±۲/۴۴	۹۷/۵۸±۳/۰۸	۱۰۳/۹۱±۲/۲۴

مقادیر به‌دست آمده به‌صورت درصد بقاء در مقایسه با نمونه‌های کنترل و به‌شکل میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.

*: $P<۰/۰۵$ ، **: $P<۰/۰۱$ ، ***: $P<۰/۰۰۱$

بحث

استفاده از فناوری نانوذرات در تولید دارو یکی از حوزه‌های امیدوارکننده برای تشخیص و درمان موثر بسیاری از بیماری‌ها است [۸،۷]. بر اساس نتایج این پژوهش غلظت ۱۰ میکروگرم نانوذره اکسید روی باعث کاهش بقای حدود ۳۰ درصد از سلول‌ها رده T47D شده، غلظت ۱۰۰ میکروگرم باعث کاهش بقای ۶۰ درصدی و غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم باعث کاهش بقای ۸۰ درصدی این رده سلولی شد. همچنین، در این مطالعه برای بررسی اثرات جانبی نانوذرات روی بر سلول‌های غیرسرطانی، رده سلولی HEK293 به‌عنوان کنترل انتخاب شد و نتایج MTT نشان داد که نانوذرات اکسید روی باعث مرگ سلول‌های HEK293 نمی‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که نانوذره روی دارای اثرات جانبی کمی بر سایر سلول‌ها می‌باشد. تاکنون گزارش‌های مختلفی اثرات نانوذرات اکسید روی را در رده‌های سلولی مختلف بررسی کرده‌اند و نتایج مطالعه حاضر تا حد زیادی با نتایج قبلی هم‌خوانی دارد. برای مثال در سال ۲۰۱۵، Selvakumari و همکارانش روی اثر ضد توموری نانوذرات اکسید روی در رده سلولی MCF-7 به‌عنوان یک مدل سلولی سرطان پستان مطالعه‌ای انجام دادند و نتایج آن‌ها نشان داد به‌کارگیری ۳۱ میکروگرم از این نانوذره باعث مرگ ۵۰ درصد از سلول‌های توموری می‌شود [۹]. در یک بررسی دیگر نشان داده شد که نانوذره اکسید روی اثر ضد توموری قوی روی سلول‌های سرطانی گلیوما T98G داشته و در عین‌حال در سلول‌های نرمال HEK293 سمیتی دیده نشد که مشابه نتایج تحقیق حاضر است. به‌علاوه، نشان داده شد که نانوذرات روی با اثر ژنوتوکسیسیته باعث القای آپوپتوز در این سلول‌های توموری شده‌اند [۱۰]. همچنین، نتایج مطالعات دقیق‌تر نشان داده است که اثر نانوذرات اکسید روی در القای آپوپتوز از طریق فعال‌سازی مسیر ROS است [۱۱]. Wahab و همکاران رده‌های سلولی رده سلولی سرطان پستان MCF-7 و رده سلولی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-08]

کارسینوم کبد HepG2 را با نانوذره اکسید روی تیمار کردند. این رده‌های سلولی با نانوذرات به‌صورت سریال دوز مورد تیمار قرار گرفتند و در ادامه میزان مرگ سلولی با روش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد غلظت ۲۵ میکروگرم در میلی‌لیتر از این نانوذره باعث القای مرگ سلولی می‌شود و درصد سلول‌های زنده به کمتر از ۱۰ درصد کاهش می‌یابد. در تحقیق حاضر غلظت حدود ۷۰ میکروگرم در میلی‌لیتر نانوذره اکسید روی باعث کاهش۵۰ درصدی بقای این رده سلولی شده و غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر کاهش ۷۰ درصدی بقا را در پی‌داشت [۱۲]. نتایج هر دو مطالعه بیان‌گر تاثیر نانوذره اکسید روی در کاهش بقای سلول‌های توموری است، اما با توجه به تفاوت رده‌های سلولی می‌توان گفت بسته به نوع سلول سرطانی، دوز موثر متفاوت خواهد بود و لازم است برای درمان هر سرطان جداگانه تعیین دوز گردد. از طرف دیگر، لازم به‌ذکر است که اندازه نانوذره هم در میزان کشندگی موثر بوده و باید این فاکتور نیز در طراحی دارو مدنظر قرار گیرد. اندازه نانوذره مطالعه Wahab و همکاران ۲±۱۳ نانومتر و اندازه نانوذره در تحقیق حاضر ۳۰-۱۰ نانومتر می‌باشد. همچنین، مطالعه Wahab و همکاران با بررسی تاثیر نانوذره روی در مسیرهای القای آپوپتوز تکمیل گردید؛ تیمار سلول‌های سرطانی با نانوذرات اکسید روی باعث افزایش ۳ برابری پروتئین p53 و افزایش بیان ژن‌های القاکننده آپوپتوز مانند *Bax* و *Bad* و کاهش ژن ضدآپوپتوز Bcl-2 شد [۱۲]. طبق بررسی‌ها و مطالعات انجام‌شده نانوذرات اکسید روی از طریق مجاری تنفسی و جداره روده می‌توانند جذب بدن شوند. این نانوذرات از طریق فعال سازی مسیر تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن یا ROS می‌توانند باعث حذف سلول‌های توموری شوند [۱۴،۱۳]. تاکنون اثر مستقیم نانوذرات اکسید روی بیان ژن‌های سرکوب‌گر متاستازی *NM23* بررسی نشده است. بدیهی است بررسی اثر مستقیم ضد متاستازی این نانوذرات می‌تواند در بالا بردن اطلاعات دقیق مکانیسم عمل این نانوذرات به‌عنوان دارو بسیار موثر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر تأییدکننده اثرات سمی و کشنده نانوذرات اکسید روی بر سلول‌های سرطان پستان می‌باشند. همچنین، ازآنجایی‌که نانوذرات اکسید روی بر مرگ رده سلولی HEK293 تاثیر نداشته است، می‌توان بیان کرد اثرات جانبی آن بسیار پایین می‌باشد. از طرف دیگر، با اثر مثبت روی بیان ژن دخیل در متاستاز (*NM23*) در رده سلول سرطان پستان، این نانوذره می‌تواند در طراحی داروهای کنترل تهاجم نیز مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته ژنتیک (دانشگاه آزاد واحد ورامین- پیشوا) می‌باشد. نویسندگان از معاونت پژوهشی واحد و پرسنل گرامی آزمایشگاه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

[1] Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. ***Am Fam Physician*** 2007; 75(1): 56-63.

[2] Hulla JE, Sahu SC, Hayes AW. Nanotechnology: History and future. ***Hum Exp Toxicol*** 2015; 34(12): 1318-21.

[3] Buxton ILO, Yokdang N. extracellular NM23 signaling in breast cancer: Incommodus Verum. ***Cancers*** 2011; 3(3): 2844-57.

[4] Duan S, Nordmeier S, Buxton IL. Exploring the metastatic potential of exosomal NM23 signaling using a triple negative breast cancer model in mice. ***AACR*** 2016.

[5] Malika FA, Sanders AJ, Kayani MA, Jiang WG. Effect of expressional alteration of KAI1 on breast cancer cell growth, adhesion, migration and invasion. ***Cancer Genomics-Proteomics*** 2009; 6(4): 205-13.

[6] Christgen M, Christgen H, Heil C, Krech T, Länger F, Kreipe H, et al. Expression of KAI1/-CD82 in distant metastases from estrogen receptor-negative breast cancer**.** ***Cancer Sci*** 2009; 100(9): 1767-71.

[7] Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. ***J Natl Cancer Inst*** 2013; 105(8): 526-35.

[8] Yu MK, Park J, Jon S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. ***Theranostics*** 2012; 2(1): 3.

[9] Selvakumari D, Deepa R, Mahalakshmi V, Subhashini P, Lakshminarayan N. Anti cancer activity of ZnO nanoparticles on MCF7 (breast cancer cell) and A549 (lung cancer cell). ***JEAS*** 2015; 10: 5418-21.

[10] Wahab R, Kaushik NK, Kaushik N, Choi EH, Umar A, Dwivedi S, et al. ZnO nanoparticles induces cell death in malignant human T98G gliomas, KB and non-malignant HEK cells. ***J Biomed Nanotechnol*** 2013; 9(7): 1181-9.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-08]

[11] Wahab R, Dwivedi S, Umar A, Singh S, Hwang I, Shin H-S, et al. ZnO nanoparticles induce oxidative stress in Cloudman S91 melanoma cancer cells. ***J Biomed Nanotechnol*** 2013; 9(3): 441-9.
[12] Wahab R, Siddiqui MA, Saquib Q, Dwivedi S, Ahmad J, Musarrat J, et al. ZnO nanoparticles induced oxidative stress and apoptosis in HepG2 and MCF-7 cancer cells and their antibacterial activity. ***Colloids Surf B Biointerfaces*** 2014; 117: 267-76.
[13] Djurišić AB, Leung YH, Ng A, Xu XY, Lee PK, Degger N, et al. Toxicity of metal oxide nanoparticles: mechanisms, characterization, and avoiding experimental artefacts. ***Small*** 2015; 11(1): 26-44.
[14] Akhtar MJ, Ahamed M, Kumar S, Khan MM, Ahmad J, Alrokayan SA. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. ***Int J Nanomedicine*** 2012; 7: 845.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-08]