

نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن پوشیده شده با پلی اتیلن و طلا به عنوان حامل مناسب برای دوکسوروبیسین و تاثیر آن بر سلول سرطان پستان (Mcf-7)

فاطمه صادقی ندوشن^۱، فاطمه حکیمیان^۲، بی بی فاطمه حقیرالسادات^{۳*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: فناوری نانو همواره به دنبال ارائه راهکارهای نوینی جهت رسانش هدفمند داروهای شیمی درمانی به سلول‌های سرطانی است تا بدین وسیله کیفیت درمان سرطان را افزایش داده و عوارض جانبی داروهای شیمی درمانی را کاهش دهد. هدف از این مطالعه بارگذاری داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین بر روی نانو ذرات مغناطیسی اکسید آهن به منظور اثرگذاری روی سلول MCF-7، مورد ارزیابی فیزیکی - شیمیایی قرار گرفت.

روش بررسی: این پژوهش یک مطالعه توصیفی - تحلیلی است. در این پژوهش آزمایشگاهی ابتدا نانوذرات اکسید آهن با روش رسوبی سنتز شدند. سپس با پلی اتیلن ایمین و طلا پوشش داده شدند. بعد از بارگذاری داروی دوکسوروبیسین درون نانوذره مغناطیسی اکسید آهن، شاخصه‌های فیزیوشیمیایی نانوسامانه از منظر بازده درون گیری، پروفایل رهایش دارو در شرایط مشابه سلول‌های سالم و سرطانی، اندازه، پتانسیل زتا و مورفولوژی تعیین گردید.

نتایج: نانوحامل‌های مغناطیسی دارای قطر 90 nm، پتانسیل زتا 66.7 mV می‌باشد. حداکثر رهایش دارو از نانوسامانه در شرایط PH=7.4، C° 37 و PH=5.4، C° 42 و بعد از گذشت 48 ساعت، به ترتیب 48 درصد و 66 درصد بوده است بررسی‌های SEM نشان از مورفولوژی کروی و عدم وجود برهم کنش شیمیایی میان نانوسامانه و دارو بوده است. بررسی عملکرد نانوسامانه حکایت از افزایش سمیت دوکسوروبیسین کپسوله شده نسبت به دوکسوروبیسین آزاد در غلظت‌های مشابه بر رده سولی MCF_7 دارد.

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان داد که سامانه نانوذره مغناطیسی اکسید آهن ضمن برخورداری از ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مناسب، تغییری در ماهیت شیمیایی دارو ایجاد نمی‌کند و می‌تواند حاملی مناسب و نیمه‌هدفمند برای داروی ضدسرطانی دوکسوروبیسین باشد.

واژه‌های کلیدی: حامل‌های دارویی، نانوذره مغناطیسی اکسید آهن، دوکسوروبیسین، ضدسرطان، رهایش دارو

ارجاع: صادقی ندوشن فاطمه، حکیمیان فاطمه، حقیرالسادات بی بی فاطمه. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن پوشیده شده با پلی اتیلن و طلا به عنوان حامل مناسب برای دوکسوروبیسین و تاثیر آن بر سلول سرطان پستان (Mcf-7). مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۲؛ ۳۱ (۱۰): ۶۸-۷۱۵۶.

۱- گروه علوم و فنون نوین پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

۲- گروه بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، پردیس بین الملل، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ایران.

*نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۹۱۳۲۵۰۷۱۵۸، پست الکترونیکی: Fhaghrosadat@gmail.com، صندوق پستی: ۸۹۱۵۱۷۳۱۶۰

حدودی از پیشرفت سرطان جلوگیری نماید ولی عوارض جانبی زیاد و بروز مقاومت چندگانه، استفاده از آنها را در مهار سرطان با چالشی بزرگ روبه‌رو گردانیده است (۹،۱۰). از این رو فناوری نانو در داروسازی به دنبال استفاده از نانوحامل نظیر نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن می‌باشد که در سطح مولکولی با بدن وارد تعامل می‌شوند، تا از این طریق با انتقال دارو به بافت موردنظر، کارایی درمان را افزایش و عوارض جانبی را کاهش دهد (۱۱،۱۲). نانوذرات به دلیل خواص فیزیکوشیمیایی و سایز منحصر به فرد فرصت‌های زیادی را در پیشرفت علوم مختلف ایجاد کرده‌اند. نانوذرات فلزی مانند کبالت، نیکل و آهن دارای کاربردهای زیستی متنوعی می‌باشند ولی به سرعت در حضور اکسیژن و آب اکسید می‌شوند (۱۳). یکی از مؤثرترین روش‌ها برای جلوگیری از این امر ایجاد یک لایه از ذراتی مانند سیلیس و طلا بر روی آنها و تشکیل ساختار هسته لایه می‌باشد که آنها را پایدار می‌سازد. به عنوان مثال نانوذرات آهن قدرت مغناطیسی بالاتری نسبت به حالت اکسید خود دارند و می‌توانند به عنوان یک ابر پارامغناطیس مورد استفاده قرار بگیرند (۱۴). از طرف دیگر اگرچه نانوذرات با داشتن ویژگی ابر پارامغناطیسی، جذب یکدیگر نمی‌شوند، ولی به دلیل انرژی بالایی که دارند به تجمع و انباشتگی تمایل دارند. بنابراین ایجاد پوشش بر روی این نانوذرات نه تنها از تجمع آنها جلوگیری می‌کند، بلکه ویژگی‌های خاص و مناسبی را مانند سازگاری زیستی و پایداری، ایجاد می‌کند. نانوذرات مغناطیسی با سطوح اصلاح شده در زمینه‌های مختلف مانند تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI)، ایمینواسی و انتقال دارو کارآمد می‌باشند و توجه بسیاری را به خود جلب کرده‌اند (۱۴). امروزه روش‌های مختلفی برای تولید نانوذرات مغناطیسی مانند روش هم رسوبی، هیدروترمال، sol-gel، میکرومولوژن و روش‌های استفاده از پلیمرها وجود دارد که در این بین، هم رسوبی یکی از متداولترین و قابل کنترلترین روش‌ها می‌باشد. در این پروسه از مواد قلیایی و به‌طور معمول از سدیم هیدروکسید و یا آمونیاک برای تولید نانوذرات اکسید

آمار سرطان با بالا رفتن پایدار نرخ رشد و پیری، به‌طور پیوسته در حال افزایش است. در این میان سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی مرگ‌آور در زنان است به‌طوری که از هر ۹ زن یک نفر در طول عمر خود به این سرطان مبتلا می‌شود (۱). اما متأسفانه زنان ایرانی حدود یک دهه زودتر نسبت به میانگین جهانی به سرطان پستان مبتلا می‌شوند (۲). سرطان پستان در مراحل اولیه نشانه‌ای به همراه ندارد اما با رشد تومور تغییرات قابل ملاحظه‌ای رخ می‌دهد که وجود یک توده سفت قابل لمس در پستان و یا در ناحیه آگزیلا (زیر بغل)، درد در پستان و یا نوک پستان، تغییر در فرم و یا اندازه پستان، تغییرات پوستی پستان، ترشح مایع، به خصوص مایعات خونی از نوک پستان از جمله این تغییرات است (۳). ریزفاکتورهایی مانند افزایش سن، زمینه‌های وراثتی، هورمون‌های جنسی، سبک زندگی و نژاد، می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری خطرناک را افزایش دهد (۴). به منظور درمان سرطان‌ها، معمولاً از سه روش جراحی، رادیودرمانی و شیمی‌درمانی استفاده می‌شود که در این بین شیمی‌درمانی با وجود داشتن محدودیت‌هایی از قبیل، هدفمند نبودن داروهای شیمی‌درمانی، نیازمند بودن به دوزهای بالای دارو برای مبارزه با سلول‌های سرطانی، مقاومت دارویی و عوارض جانبی متعدد، هنوز هم به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی مؤثر در درمان سلول‌های سرطانی به‌شمار می‌آید (۵). در استراتژی شیمی‌درمانی از داروهای سایتوتوکسیک مثل دوکسوروبیسین با اثرگذاری مستقیم و غیر مستقیم بر چرخه سلولی استفاده می‌شود (۶). دوکسوروبیسین متعلق به خانواده آنتی‌بیوتیک‌های آنتراسایکلینی است که در حلال‌هایی مانند آب، نرمال سالین و متانول محلول است ولی در استن، بنزن، کلروفرم و اتیلین نامحلول است (۷). دوکسوروبیسین تمایل بالایی برای اتصال به مولکول DNA دارد که با ایجاد اختلال در عملکرد آنزیم توپوایزومراز II موجب اختلال در فرآیند هماندسازی می‌گردد و با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد مرگ سلولی و آپوپتوز را باعث می‌شود (۸). اگر چه استفاده از داروهایی نظیر دوکسوروبیسین در شیمی‌درمانی، می‌تواند تا

استاندارد ساخته شد. سپس جذب نوری آن‌ها توسط دستگاه اسپکتوفوتومتر در طول موج ماکزیمم دوکسوروبیسین (415nm)، با تکرار ۳ تایی (محدوده تابعیت رابطه جذب و غلظت از قانون Beer-Lambert) گرفته شده و سپس نمودار کالیبراسیون رسم و معادله خط و ضریب رگرسیون آن محاسبه گردید (۱۷).

۳- سنتز نانوذرات مغناطیسی: سنتز نانوذرات مغناطیسی با استفاده از روش هم رسوبی شیمیایی صورت گرفت. برای این منظور ۰/۰۴ گرم $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ و ۰/۱ گرم $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ در ۲۰ میلی لیتر آب دیونیزه حل شد. محلول بدست آمده به مدت ۱۰ دقیقه در ۵۰ درجه سانتیگراد تحت گاز N_2 به وسیله استیرر هم زده شد. سپس ۵ میلی لیتر $NaOH$ (۰.۳ مولار) در حالیکه به شدت به هم زده می شود، به تدریج افزوده شود تا رنگ آن از نارنجی به سیاه تغییر کند سپس مخلوط به دست آمده به مدت یک ساعت دیگر به هم زده شد تا به تدریج دما، به دمای اتاق کاهش یابد. سپس محصولات سیاه را با آهن ربای دائمی جدا گردید. رسوب را ۳ بار با ۷۰ میلی لیتر آب دیونیزه شسته شد برای جلوگیری از تجمع Fe_3O_4 ۰/۰۲ گرم تترااتیل آمونیوم پرکلرات به نانوذره سنتز شده اضافه گردید. سپس در دمای ۵۰ درجه سانتیگراد برای مدت ۱۶ ساعت در محفظه خشک کن خلاء خشک شد.

۴- پوشش دار کردن سطح نانو ذرات مغناطیسی با پلیمر پلی اتیلین ایمین: بعد از سنتز نانوذرات مغناطیسی آهن به روش هم رسوبی، نانو ذرات مغناطیسی و پلی اتیلین ایمین به نسبت جرمی (۱:۲) در دمای اتاق به مدت ۲۴ ساعت در $PH=9$ انکوبه شدند. نانو ذرات مغناطیسی با پوشش پلی اتیلین ایمین به وسیله آب مقطر و متیل الکل حداقل ۳ بار شسته شدند و به وسیله سانتریفیوژ جدا شدند. سپس نانوذرات اصلاح شده در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۲۴ ساعت خشک شدند. پلی اتیلین ایمین به وسیله نیروی الکترواستاتیک به نانوذره متصل و بارهای منفی روی سطح ذرات به بارهای مثبت تبدیل می شوند.

آهن استفاده می شود. سایز نانوذرات اکسید آهن در این روش به عوامل مختلفی از جمله نسبت مولی نمک های آهن، نوع نمک و ماده قلیایی مورد استفاده، نسبت ترکیب آنها، سرعت مخلوط کردن، میزان PH ، درجه حرارت و حضور نیتروژن بستگی دارد (۱۵). در بین فلزات مختلفی که برای ایجاد یک لایه بر روی نانوذرات اکسید آهن استفاده می گردند، فلزات جدیدی مانند نانوذرات طلا به دلیل سازگاری زیستی، پایداری و روش سنتز شناخته شده، توجه بیشتری را به خود جلب کرده اند نانوذرات با پوشش طلا سازگاری زیستی قابل توجهی دارند و به راحتی با بیومولکول هایی مانند پلی پتیدها، اسیدهای نوکلئیک و پلی ساکاریدها واکنش می دهد (۱۶) بنابراین ترکیب نانوذرات اکسید آهن با نانوذرات طلا با ساختار هسته لایه پتانسیل زیادی را در زمینه های مختلف بیولوژیکی ایجاد می کند. پژوهش حاضر با هدف سنتز نانوذرات مغناطیسی حاوی دوکسوروبیسین انجام گرفته است که در طی آن، نانوذرات از جهت کارایی درون گیری دارو، رهایش دارو، اندازه ذرات، بار سطحی نانوذرات، برهم کنش میان دارو و نانوسامانه، مورفولوژی ذرات و رهایش ۷۲ ساعته دارو در PH ها و شرایط دمایی مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

پژوهش حاضر نوعی مطالعه بنیادی _ کاربردی می باشد که به روش تجربی _ آزمایشگاهی به انجام رسیده و مراحل آن به شرح ذیل می باشد:

۱- مواد شیمیایی: داروی دوکسوروبیسین هیدروکلراید به صورت ویال های تزریقی با غلظت ۲ میلی گرم بر میلی لیتر متعلق به شرکت GmbH cell pharm آلمان و $FeCl_3$ ، $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 6H₂O، پلی اتیلین ایمین متعلق به شرکت Merck آلمان، تهیه و خریداری شد.

۲- ترسیم نمودار کالیبراسیون دوکسوروبیسین: به منظور رسم نمودار کالیبراسیون دارو و به دست آوردن معادله خط آن، غلظت های مختلفی از استوک داروی دوکسوروبیسین در آب و PBS (phosphate Buffered Saline) به روش سری

۹- تصویربرداری از نانوذره مغناطیسی اکسید آهن: از نانوذره مغناطیسی اکسید آهن با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی به منظور بررسی شکل و ساختار نانوذره مغناطیسی اکسید آهن تولیدی حامل دارو تصویر گرفته شد. هم‌چنین جهت بررسی چند لایه بودن و ساختار غشاء نانوذره مغناطیسی اکسید آهن، از نانوذره مغناطیسی اکسید آهن تصویری با استفاده از میکروسکوپ الکترونی گذاره برودتی تهیه گردید.

۱۰- بررسی نحوه رهائش داروی دوکسوروبیسین از فرمولاسیون‌های نانوذره مغناطیسی در محیط برون‌تن: برای بررسی روند رهائش دارو از نانوذره مغناطیسی در محیط برون‌تن، ابتدا باید محیط مشابه از لحاظ pH که بتواند شرایط یکسان با pH خون را برقرار کند، انتخاب شود. بدین منظور بافر فسفات در pH 7.4 انتخاب شد. بررسی رهائش داروی دوکسوروبیسین از نانوذره مغناطیسی، بوسیله کیسه دیالیز در pH=7.4 و دمای 37 °C شرایط فیزیولوژیک بافت و PH=5.6 و دما 420 C شرایط بافت تومور مورد سنجش قرار گرفت (۱۸). بدین منظور، حجم مشخصی از نانوذره حاوی دارو، داخل کیسه دیالیز سلولزی ریخته شد. محیط دیالیز در زمان‌های متفاوت جمع‌آوری و فوراً با همان حجم از بافر فسفات تازه جایگزین شد. نمونه‌ها با استفاده از اسپکتروسکوپی فرابنفش - مرئی در طول موج ماکزیمم مربوط به هر دارو، آنالیز شدند. با توجه به منحنی استاندارد داروی دوکسوروبیسین در بافر فسفات، میزان رهائش دارو در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری شد.

۱۲- آزمایش سمیت سلولی به روش MTT: به منظور اندازه‌گیری سمیت سلولی، ابتدا سلول‌های MCF-7 و MCF-10A به‌طور جداگانه (10⁴ cell/well) در پلیت ۹۶ تایی به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. بعد از ۲۴ ساعت، سلول‌ها با ۲۰۰ میکرولیتر محیط کشت جدید تیمار شدند که حاوی غلظت‌های متفاوتی از داروهای آزاد و فرمولاسیون نانوذره مغناطیسی اکسید آهن به شرح زیر است:

۵- اتصال ذرات طلا بر روی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن پوشش‌دار شده با پلی اتیلین ایمین: ۴ میلی‌لیتر از HAuCl₄ (mM) به محلول نانوذره مغناطیسی آهن پوشش‌دار شده با پلی اتیلین ایمین اضافه شد سپس تا زمان جوش آمدن به هم زدیم سپس ۶ میلی لیتر سدیم سیترات یک درصد به مخلوط واکنش اضافه گردید و سپس مخلوط را به هم زده تا رنگ آن از سیاه به نارنجی تغییر کند. مخلوط واکنش به مدت ۵ دقیقه در حالت هم زدن جوشانده شد.

۶- بارگیری داروی دوکسوروبیسین در نانوذره مغناطیسی اکسید آهن: داروی دوکسوروبیسین قابل حل در آب هستند بارگیری دوکسوروبیسین با حل کردن ۵mg نانو ذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلین ایمین در ۵ ml محلول آبی دوکسوروبیسین انجام گردید. مخلوط نانو ذرات اکسید آهن در دوکسوروبیسین با سرعت ۲۰۰ rpm در در ۳۷ °C برای ۲۴ ساعت هم زده شد، نانو ذرات مغناطیسی از محلول توسط مگنت حذف شدند و سپس نانو ذرات مغناطیسی بارگیری شده با دارو خشک گردید.

۷- تعیین بازده بارگذاری داروها در نانوذره مغناطیسی اکسید آهن: برای تعیین میزان انکپسولاسیون نانو ذرات پس از اولین سانترفیوژ در اولین مرحله شستشو، از مایع رویی نمونه برداری شده و در طول موج مشخص دارو، میزان جذب مایع رویی خوانش شده و به این صورت غلظت داروی درون‌گیری نشده در نانو ذرات بر پایه نمودار استاندارد غلظت، دوکسوروبیسین/آب به دست آمد. در ادامه کار این غلظت را از غلظت اولیه دارو تفریق کرده تا میزان داروی لود شده در نانو ذرات مغناطیسی بدست آید.

۸- تعیین اندازه ذرات و پتانسیل زتا: پتانسیل زتای (Zeta-Potential) فرمولاسیون نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن حاوی دارو و اندازه نانوذرات حاصل از این فرمولاسیون، با استفاده از دستگاه زتا سایزر شرکت Malvern Instruments مدل Nano-zetaSizer در دمای اتاق و زاویه ۹۰° اندازه‌گیری گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی آماری نتایج از نرم افزار prism و روش تی - تست (و یا من ویتنی) و ANOVA (و یا کروسکال والیس) استفاده شد و معناداری نتایج بر حسب $P\text{-value} \leq 0.05$ سنجیده شد.

نتایج

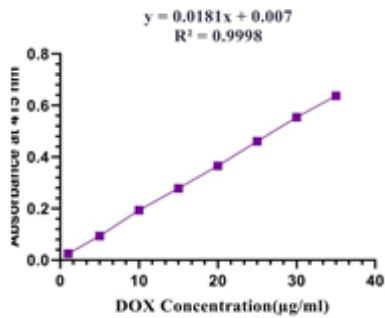
بررسی بازده درون‌گیری و الگوی رهائش دارو در نانوذره مغناطیسی اکسید آهن حاوی دوکسوروبیسین: بازده درون‌گیری دارو درون نانوذره مغناطیسی با استفاده از معادله خط دوکسوروبیسین در آب (نمودار ۱)، ۹۳/۷۱ درصد محاسبه گردید. هم‌چنین با استناد به معادله خط دوکسوروبیسین در بافر PBS (نمودار ۲)، نمودارهای رهائش دارو در شرایط سالم و شرایط سلول سرطانی طی ۴۸ ساعت رسم گردید. همان‌طور که در نمودارهای رهائش مشخص است (نمودار ۳)، الگوی رهائش دارو در شرایط سلول‌های سالم ($\text{PH}=7.4, 37^\circ\text{C}$) و سلول سرطانی ($\text{PH}=5.4, 42^\circ\text{C}$) آهسته‌رهش است. شیب و حداکثر رهائش دارو در شرایط سرطانی نسبت به شرایط نرمال مقداری بیشتر است که این موضوع نشان می‌دهد، نانوحامل ساخته شده در شرایط سرطانی به‌صورت نیمه‌هدفمند عمل می‌کند. هم‌چنین این بررسی نشان می‌دهد که حداکثر رهائش دارو توسط نانوذره مغناطیسی اکسید آهن در شرایط سالم و سرطانی به ترتیب ۴۸ و ۶۶ درصد است.

اندازه و پتانسیل زتا ذرات فرمولاسیون بهینه: داده‌های به دست آمده از دستگاه DLS، اندازه نانوذره حاوی دوکسوروبیسین را ۹۰ nm (تصویر ۱) و میزان شارژ سطحی (پتانسیل زتا) ۶۷/۷ mV نشان می‌دهد (تصویر ۲).

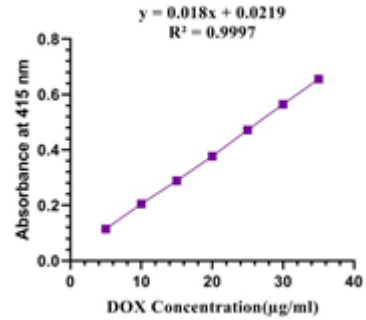
۱. دوکسوروبیسین آزاد ($0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0$) میکروگرم بر میلی‌لیتر)
 ۲. دوکسوروبیسین محصور شده در نانوذره مغناطیسی اکسید آهن ($0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0$) میکروگرم بر میلی‌لیتر) ۶. سلول‌های تیمار نشده با داروهای آزاد و فرمولاسیون‌های نانوذره مغناطیسی اکسید آهن به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. طول مدت انکوباسیون سلول‌ها با داروهای آزاد و فرمولاسیون‌های نانو ذرات مغناطیسی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت است. سپس ۲۰ میکرولیتر (-) (4,5-Dimethyl-2 thiazolyl) MTT (2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromid) به هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای اضافه شد و به مدت ۳ ساعت انکوبه شدند. بعد از آن مایع رویی خارج شد و به منظور حل کردن کریستال‌های نامحلول فورمازان تشکیل شده در ته چاهک، ۱۸۰ میکرولیتر حلال DMSO اضافه گردید. جذب در طول موج 570 nm با استفاده از اسپکتروفتومتر میکروپلیت EPOCH (synergy Bio Tek USA) ثبت گردید. درصد بقا سلول‌های مورد بررسی، با استفاده از فرمول ۲-۲ محاسبه شد.

فرمول ۲-۲

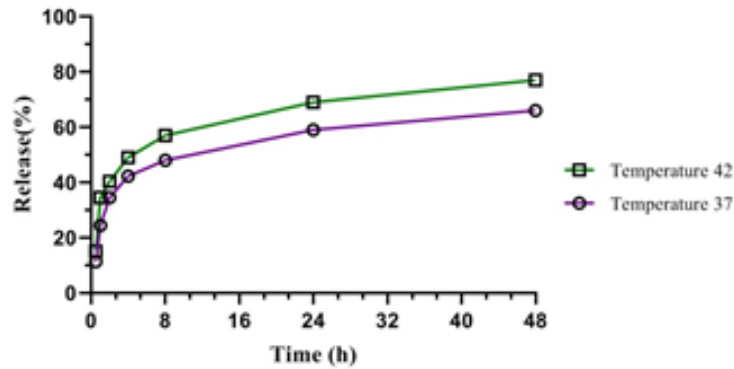
$100 \times$ میانگین جذب گروه کنترل منفی / میانگین جذب هر گروه = درصد بقا سلولی
 برپایه این اندازه‌گیری‌ها، میزان The half maximal inhibitory concentration (IC50) غلظت مورد نیاز از دارو برای ۵۰٪ مهار رشد سلولی نسبت به گروه کنترل) با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریسم محاسبه شد.



نمودار ۲: نمودار استاندارد دوکسوروبیسین در PBS



نمودار ۱: نمودار استاندارد دوکسوروبیسین در آب

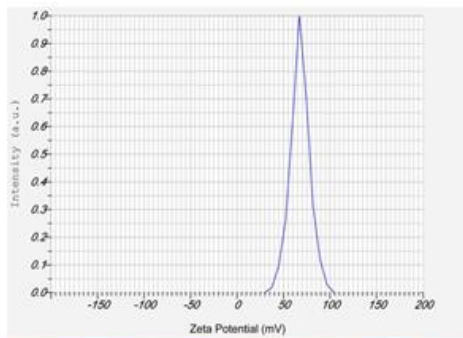


نمودار ۳: الگوی رهش داروی دوکسوروبیسین در دمای ۳۷ و ۴۲ درجه

Calculation Results

Peak No.	Zeta Potential	Electrophoretic Mobility
1	67.7 mV	0.000026 cm ² /Vs
2	- mV	- cm ² /Vs
3	- mV	- cm ² /Vs

Zeta Potential (Mean) : 67.7 mV
Electrophoretic Mobility Mean : 0.000526 cm²/Vs



تصویر ۲: پتانسیل زتای نانو ذرات Fe₃O₄ حاوی داروی دوکسوروبیسین

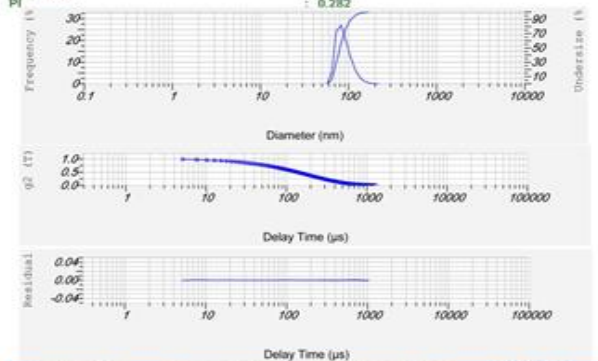
Calculation Results

Peak No.	S.P.Area Ratio	Mean	S. D.	Mode
1	1.00	83.9 nm	17.2 nm	76.8 nm
2	-	- nm	- nm	- nm
3	-	- nm	- nm	- nm
Total	1.00	83.9 nm	17.2 nm	76.8 nm

Cumulant Operations

Z-Average : 90.0 nm

PI : 0.282

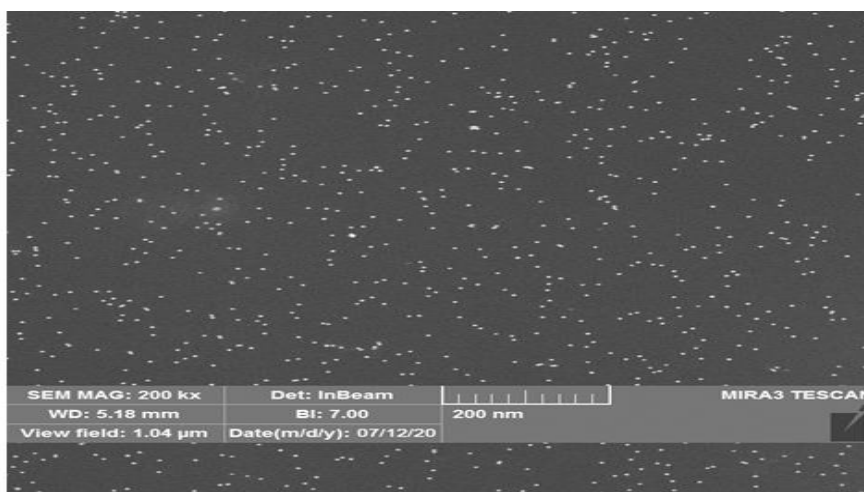


تصویر ۱: سایز نانو ذرات Fe₃O₄ حاوی داروی دوکسوروبیسین

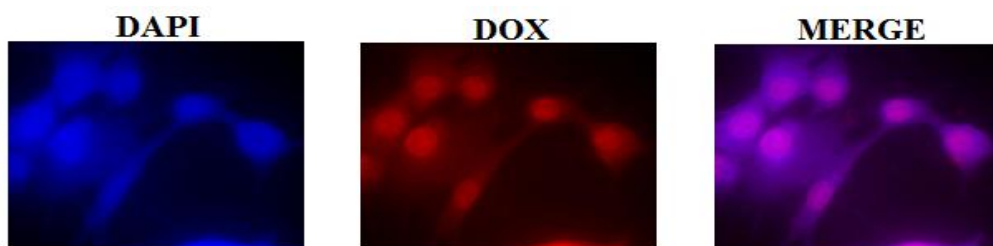
بررسی تصویر میکروسکوپ الکترونی از نانوسامانه بهینه: تصویر میکروسکوپ الکترونی SEM (تصویر ۳) حکایت از این واقعیت دارد که نانوسامانه حاوی داروی دوکسوروبیسین ضمن برخورداری از ویژگی‌های ظاهری مطلوب، دارای توزیع اندازه مناسب و ساختار کروی هستند، همچنین بر اساس شکل مشخص می‌شود که ذرات دارای مورفولوژی همگن و یکنواختی هستند و مرز میان ذرات قابل تشخیص است. همچنین این تصویر نشان می‌دهد که چسبندگی میان ذرات مشاهده نمی‌شود و همچنین اندازه‌گیری قطر نانوذره با میکروسکوپ، تابیدی بر صحت قطر اندازه‌گیری شده با دستگاه DLSE می‌باشد.

بررسی ورود نانوسامانه بهینه حاوی دوکسوروبیسین به سلول سرطانی: براساس تصویر ۴ مشخص می‌شود در این تست از رنگ DAPI به منظور رنگ‌آمیزی هسته استفاده شد.

به این صورت که DAPI به مناطق غنی از A-T در مولکول DNA متصل می‌شود؛ بنابراین پس از رنگ‌آمیزی، هسته سلول‌ها با استفاده از میکروسکوپ فلوروسنت قابل مشاهده است و به رنگ آبی دیده می‌شود همچنین دوکسوروبیسین نیز دارای خاصیت فلوروسنت بوده و در زیر میکروسکوپ به رنگ قرمز دیده می‌شود. همانگونه که در تصاویر مشاهده می‌شود. (تصویر ۴). نشان دهنده ورود سلولی داروی دوکسوروبیسین به درون سلول‌های سرطانی MCF-7 است که رنگ قرمز ناشی از آن در درون سلول قابل مشاهده است. رنگ آبی مشاهده شده در این تصویر نشان‌دهنده هسته سلول‌های سرطانی است و ادغام این دو رنگ در زیر میکروسکوپ فلوروسنت ورود دوکسوروبیسین به درون هسته سلول را به رنگ بنفش به خوبی نشان داده است.



تصویر ۳: تصاویر SEM از فرمولاسیون بهینه نانوذره مغناطیسی اکسید آهن بارگذاری شده با دوکسوروبیسین



تصویر ۴: بررسی ورود سلولی سامانه‌ی مغناطیسی حاوی داروی دوکسوروبیسین به درون سلول‌های سرطانی MCF-7

هم‌چنین از تجمع یا آگریگه شدن نانو ذرات کاسته شده و نانو ذرات اصلاح شده سوسپانسیون پایدارتری را تشکیل می‌دهند. Shen و همکاران در سال ۲۰۰۹ در مطالعه‌ای که در مورد بررسی مقاومت سلول‌های سرطانی MDA-MB نسبت به داروی آزاد Dox انجام دادند، دریافتند که یک ژن به نام MDRI که توسط سلول‌های انسان کد می‌شود، عامل مقاومت سلول‌های سرطانی نسبت به داروی Dox است این ژن یک نوع پرتئین ترانسپورتر غشایی به نام گلیکوپروتئین P را کد می‌کند که نقش پمپاژ کردن دارو را به خارج از سلول ایفا می‌کند و همین عامل موجب مقاومت سلول‌ها نسبت به Dox می‌شود (۱۹) سمیت زود هنگام نانو ذرات حامل Dox این فرضیه را تایید می‌کند که مسیر ورود و مکانیسم عملکردی آن‌ها از Dox آزاد متفاوت است نانو ذرات حامل Dox احتمالاً از طریق مکانیسم اندوسیتوز وارد سلول می‌شوند و احتمالاً این مکانیسم شانس غلبه بر مقاومت سلول‌های سرطانی نسبت به داروی Dox را افزایش می‌دهد. نتایج تحقیقات انجام شده توسط Aljarrah و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان می‌دهد که نانو ذرات اکسید آهن به تنهایی نمی‌توانند رشد سلول‌های MCF7 را مهار کنند چون نانو ذرات مغناطیسی به تنهایی قادر به تولید ROS نیستند Aljarrah و همکاران نتیجه گرفتند که با پیش تیمار سلول‌های MCF7 با نانو ذرات مغناطیسی و با قراردادن سلول‌ها در معرض میدان مغناطیسی استاتیک (SMF) قبل از این که سلول‌ها با Dox تیمار شوند، افزایش قابل ملاحظه‌ای در قطعه قطعه شدن DNA در مرحله G1 مشاهده شد نتایج نشان می‌دهد که این تیمار، نقش مهمی در حساس کردن سلول‌های سرطانی نسبت به القاء مرگ آپوپتوتیک سلول‌ها با داروی دوکسوروبیسین دارد این گروه تحقیقاتی دریافتند که میدان مغناطیسی استاتیک (SMF) به تنهایی قادر به القاء مرگ سلول سرطانی نیست میدان مغناطیسی استاتیک تنها در حضور نانوذرات اکسید آهن و Dox موجب مهار رشد سلول‌ها می‌شود پتانسیل آپوپتوتیک میدان مغناطیسی استاتیک، به دلیل توانایی آن در القاء تغییر شکل سلول می‌باشد (۲۰). Nigam و همکاران در سال 2011 نانوذرات مغناطیسی

پژوهش حاضر ضمن ساخت نانوسامانه مغناطیسی اکسید آهن حاوی داروی ضدسرطان دوکسوروبیسین به بررسی ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی آن می‌پردازد که نتایج آن نشان می‌دهد که این نانو سامانه دارای راندمان انکپسولاسیون ۹۳.۷۱ درصد و رهایش کنترل شده دارو در شرایط سلول‌های سالم و سرطانی می‌باشد. آنالیز نانوذره با دستگاه DLS تایید می‌کند که فرمولاسیون نانوذره مغناطیسی دارای اندازه ۹۰ nm و پتانسیل زتای ۶۷.۷ mV است. هم‌چنین بررسی سمیت سلولی این نانوذره حاوی دارو نشان می‌دهد که در غلظت یکسان، میزان سمیت دوکسوروبیسین انکپسوله شده در مقایسه با دوکسوروبیسین آزاد بر روی رده سلولی MCF-7 سرطان پستان افزایش محسوسی یافته است. تاکنون پژوهش‌های متعددی بر روی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن انجام گرفته است که به بخشی از آن اشاره می‌شود. Silva و همکاران در سال ۲۰۱۳، از پوشش طلا در سطح نانو ذرات Fe_3O_4 استفاده شد. تجزیه و تحلیل عناصر گونه‌های محلول نشان داد که پوشش طلای هسته‌های مگنتیت مقاومت قابل توجهی در برابر انحلال آهن می‌دهد. توانایی مهندسی پوشش طلا در سطوح ذرات امکان عملکرد بیولوژیکی کنترل شده را فراهم می‌کند. Zhang در سال ۲۰۱۵ نشان داد که استفاده از پوشش پلی‌اتیلین‌ایمین (PEI) در نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 علاوه بر ایجاد مورفولوژی کروی و افزایش اندازه نانو ذرات می‌تواند باعث مثبت‌تر شدن پتانسیل زتا شده و باعث افزایش پایداری کولوئیدی طولانی مدت و ثبات مناسب و در نتیجه افزایش میزان بارگذاری دارو در نانو ذرات مغناطیسی شود. Dresco در سال ۱۹۹۹، در این مطالعه نیز با استفاده از پوشش طلا و پلی‌اتیلین‌ایمین اندازه نانو ذرات در محدوده ۹۰-۱۰۰ نانومتر در راستای بهینه سازی میزان بارگذاری، سایز و پتانسیل زتا تغییر کرد که قابل قبول بود. نانو ذرات مگنتیت زیست سازگار هستند و پوشاندن آن با طلا و پلی‌اتیلین‌ایمین علاوه بر تغییر موثر در خواص و زیست سازگاری آن قابلیت بارگیری دارو و انتقال هدفمند آن به سلول‌های mcf-7 را تسهیل می‌کند.

دوکسوروبیسین آب دوست (Dox) و کورکومین آب‌گریز (Cur) به‌عنوان یک درمان ترکیبی برای درمان سرطان پرداخته شد کارایی کپسوله‌سازی Dox و Cur به ترتیب ۹۶ و ۹۰ درصد بود. مطالعات آزادسازی وابسته به دما رهایش آهسته ولی پایداری را گزارش کرد. سنجش MTT بر روی سلول‌های طبیعی و HeLa ماهیت غیر سمی نانوکامپوزیت‌ها را نشان داد. این نانو ذرات بارگذاری شده در مقایسه با Dox و CUR آزاد، فعالیت ضد سرطانی در شرایط آزمایشگاهی را نشان می‌دهد. چنین سیستم تحویل هوشمند همراه با هم می‌تواند پتانسیلی برای تحویل دارویی کنترل شده و هدفمند در تشخیص و درمان سرطان داشته باشد (۲۶) بنابر موارد فوق در این پژوهش نیز نانوذرات حاوی دارو تاثیر به مراتب بیشتری را بر روی سلول‌های سرطانی نسبت به حالت آزاد دارو بر روی سلول‌های سرطانی MCF-7 نشان دادند که با مطالعات گذشته هم راستا بود. از جمله مولفه‌های دیگر موثر در میزان بارگذاری دارو میزان PH است که افزایش آن منجر به افزایش میزان بارگذاری دارو در نانوذره می‌شود.

نتیجه‌گیری

امروزه اگرچه شیمی‌درمانی یکی از رایج‌ترین روش‌های آنتی‌نئوپلاستی به‌شمار می‌آید، اما به دلیل غیر هدفمند بودن، مصرف زیاد دارو و عوارض جانبی، استفاده از این روش را با چالش‌های بسیاری روبه‌رو گردانیده است. بنابراین دستیابی به استراتژی‌های نوین به منظور بهبود سیستم دارورسانی به سلول‌های سرطانی که بتواند جایگزینی مناسب برای سیستم‌های دارورسان معمول باشد، می‌تواند بسیاری از چالش‌های پیش روی علم پزشکی را برطرف نماید. در پژوهش حاضر، داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین به منظور افزایش شاخصه‌های درمانی آن و در نتیجه عملکرد بهتر دارو در شرایط حاکم بر محیط سلول‌های سرطانی، درون نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن بارگذاری شده است. هر چند بررسی سمیت و آزمایش‌های درون تنی و برون تنی این نانوذره حاوی داروی دوکسوروبیسین قبل از هرگونه استفاده بالینی از آن ضروری است. با استناد به نتایج این مطالعه، فرمولاسیونی برای ساخت

Fe₃O₄ حاوی داروی داکسوروبیسین را که با اسید سیتریک پوشیده شده بود را سنتز کردند که این نانوذرات توانایی آزادسازی داروی شیمیایی مورد نظر را در محیط اسیدی توموری به مقدار قابل توجهی داشت. علاوه بر این با دارا بودن پایداری بهینه، میزاد لود مناسب و زیست‌سازگاری سلولی این سیستم تحویل دارو را به‌عنوان یک نامزد مناسب در کاربردهای پزشکی نشان داد (۲۱،۲۲). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Shen و همکاران در سال ۲۰۱۵ بررسی شد یک سیستم تحویل داروی حساس به PH و مغناطیسی (DDS) مبتنی بر نانوذرات ابر پارامغناطیسی PEGylated Fe₃O₄ سنتز شد. این نانوذرات با روکش سیتریک و سپس با پلی‌اتیل‌گلیکول پوشیده شدند. دوکسوروبیسین به‌عنوان یک داروی شیمی‌درمانی به این سامانه اضافه شد. این نانوذرات دارای مغناطیس قوی با قابلیت بارگذاری دارو تا ۸۹٪ در اندازه‌های نسبتاً یکنواخت سنتز شد. در این مطالعه نشان داده شد که این سامانه‌ها به خوبی زنده‌مانی سلول‌های سرطانی را کاهش داده اما کمی پایین‌تر از تاثیر داکسوروبیسین آزاد بر روی سلول‌های سرطانی را نشان داد (۲۳). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۲ توسط Jia انجام شد کمپلکس نانوذرات DOX Fe₃O₄-PLGA سنتز شد که میزان بارگذاری بالایی را نشان داد، هم‌چنین دارای رهایش پایدار و ثابت بود که در PH اسیدی رهایش سریع‌تری داشت. این نانوذرات در محیط آزمایشگاهی بر روی سلول‌های سرطانی ریه موش اعمال شدند که آپوپتوز سلول‌های سرطانی را به همراه داشت (۲۴). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Semkina و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام شد نانو ذرات مغناطیسی حاوی داروی داکسوروبیسین را سنتز کردند که دارای پوسته BSA بر روی هسته مغناطیسی Fe₃O₄ به همراه اتصال پلی‌اتیل‌گلیکول بود. این نانوذرات ظرفیت بارگذاری ۸ درصد وزنی خود را داشته هم‌چنین رهایش داروی داکسوروبیسین در PH=5.5 نسبت به PH=7.4 به نسبت بیشتر بود (۲۵). مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ توسط Asghar k انجام شد، به سنتز و توصیف یک نانوحامل جدید و هوشمند با هسته مغناطیسی و پوسته حرارتی پاسخگو برای تحویل مشترک

تعارض در منافع: وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد تایید شده است. (کد اخلاق IR.SSU.MEDICINE.REC.1399.092)

مشارکت نویسندگان

بی بی فاطمه حقیرالسادات در ارائه ایده، فاطمه صادقی ندوشن در طراحی مطالعه، فاطمه صادقی ندوشن در جمع آوری داده‌ها، بی بی فاطمه حقیرالسادات و فاطمه حکیمیان در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

این نانوذره پیشنهاد شد که ضمن برخورداری از الگوی رهایش کنترل شده در شرایط سلول سالم و سرطانی، دارای شاخصه‌های فیزیکوشیمیایی مطلوب از جمله، بار الکتریکی، میزان درون‌پوشانی بالا و اندازه‌ای در حدود ۹۰ nm است که می‌تواند به عنوان ترکیبی ضد توموری پیشنهاد شود.

سپاس‌گزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم فاطمه صادقی دانشجو کارشناسی ارشد زیست‌فناوری پزشکی پردیس پزشکی دانشگاه علوم پزشکی یزد می‌باشد. که در دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد انجام گرفته و از این مرکز در خصوص تسهیل بهره‌مندی از فضای آزمایشگاهی و دستگاهی تشکر می‌گردد.
حامی مالی: ندارد.

References:

- 1- Boyle P, Levin B. *World Cancer Report 2008*. IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2008.
- 2-Sadjadi A, Nouraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Malekzadeh R. *Epidemiology of Breast Cancer in the Islamic Republic of Iran: First Results from a Population-Based Cancer Registry*. East Mediterr Health J 2009; 15(6): 1426-31.
- 3-Brody JG, Rudel RA. *Environmental Pollutants and Breast Cancer*. Environ Health Perspect 2003; 111(8): 1007-19.
- 4-Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. *Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes*. Pharm Res 2008; 25(9): 2097-116.
- 5-Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. *Relevance of Breast Cancer Hormone Receptors and other Factors to the Efficacy of Adjuvant Tamoxifen: Patient-Level Meta-Analysis of Randomised Trials*. Lancet 2011; 378(9793): 771-84.
- 6-Group EBCTC. *Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials*. Lancet 2005; 365(9472): 1687-717.
- 7-Kaufmann SH, Earnshaw WC. *Induction of Apoptosis by Cancer Chemotherapy*. Exp Cell Res 2000; 256(1): 42-9.
- 8-Jain D. *Cardiotoxicity of Doxorubicin and other Anthracycline Derivatives*. J Nucl Cardiol 2000; 7(1): 53-62.
- 9-Figg WD, McLeod HL. *Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Springer Science & Business Media; 2004.

- 10- Sun R, Liu Y, Li SY, Shen S, Du XJ, Xu CF, et al. *Co-Delivery of All-Trans-Retinoic Acid and Doxorubicin for Cancer Therapy with Synergistic Inhibition of Cancer Stem Cells*. *Biomaterials* 2015; 37: 405-14.
- 11- Gobbo OL, Sjaastad K, Radomski MW, Volkov Y, Prina-Mello A. *Magnetic Nanoparticles in Cancer Theranostics*. *Theranostics* 2015; 5(11): 1249-63.
- 12- Revia RA, Zhang M. *Magnetite Nanoparticles for Cancer Diagnosis, Treatment, and Treatment Monitoring: Recent Advances*. *Mater Today (Kidlington)* 2016; 19(3): 157-68.
- 13- Haume K, Rosa S, Grellet S, Śmialek MA, Butterworth KT, Solov'yov AV, et al. *Gold Nanoparticles for Cancer Radiotherapy: A Review*. *Cancer Nanotechnol* 2016; 7(1): 8.
- 14- Zhang S, Liu X, Zhou L, Peng W. *Magnetite Nanostructures: One-Pot Synthesis, Superparamagnetic Property and Application in Magnetic Resonance Imaging*. *Materials Letters* 2012; 68: 243-6.
- 15- Netto CG, Toma HE, Andrade LH. *Superparamagnetic Nanoparticles as Versatile Carriers and Supporting Materials for Enzymes*. *Journal of Molecular Catalysis B Enzymatic* 2013; 85: 71-92.
- 16- Zarei-Ghobadi M, Mozhgani SH, Dashtestani F, Yadegari A, Hakimian F, Norouzi M, et al. *A Genosensor for Detection of HTLV-I Based on Photoluminescence Quenching of Fluorescent Carbon Dots in Presence of Iron Magnetic Nanoparticle-Capped Au*. *Sci Rep* 2018; 8(1): 15593.
- 17- Moosavi zadeh SM, Baghiani M, Majdizadeh M, Haghirsadat F, Moosavi zadeh SM. *Experimental Study: Experimental Evaluation of Phospholipid System Containing Doxorubicin HCL for Use in Chemotherapy*. *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci* 2019; 26(11): 945-56.
- 18- Al Sabbagh C, Tsapis N, Novell A, Calleja-Gonzalez P, Escoffre JM, Bouakaz A, et al. *Formulation and Pharmacokinetics of Thermosensitive Stealth® Liposomes Encapsulating 5-Fluorouracil*. *Pharm Res* 2015; 32(5): 1585-603.
- 19- Shen F, Chu S, Bence AK, Bailey B, Xue X, Erickson PA, et al. *Quantitation of Doxorubicin Uptake, Efflux, and Modulation of Multidrug Resistance (MDR) in MDR Human Cancer Cells*. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324(1): 95-102.
- 20- Aljarrah K, Mhaidat NM, Al-Akhras MA, Aldaher AN, Albiss B, Aledealat K, et al. *Magnetic Nanoparticles Sensitize MCF-7 Breast Cancer Cells to Doxorubicin-Induced Apoptosis*. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 62.
- 21- Nigam S, Barick KC, Bahadur D. *Development of Citrate-Stabilized Fe₃O₄ Nanoparticles: Conjugation and Release of Doxorubicin for Therapeutic Applications*. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 2011; 323(2): 237-43.
- 22- Rana S, Shetake NG, Barick KC, Pandey BN, Salunke HG, Hassan PA. *Folic Acid Conjugated Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles for Targeted Delivery of Doxorubicin*. *Dalton Trans* 2016; 45(43): 17401-8.
- 23- Shen S, Wu L, Liu J, Xie M, Shen H, Qi X, et al. *Core-Shell Structured Fe₃O₄@ TiO₂-Doxorubicin*

- Nanoparticles for Targeted Chemo-Sonodynamic Therapy of Cancer*. Int J Pharm 2015; 486(1-2): 380-8.
- 24- Jia Y, Yuan M, Yuan H, Huang X, Sui X, Cui X, et al. *Co-Encapsulation of Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles and Doxorubicin Into Biodegradable PLGA Nanocarriers for Intratumoral drug Delivery*. Int J Nanomedicine 2012; 7: 1697-708.
- 25- Semkina A, Abakumov M, Grinenko N, Abakumov A, Skorikov A, Mironova E, et al. *Core-Shell-Corona Doxorubicin-Loaded Superparamagnetic Fe₃O₄ Nanoparticles for Cancer Theranostics*. Colloids Surf B Biointerfaces 2015; 136: 1073-80.
- 26- Asghar K, Qasim M, Dharmapuri G, Das D. *Investigation on a Smart Nanocarrier with a Mesoporous Magnetic Core and Thermo-Responsive Shell for Co-Delivery of Doxorubicin and Curcumin: A New Approach Towards Combination Therapy of Cancer*. RSC adv 2017; 7(46): 28802-18.

Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Coated with Polyethylene and Gold as a Suitable Carrier for Doxorubicin and its Effect on MCF-7 Breast Cancer Cells

Fateme Sadeghi Nodoushan¹, Fatemeh Hakimian², Bibi Fatemeh Haghirsadat^{1,3}

Original Article

Introduction: Nanotechnology always seeks to provide new solutions for targeted delivery of chemotherapy drugs, in order to increase the quality of cancer treatment and reduce the side effects of chemotherapy. The aim of this study was to load the anticancer drug doxorubicin on Magnetic iron oxide nanoparticles were subjected to physico-chemical evaluation for their effect on MCF-7 cells.

Methods: This research was a descriptive-analytical study. In this laboratory research, iron oxide nanoparticles were first synthesized by precipitation method. Then they were coated with polyethylene imine and gold. After loading the drug doxorubicin into the magnetic iron oxide nanoparticles, the physicochemical parameters of the nanosystem from the point of view of insertion efficiency, drug release profile under similar conditions of healthy and cancer cells, size, zeta potential and morphology were determined.

Results: The magnetic nanocarriers had a diameter of 90 nm and a zeta potential of 66.7 mV. The maximum release of the drug from the nanosystem at 37°C, pH=7.4 and 42°C, pH=5.4 and after 48 hours was 48% and 66%, respectively. The SEM analysis showed the spherical morphology and the absence of chemical interaction between the nanosystem and the drug. The investigation of the performance of the nanosystem indicated an increase in the toxicity of encapsulated doxorubicin compared to free doxorubicin at similar concentrations on the MCF_7 strain.

Conclusion: The results of this research showed that the magnetic iron oxide nanoparticle system, while having appropriate physicochemical characteristics, does not change the chemical nature of the drug and can be a suitable and semi-targeted carrier for the anticancer drug doxorubicin.

Keywords: Drug carriers, Iron oxide magnetic nanoparticles, Doxorubicin, Anticancer, Drug release.

Citation: Sadeghi Nodoushan F, Hakimian F, Haghirsadat F. **Magnetic Iron Oxide Nanoparticles Coated with Polyethylene and Gold as a Suitable Carrier for Doxorubicin and its Effect on MCF-7 Breast Cancer Cells.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 31(10): 7156-68.

¹New Medical Sciences & Technologies, Department, Paramedical Faculty, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

²Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran.

³Biotechnology Research Center, International Campus, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09132507158, email: Fhaghirsadat@gmail.com