مقاله پژوهشی

ارزیابی اثر نانو ذرات اکسید مس بر عملکرد متوترکسات و پاکلی تاکسل بر روی سلول‌های سرطانی سینه رده MCF-7

سارا خضری[1]، فرح فرخی*[2]، یعقوب پاژنگ[3]

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۹/۱۰ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۱۰/۰۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سرطان سینه یکی از شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است که به دلیل رشد غیرقابل‌کنترل سلول‌ها در بافت پستان ایجاد می‌شود. این مطالعه باهدف بررسی تأثیر نانو ذرات اکسید مس بر اثربخشی داروهای شیمی‌درمانی متوترکسات و پاکلی‌تاکسل در کاهش رشد سلول‌های سرطانی سینه رده MCF-7 انجام شد.

مواد و روش کار: در این مطالعه، رده سلولی MCF-7 در محیط کشت RPMI-1640 با ۱۰ درصد FBS تحت تیمار نانو ذرات اکسید مس و داروهای شیمی‌درمانی قرار گرفتند. سلول‌ها با غلظت‌های مختلف نانو ذرات اکسید مس (۱، ۲، ۳، ۴ میکرومول/میلی‌لیتر)، متوترکسات (۱۰، ۲۰، ۳۰، ۴۰ میکرومول/میلی‌لیتر) و پاکلی‌تاکسل (۲، ۴، ۶، ۸ میکرومول/میلی‌لیتر) به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تحت تیمار قرار گرفتند. از تست MTT برای بررسی زنده‌مانی سلول‌ها و برای اندازه‌گیری میزان آپوپتوز از رنگ‌آمیزی هوخست و فن فلوسایتومتری استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ترکیب نانو ذرات اکسید مس با متوترکسات و پاکلی‌تاکسل باعث کاهش معنی‌داری در رشد سلول‌ها نسبت به استفاده از هر یک از داروها به‌تنهایی می‌شود. ترکیب نانو ذرات اکسید مس با غلظت ۴۰ میکرومولار از متوترکسات و غلظت ۸ میکرومولار از پاکلی‌تاکسل بیشترین کاهش رشد سلولی به ترتیب معادل ۷۰ و ۷۵ درصد کاهش را نشان داد. رنگ‌آمیزی هوخست و فلوسایتومتری نشان داد که تیمار ترکیبی باعث افزایش آپوپتوز سلولی تا ۵۶/۷ درصد شد.

بحث و نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان‌دهنده پتانسیل نانو ذرات اکسید مس به‌عنوان یک عامل مؤثر در درمان سرطان سینه هستند. ترکیب این نانو ذرات با داروهای شیمی‌درمانی متوترکسات و پاکلی‌تاکسل می‌تواند به افزایش اثربخشی درمان کمک کند.

کلیدواژه‌ها: سرطان سینه، نانو ذرات اکسید مس، پاکلی‌تاکسل، متوترکسات، رده سلولی MCF-7

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره هشتم، ص ٦٧٤-٦٦٢، آبان ١٤٠٣

آدرس مکاتبه: دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران ، تلفن: ۰۹۱۴۳۴۶۰۷۱۵

Email: f.farokhi@urmia.ac.ir

مقدمه

سرطان سینه به‌عنوان یکی از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین انواع سرطان در زنان، موضوعی است که توجه بسیاری از پژوهشگران و متخصصان بهداشت عمومی را به خود جلب کرده است. این بیماری به دلیل رشد و تکثیر غیرقابل‌کنترل سلول‌ها در بافت پستان ایجاد می‌شود و می‌تواند به بافت‌های اطراف حمله کند و از طریق سیستم‌های خونی یا لنفاوی به نقاط دیگر بدن متاستاز دهد (۱). سرطان سینه نه‌تنها به‌عنوان یک مشکل پزشکی، بلکه به‌عنوان یک چالش اجتماعی و اقتصادی نیز مطرح است، زیرا تأثیرات عمیق آن بر کیفیت زندگی بیماران و خانواده‌هایشان غیرقابل‌انکار است (۲). سرطان سینه درواقع نتیجه تغییرات ژنتیکی و محیطی است که منجر به رشد بی‌رویه سلول‌ها می‌شود. این تغییرات معمولاً شامل جهش‌های ژنتیکی در DNA هستند که می‌توانند پروتوانکوژن‌ها را به انکوژن‌ها تبدیل کنند و درنتیجه باعث افزایش تکثیر سلولی شوند (۳، ۴).

[1] کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

[2] دانشیار علوم تشریحی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

[3] دانشیار بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

در سال‌های اخیر، داروهای شیمی‌درمانی مانند متوترکسات و پاکلی‌تاکسل به‌عنوان گزینه‌های رایج برای درمان سرطان سینه شناخته شده‌اند. این داروها به دلیل اثرات سیتوتوکسیک خود بر سلول‌های سرطانی، در کاهش بروز و پیشرفت بیماری مؤثر هستند (۵، ۶). متوترکسات، یک داروی آنتی‌متابولیت است که با مهار آنزیم دی‌هیدروفولات ردوکتاز، سنتز DNA و RNA را مختل می‌کند و به‌این‌ترتیب از تقسیم سلولی جلوگیری می‌کند. این دارو به‌ویژه در درمان سرطان‌های سریع‌الرشد مانند سرطان سینه بسیار مؤثر است (۷). از سوی دیگر، پاکلی‌تاکسل، یک داروی ضد سرطان از گروه تاکسان‌ها است که با مهار جداسازی میتوزی و تثبیت میکروتوبول‌ها، باعث توقف چرخه سلولی در مرحله میتوز می‌شود (۸). بااین‌حال، استفاده از این داروها با چالش‌هایی ازجمله ظهور مقاومت دارویی است که می‌تواند منجر به کاهش اثربخشی درمان شود. همچنین، عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی نیز چالش دیگری است که بیماران با آن مواجه هستند (۹).

با توجه به محدودیت‌های موجود در درمان‌های شیمی‌درمانی، پژوهشگران به دنبال روش‌های نوین برای افزایش اثربخشی درمان‌ها و کاهش عوارض جانبی هستند. یکی از رویکردهای جدید در این زمینه استفاده از نانو ذرات است (۱۰). نانو ذرات اکسید مس به‌عنوان یک عامل درمانی امیدوارکننده در تحقیقات اخیر مطرح شده‌اند. مطالعات نشان می‌دهند که این نانو ذرات می‌توانند تأثیرات مثبتی بر عملکرد داروهای شیمی‌درمانی داشته باشند و ممکن است باعث افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به این داروها شوند (۱۱). این نانو ذرات با مهار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز و همچنین ظرفیت بالای تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌توانند به‌طور مؤثری در سلول‌های سرطانی استرس اکسیداتیو ایجاد کنند (۱۲). استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک عامل مهم در بروز و پیشرفت سرطان شناخته می‌شود و می‌تولند منجر به تحریک مسیرهای آپوپتوز شود (۱۳، ۱۴). تحقیقات اخیر نشان داده‌اند که در سرطان سینه، نانو ذرات اکسید مس می‌توانند منجر به افزایش سطح پروتئین‌های پیش‌آپوپتوزی مانند Bax و کاهش سطح پروتئین‌های ضدآپوتوزی مانند Bcl-2 شوند. این تغییرات باعث افزایش احتمال مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی سینه می‌شود و درنتیجه رشد تومور را کاهش می‌دهد (۱۵). مطالعات نشان داده‌اند که در سرطان سینه، نانو ذرات اکسید مس قادرند با نفوذ به غشای سلول‌های سرطانی و تجمع در داخل آن‌ها، اثرات سیتوتوکسیک قوی‌تری ایجاد کنند. این نانو ذرات می‌توانند با تولید ROS در داخل سلول، منجر به آسیب DNA و فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز شوند (۱۶). علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که نانو ذرات اکسید مس می‌توانند با تحریک سیستم ایمنی بدن، پاسخ ایمنی ضد توموری را تقویت کنند. این نانو ذرات قادرند ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را فعال کنند و بدین ترتیب پاسخ ایمنی بدن را علیه تومورها تقویت نمایند (۱۲).

هدف اصلی این مطالعه بررسی تأثیر نانو ذرات اکسید مس بر عملکرد متوترکسات و پاکلی‌تاکسل در کاهش رشد سلول‌های سرطانی سینه رده MCF-7 بود. نوآوری اصلی این تحقیق در این است که به بررسی اثرات سیتوتوکسیک نانو ذرات اکسید مس در ترکیب با این داروها می‌پردازد و نشان می‌دهد که چگونه این ترکیب می‌تواند منجر به افزایش اثربخشی درمان و کاهش عوارض جانبی شود. در مقابل با پژوهش‌های پیشین که عمدتاً بر اثرات جداگانه نانو ذرات اکسید مس یا داروهای شیمی‌درمانی متمرکز بوده‌اند، این مطالعه به بررسی تعاملات بین نانو ذرات اکسید مس و داروهای شیمی‌درمانی می‌پردازد و پتانسیل بالای این ترکیب را برای درمان سرطان سینه مشخص می‌کند.

مواد و روش کار

تهیه و کشت سلول‌های سرطانی MCF-7: برای این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی از رده سلولی سرطان سینه (MCF-7) استفاده شد که این رده سلولی از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران تهیه گردید. سلول‌های این رده سلولی در محیط کشت RPMI 1640 (Gibco، انگلستان) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) (Gibco، انگلستان) و پنیسیلین ۱۰۰ واحد بر میلی‌لیتر و استرپتومایسین ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (Pen-Strep) (Gibco، انگلستان) کشت داده شدند و در انکوباتور دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در فشار ۵ درصد از CO_2 نگهداری شدند.

تهیه غلظت‌های مختلف ازنانو ذرات اکسید مس: نانو ذرات اکسید مس از شرکت مرک آلمان خریداری شد. با استفاده از وزن مولکولی ترکیب (CuO ۷۹/۵۴۵ g/mol)، مقدار موردنیاز از ترکیب نانو ذرات اکسید مس برای تهیه محلول استوک توسط ترازوی دیجیتالی دقیق وزن و در آب استریل حل شد. سپس غلظت‌های ۴، ۳، ۲، ۱ میکرومولار از ترکیب تهیه شد. اقدامات ایمنی برای کار با نانو ذرات و مواد شیمیایی شامل استفاده از تجهیزات حفاظتی مانند دستکش، عینک و ماسک، انجام آزمایش‌ها در مناطق تهویه‌شده با هود شیمیایی، و اطمینان از آموزش همه اعضای تیم در مورد پروتکل‌های ایمنی بود. پسماندهای خطرناک نیز برای جلوگیری از آلودگی محیط‌زیست به‌طور ایمن دفع شدند.

تهیه غلظت‌های مختلف از متوترکسات: متوترکسات از شرکت سیگما خریداری شد. با استفاده از وزن مولکولی ترکیب (MTX ۴۵۴/۴۴ g/mol)، مقدار موردنیاز از ترکیب متوترکسات برای تهیه محلول استوک توسط ترازوی دیجیتالی دقیق وزن و در حلال PBS حل شد. سپس غلظت‌های ۴۰، ۳۰، ۲۰، ۱۰ میکرومولار از ترکیب تهیه شد.

تهیه غلظت‌های مختلف از پاکلی تاکسل: پاکلی تاکسل از شرکت سیگما خریداری شد. با استفاده از وزن مولکولی ترکیب (PTX ۸۵۳/۹۰۶ g/mol)، مقدار موردنیاز از ترکیب پاکلی تاکسل برای تهیه محلول استوک توسط ترازوی دیجیتالی دقیق وزن و در حلال اتانول حل شد، سپس غلظت‌های ۸، ۶، ۴، ۲ میکرومولار از ترکیب تهیه شد. سپس ۲ میکرولیتر از محلول‌های حاوی نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات و پاکلی تاکسل به محیط کشت حاوی ۱۰درصد FBS اضافه گردید.

ارزیابی میزان بقاء سلول‌ها با روش MTT: جهت تعیین درصد زنده‌مانی، سلول‌ها در پلیت‌های ۹۶ خانه به تعداد ۶۰۰۰ سلول در هر چاهک و در انکوباتور CO_2 و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۸۰درصد کشت داده شدند. سپس سلول‌ها با غلظت‌های مختلف از نانو ذرات اکسید مس، متوترکسات و پاکلی‌تاکسل به میزان ۵۰ میکرولیتر به هر چاهک اضافه گردید و به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. پس از این مدت به هر چاهک ۵۰ میکرولیتر محلول MTT (۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) اضافه گردید. سپس پلیت‌ها به مدت ۴ ساعت در انکوباتور CO_2 و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۸۰درصد انکوبه شدند. بعد از گذشت ۴ ساعت، با افزودن ۵۰ میکرولیتر حلال دی متیل سولفوکساید (DMSO)، میزان محصول فورمازان تولیدشده توسط دستگاه الایزا ریدر در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. برای محاسبه درصد مرگ سلول‌ها از فرمول زیر استفاده گردید:

۱۰۰ × (میانگین جذب کنترل/ میانگین جذب تست) = درصد زنده‌مانی سلول

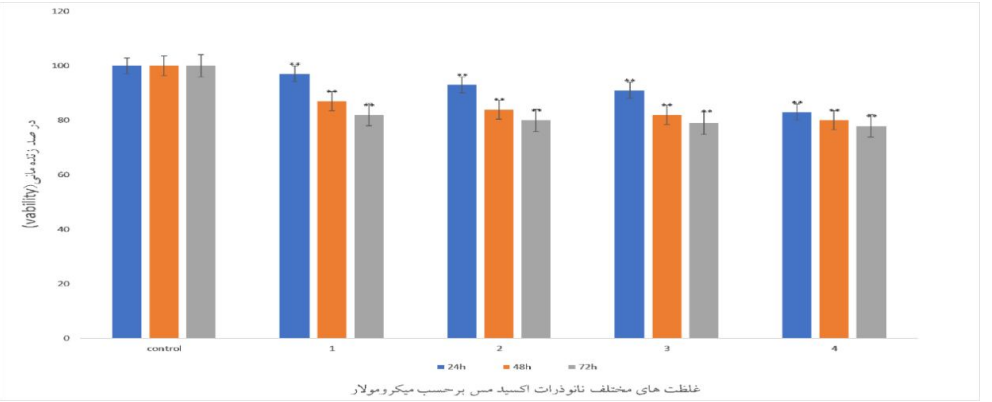
بررسی آپوپتوز از طریق رنگ‌آمیزی هوخست (Hoechest): جهت بررسی آپوپتوز سلولی از روش رنگ‌آمیزی هوخست استفاده گردید. در این روش، به تعداد 2×10^5 سلول در هر چاهک پلیت ۲۴ چاهکی کشت داده شد. چاهک اول به‌عنوان کنترل، چاهک دوم با غلظت IC۵۰ ترکیب متوترکسات، چاهک سوم با غلظت IC۵۰ پاکلی‌تاکسل، چاهک چهارم با غلظت ۲ نانو ذرات اکسیدمس، چاهک پنجم با غلظت ۲ ترکیب نانو ذرات اکسید مس و IC۵۰ متوترکسات و چاهک ششم با غلظت ۲ ترکیب نانو ذرات اکسیدمس و IC۵۰ پاکلی تاکسل تیمار شدند. بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون محتویات هر چاهک به میکروتیوب انتقال یافته و در دور ۲۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس محتویات رویی دور ریخته شده و روی رسوب، ۵۰۰ میلی‌لیتر متانول صفر درجه جهت تثبیت کردن سلول‌ها ریخته شد و سپس به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۰-درجه فیکس شدند. بعد از سانتریفیوژ رسوب سلولی با ۵۰ میکرولیتر بافر PBS و ۲ میکرولیتر رنگ هوخست رقیق‌شده مخلوط شد. درنهایت این رسوب سلولی بر روی لام قرار داده شد و توسط میکروسکوپ فلورسانس مشاهده و عکس‌برداری گردید (۱۷).

بررسی وقوع آپوپتوز با روش فلوسایتومتری: با استفاده از کیت رنگ‌آمیزی AnnexinV/PI سلول‌ها ازنظر وجود فسفاتیدیل سرین در سطح و نفوذپذیری سلولی به رنگ PI به کمک فلوساتیومتری بررسی شدند که بر اساس دستور کار کیت مراحل رنگ‌آمیزی انجام گرفت (۱۸).

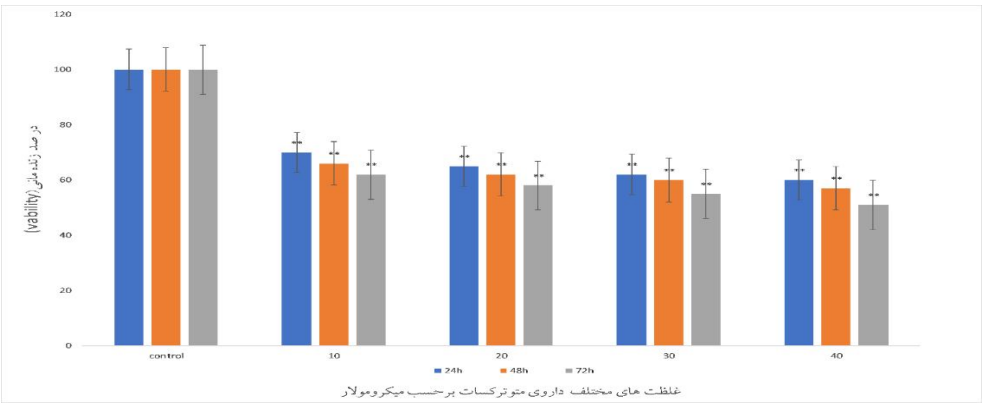
آنالیز آماری: داده‌ها با استفاده از آزمون آماری One Way ANOVA و با کمک نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و آنالیز قرار گرفت و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Excel استفاده شد. همچنین برای تعیین IC۵۰ داروها از نرم‌افزار Compusyn استفاده شد. تمامی مراحل آزمایش ۳ بار تکرار شد و سطح معنی‌دار آزمون $P<0/01$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

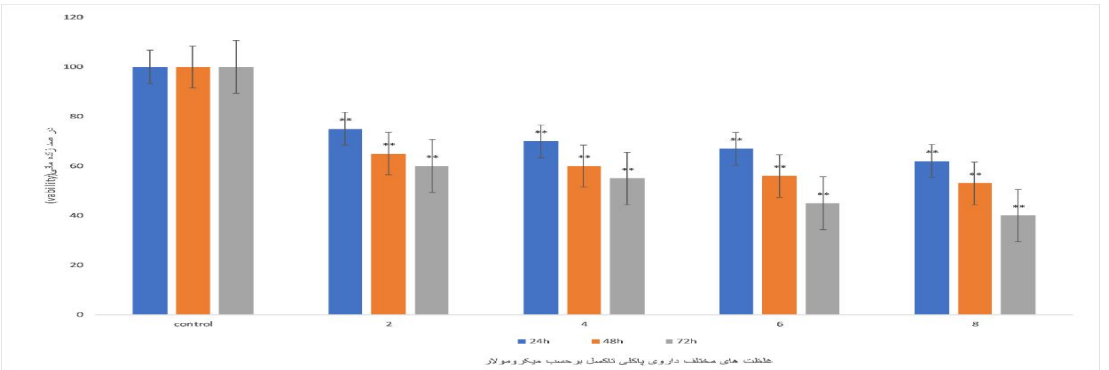
اثرات سیتوتوکسیک نانو ذرات اکسید مس، متوترکسات و پاکلی‌تاکسل بر رشد و زیست پذیری رده سلولی MCF-7: نتایج این مطالعه نشان داد که نانو ذرات اکسید مس، متوترکسات و پاکلی‌تاکسل به‌طور معناداری بر کاهش رشد سلولی تأثیر دارند. در بررسی اثر نانو ذرات اکسید مس در چهار غلظت (۱ تا ۴ میکرومولار) به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، مشخص شد که در غلظت ۴ میکرومولار، بیشترین کاهش رشد سلولی با ۲۲ درصد در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین، متوترکسات در غلظت‌های ۱۰ تا ۴۰ میکرومولار موردبررسی قرار گرفت و در غلظت ۴۰ میکرومولار، کاهش ۴۹ درصدی در رشد سلولی ثبت شد. پاکلی‌تاکسل نیز در غلظت‌های ۲ تا ۸ میکرومولار به مدت مشابه آزمایش شد و در غلظت ۸ میکرومولار، بیشترین کاهش رشد سلولی برابر با ۶۰ درصد مشاهده گردید. نتایج آزمون MTT نشان‌دهنده ارتباط مستقیم بین غلظت دارو و زمان تیمار با اثرات کاهندگی رشد سلولی بود (شکل ۱ الی ۳).



شکل (۱). اثر غلظت‌های مختلف نانو ذرات اکسید مس بر روی سلول‌های MCF-7 پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار. مقادیر ارائه‌شده در نمودار به‌صورت میانگین سه تکرار مستقل با انحراف استاندارد است (P<۰/۰۱ˣ و P<۰/۰۰۱ˣˣ). میزان زیست‌پذیری سلول‌های MCF-7 در غلظت‌های بالاتر خصوصاً ۴ میکرومولار کاهش معنی‌دار بیشتری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد.

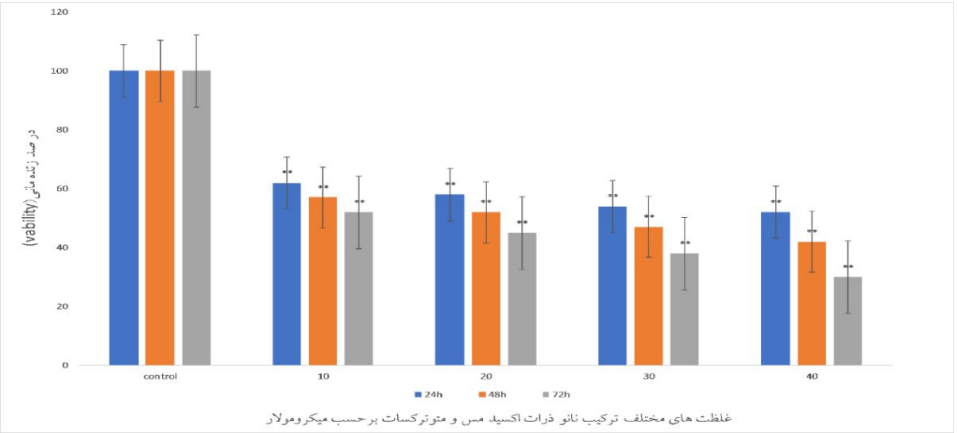


شکل (۲). اثر غلظت‌های مختلف داروی متوترکسات بر روی سلول‌های MCF-7 پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار. مقادیر ارائه‌شده در نمودار به‌صورت میانگین سه تکرار مستقل با انحراف استاندارد است (P<۰/۰۱ˣ و P<۰/۰۰۱ˣˣ). میزان زیست‌پذیری سلول‌های MCF-7 در غلظت‌های بالاتر خصوصاً ۴۰ میکرومولار کاهش معنی‌دار بیشتری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد.

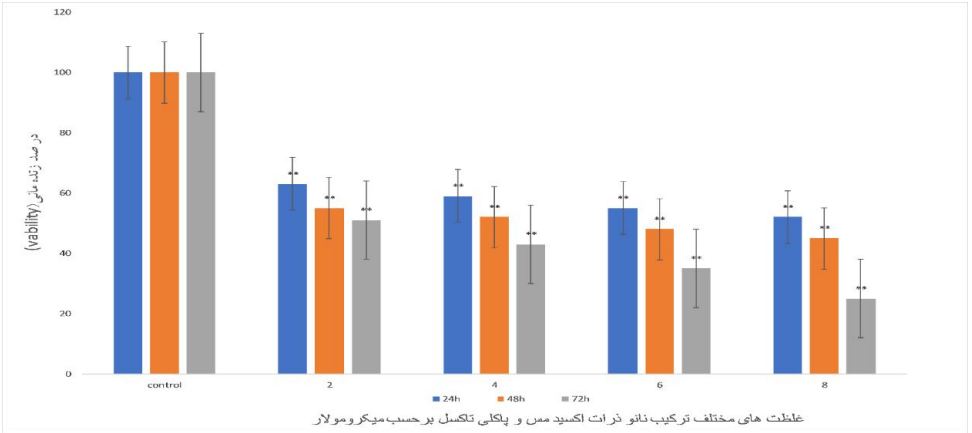


شکل (۳). اثر غلظت‌های مختلف داروی پاکلی‌تاکسل بر روی سلول‌های MCF-7 پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار. مقادیر ارائه‌شده در نمودار به‌صورت میانگین سه تکرار مستقل با انحراف استاندارد است (P<۰/۰۱ˣ و P<۰/۰۰۱ˣˣ). میزان زیست‌پذیری سلول‌های MCF-7 در غلظت‌های بالاتر خصوصاً ۸ میکرومولار کاهش معنی‌دار بیشتری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد.

اثرات سیتوتوکسیک نانو ذرات اکسیدمس بر عملکرد متوترکسات و پاکلی‌تاکسل در رشد و زیست پذیری رده سلولی MCF-7: این مطالعه به بررسی اثرات سیتوتوکسیکی نانو ذرات اکسید مس بر عملکرد دو داروی متوترکسات و پاکلی‌تاکسل پرداخت. در مورد متوترکسات، غلظت ۲ نانو ذرات اکسید مس که اثرات سیتوتوکسی کمی داشت، با چهار غلظت متوترکسات ترکیب شد. در غلظت ۴۰ میکرومولار از متوترکسات، بیشترین کاهش رشد سلولی معادل ۷۰ درصد مشاهده گردید و مقدار IC50 برای ترکیب نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات برابر با ۱۲ میکرومولار محاسبه شد. به همین ترتیب، برای پاکلی‌تاکسل، غلظت ۲ نانو ذرات اکسید مس با چهار غلظت پاکلی‌تاکسل ترکیب شد و در غلظت ۸ میکرومولار از پاکلی‌تاکسل، کاهش ۷۵ درصدی در رشد سلولی ثبت گردید. مقدار IC50 برای این ترکیب نیز برابر با ۲ میکرومولار بود. نتایج نشان داد که ترکیب نانو ذرات اکسید مس با هر دو دارو باعث کاهش رشد سلولی بیشتری نسبت به استفاده از این داروها به‌تنهایی می‌شود، که نشان‌دهنده پتانسیل بالای نانو ذرات اکسید مس در افزایش اثرات درمانی این داروها است (شکل‌های ۴ و ۵).



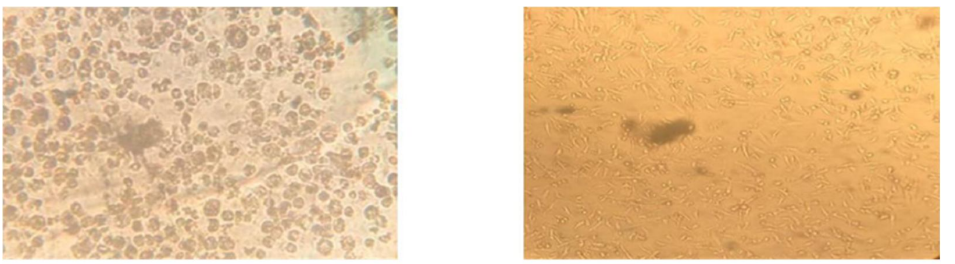
شکل (۴). اثر غلظت‌های مختلف ترکیب نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات بر روی سلول‌های MCF-7 پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار. مقادیر ارائه‌شده در نمودار به‌صورت میانگین سه تکرار مستقل با انحراف استاندارد است. (P<۰/۰۱ˣ و P<۰/۰۰۱ˣˣ). میزان زیست‌پذیری سلول‌های MCF-7 در غلظت‌های بالاتر خصوصاً ۴۰ میکرومولار کاهش معنی‌دار بیشتری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد.



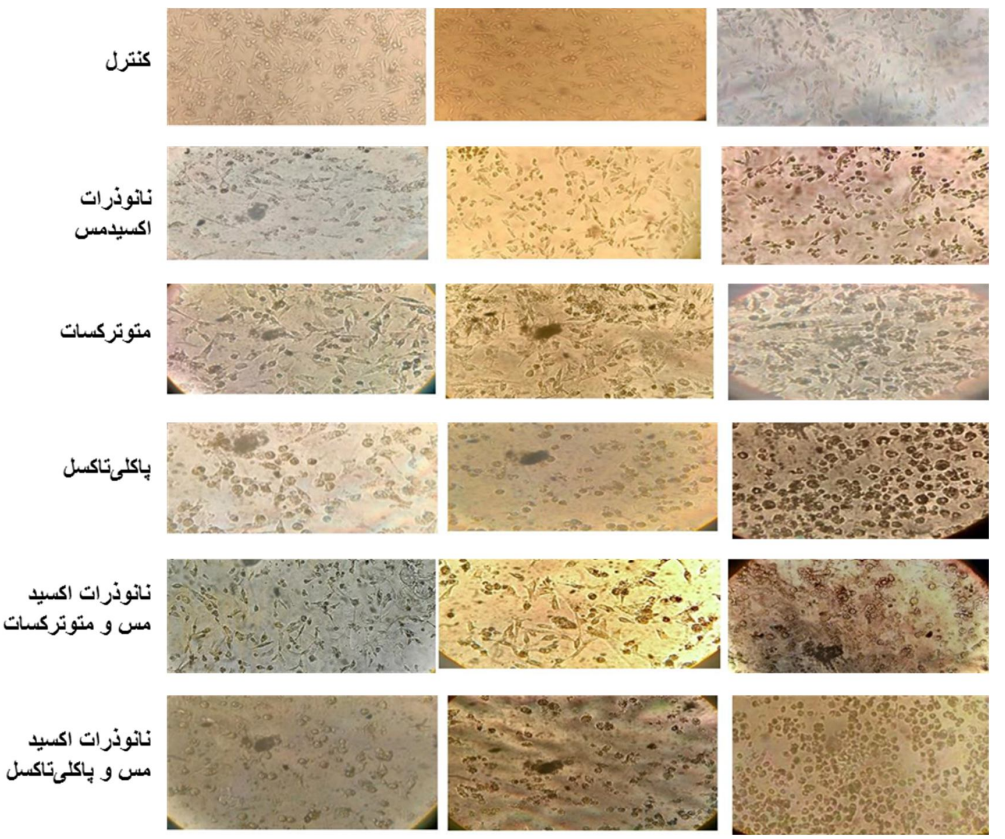
شکل (۵). اثر غلظت‌های مختلف ترکیب نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات بر روی سلول‌های MCF-7 پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار. مقادیر ارائه‌شده در نمودار به‌صورت میانگین سه تکرار مستقل با انحراف استاندارد است. (P<۰/۰۱ˣ و P<۰/۰۰۱ˣˣ). میزان زیست‌پذیری سلول‌های MCF-7 در غلظت‌های بالاتر خصوصاً ۸ میکرومولار کاهش معنی‌دار بیشتری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد.

نتایج ریخت‌شناسی سلول‌های MCF-7 تیمار شده:

شکل ظاهری سلول‌های تیمارشده بعد از ۷۲، ۴۸، ۲۴ ساعت تیمار با غلظت محاسبه‌شده از نانو ذرات اکسید مس، متوترکسات، پاکلی‌تاکسل، ترکیب نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات، ترکیب نانو ذرات اکسید مس و پاکلی‌تاکسل توسط میکروسکوپ معکوس مشاهده و عکس‌برداری گردید. مشاهدات نشان‌دهنده این بود که تیمار با دارو موجب تغییر در شکل ظاهری سلول‌ها و از بین بردن شکل منظم در ریخت‌شناسی سلول‌ها می‌شود. به‌طوری‌که شکل ظاهری سلول‌ها نشان‌دهنده وقوع آپوپتوز در آن‌ها است و با افزایش غلظت و زمان اثر دارو تعداد سلول‌های دارای ریخت‌شناسی آپوپتوتیک بیشتر می‌شود. بیشترین اثر تیمار سلول‌ها بعد از ۷۲ ساعت است (شکل‌های ۶ و ۷).

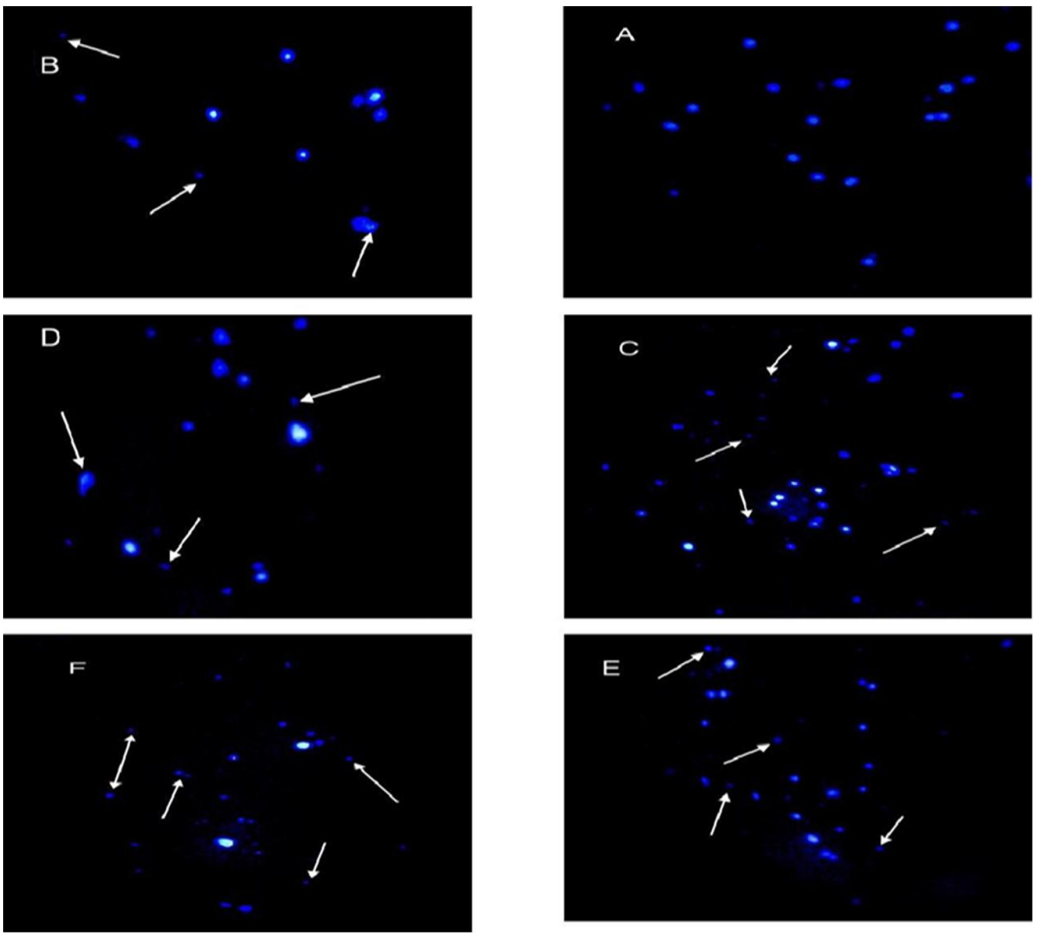


شکل (۶). الف) سلول‌های سالم MCF-7 . ب) سلول‌های آپوپتوتیک MCF-7



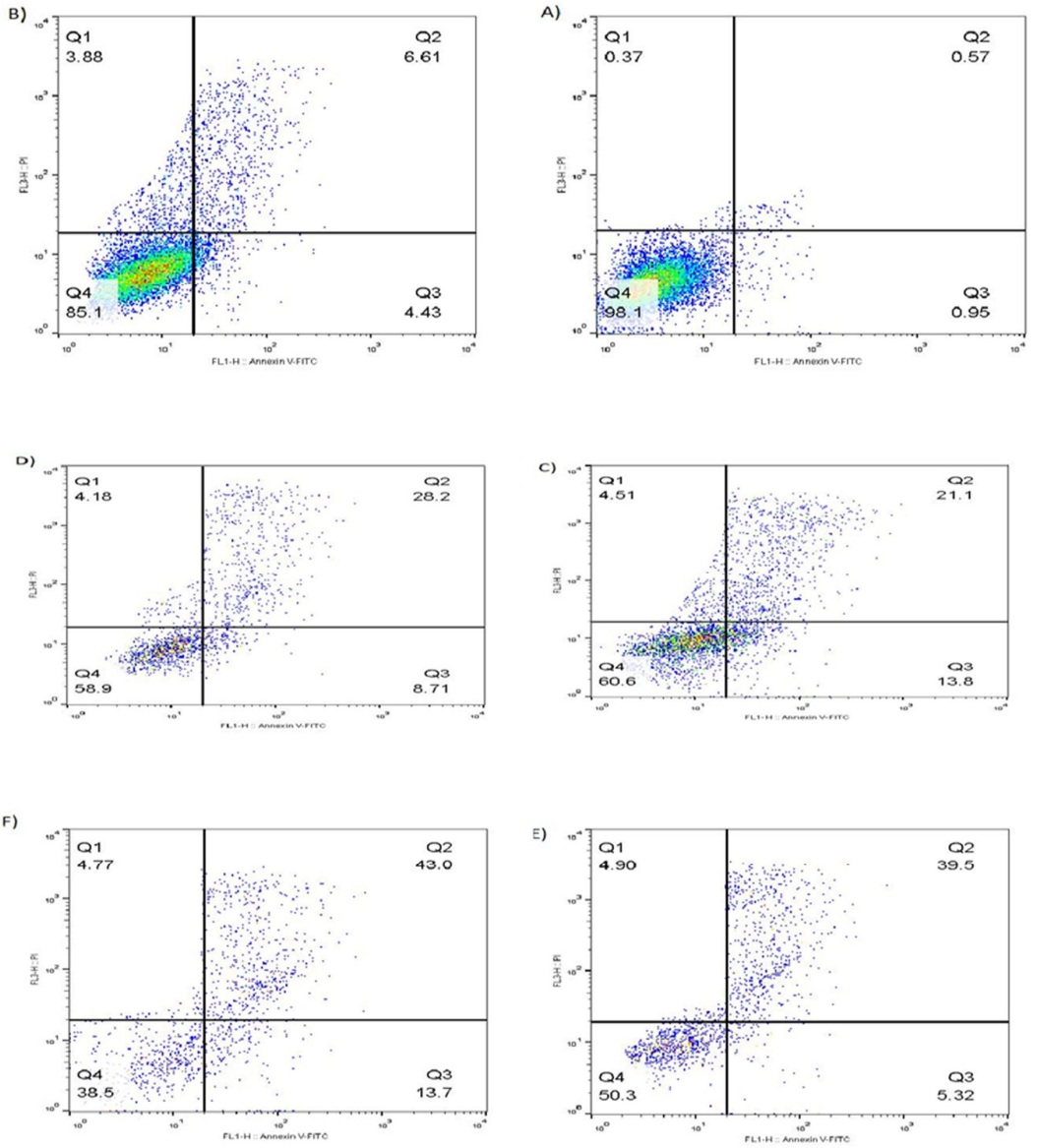
شکل (۷). تصاویر اثرات ریخت‌شناسی نانو ذرات اکسیدمس، متوترکسات، پاکلی‌تاکسل، ترکیب نانو ذرات اکسیدمس و متوترکسات، ترکیب نانو ذرات اکسید مس و پاکلی‌تاکسل بر روی سلول‌های MCF-۷ بعد از ۴۸،۲۴، ۷۸ ساعت با میکروسکوپ معکوس (بزرگنمایی ۴۰ ×).

نتایج حاصل از رنگ‌آمیزی هوخست: به‌منظور بررسی وقوع آپوپتوز در این فن سلول‌های MCF-۷ به مدت ۷۲ ساعت با نانو ذرات اکسید مس، داروی متوترکسات، داروی پاکلی‌تاکسل، ترکیب نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات، ترکیب نانو ذرات اکسید مس و پاکلی تاکسل و پس از رنگ‌آمیزی هوخست با میکروسکوپ فلورسانس مشاهده و عکس‌برداری گردید. قطعه‌قطعه شدن هسته‌های سلول‌های تیمار شده و نقاط درخشان و تشکیل قطعاتDNA در مقایسه با سلول‌های کنترل که دارای هسته کامل و رنگ یکنواختی بودند. نشان‌دهنده مرگ سلولی از نوع آپوپتوز بود. در نمونه‌های تیمار شده هسته‌های آپوپتوتیک بیشتر بودند که این نشان‌دهنده آپوپتوز است (شکل ۸).



شکل (۸). سلول‌های MCF- ۷رنگ‌آمیزی شده با هوخست زیر میکروسکوپ فلورسانس. (A) سلول‌های بدون تیمار (کنترل)، (B) سلول‌های تیمار با غلظت ۲ نانو ذرات اکسید مس، (C) سلول‌های تیمار با غلظت IC۵۰ متوترکسات، (D) سلول‌های تیمار با غلظت IC۵۰ پاکلی‌تاکسل، (E) سلول‌های تیمار با غلظت ۲ نانو ذرات اکسید مس و غلظت IC۵۰ متوترکسات، (F) سلول‌های تیمار با غلظت ۲ نانو ذرات اکسیدمس و غلظت IC۵۰ پاکلی‌تاکسل. پیکان‌ها نشان‌دهنده سلول‌های آپاپتوتیک هستند.

نتایج حاصل از فلوسایتومتری: برای تأیید نتایج به‌دست‌آمده از رنگ‌آمیزی هوخست، آنالیز فلوسایتومتری انجام شد. همان‌طور که در شکل ۹ مشاهده می‌شود، با افزایش غلظت تیمارها، درصد سلول‌های زنده کاهش و درصد سلول‌های آپوپتوزی افزایش می‌یابد. این تغییرات نشان‌دهنده تأثیر مستقیم غلظت تیمارها بر زنده‌مانی و مرگ سلولی است.



شکل (۹). نتایج فلوسایتومتری بررسی آپوپتوز در رده سلولی MCF-7. (A) سلول‌های بدون تیمار (کنترل)، (B) سلول‌های تیمار با غلظت ۲ نانو ذرات اکسید مس، (C) سلول‌های تیمار با غلظت IC۵۰ متوترکسات، (D) سلول‌های تیمار با غلظت IC۵۰ پاکلی‌تاکسل، (E) سلول‌های تیمار با غلظت ۲ نانو ذرات اکسید مس و غلظت IC۵۰ متوترکسات، (F) سلول‌های تیمار با غلظت ۲ نانو ذرات اکسیدمس و غلظت IC۵۰ پاکلی‌تاکسل.

بحث و نتیجه گیری

سرطان سینه به‌عنوان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان، سالانه تعداد زیادی از افراد را مبتلا می‌کند و به همین دلیل، نیاز به درمان‌های مؤثر و کم عارضه در این زمینه احساس می‌شود. بنابراین این مطالعه باهدف بررسی تأثیر نانو ذرات اکسید مس بر عملکرد داروهای شیمی‌درمانی متوترکسات و پاکلی‌تاکسل در کاهش رشد سلول‌های سرطانی سینه رده MCF-7 انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب نانو ذرات اکسید مس با متوترکسات و پاکلی‌تاکسل منجر به کاهش معنی‌داری در رشد سلول‌های سرطانی نسبت به استفاده از هر یک از داروها به‌تنهایی می‌شود. همچنین، رنگ‌آمیزی هوخست نشان‌دهنده وقوع آپوپتوز با افزایش هسته‌های قطعه‌قطعه شده بود. این یافته‌ها نشان‌دهنده

پتانسیل نانو ذرات اکسید مس به‌عنوان یک عامل مؤثر در درمان سرطان سینه است و می‌تواند راهکارهای جدیدی برای مقابله با چالش‌های موجود در درمان این بیماری ارائه دهد.

مکانیسمی که باعث سرطان می‌شود شامل تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی است که منجر به رشد غیرقابل‌کنترل سلول‌ها می‌شود. به نظر می‌رسد ژن Bcl-2 نقش مهمی را در پیشرفت سرطان سینه دارد (۱۹). مشاهده شده است که در ۷۰درصد افراد مبتلا به سرطان سینه بیان ژن Bcl-2 افزایش می‌یابد (۲۰). اغلب ترکیبات ضد سرطانی فعالیت خود را از طریق دخالت در چرخه همانندسازی ایفا می‌کنند. محققان پیشنهاد کرده‌اند که اسیدهای نوکلئیک مقصد اصلی این داروها می‌باشند (۲۱). یکی دیگر از عوامل اصلی در بروز سرطان، استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن است که می‌تواند به آسیب DNAو تحریک فرآیندهای آپوپتوز منجر شود (۲۲). نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که ذراتی با اندازه کمتر از ۴۰۰ نانومتر می‌توانند از لندوتلیال عروقی عبور کرده و در محل تومور از طریق مکانیسم افزایش حفظ نفوذپذیری تجمع یابد (۲۳). بنابراین نانو ذرات با اندازه (۱۰۰-۱nm) می‌توانند بر مشکل بزرگ مرتبط با دسترس‌پذیری زیستی داروهای شیمی‌درمانی کنونی غلبه نمایند. مطالعات نشان داده‌اند که نانو ذرات اکسید مس قادرند با تولید ROS در داخل سلول‌های سرطانی، آسیب‌های جدی به DNA وارد کنند و بدین ترتیب مسیرهای آپوپتوز را فعال نمایند (۲۴). علاوه بر این، این نانو ذرات می‌توانند با مهار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز، اثرات استرس اکسیداتیو را افزایش دهند و با تأثیر در نفوذپذیری منافذ انتقالی میتوکندریایی منجر به آپوپتوز سلولی شوند (۲۵). در مطالعه‌ای که توسط Ahamed صورت گرفت مشاهده شد که نانو ذرات اکسید مس قادر به القای سیتوتوکسیسیتی و ژنوتوکسیسیتی به‌واسطه ROS در سلول‌های A۵۴۹ می‌باشند (۲۶). Shafagh و همکاران دریافتند که نانو ذرات مس توانایی مهار رشد سلول‌های سرطانی (K۵۶۲) را دارند و بر روی رده سلولی طبیعی (PBMC) اثر ندارد (۲۴).

در مطالعه حاضر، سلول‌های MCF-7 با غلظت‌های مختلف نانو ذرات اکسید مس، متوترکسات و پاکلی‌تاکسل تیمار شدند. نتایج نشان داد که نانو ذرات اکسید مس در غلظت ۴ میکرومولار بیشترین کاهش رشد سلولی را داشتند و همچنین متوترکسات در غلظت ۴۰ میکرومولار و پاکلی‌تاکسل در غلظت ۸ میکرومولار نیز تأثیر قابل‌توجهی بر کاهش رشد سلول‌ها داشتند. این نتایج نشان‌دهنده ارتباط مستقیم بین غلظت داروها و زمان تیمار با اثرات کاهندگی رشد سلولی بود. علاوه بر بررسی اثرات سیتوتوکسیک، در این مطالعه همچنین به بررسی وقوع آپوپتوز در سلول‌های تیمار شده پرداخته شد. رنگ‌آمیزی هوخست نشان داد که سلول‌های تیمار شده با نانو ذرات اکسید مس و داروهای شیمی‌درمانی دارای هسته‌های قطعه‌قطعه شده بیشتری بودند که نشانه‌ای از مرگ سلولی به روش آپوپتوز است. همچنین، آنالیز فلوسایتومتری تأیید کرد که با افزایش غلظت تیمارها، درصد سلول‌های زنده کاهش و درصد سلول‌های آپوپتوزی افزایش می‌یابد. یکی از جنبه‌های مهم این مطالعه، بررسی اثرات ترکیبی نانو ذرات اکسید مس با داروهای شیمی‌درمانی بود. نتایج نشان داد که ترکیب نانو ذرات اکسید مس با متوترکسات و پاکلی‌تاکسل باعث افزایش اثرات درمانی این داروها می‌شود. نتایج ریخت‌شناسی نیز تأییدی بر وقوع آپوپتوز در سلول‌های تیمار شده بود. مشاهدات نشان داد که تیمار با دارو موجب تغییر در شکل ظاهری سلول‌ها و از بین بردن شکل منظم آن‌ها می‌شود. به‌طوری‌که شکل ظاهری سلول‌ها نشان‌دهنده وقوع آپوپتوز در آن‌ها بود و با افزایش غلظت و زمان اثر دارو تعداد سلول‌های دارای ریخت‌شناسی آپوپتوتیک بیشتر می‌شد.

امروزه استفاده از نانو ذرات برای ترکیب با داروهای سرطانی افزایش پیدا کرده است در مطالعه‌ای که توسط M Curcio و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام گرفت به این نتیجه رسیدند که متوترکسات متصل به نانو ذرات دکستران-کورکومین اثر سمی بیشتری بر روی سلول‌های سرطانی MCF-7 نسبت به متوترکسات آزاد دارد (۲۷). Nosraty و همکاران در سال ۲۰۱۸ بیان کردند که متوترکسات متصل به لیزین مایع پوشش داده‌شده با نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی MCF-7 می‌شود (۲۸). توانایی پاکلی تاکسل برای القای آپوپتوز بر روی سلول‌های سرطانی سینه انسانی نیز نشان داده شده است. مطالعات گذشته نشان دادند که پاکلی تاکسل قادر به غیرفعال کردن Bcl-2 از طریق فسفریله کردن این پروتئین بر روی موقعیت‌های سرین است که شکل فسفریله Bcl-2 قادر به تشکیل هترودیمر با Bax نبوده، بنابراین نمی‌تواند پروتئین پیش آپوپتوزی Bax را مهار کند که درنهایت منجر به آپوپتوز می‌شود (۲۹). در مطالعات گذشته استفاده از نانو ذرات برای ترکیب با داروهای پاکلی تاکسل و متوترکسات گسترش پیدا کرده است. مطالعه Schmid و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان داد که استفاده از پاکلی تاکسل محدود به نانو ذرات آلبومین در سرطان پستان با نتایج بالینی مطلوبی همراه بوده است (۳۰). Liu و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ به این نتیجه رسیدند که MicroRNA-۲۰۰c که توسط نانو ذرات لیپید جامد تحویل داده می‌شود، تأثیر پاکلی تاکسل بر سلول‌های بنیادی سرطان سینه را تقویت می‌کند (۳۱). در مطالعه حاضر، برای

اطمینان از القای آپوپتوز، سلول‌ها با استفاده از فلوسایتومتری توسط رنگ Annexin V, PI بررسی شدند. طبق نتایج حاصل از فلوسایتومتری هنگام تیمار سلول‌های MCF-۷ با پاکلی تاکسل ۳۶/۹۱درصد و هنگام تیمار با متوترکسات، ۳۴/۹درصد از سلول‌ها دچار آپوپتوز شده بودند اما طبق نتایج به‌دست‌آمده از فلوسایتومتری آپوپتوز همین سلول‌ها به هنگام به‌کارگیری ترکیب نانو ذرات اکسید مس و پاکلی تاکسل و همچنین ترکیب نانو ذرات اکسید مس و متوترکسات به ترتیب به ۵۶/۷درصد و ۴۴/۸۲درصد افزایش پیدا کردند.

محدودیت‌های این مطالعه شامل چندین جنبه مهم است. اول اینکه، نتایج در شرایط آزمایشگاهی کنترل‌شده به دست آمده‌اند و ممکن است در شرایط واقعی بدن انسان متفاوت باشند، لذا انتقال نتایج به کاربردهای بالینی نیازمند تحقیقات بیشتری است. دوم، استفاده از رده سلولی MCF-7 به‌عنوان مدل برای سرطان سینه ممکن است محدودیت‌هایی داشته باشد، زیرا این رده سلولی ویژگی‌های خاصی دارد که در سایر انواع سرطان یا بافت‌های انسانی وجود ندارد. بنابراین، نتایج باید با احتیاط تفسیر شوند و نیاز به تأیید در مدل‌های دیگر یا مطالعات بالینی دارند. درنهایت، علی‌رغم نتایج مثبت نانو ذرات اکسید مس و ترکیب آن با داروهای شیمی‌درمانی، ارزیابی‌های بیشتری در زمینه ایمنی و اثربخشی این ترکیبات در انسان‌ها ضروری است.

به‌طورکلی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که داروهای متوترکسات و پاکلی‌تاکسل به همراه نانو ذرات اکسید مس هرکدام به‌طور جداگانه دارای اثرات مهاری و القاکننده آپوپتوز بر سلول‌های سرطانی MCF-7 هستند. بررسی‌ها نشان داد که این ترکیبات موجب افزایش میزان آپوپتوز و افزایش درصد سلول‌های در حال مرگ نسبت به گروه کنترل می‌شوند. همچنین، نتایج فلوسایتومتری نشان داد که ترکیب نانو ذرات اکسید مس با متوترکسات و پاکلی‌تاکسل، میزان آپوپتوز را نسبت به استفاده از داروها به‌تنهایی افزایش می‌دهد. این اثرات به‌صورت وابسته به دوز و زمان مشاهده شد و مقدار IC50 برای ترکیب نانو ذرات اکسید مس با متوترکسات و پاکلی‌تاکسل کاهش یافت. بنابراین، نتایج نشان می‌دهند که ترکیب نانو ذرات اکسید مس با این داروها می‌تواند گزینه‌ای مؤثرتر برای درمان سرطان سینه باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه به جهت همکاری و حمایت‌های مالی ابراز می‌دارند.

حمایت مالی تحقیق

این مطالعه با حمایت مالی شورای پژوهشی دانشگاه ارومیه انجام شده است.

تضاد منافع

هیچ‌یک از نویسندگان این مقاله تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل نمی‌شود.

References:

1. Saeed N, Hamzah I, Mahmood S. The applications of nano-medicine in the breast cancer therapy. J. Phys. Conf. Ser 2021; 1853: 012061. https://doi.org/10.1088/1742-6596/1853/1/012061

2. Meneses K, Azuero A, Hassey L, McNees P, Pisu M. Does economic burden influence quality of life in breast cancer survivors? Gynecol. Oncol 2012;124(3):437-43. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.11.038

3. Uzunoglu H, Korak T, Ergul E, Uren N, Sazci A, Utkan NZ, et al. Association of the nibrin gene (NBN) variants with breast cancer. Biomed. Rep 2016;4(3):369-73. https://doi.org/10.3892/br.2016.579

4. Darbemamieh M, Soltani L. Evaluation of anticancer and apoptotic properties of aqueous and ethanolic extracts of Tenebrio molitor (Coleoptera: Tenebrionidae) larvae on breast cancer cells. Stud Med Sci 2020;31(5):354-63.

5. Schmid P, Cortes J, Robson M, Iwata H, Hegg R, Verma S, et al. Abstract OT2-08-02: Capivasertib and paclitaxel in first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: A phase III trial (CAPItello-290). Cancer Res 2020;80-2. https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS19-OT2-08-02

6. Tanabe M. Combination chemotherapy of mitomycin C and methotrexate was effective on metastatic breast cancer resistant to eribulin, vinorelbine, and bevacizumab after anthracycline, taxane, and capecitabine. Case rep. oncol 2016;9(2):422-6. https://doi.org/10.1159/000447770

7. Mokhtar S, Khattab SN, Elkhodairy KA, Teleb M, Bekhit AA, Elzoghby AO, et al. Methotrexate-lactoferrin targeted exemestane cubosomes for synergistic breast cancer therapy. Front. Chem 2022;10:847573. https://doi.org/10.3389/fchem.2022.847573

8. Yan-Hua Y, Jia-Wang M, Xiao-Li T. Research progress on the source, production, and anti-cancer mechanisms of paclitaxel. Chin. J. Nat. Med 2020;18(12):890-7. https://doi.org/10.1016/S1875-5364(20)60032-2

9. Ashrafizadeh M, Mirzaei S, Hashemi F, Zarrabi A, Zabolian A, Saleki H, et al. New insight towards development of paclitaxel and docetaxel resistance in cancer cells: EMT as a novel molecular mechanism and therapeutic possibilities. Biomed. Pharmacother 2021;141:111824. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111824

10. Oehler JB, Rajapaksha W, Albrecht H. Emerging applications of nanoparticles in the diagnosis and treatment of breast cancer. J. Pers. Med 2024;14(7):723. https://doi.org/10.3390/jpm14070723

11. Jiang Q, Zhang M, Sun Q, Yin D, Xuan Z, Yang Y. Enhancing the antitumor effect of doxorubicin with photosensitive metal-organic framework nanoparticles against breast cancer. Mol. Pharmaceutics 2021;18(8):3026-36. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00249

12. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. Ageing Res. Rev 2013;12(1):376-90. https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.10.004

13. Chota A, George BP, Abrahamse H. Interactions of multidomain pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins in cancer cell death. Oncotarget 2021;12(16):1615. https://doi.org/10.18632/oncotarget.28031

14. Aghazadeh T, Bakhtiari N, Abdi Rad I, Ramezani F. Liposomal nanoparticles reduce dose-dependent behavior of paclitaxel against MDA-MB 468 breast cancer. Studies in Medical Sciences 2022;32(11):847-56. https://doi.org/10.52547/umj.32.11.847

15. Rajah TT, Peine KJ, Du N, Serret CA, Drews NR. Physiological concentrations of genistein and 17β-estradiol inhibit MDA-MB-231 breast cancer cell growth by increasing BAX/BCL-2 and reducing pERK1/2. Anticancer Res 2012;32(4):1181-91. https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS11-P3-04-07

16. Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, Moller L. Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. Chem. Res. Toxicol 2008;21(9):1726-32. https://doi.org/10.1021/tx800064j

17. Mahdavi M, Yazdanparast R. Gnidilatimonoein from Daphne mucronata induces differentiation and apoptosis in leukemia cell lines. Arch. Pharmacal Res 2007;30:177-81. https://doi.org/10.1007/BF02977692

18. Narayani SS, Saravanan S, Ravindran J, Ramasamy M, Chitra J. In vitro anticancer activity of fucoidan extracted from Sargassum cinereum against Caco-2 cells. Int. J. Biol. Macromol 2019;138:618-28. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.127

19. Soltani L, Darbemamieh M, Mohebi Z, Moarrefzadeh N. Comparison Of Anti-Cancer Effects Of Hydroalcoholic Extract Of Syzygium Aromaticum And Utrica Dioica On Breast Cancer

Cells (Mcf-7) And Normal Cells (Huvec). Stud Med Sci 2021;32(3):175-86.

20. Kawiak A, Kostecka A. Regulation of Bcl-2 family proteins in estrogen receptor-positive breast cancer and their implications in endocrine therapy. Cancers 2022;14(2):279. https://doi.org/10.3390/cancers14020279

21. Qiu C, Wu Y, Shi Q, Guo Q, Zhang J, Meng Y, et al. Advanced strategies for nucleic acids and small-molecular drugs in combined anticancer therapy. Int. J. Biol. Sci 2023;19(3):789. https://doi.org/10.7150/ijbs.79328

22. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. J. Cancer Res. Ther 2021;17(1):22-8. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16

23. Krishnakumar N, Sulfikkarali N, RajendraPrasad N, Karthikeyan S. Enhanced anticancer activity of naringenin-loaded nanoparticles in human cervical (HeLa) cancer cells. Biomed. Prev. Nutr 2011;1(4):223-31. https://doi.org/10.1016/j.bionut.2011.09.003

24. Shafagh M, Rahmani F, Delirezh N. CuO nanoparticles induce cytotoxicity and apoptosis in human K562 cancer cell line via mitochondrial pathway, through reactive oxygen species and P53. Iran. J. Basic Med. Sci 2015;18(10):993.

25. Naz S, Gul A, Zia M. Toxicity of copper oxide nanoparticles: a review study. IET Nanobiotechnol 2020;14(1):1-13. https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2019.0176

26. Ahamed M, Siddiqui MA, Akhtar MJ, Ahmad I, Pant AB, Alhadlaq HA. Genotoxic potential of copper oxide nanoparticles in human lung epithelial cells. Biochem. Biophys. Res. Commun 2010;396(2):578-83. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.04.156

27. Curcio M, Cirillo G, Tucci P, Farfalla A, Bevacqua E, Vittorio O, et al. Dextran-curcumin nanoparticles as a methotrexate delivery vehicle: A step forward in breast cancer combination therapy. Pharmaceuticals 2019;13(1):2. https://doi.org/10.3390/ph13010002

28. Nosrati H, Salehiabar M, Davaran S, Danafar H, Manjili HK. Methotrexate-conjugated L-lysine coated iron oxide magnetic nanoparticles for inhibition of MCF-7 breast cancer cells. Drug Dev. Ind. Pharm 2018;44(6):886-94. https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1417422

29. Calaf GM, Ponce-Cusi R, Carrión F. Curcumin and paclitaxel induce cell death in breast cancer cell lines. Oncol. Rep 2018;40(4):2381-8. https://doi.org/10.3892/or.2018.6603

30. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. N. Engl. J. Med 2018;379(22):2108-21. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615

31. Liu J, Meng T, Yuan M, Wen L, Cheng B, Liu N, et al. MicroRNA-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem cell. Int. J. Nanomed 2016:6713-25. https://doi.org/10.2147/IJN.S111647

Original Article

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF COPPER OXIDE NANOPARTICLES ON THE EFFICACY OF METHOTREXATE AND PACLITAXEL IN MCF-7 BREAST CANCER CELLS

Sara Khezri[1], Farah Farokhi[2], Yaghub Pazhang[3]

Received: 30 November, 2024; Accepted: 23 December, 2024

Abstract

Background & Aims: Breast cancer is one of the most common types of cancer in women, resulting from the uncontrolled growth of cells in breast tissue. This study aims to investigate the impact of copper oxide nanoparticles on the efficacy of the chemotherapeutic agents methotrexate and paclitaxel in reducing the growth of MCF-7 breast cancer cells.

Materials & Methods: In this study, MCF-7 cell lines were treated with copper oxide nanoparticles and chemotherapeutic drugs in RPMI-1640 culture medium supplemented with 10% FBS. Cells were exposed to various concentrations of copper oxide nanoparticles (1, 2, 3, 4 µmol/mL), methotrexate (10, 20, 30, 40 µmol/mL), and paclitaxel (2, 4, 6, 8 µmol/mL) for durations of 24, 48, and 72 hours. Cell viability was assessed using the MTT assay, while apoptosis was measured through Hoechst staining and flow cytometry.

Results: The results indicated that the combination of copper oxide nanoparticles with methotrexate and paclitaxel significantly reduced cell growth compared to each drug used alone. The combination of copper oxide nanoparticles with a concentration of 40 µM methotrexate and a concentration of 8 µM paclitaxel showed the greatest reduction in cell growth, equivalent to a 70% and 75% reduction, respectively. Hoechst staining and flow cytometry indicated that the combined treatment increased cell apoptosis by 56.7%.

Conclusion: These findings suggest that copper oxide nanoparticles have potential as an effective agent in breast cancer treatment. The combination of these nanoparticles with methotrexate and paclitaxel may enhance therapeutic efficacy, providing new strategies to address existing challenges in cancer treatment.

Keywords: Breast cancer, copper oxide nanoparticles, paclitaxel, methotrexate, MCF-7 cell line

Address: Urmia University, Urmia, Iran
Tel: +989143460715
Email: f.farokhi@urmia.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(8): 674 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

[1] *Master of Science in Developmental Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran*
[2] *Associate Professor of Anatomical Sciences, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Associate Professor of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran*