

Study of Anti- Apoptotic Effects of UIO-66-NH₂ Nanoparticles Containing Letrozole on MCF-7 Breast Cancer Cell Line

Fatemeh Gholizadeh, Fahimeh Baghbani-Arani*

Department of Genetics and Biotechnology, School of Biological Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran.

Received: June 18, 2024; Accepted: January 22, 2025

Abstract

Background and Aim: Metal- organic frameworks (MOFs) are groups of hybrid porous materials are constantly being developed due to their porous nature and very high and specific crystalline surfaces for various applications, especially the release of drugs according to specific design. In this research, the anti- apoptotic effect of UIO-66-NH₂ nanoparticles containing letrozole on breast cancer cells was investigated.

Methods: In this experimental study, after preparing the nano- drug, the structure and morphology of these particles were investigated by FE-SEM method. Then, the toxic effects of the nano- drug were evaluated on the MCF7 cell line by MTT assay. Finally, the expression of Casp3 and Casp9 genes was analyzed by real- time PCR method. GraphPad Prism version 7.01 software was used for statistical calculations. Owing to the regularity of the data distribution, One- Way ANOVA was utilized to compare the treatment and control groups, and $p < 0.05$ was considered a significant difference.

Results: The results showed that the nanoparticles have a polyhedral shape. Also, the UIO-66-NH₂-Let component has toxic effects on MCF7 breast cancer cells by a dose- depended manner with the IC₅₀ value of the $1.26 \pm 57.71 \mu\text{g/mL}$. Also, UIO-66-NH₂ nanoparticles containing letrozole at the IC₅₀ concentration were able to significantly increase the expression of the apoptotic genes *Casp3* and *Casp9* by 4.35 ± 0.62 and 4.70 ± 0.92 times, respectively, compared to the control group ($P < 0.001$).

Conclusion: It seems that the UIO-66-NH₂-letrozole has toxic effects on MCF-7 breast cancer. Therefore, it seems useful to use it in studies related to cancer treatment in the future.

Keywords: Breast Cancer; Nanoparticles; Metal- Organic Framework; Letrozole; Apoptosis

Please cite this article as: Gholizadeh F, Baghbani-Arani F. Study of Anti- Apoptotic Effects of UIO-66-NH₂ Nanoparticles Containing Letrozole on MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2025;48(4):39-47.

*Corresponding Author: Fahimeh Baghbani-Arani; Email: fbaghbani@iau.ac.ir

Department of Genetics and Biotechnology, School of Biological Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran.

مطالعه اثر ضد آپاپتوزی نانوذرات UIO-66-NH₂ حاوی لتروزول روی رده سلولی MCF-7 سرطان پستان

فاطمه قلی‌زاده، فهیمه باغبانی آرانی*

گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین- پیشوا، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۰۳

چکیده

سابقه و هدف: چارچوب‌های فلزی- آلی (MOFs) گروه جدیدی از مواد متخلخل هیبریدی هستند که به تازگی با توجه به طبیعت متخلخل و سطح بسیار زیاد برای کاربردهای مختلف به ویژه رهاسازی دارو مورد توجه قرار گرفته‌اند. در تحقیق حاضر تأثیر ضد سرطانی نانوذرات UIO-66-NH₂ حاوی داروی لتروزول روی رده سلولی سرطان پستان بررسی شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی پس از تهیه نانودارو، ساختار و مورفولوژی آن با روش FE-SEM بررسی شد. سپس آثار سمی نانودارو با کمک روش MTT روی رده سلولی MCF-7 ارزیابی شد و در نهایت بیان ژن‌های *Casp3* و *Casp9* به روش Real time PCR آنالیز شد. برای محاسبات آماری از نرم‌افزار Graph Pad Prism version 7.01 استفاده شد. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از روش One- Way ANOVA داده‌ها مورد آنالیز قرار داده شد و $P < 0/05$ به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها: نتایج نشان داد نانوذرات مورد استفاده دارای شکل چند وجهی است و دارو با موفقیت روی آن بارگذاری شده است. همچنین UIO-66-NH₂-Let دارای آثار سمی وابسته به دوز روی سلول‌های سرطان پستان MCF7 بودند و مقدار IC50 نانودارو برابر $1/26 \pm 57$ میکروگرم در میلی‌لیتر تعیین شد. همچنین نانوذرات UIO-66-NH₂ حاوی لتروزول در غلظت IC50 توانستند بیان ژن‌های آپاپتوزی *Casp3* و *Casp9* را نسبت به گروه کنترل به ترتیب $4/35 \pm 0/62$ و $4/70 \pm 0/92$ برابر افزایش معناداری دهند ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که نانوذرات UIO-66-NH₂ حاوی لتروزول، آثار سمی و کشنده‌ای روی رده سلولی سرطان پستان MCF-7 دارد و احتمالاً نوع مرگ القا شده آپاپتوز است. بنابراین استفاده از این ترکیب در مطالعه‌های مرتبط با درمان سرطان در آینده مفید به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: سرطان پستان؛ نانوذرات؛ چارچوب فلزی- آلی؛ لتروزول؛ آپاپتوز

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Gholizadeh F, Baghbani-Arani F. Study of Anti- Apoptotic Effects of UIO-66-NH₂ Nanoparticles Containing Letrozole on MCF-7 Breast Cancer Cell Line. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2025;48(4):39-47.

*نویسنده مسئول مکاتبات: فهیمه باغبانی آرانی؛ آدرس پست الکترونیکی: fbaghbani@iaui.ac.ir

گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین- پیشوا، ایران.

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در سراسر جهان و به عنوان دومین دلیل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان شناخته می‌شود (۱، ۲). در سال‌های اخیر به دلیل افزایش شیوع مرگ‌ومیر ناشی از سرطان، نیاز به یافتن شیوه‌های درمانی جدید برای کنترل سرطان مورد توجه قرار گرفته است (۳، ۴). در این راستا فناوری نانو و استفاده از نانوذرات به عنوان عامل ضد سرطان مطرح است (۵-۸). چارچوب‌های فلزی-آلی (MOF) گروهی جدید از مواد متخلخل هیبریدی ساخته شده از یون‌های فلزی هستند که به تازگی استفاده از آنها به عنوان سامانه‌های انتقال دارو در درمان انواع سرطان‌ها مورد توجه زیادی قرار گرفته است (۹، ۱۰). تنوع چارچوب‌های فلزی-آلی بسیارند، اما ترکیب UiO-66 به دلیل ویژگی‌های بی‌مانند از جمله، تحمل گرمای بالا، ثبات شیمیایی و سهولت بازسازی، بسیار پرکاربرد هستند. UiO-66 نخستین چارچوب بلوری مبتنی بر خوشه‌های زیرکونیم است که توسط Lillerud و همکارانش در سال ۲۰۰۸ معرفی شد (۹). چارچوب‌های زیرکونیمی زیر مجموعه‌ای از چارچوب‌ها هستند که دارای اجزای ثانویه (SBU) خوشه زیرکونیم اکسید (Zr₆O₈) بوده و زیرکونیم در آنها نقش گره را به عهده دارد (۱۳-۱۰).

داروی لتروزول با فرمول CirHuNs دارویی است که در درمان سرطان پستان به کار می‌رود. لتروزول با نام تجاری فمارا، نوعی داروی هورمون درمانی است که به عنوان یک مهارکننده آروماتاز طبقه‌بندی می‌شود. با توجه به جایگاه ویژه درمانی مهارکننده‌های آروماتاز در درمان سرطان پستان و استفاده روزافزون از این گروه دارویی، توجه به عوارض جانبی آن امری مهم تلقی می‌شود (۱۶-۱۴).

آپتوز یا فرایند مرگ برنامه‌ریزی شده سلول یک رخداد طبیعی سلولی است که به کمک آن میزان رشد و تکثیر سلول‌های بدن تنظیم و از ایجاد سرطان جلوگیری می‌شود. خانواده‌های ژنی مختلفی مانند کاسپازها، پروتئین‌های مهارکننده آپتوز، خانواده ژن‌های لنفوم سلول B (Bcl2)، ابرخانواده ژن گیرنده فاکتور نکروز توموری (TNF) و ژن p53 در فرایند آپتوز نقش دارند و

با هم همکاری می‌کنند. فقدان کنترل آپتوزی به سلول‌های سرطانی اجازه می‌دهد که بیشتر زنده بمانند و زمان بیشتری برای تجمع جهش‌های افزایش‌دهنده حالت تهاجمی در طول پیشرفت تومور به دست آورند. خانواده پروتئین‌های کاسپاز برای شروع و اجرای آپتوز ضروری هستند. بسیاری از درمان‌های مرسوم سرطان با درگیرکردن کاسپازها، آپتوز را برای حذف سلول‌های سرطانی القا می‌کنند (۱۷).

با توجه به ویژگی‌های منحصر بفرد چارچوب‌های فلزی-آلی که در بالا ذکر شد این ساختارها به عنوان حامل دارو برای افزایش کارایی انتقال و تأثیر داروها در درمان سرطان مطرح هستند بنابراین در مطالعه حاضر که در سال ۱۴۰۲ و در تهران انجام شد نانوذرات آلی فلزی UiO-66-NH₂ حاوی لتروزول تولید و سپس اثر سیتوتوکسیک و القای آپتوز آنها بر سلول‌های رده سلولی MCF-7 بررسی شد.

روش کار

تهیه ترکیب UiO-66-NH₂ حاوی لتروزول

این مطالعه تجربی با استفاده از ترکیب UiO-66-NH₂ حاوی لتروزول که به عنوان هدیه از یک گروه تحقیقاتی دانشگاه صنعتی شریف در اختیار محققان این پژوهش قرار گرفت، انجام شد و برای تایید ساختار و ریخت‌شناسی ترکیب از تست FE-SEM استفاده شد.

بررسی آثار سیتوتوکسیک ترکیب UiO-66-NH₂ حاوی لتروزول با روش MTT

در این پژوهش، رده سلولی سرطان پستان MCF-7 از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. کشت سلولی در محیط DMEM حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS)، انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه و ۵ درصد CO₂ انجام شد. با شمارش سلولی با استفاده از تریپان بلو، حدود ۵×۱۰^۴ سلول در هر چاهک کشت داده شد. بعد از کشت سلول‌ها پلیت ۹۶ خانه‌ای در انکوباتور ۳۷ °C به مدت ۴۸ ساعت قرار داده شد تا ۶۰ درصد سطح چاهک‌ها پر شوند. برای تیمار سلول‌ها محلول نانوذرات آلی فلزی UiO-66-NH₂ حاوی لتروزول و داروی لتروزول به تنهایی با

انکوباسیون در دمای ۸۵ درجه سانتی گراد به مدت پنج دقیقه انجام و cDNA سنتز شد.

برای بررسی بیان ژن های Caspase3, caspase9 طراحی پرایمر با استفاده از نرم افزار Gene Runner و primer express انجام شد و اختصاصی بودن پرایمرهای طراحی شده در نرم افزار Primer BLAST (سایت NCBI) بررسی شد (جدول ۱). ژن β -actin به عنوان ژن رفرنس استفاده شد.

جدول ۱- طراحی و ساخت پرایمرهای استفاده شده

ژن	توالی پرایمر
کاسپاز ۳	Forward: 5'-CATACTCCACAGCACCTGGTTA-3' Revers: 5'-ACTCAAATTCTGTTGCCACCTT-3'
کاسپاز ۹	Forward: 5'-CATATGATCGAGGACATCCAG-3' Revers: 5'-TTAGTTCGCGAGAAACGAAGC-3'
بتا-اكتين	Forward: 5'-TCCTCCTGAGCGCAAGTAC-3' Revers: 5'-CCTGCTTGCTGATCCACATCT-3'

برای انجام تست Real Time PCR از کیت شرکت ABI ساخت آمریکا استفاده شد. برای هر ژن دو میکروتیوپ برای گروه کنترل و گروه تیمار لحاظ شد. حجم نهایی واکنش در هر میکروتیوپ ۲۰ میکرولیتر بوده به طوری که هر میکروتیوپ حاوی ۱۰ pmol از پرایمرهای forward و reverse مربوط به ژن مورد نظر، ۴۰ نانوگرم cDNA، ۱۰ میکرولیتر master mix و ۷ میکرولیتر آب RNase free است. همچنین برنامه حرارتی برای تکثیر ژن ها شامل: واسرشتگی اولیه در دمای ۹۵ درجه به مدت ۱۰ دقیقه، سپس ۴۰ چرخه شامل واسرشتگی در دمای ۹۵ درجه به مدت یک دقیقه، اتصال پرایمرها به DNA الگو در ۵۵ درجه به مدت ۴۵ ثانیه، طویل شدن رشته الگو در ۷۲ درجه به مدت ۲۵ ثانیه و سنتز رشته انتهایی در ۷۲ درجه به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. پس از انجام واکنش، داده های خام استخراج شده و از روش مقایسه میزان تغییرات سطح آستانه هر ژن با نمونه شاهد استفاده شد. برای اجرای این روش، داشتن Ct (Threshold cycle) ژن هدف و کنترل داخلی در نمونه های کنترل و نمونه آزمون ضروری است و کنترل داخلی برای نرمالیزه کردن داده ها استفاده شد. بر این اساس برای تعیین

غلظت های مختلف (۱۲/۵) میکرولیتر، ۲۵ میکرولیتر، ۵۰ میکرولیتر، ۱۰۰ میکرولیتر و ۲۰۰ میکرولیتر) تهیه و روی رده سلولی MCF7 به مدت ۴۸ ساعت تأثیر داده شد.

بعد از گذشت ۴۸ ساعت، محیط کشت خارج شده و ۱۰۰ میکرولیتر از محلول MTT، در تاریکی به پلیت ها اضافه شد و به مدت چهار ساعت داخل انکوباتور قرار داده شد. سپس محیط رویی چاهک ها برداشته شد و ۱۰۰ میکرولیتر ماده DMSO به چاهک ها اضافه شد. سپس به مدت ۲۰ دقیقه روی شیکر قرار داده شد. در نهایت میزان شدت رنگ حاصل در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه قرائت گر الیزا در طول موج ۵۷۰ نانومتر قرائت شد. نتایج در همه غلظت ها گزارش شد و در نهایت برای انجام Real time PCR، IC₅₀ حساب شد و از غلظت IC₅₀ برای تیمار سلول ها برای آنالیز مولکولی استفاده شد (۱۸). تست MTT در ۸ تکرار انجام شد.

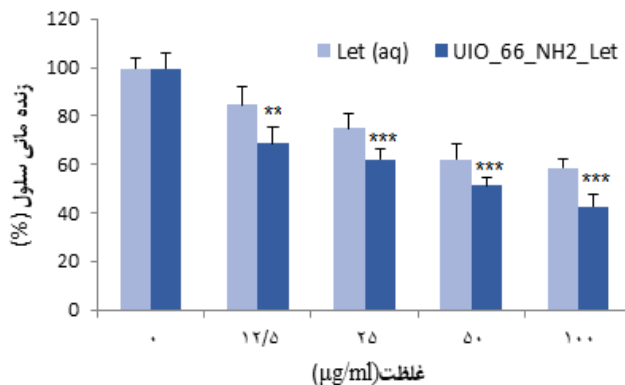
۱۰۰ × (جذب نوری کنترل / جذب نوری تست) = میزان بقای سلولی

بررسی بیان ژن

در این مطالعه پس از انجام تست MTT، دوز IC₅₀ روی رده سلولی سرطانی تأثیر داده شد و نهایتاً تغییر بیان ژن های Caspase3, caspase9 با روش real time PCR بررسی شد. به این منظور ابتدا استخراج RNA با استفاده از محلول TRIZOL و طبق دستورالعمل کیت استخراج RNA انجام شد و برای بررسی کمیت RNA استخراج شده جذب نمونه در ۲۶۰ نانومتر با نانودراپ اندازه گیری شد.

برای ساخت cDNA، ۲۰ نانوگرم از RNA استخراج شده و ۱۰ پیکومول پرایمر oligoT مورد استفاده قرار گرفت. سپس محلول حاصل در دمای ۶۵ درجه سانتی گراد به مدت پنج دقیقه در دستگاه ترموسایکلر انکوبه شد. پس از انکوباسیون میکروتیوپ به مدت دو دقیقه روی یخ قرار داده شد. پس از طی این زمان یک میکرولیتر محلول E mix (حاوی آنزیم reverse transcriptase) و ۱۰ میکرولیتر محلول R mix به میکروتیوپ اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴۲ درجه سانتی گراد در دستگاه ترموسایکلر انکوباسیون انجام شد. در نهایت برای غیر فعال سازی آنزیم

بارگذاری شده با لتروزول اختلاف معناداری با گروه کنترل $P < 0.001$ دارد و با افزایش غلظت میزان کشندگی نیز زیاد می‌شود. به طوری که سلول‌های تیمار شده با نانوکامپوزیت UIO-66-NH2-Let در بالاترین غلظت ($100 \mu\text{g/ml}$) تنها $1/0.7 \pm 51/37$ درصد زنده مانده بودند. این در حالی است که داروی لتروزول در تمامی غلظت‌ها اثر کشندگی معناداری روی رده سلولی MCF-7 نداشته است. مقدار IC_{50} نانودارو برابر $1/26 \pm 57/71$ میکروگرم در میلی‌لیتر است.



نمودار ۱- آثار نانوذره بارگذاری شده با لتروزول بر میزان زنده مانده سلولی MCF7

داده‌ها به صورت میانگین درصد زنده ماندن $\pm$ انحراف معیار بیان شده است. *** و ** به ترتیب نشان‌دهنده $P < 0.001$ و $P < 0.01$ است.

بررسی بیان ژن

پس از تعیین دوز IC_{50} و اثر آن روی سلول‌های سرطانی میزان بیان ژن‌های آپتوزی کاسپاز ۳ و ۹ با روش ریل تایم بررسی شد و نتایج آن در نمودار ۲ ارائه شده است به طوری که لتروزول می‌تواند بیان ژن کاسپاز ۳ را به میزان $2/28 \pm 0/66$ برابر افزایش دهد در حالی که در ترکیب با فرمولاسیون دارویی این افزایش بیان $4/35 \pm 0/62$ برابر است ($P < 0.001$). در مورد تغییر بیان ژن کاسپاز ۹ نیز لتروزول به تنهایی $2/48 \pm 0/91$ برابر می‌تواند بیان این ژن را زیاد کند، اما ترکیب UIO-66-NH2-Let به میزان $4/70 \pm 0/92$ برابر بیان را افزایش می‌دهد ($P < 0.001$).

میزان اختلاف بیان بین دو نمونه کنترل و آزمون از رابطه $2^{-\Delta\Delta Ct}$ استفاده شد (۱۹). در این تست واکنش‌ها به صورت ۳ تکرار انجام شد.

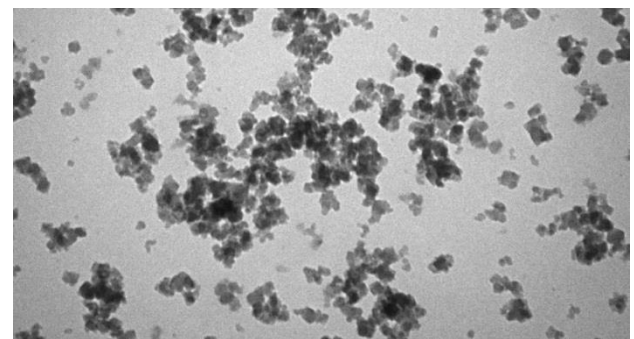
آنالیز آماری نتایج

داده‌ها با نرم‌افزار تحلیل آماری Graph Pad Prism version 7.01 آنالیز شدند و برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها از تست کولموگورف-اسمیرنوف استفاده شد و بدینوسیله توزیع داده‌ها مشخص شد. با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از روش One-Way ANOVA داده‌ها مورد آنالیز قرار داده شد و $P < 0.05$ اختلاف معنادار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

ساختار نانوذرات سنتز شده

میکروگراف الکترونی نگاره حاصل از آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM) (شکل ۱) نشان‌دهنده ساختار سه بعدی نانو ذرات سنتز شده است. همان‌طور که در شکل مشخص است ساختار سه بعدی نانوذرات UIO-66-NH2 به صورت چند ضلعی است.



شکل ۱- تعیین ساختار نانو داروی UIO-66-NH2 حاوی لتروزول توسط آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM)

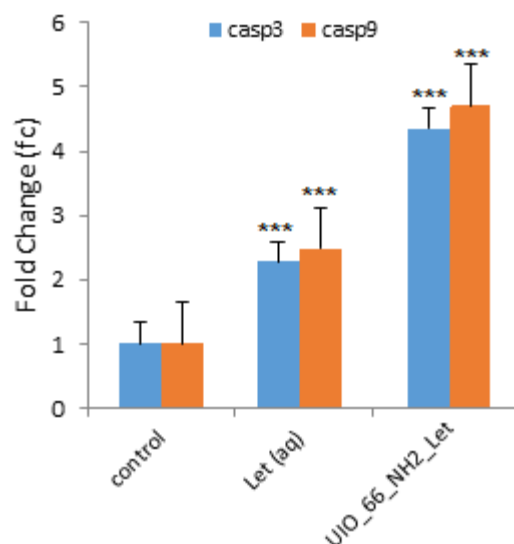
نتایج بررسی سمیت نانوذرات روی رده سلولی MCF-7

در نمودار ۱ نتایج بررسی اثر کشندگی غلظت‌های مختلف از نانودارو روی سلول‌های MCF-7 نشان داده شده است. همان‌طور که در نمودار مشاهده می‌شود در تمامی غلظت‌ها نانوذره

سلولی HFF-2 مشاهده نکردند (۲۲). بنابراین اگرچه می‌توان گفت این ترکیب آلی فلزی در حمل دارو موفق است، اما نوع سرطانی که هدف درمان با این ترکیب هست نیز مهم است. زیرا تعامل بین سلول و نانوذره تحت تاثیر ویژگی‌های بیولوژیکی نوع سلول و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوذرات (ازجمله ترکیب، اندازه، شکل، بار سطحی، عملکرد سطح، و آبگریزی/آب دوستی سطح) است. همچنین مطالعه‌ها نشان داده‌اند که سلول‌های مختلف از مسیرهای اندوسیتی متفاوتی مانند ماکروپینوسیتوز، فاگوسیتوز، اندوسیتوز با واسطه کاتولین، اندوسیتوز با واسطه کلاترین و اندوسیتوز مستقل از کلاترین/ کاوتول برای جذب نانوذره استفاده می‌کنند (۲۳). پس کارایی یک نانوحامل لازم است در هر سلولی به صورت مجزا بررسی شود.

در تحقیق بزازان و همکاران مشخص شد نانوداروی UIO-66-Cur در مقایسه با Cur و UIO-66 به تنهایی، دارای اثر ضد سرطانی قوی‌تری است. همچنین دارای اثر معنادار بر آپاپتوز از طریق القای کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ است (۲۱). به عبارتی UIO-66 توانست نوع مرگ را به سمت آپاپتوز ببرد. در مطالعه حاضر هم این نتیجه تأیید می‌شود زیرا وقتی لتروزول به همراه UiO-66-NH₂ روی سلول تیمار می‌شود میزان بیان ژن‌های آپاپتوزی کاسپازهای ۳ و ۹ افزایش می‌یابد. لازم به ذکر است که آپاپتوز در سلول‌ها از دو مسیر داخلی (با واسطه میتوکندری) و خارجی فعال می‌شود که کاسپاز ۳ یک کاسپاز فعال شده در مسیر داخلی و کاسپاز ۹ توسط مسیر خارجی فعال می‌شود (۲۴). بنابراین نتایج تحقیق حاضر به همراه تحقیق بزازان و همکاران نشان می‌دهد که نه تنها ترکیب UIO-66 می‌تواند مرگ سلولی را به سمت آپاپتوز هدایت کند بلکه هر دو مسیر داخلی و خارجی توسط این حامل می‌تواند تحت تأثیر قرار گیرد.

تاکنون چندین روش تحویل دارو ازجمله لیپوزوم‌ها، هیدروژل‌ها، نانوذرات سیلیکا مزوپور و نانونیوزوم‌ها، به منظور کاهش عوارض جانبی لتروزول بر بیماران و افزایش کارایی شیمی‌درمانی معرفی شده‌اند (۲۵-۲۷) که در این بین، MOF ها به خاطر ویژگی ترکیبی غیرآلی- آلی خود، دارای ویژگی‌های منحصر به فردی



نمودار ۲- تغییر بیان ژن‌های *Casp3* و *Casp9* نسبت به گروه

کنترل به دنبال تیمار سلول‌ها با نانوکامپوزیت

UIO-66-NH₂-Let

داده‌ها به صورت میانگین درصد زنده ماندن $\pm$ انحراف معیار بیان شده است. *** و ** به ترتیب نشان‌دهنده $P < 0.001$ و $P < 0.01$ است.

بحث

تحقیق نشان داد که نانوکامپوزیت UIO-66-NH₂-Let در یک الگوی وابسته به دوز و با IC₅₀ برابر ۵۷/۷۱ میکروگرم در میلی‌لیتر اثر کشندگی روی سلول سرطان پستان دارد. همچنین نتایج نشان داد که این ترکیب دارویی می‌تواند بیان ژن‌های آپاپتوزی کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ را به ترتیب حدود ۴/۳۵ و ۲/۴۸ برابر نسبت به گروه کنترل افزایش دهد. مشابه با نتایج مطالعه حاضر، مطالعه‌های مختلفی وجود دارد که به ساخت نانوذرات UIO-66-NH₂ و بررسی آثار آن پرداخته‌اند. خلیل طباطباییان در سال ۲۰۱۹، UiO-66-NH₂ را در چند مرحله سنتز و به عنوان یک حامل جدید برای رزمارینیک اسید (RA) مورد استفاده قرار داد و نتایج نشان داد که نانوذرات UiO-66-NH₂ به‌عنوان حامل دارویی برای RA، اثر درمانی خوبی دارند (۲۰). همچنین بزازان و همکاران نشان دادند که اثر سیتوتوکسیک UIO-66 حاوی کوروکومین روی رده سلولی SKBR3 به صورت وابسته به دوز افزایش‌یافته است (۲۱). که با نتایج تحقیق حاضر منطبق است. هر چند مولوی و همکاران چنین تأثیری را در رده

مطالعه‌های دقیق تر، بررسی آثار سمی نانوذره روی رده‌های سلولی مختلف و ارزیابی دیگر ژن‌های مهم در مسیر آپتوز را در تحقیق‌های آتی مد نظر قرار داد. همچنین بررسی آثار نانوذره روی در مدل‌های درون تنی مانند مدل‌های موشی سرطان پستان نیز می‌تواند اطلاعات مفیدی را فراهم کند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشگاه آزاد ورامین بررسی و با کد اخلاق IR.IAU.VARAMIN.REC.1400.057 ثبت شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از پایان‌نامه شماره ۱۶۲۵۰۰۵۶۴ خانم فاطمه قلی‌زاده برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته ژنتیک از دانشکده ژنتیک و بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد واحد ورامین- پیشوا بود. از مشارکت‌کنندگان محترم و تمامی بزرگوارانی که در اجرای پژوهش حاضر ما را یاری نمودند، سپاسگزاریم.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافع را گزارش نکرده‌اند.

هستند که در سیستم‌های کاملاً معدنی یا آلی یافت نمی‌شوند. برای مثال UIO-66 دارای زیست سازگاری و پایداری بالا در محلول‌های آبی و جریان خون است. همچنین نوعی حامل حساس به PH است به طوری که در PH پایین سلول‌های توموری به خوبی می‌تواند آزادسازی پایدار دارو را نسبت به سلول سالم داشته باشد و به همین دلایل می‌تواند کاندیدای اصلی برای تحویل داروهای ضد سرطان باشند. در تأیید این فرضیه مطالعه‌ای نشان داده است که داروی دوکسوروبیسین از UIO-66 به دلیل پروتونه شدن فسفات و پیوندهای ضعیف بین خوشه‌های زیرکونیوم و دوکسوروبیسین در شرایط اسیدی محیط سلول توموری به راحتی آزاد می‌شود (۲۸). در مطالعه حاضر نیز عامل ضد سرطان لتروزول در نانوذرات UIO-66 بارگذاری شد و نتایج MTT نشان داد که فعالیت ضد سرطانی ترکیب نانودارو در رده سلولی سرطان پستان از فرم بدول حامل لتروزول بیشتر است و تأییدی بر مؤثر بودن UiO-66-NH₂ در حمل و آزادسازی بهینه دارو است.

در حالی که یافته‌های تحقیق‌های اولیه امیدوارکننده هستند، لازم است پیچیدگی‌های موجود در استفاده از این استراتژی جدید در خط مقدم درمان سرطان پستان را یادآوری کنیم. فرآیند توسعه یک استراتژی درمانی جدید شامل بررسی‌های بیشتر آزمایشگاهی، آزمایش‌های بالینی، فرآیندهای نظارتی و ملاحظات تولیدی است. پرداختن به این موانع برای اطمینان از اینکه درمان می‌تواند به طور ایمن و مؤثر به بیماران ارائه شود، بسیار مهم است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که نانوذرات UIO-66-NH₂ دارای لتروزول آثار سمی بر رده سلولی سرطانی MCF-7 هستند و بر ژن‌های CASP3، CASP9 که در مسیر داخلی و خارجی آپتوز مشارکت دارند، اثر القایی دارد. به همین دلیل مرگ سلولی القا شده توسط این نانوذرات احتمالاً از نوع آپتوز است و می‌تواند به عنوان یک کاندیدای مناسب برای توسعه داروهای ضدسرطانی مورد توجه قرار گیرد. در راستای تحقیق حاضر می‌توان برای

References

1. Kanyi, C. Mesoporous zeolites: Preparation, characterization and applications. Johnson Matthey Technology Review 2016. 60(1), 25-28.
2. Worrall, S. D., Mann, H., Rogers, A., Bissett, M. A., Attfield, M. P., Dryfe, R. A. Electrochemical deposition of zeolitic imidazolate framework electrode coatings for supercapacitor electrodes. *Electrochimica Acta* 2016, 197, 228-240.
3. Csicsery, S. M. Shape-selective catalysis in zeolites. *Zeolites* 1984, 4(3), 202-213.
4. Kitagawa, S., & Matsuda, R. Chemistry of coordination space of porous coordination polymers. *Coordination Chemistry Reviews* 2007, 251(21-24), 2490-2509.
5. Sohn, J. R., DeCanio, S. J., Lunsford, J. H., & O'Donnell, D. J. Determination of framework aluminium content in dealuminated Y-type zeolites: a comparison based on unit cell size and wavenumber of ir bands. *Zeolites* 1986, 6(3), 225-227.
6. Martens, J. A., Tielen, M., Jacobs, P. A., Weitkamp, J. Estimation of the void structure and pore dimensions of molecular sieve zeolites using the hydroconversion of n-decane. *Zeolites* 1984, 4(2), 98-107.
7. Slowing, I. I., Vivero-Escoto, J. L., Wu, C. W., & Lin, V. S. Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Advanced drug delivery reviews* 2008, 60(11), 1278-1288.
8. Sanchez, C., Belleville, P., Popall, M., & Nicole, L. Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: from laboratory to market. *Chemical Society Reviews* 2011, 40(2), 696-753.
9. Kuppler, R. J., Timmons, D. J., Fang, Q. R., Li, J. R., Makal, T. A., Young, M. D., et.al. Potential applications of metal-organic frameworks. *Coordination Chemistry Reviews* 2009, 253(23-24), 3042-3066.
10. Sel, K., Demirci, S., Ozturk, O. F., Aktas, N., Sahiner, N. NH₃ gas sensing applications of metal organic frameworks. *Microelectronic Engineering* 2015, 136, 71-76.
11. Gu, Q., Ng, H. Y., Zhao, D., & Wang, J. Metal-Organic Frameworks (MOFs)-boosted filtration membrane technology for water sustainability. *APL Materials* 2020, 8(4).
12. Torad, N. L., Li, Y., Ishihara, S., Ariga, K., Kamachi, Y., Lian, H. Y. et al. MOF-derived nanoporous carbon as intracellular drug delivery carriers. *Chemistry Letters* 2014, 43(5), 717-719.
13. Orellana-Tavra, C., Mercado, S. A., Fairen-Jimenez, D. Endocytosis mechanism of nano metal-organic frameworks for drug delivery. *Advanced healthcare materials* 2016, 5(17), 2261-2270.
14. Tranchemontagne, D. J., Mendoza-Cortés, J. L., O'keeffe, M., & Yaghi, O. M. Secondary building units, nets and bonding in the chemistry of metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews* 2009, 38(5), 1257-1283.
15. Collins, C. S., Sun, D., Liu, W., Zuo, J. L., & Zhou, H. C. Reaction-condition-controlled formation of secondary-building-units in three cadmium metal-organic frameworks with an orthogonal tetrakis (tetrazolate) ligand. *Journal of Molecular Structure* 2008, 890(1-3), 163-169.
16. Eddaoudi, M., Moler, D. B., Li, H., Chen, B., Reineke, T. M., O'keeffe, M., et.al. Modular chemistry: secondary building units as a basis for the design of highly porous and robust metal- organic carboxylate frameworks. *Accounts of chemical research* 2001, 34(4), 319-330.
17. Boice, A., & Bouchier-Hayes, L. Targeting apoptotic caspases in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2020, 1867(6), 118688.
18. Helalat, R., Masoumeh, MO., Rezaei, N. et al. Evaluation of the cytotoxic effects of silver-zinc oxide nanoparticles synthesized by green method on sw480 cell line. *emergent material*. 2023, 6, 291-298 <https://doi.org/10.1007/s42247-022-00413-8>
19. Sadat Shandiz, S. A., Hashemi A, Rezaei N, Haghani B, Baghbani-Arani, F. Cytotoxic activity of silver nanoparticles prepared by eco-friendly synthesis using *Lythrum salicaria* extract on breast cancer cells. *Molecular Biology Reports*. 2024. In press
20. Tabatabaeian, K., Simayee, M., Fallah-Shojaie, A., Mashayekhi, F. N-doped carbon nanodots@ UiO-66-NH₂ as novel nanoparticles for releasing of the bioactive drug, rosmarinic acid and fluorescence imaging. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2019, 27, 307-315.
21. Bazzazan, S., Moeinabadi-Bidgoli, K., Lalami, Z. A., Bazzazan, S., Mehrarya, M., Yeganeh, F. E. Mostafavi, E. Engineered UiO-66 metal-organic framework for delivery of curcumin against breast

cancer cells: An in vitro evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2023, 79, 104009.

22. Molavi, H., Zamani, M., Aghajanzadeh, M., KheiriManjili, H., Danafar, H., & Shojaei, A. Evaluation of UiO-66 metal organic framework as an effective sorbent for Curcumin's overdose. *Applied Organometallic Chemistry* 2018, 32(4), e4221.

23. Sabourian, P., Yazdani, G., Ashraf, S. S., Frounchi, M., Mashayekhan, S., Kiani, S., & Kakkar, A. Effect of Physico-Chemical Properties of Nanoparticles on Their Intracellular Uptake. *International journal of molecular sciences* 2020, 21(21), 8019. <https://doi.org/10.3390/ijms21218019>

24. Mishra, A. P., Salehi, B., Sharifi-Rad, M., Pezzani, R., Kobarfard, F., Sharifi-Rad, J., & Nigam, M. Programmed cell death, from a cancer perspective: an overview. *Molecular diagnosis & therapy* 2018, 22, 281-295.

25. M.T. Vu, N.T.T. Le, T.L.B. Pham, N.H. Nguyen, D.H. Nguyen, Development and Characterization of Soy Lecithin Liposome as Potential Drug Carrier Systems for Codelivery of Letrozole and Paclitaxel, *J. Nanomater.* 2020; 1-9. <https://doi.org/10.1155/2020/8896455>.

26. Akbarzadeh, A. Saremi Poor, M. Khodarahmi, M. Abdihaji, A. Moammeri, S. Jafari, Z. Salehi Moghaddam, M. Seif, M. Moghtaderi, Z.A. Lalami, M. Heydari, H. Adelnia, B. Farasati Far, Gingerol/letrozole-loaded mesoporous silica nanoparticles for breast cancer therapy: In-silico and in-vitro studies, *Microporous Mesoporous Mater.* 2022; 337: 111919. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2022.111919>.

27. S. Ahmadi, M. Seraj, M. Chiani, S. Hosseini, S. Bazzazan, I. Akbarzadeh, S. Saffar, E. Mostafavi, In vitro Development of Controlled-Release Nanoniosomes for Improved Delivery and Anticancer Activity of Letrozole for Breast Cancer Treatment, *Int. J. Nanomedicine.* 2022; 17: 6233-6255. <https://doi.org/10.2147/IJN.S384085>.

28. P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J.F. Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J.-S. Chang, Y.K. Hwang, V. Marsaud, P.-N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur, R. Gref, Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging, *Nat. Mater.* 2010; 9: 172-178. <https://doi.org/10.1038/nmat2608>.