*Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine)* **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2025; Vol. 48; No. 4

# 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 ± 57.71 µg/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.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۸، شماره ۴، سال ۱۴۰۳ شمسی، صفحات ۳۹ تا ۴۷

# 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 سلولیMCF-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 $P < ۰/۰۵$ 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 ۱/۲۶ ± ۵۷ /۷۱ 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 ۰/۶۲ ± ۴/۳۵ و ۰/۹۲ ± ۴/۷۰ برابر افزایش معناداری دهند ($P < ۰/۰۰۱$).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که نانوذرات UIO-66-NH2 حاوی لتروزول، آثار سمی و کشنده‌ای روی رده سلولی سرطان پستانMCF-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@iau.ac.ir
گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین- پیشوا، ایران.



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]
CC BY NC

## 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 ازجمله، 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 ($Zr_6O_8$) 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).

آپاپتوز 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 آپاپتوز، خانواده ژن‌های لنفوم سلول B (Bcl2)، ابرخانواده ژن گیرنده فاکتور نکروز توموری (TNF) و ژن p53 در فرایند آپاپتوز نقش دارند و با هم همکاری می‌کنند. فقدان کنترل آپاپتوزی 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 پروتئازهای کاسپاز برای شروع و اجرای آپاپتوز ضروری هستند. بسیاری از درمان‌های مرسوم سرطان با درگیرکردن کاسپازها، آپاپتوز 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 $Uio\text{-}66\text{-}NH_2$ حاوی لتروزول تولید و سپس اثر سایتوتوکسیک و القای آپوپتوز 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 سرطان‌پستانMCF-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 $CO_2$ انجام شد. با شمارش سلولی با استفاده از تریپان بلو، حدود $5\times10^4$ 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

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]

غلظت‌های 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 پلیت‌ها اضافه شد و به مدت چهار ساعت داخل انکوباتور قرار داده شد. سپس محیط رویی چاهک‌ها برداشته شد و ۱۰۰ میکرولیتر ماده DMSO به چاهک‌ها 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 قرائت‌گر الایزا در طول موج ۵۷۰ نانومتر قرائت شد. نتایج در همه غلظت‌ها گزارش شد و در نهایت برای انجام Real time PCR، $IC_{50}$ حساب شد و از غلظت $IC_{50}$ برای تیمار سلول‌ها برای آنالیز مولکولی استفاده شد (۱۸). تست MTT در ۸ تکرار انجام شد.

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

## بررسی بیان ژن

در این مطالعه پس از انجام تست MTT، دوز $IC_{50}$ روی رده سلولی سرطانی تأثیر داده شد و نهایتاً تغییر بیان ژن‌های 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 اندازه‌گیری 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 سانتی‌گراد 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 سانتی‌گراد در دستگاه ترموسایکلر انکوباسیون انجام شد. در نهایت برای غیر فعال‌سازی آنزیم انکوباسیون در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد به مدت پنج دقیقه انجام و cDNA سنتز شد.

برای بررسی بیان ژن‌های Caspase3, caspase9 طراحی پرایمر با استفاده از نرم‌افزار Gene Runner و primer express انجام شد و اختصاصی بودن پرایمرهای طراحی شده در نرم‌افزار 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**

| توالی پرایمر | ژن |
|---|---|
| Forward:5'-CATACTCCACAGCACCTGGTTA-3′<br>Revers: 5'-ACTCAAATTCTGTTGCCACCTT-3' | کاسپاز۳ |
| Forward: 5’-CATATGATCGAGGACATCCAG-3<br>Revers: 5’-TTAGTTCGCAGAAACGAAGC-3’ | کاسپاز ۹ |
| Forward:5’-TCCTCCTGAGCGCAAGTAC-3’<br>Revers: 5’-CCTGCTTGCTGATCCACATCT-3’ | بتا- اکتین |

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 ۱۰pmol 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 ژن‌ها 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، داده‌های 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 نمونه‌های کنترل و نمونه آزمون ضروری است و کنترل داخلی برای نرمالیزه کردن داده‌ها استفاده شد. بر این اساس برای تعیین



[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]

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.

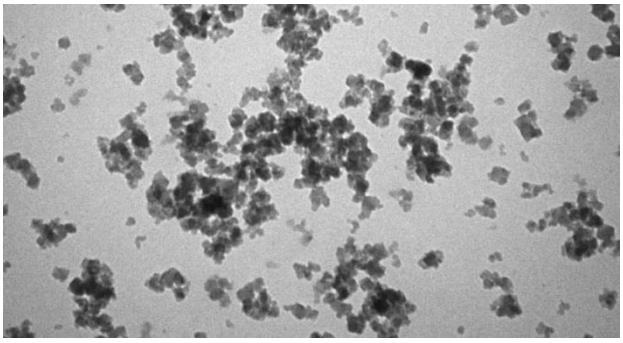
### آنالیز آماری نتایج

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 $P < ۰/۰۵$ اختلاف معنادار در نظر گرفته شده است.

## یافته‌ها

### ساختار نانوذرات سنتز شده

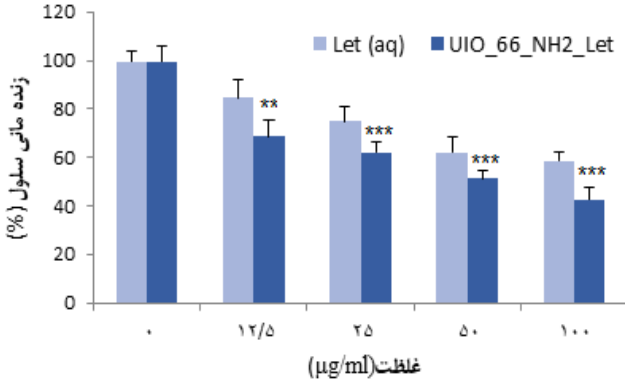
میکروگراف الکترونی نگاره حاصل از آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM) (شکل ۱) نشان‌دهنده ساختار سه بعدی نانو ذرات سنتز شده است. همان‌طور که در شکل مشخص است ساختار سه بعدی نانوذرات UIO-66-NH2 به صورت چند ضلعی است.



**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. همان طور که در نمودار مشاهده می‌شود در تمامی غلظت‌ها نانوذره بارگذاری شده با لتروزول اختلاف معناداری با گروه کنترل $P < ۰/۰۰۱$ دارد و با افزایش غلظت میزان کشندگی نیز زیاد می‌شود. به طوری‌که سلول‌های تیمار شده با نانوکامپوزیت UIO-66-NH2-Let در بالاترین غلظت (۱۰۰ µg/ml) تنها ۱/۰۷ ± ۵۱/۳۷ 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 IC50 نانودارو برابر ۱/۲۶ ± ۵۷ /۷۱ میکروگرم در میلی‌لیتر است.



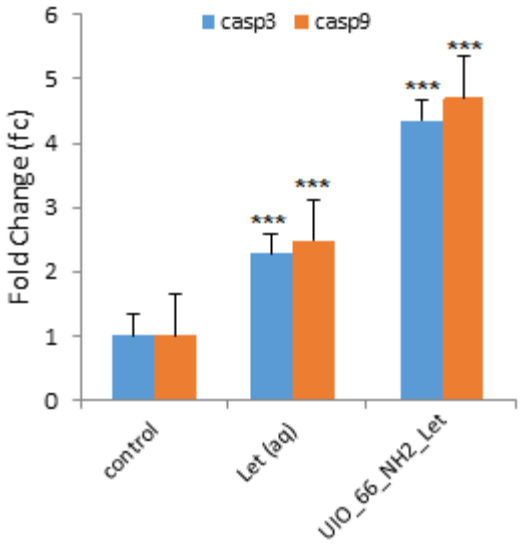

**نمودار ۱- آثار نانوذره بارگذاری شده با لتروزول بر میزان زنده مانی رده سلولی MCF7-**

**داده ها به صورت میانگین درصد زنده ماندن ± انحراف معیار بیان شده است. *** و ** به ترتیب نشان‌دهنده $P < ۰/۰۰۱$ و $P < ۰/۰۱$ است.**

### بررسی بیان ژن

پس از تعیین دوز IC50 و اثر آن روی سلول‌های سرطانی میزان بیان ژن‌های آپاپتوزی 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 ۰/۶۶ ± ۲/۲۸ برابر افزایش دهد در حالی‌که در ترکیب با فرمولاسیون دارویی این افزایش بیان ۰/۶۲ ± ۴/۳۵ برابر است ($P < ۰/۰۰۱$). در مورد تغییر بیان ژن کاسپاز ۹ نیز لتروزول به تنهایی ۰/۹۱ ± ۲/۴۸ برابر می‌تواند بیان این ژن را زیاد کند، اما ترکیب UIO-66-NH2-Let به میزان ۰/۹۲ ± ۴/۷۰ برابر بیان را افزایش می‌دهد ($P < ۰/۰۰۱$).

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]




**نمودار ۲- تغییر بیان ژن‌های *Casp3* و *Casp9* نسبت به گروه کنترل به دنبال تیمار سلول‌ها با نانوکامپوزیت UIO-66-NH2-Let**

**داده ها به صورت میانگین درصد زنده ماندن ± انحراف معیار بیان شده است. *** و ** به ترتیب نشان‌دهنده P < ۰/۰۰۱ و P < ۰/۰۱ 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 طباطبایان 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 افزاینده است (۲۱). که با نتایج تحقیق حاضر منطبق است. هر چند مولوی و همکاران چنین تأثیری را در رده 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 کائولین، اندوسیتوز با واسطه کلاترین و اندوسیتوز مستقل از کلاترین/ کاوئول 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 (۲۷-۲۵) که در این بین، MOF ها به خاطر ویژگی ترکیبی غیرآلی- آلی خود، دارای ویژگی‌های منحصر به فردی

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]

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 طوری‌که 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 می رسد که نانوذرات UIO-66-NH2 دارای لتروزول آثار سمی بر رده سلولی سرطانی MCF-7 هستند و بر ژن‌های *CASP9*، *CASP3* که در مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز مشارکت دارند، اثر القایی دارد. به همین دلیل مرگ سلولی القا شده توسط این نانوذرات احتمالاً از نوع آپوپتوز است و می‌تواند به عنوان یک کاندیدای مناسب برای توسعه داروهای ضدسرطانی مورد توجه قرار گیرد. در راستای تحقیق حاضر می‌توان برای مطالعه‌های دقیق تر، بررسی آثار سمی نانوذره روی در رده‌های سلولی مختلف و ارزیابی دیگر ژن‌های مهم در مسیر آپوپتوز 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 منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]

## 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. Molecullar Biology Reports. 2024. In press

20. Tabatabaeian, K., Simayee, M., Fallah-Shojaie, A., Mashayekhi, F. N-doped carbon nanodots@ UiO-66-NH 2 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

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]

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.

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.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-08-06 ]