



دانشگاه صنعتی امیرکبیر  
(پلی تکنیک تهران)



## انتقال هدفمند داروی دوکسوروبیسین به سلول‌های سرطانی کولورکتال با استفاده از نانوحامل سیلیکای متخلخل مغناطیسی

### Targeted delivery of doxorubicin to colorectal cancer cells using a nano-magnetic mesoporous silica drug delivery system

مریم مقدم متین<sup>۱</sup>، سونیا ایران پور، امیر شکوه سلجوقی، احمدرضا بهرامی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، [Matin@um.ac.ir](mailto:Matin@um.ac.ir)

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، [Iranpour.sonia@mail.um.ac.ir](mailto:Iranpour.sonia@mail.um.ac.ir)

گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، [Saljooghi@um.ac.ir](mailto:Saljooghi@um.ac.ir)

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، [Ar-bahrami@um.ac.ir](mailto:Ar-bahrami@um.ac.ir)

#### چکیده

یکی از روش‌های درمانی نوین، مبتنی بر استفاده از نانوحامل‌های دارویی هدفمند می‌باشد که علاوه بر انتقال کنترل شده و رهش هوشمندانه دارو در محل مورد نظر، موجب کاهش اثرات جانبی نامطلوب داروهای رایج شیمی درمانی می‌گردد. در این پژوهش، از نانو حامل سیلیکای متخلخل مغناطیسی جهت انتقال هدفمند داروی دوکسوروبیسین (DOX) به سلول‌های سرطانی کولورکتال استفاده شد. پس از سنتز نانوحامل، DOX در داخل منافذ سیلیکا بارگذاری شده و حفرات آن توسط نانوذرات طلا مسدود گردید. همچنین به منظور افزایش نیمه عمر نانوحامل و شناسایی اختصاصی سلول‌های سرطانی کولورکتال به ترتیب از پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) و آپتامر EpCAM استفاده شد. پس از بررسی خصوصیات شیمیایی- فیزیکی نانوحامل سنتز شده، اثرات ضدسرطانی آن بر روی دو رده‌ی سلولی (HEK293 و HT-29) با بیان متفاوت گیرنده EpCAM توسط آزمون MTT مورد سنجش قرار گرفت. نتایج میکروسکوپ الکترونی گذاره با وضوح تصویر بالا (HR-TEM) و میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) نشان داد که نانوحامل سنتز شده، کروی شکل و با اندازه ۵۹/۱۶ نانومتر بوده و بار سطحی نانوحامل حدود ۱۳/۱۵- محاسبه گردید. نتایج حاصل از سمیت سلولی در غلظت‌های ۳/۱۲ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر نشان داد که میزان ۵۰ درصد کشندگی (IC<sub>50</sub>) نانوحامل در برابر رده‌های سلولی HEK293 و HT-29 به ترتیب ۹/۷۲ و ۱۵۵/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر پس از ۲۴ ساعت بود. با توجه به اثرات ضدسرطانی انتخابی نانوحامل سنتز شده، به نظر می‌رسد که ساختار طراحی شده می‌تواند به‌عنوان یک بستر دارویی امیدوارکننده مورد استفاده قرار گیرد.

<sup>۱</sup> استاد گروه زیست‌شناسی دانشگاه فردوسی مشهد، [Matin@um.ac.ir](mailto:Matin@um.ac.ir)، ۰۵۱۳۸۸۰۵۵۱۴

## واژه‌های کلیدی:

نانوتکنولوژی، نانوحامل‌های دارویی، سیلیکای متخلخل مغناطیسی، درمان هدفمند، سرطان کولورکتال.

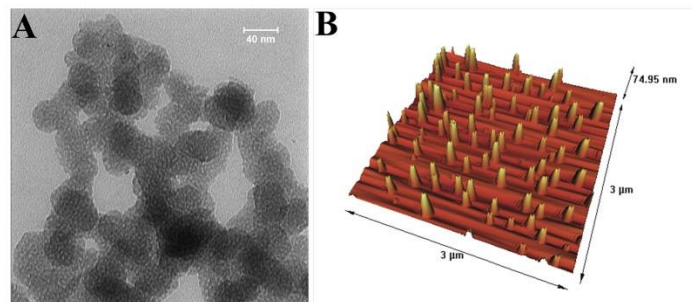
## ۱- مقدمه

سرطان کولورکتال از شایع‌ترین انواع سرطان‌های دستگاه گوارش بوده و بر اساس بانک اطلاعاتی سازمان جهانی بهداشت، سومین عامل مرگ و میر در مردان و زنان محسوب می‌شود (۱). یکی از داروهای رایج و موثر در شیمی‌درمانی، دوکسوروبیسین (DOX) می‌باشد؛ اما با توجه به اثرات جانبی نامطلوب همچون آسیب به بافت‌های سالم و ایجاد مقاومت دارویی به تنهایی جهت درمان سرطان کولورکتال کافی نبوده و به‌صورت ترکیبی با سایر داروها و روش‌های شیمی‌درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). فناوری نانو با معرفی نانوحامل‌های دارویی هدفمند مختلف به‌عنوان یک رویکرد درمانی امیدوارکننده مورد توجه قرار گرفته است. یکی از نانوحامل‌های معدنی در این زمینه، ترکیب پوسته-هسته سیلیکای متخلخل مغناطیسی بوده که با ویژگی‌هایی همچون سطح گسترده، حجم زیاد حفرات، زیست‌سازگاری بالا، ابعاد قابل کنترل، داشتن دو سطح عملکردی، قابلیت بارگذاری داروهای آبدوست و آب‌گریز به مقدار زیاد، منافذ قابل تنظیم، باز و بسته شدن منافذ با استفاده از درپوش حساس به محرک‌های داخلی و خارجی به‌منظور کنترل رهایش دارو محبوبیت گسترده‌ای را در سال‌های اخیر جهت حمل دارو به خود اختصاص داده است (۳). نانوذرات طلا از درپوش‌های حساس به pH بوده که با انسداد منافذ نانوذرات سیلیکا، امکان آزادسازی دارو را در سلول‌های سرطانی فراهم کرده و از این طریق موجب حداقل آسیب به سلول‌های سالم می‌گردند (۴). از طرف دیگر، با طراحی لیگاند اختصاصی بر اساس الگوی بیان گیرنده در سلول‌های سرطانی می‌توان موجب تجمع انتخابی نانوحامل در ریز محیط تومور شد و نتایج درمانی را بهبود بخشید. آپتامرها با وزن مولکولی ۴۰-۵۰ کیلودالتون به‌صورت سه بعدی تا خورده و با عملکرد انتخابی و تمایل اتصال بالا به گیرنده اختصاصی در سطح سلول‌های مورد نظر متصل می‌گردند. آپتامرها با دارا بودن ویژگی‌هایی همچون اندازه کوچک، ایمنی‌زایی پایین، تجمع بالا در سلول هدف، تولید آسان و پایداری بالا در شرایط درون‌تنی در مقایسه با آنتی‌بادی و سایر مولکول‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند (۵).

## ۲- توضیحات

در این پژوهش، پس از سنتز نانوحامل سیلیکای متخلخل مغناطیسی داروی DOX در منافذ سیلیکا بارگذاری و منافذ توسط نانوذرات طلا مسدود گردید. از طرف دیگر جهت افزایش نیمه عمر و نشانه‌گیری

هدفمند سرطان کولورکتال، به ترتیب از پلی اتیلن گلیکول (PEG) و آپتامر اختصاصی استفاده گردید. همچنین اثرات ضدسرطانی نانوحامل هدفمند بر روی دو رده سلولی (HEK293 و HT-29) با بیان متفاوت گیرنده EpCAM توسط آزمون MTT مورد سنجش قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی شکل نانوحامل سنتز شده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی گذاره با وضوح تصویر بالا (HR-TEM) و میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) حاکی از توزیع یکنواخت اندازه ذرات با ظاهر کروی آن‌ها بود (شکل ۱). همچنین، پتانسیل زتای نانوحامل سنتز شده حدود  $-13/15$  محاسبه گردید. نتایج حاصل از MTT نشان دهنده اثر سمیت انتخابی نانوحامل سیلیکای متخلخل مغناطیسی هدفمند بر روی سلول‌های سرطانی کولورکتال با بیان بالای گیرنده EpCAM در مقایسه با سلول‌های HEK293 با بیان بسیار کم گیرنده EpCAM بود. به‌طور کلی نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که نانوحامل سنتز شده با اندازه کوچک و شکل کروی به‌صورت اختصاصی توسط آپتامر EpCAM به گیرنده مربوطه در سطح سلول‌های سرطانی کولورکتال متصل شده و با اثر سمیت سلولی انتخابی موجب مهار چشمگیر سلول‌های بیان کننده گیرنده EpCAM در مقایسه با سلول‌های فاقد این گیرنده می‌گردد.



شکل ۱: تصاویر حاصل از (A) میکروسکوپ الکترونی گذاره با وضوح تصویر بالا (HR-TEM) و (B) میکروسکوپ نیروی اتمی (AFM) نانوحامل هدفمند. توزیع یکنواخت نانوحامل قابل مشاهده می‌باشد.

۱. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. 2021;116(3):458-79.
۲. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. Journal of cancer research and therapeutics. 2014;10(4):853.
۳. Zhou Y, Quan G, Wu Q, Zhang X, Niu B, Wu B, et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. Acta pharmaceutica sinica B. 2018;8(2):165-77.
۴. Liu R, Zhang Y, Zhao X, Agarwal A, Mueller LJ, Feng P. pH-responsive nanogated ensemble based on gold-capped mesoporous silica through an acid-labile acetal linker. Journal of the American Chemical Society. 2010;132(5):1500-1.
۵. Li Y, Duo Y, Bao S, He L, Ling K, Luo J, et al. EpCAM aptamer-functionalized polydopamine-coated mesoporous silica nanoparticles loaded with DM1 for targeted therapy in colorectal cancer. International Journal of Nanomedicine. 2017;12:6239.

