ORIGINAL ARTICLE

Artemisinin-Loaded Nanofibrous Scaffolds: A Potential Strategy for Enhancing Apoptosis and Inhibiting Breast Cancer Survival

Akram Firouzi Amandi[1],
Sodabeh Aminitekantapeh[2],
Mehdi Dadashpour[3,4,5]

[1] PhD Student in Immunology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2] MSc in Genetics, Faculty of Basic sciences, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
[4] Cancer Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
[5] Student Research Committee, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received October 5, 2024; Accepted November 24, 2024)

Abstract

Background and purpose: Breast cancer remains one of the most prevalent cancers affecting women worldwide. Despite advances in conventional treatments such as chemotherapy, surgery, hormone therapy, and radiotherapy, their effectiveness in eradiating the disease is often limited. This study was conducted to explore the anticancer potential of artemisinin-based electrospun implantable scaffolds against the MDA-MB231 breast cancer cell line.

Materials and methods: Artemisinin (Art)-loaded polycaprolactone scaffolds (Art-PCL NFs) were synthesized using electrospinning technique and their physical and chemical properties were characterized through electron microscopy and infrared spectroscopy. This experimental study involved the preparation and culture of MDA-MB231 cells in triplicate wells for both test and control groups. In the test groups, five concentrations of artemisinin in its free and nanoformulated form (0, 2, 5, 10, 20, and 30 mM) were applied and incubated for 24, 48, and 72 hours. The control group was incubated with cell culture medium without any treatment. The MTT assay was conducted to evaluate the cytotoxic effects of nanofibers containing Art on the MDA-MB231 cell line. Additionally, the expression levels of *BCL2* and *Bax* genes in breast cancer cells treated with Art-PCL NFs were analyzed using Real-Time PCR. Data were analyzed using an unpaired t-test and GraphPad Prism version 8, and Excel software.

Results: The MTT assay demonstrated that loading artemisinin onto polycaprolactone scaffolds significantly enhanced its cytotoxic effect on MDA-MB231 cancer cells ($P<0.05$). This effect was associated with a significant increase in the expression level of *Bax* gene and a corresponding decrease in *BCL2* expression in cells treated with Art-PCL NFs compared to those with pure Art ($P<0.05$).

Conclusion: The study showed that Art-PCL NFs are more effective in increasing the expression of genes associated with apoptosis and inhibiting anti-apoptotic genes compared to pure Art. Therefore, nanofiber-based Art-PCL NFs could serve as potential drug delivery system for targeting the residual cancer cells and preventing breast cancer recurrence.

Keywords: artemisinin, nanofibrous scaffold, apoptosis, breast cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (239): 1-14 (Persian).

Corresponding Author: Mehdi Dadashpour- Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran. (E-mail: rahmani.dadashpourmehdi1400@gmail.com) and **Sodabeh Amini Tekantapeh-** Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran. (E-mail: s.amini.tek.1398@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۹ آذر سال ۱۴۰۳ (۱-۱۴)

داربست‌های نانوالیافی تعبیه شده با آرتمیسینین: رویکردی امیدوار کننده برای القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان

اکرم فیروزی امندی[۱]
سودابه امینی تکانتپه[۲]
مهدی داداشپور[۳و۴و۵]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان، یکی از سرطان‌های رایج در زنان می‌باشد. درمان‌های مرسوم نظیر شیمی درمانی، جراحی، هورمون درمانی و رادیوتراپی در درمان این بیماری کارآمد نیستند. لذا، مطالعه حاضر با هدف بررسی فعالیت ضد سرطانی داربست‌های الکتروریسی شده مبتنی بر آرتیمیسینین (Art) بر روی رده سلولی سرطان پستان MDA-MB231 انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون حاوی Art با استفاده از الکترواسپینگ سنتز و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آن‌ها بررسی گردید. پس از تهیه سلول‌های MDA-MB231، سلول‌ها به صورت چاهک‌های سه‌تایی در گروه تست و گروه کنترل تقسیم شدند. در گروه‌های تست، ۵ غلظت آرتمیسینین به صورت آزاد و نانو فرموله (۰، ۲، ۵، ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌مولار) به‌مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوبه شدند. گروه کنترل، تحت تاثیر محیط کشت سلولی قرار گرفتند. تست MTT به منظور بررسی اثرات سمیت نانوفایبرهای حاوی Art بر روی رده سلولی MDA-MB231 انجام گردید. هم‌چنین سطح بیان BCL_2 و *Bax* در سلول‌های تیمار شده با نانوفایبر حاوی Art از طریق Real-Time PCR بررسی گردید. بررسی داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری Unpaired t test و به‌وسیله نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۸، انجام گرفت.

یافته‌ها: تست MTT تاکید کرد که لودکردن آرتمیسینین بر روی داربست به‌طور قابل‌توجهی اثر سمیت آن را بر روی سلول‌های سرطانی MDA-MB231 افزایش می‌دهد ($P<۰/۰۵$). این یافته‌ها با افزایش قابل توجه سطح بیان ژن‌های Bax و با کاهش BCL_2 در سلول‌های تیمار شده با نانوفایبر حاوی Art در مقایسه با Art همراه هستند ($P<۰/۰۵$).

استنتاج: نتایج نشان دادند که داربست حاوی Art در مقایسه با Art خالص سمیت بیش‌تری بر روی سلول‌ها دارند. بنابراین داربست‌های نانوفایبری حاوی Art ممکن است یک سیستم دارو رسانی برای کشتن سلول‌های سرطانی باقی مانده و مانع عود سرطان پستان گردند.

واژه های کلیدی: آرتمیسینین، داربست نانوفایبری، آپوپتوز، سرطان پستان

مولف مسئول: مهدی داداشپور- سمنان: دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی E-mail: dadashpourmehdi1400@gmail.com
و **سودابه امینی تکانتپه**- تبریز: دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، دانشکده علوم پایه E-mail: s.amini.tek.1398 @gmail.com
۱. دانشجو دکترای تخصصی ایمنی شناسی پزشکی، گروه ایمنی شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۲. کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران
۳. استادیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۴. مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
۵. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۷/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۸/۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۹/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

مقدمه

سرطان یکی از بزرگ‌ترین مشکلات سلامت در سراسر دنیا و هم‌چنین دومین عامل مرگ‌ومیر بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد. سرطان پستان، یکی از رایج‌ترین سرطان‌های شناخته شده در بین زنان در سراسر جهان بوده و هم‌چنین دومین علت مرگ ومیر بعد از سرطان ریه می‌باشد(۱). درمان‌های سرطان شامل شیمی درمانی، جراحی و رادیوتراپی در دسترس هستند، اما در بسیاری از موارد کارایی محدودی دارند(۲). درمان‌های مدرن ضد سرطان پاسخ و بقای بهتری را نشان می‌دهند، اما عوارض جانبی و کیفیت پایین زندگی، اغلب منجر به قطع، کاهش دوز، و ظهور مقاومت دارویی می‌شود. تحقیقات بر روی توسعه شیمی درمانی‌های ایمن تر از طریق بررسی خواص ضد سرطانی ترکیبات جدیدتر و یا با ارزیابی داروهای مورد استفاده در سایر بیماری‌های غیر بدخیم متمرکز شده است(۳). برای این منظور شناسایی و استفاده از فیتوکمیکال‌های غیرسمی که اهداف چندگانه‌ای در استفاده از آن‌ها وجود دارد مورد هدف قرار داده شده است که باعث کاهش کارسینوژنزها و خطرات سرطان می‌شود(۴۵).

آرتمیسینین ترکیبی است که در سال ۱۹۷۲ از گیاه دارویی چینی به نام Artemisia annua جدا شده است. آرتمیسینین و مشتقات آن علاوه بر فعالیت ضد مالاریا، دارای فعالیت ضد توموری قوی، ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی و فعالیت ضد انعقادی هستند(۶).

فیتوکمیکال‌ها در کنار ویژگی‌ها و مزایایی که دارند، دارای معایب و محدودیت‌هایی می‌باشند که این امر کارایی آن‌ها را در حالت بیولوژیکی کاهش می‌دهد(۵۷۸). از محدودیت‌های این ترکیبات می‌توان به نیمه عمر کوتاه، حلالیت کم، دسترسی بیولوژیکی ضعیف، پایین بودن مدت زمان پایداری در گردش خون و سریع متابولیزه و تخریب شدنشان، اشاره کرد. این محدودیت‌ها توسط فناوری نانو تاحد قابل توجهی قابل جبران می‌باشد(۹). امروزه استفاده از نانوتکنولوژی در علم پزشکی و به طور اختصاصی‌تر در سیستم‌های دارو رسانی سریعاً در حال افزایش است. در سیستم‌های دارویی از نانوتکنولوژی جهت افزایش اختصاصی بودن انتقال به بافت مربوطه و هدف درمانی، کاهش سمیت در ضمن حفظ اثرات درمانی، افزایش ایمنی و زیست سازگاری، دستیابی و توسعه سریع‌تر به داروهای جدید سالم، کاهش سمیت و اثرات جانبی داروها استفاده می‌شود(۱۰). نانوفیبرها با نسبت سطح به حجم بالای خود امکان بارگذاری انواع مواد زیست فعال در سطح خود را دارا می‌باشند. این نسبت سطح به حجم بالا امکان برهمکنش مناسب سلول‌ها با این ساختارها را نیز فراهم می‌کند(۱۱). یکی ازمهم‌ترین مزیت‌های داربست‌ها رهایش کنترل شده طولانی مدت داروها می‌باشد. انکپسولاسیون دارو داخل نانوداربست‌ها از هیدرولیز آن‌ها جلوگیری کرده و دسترسی سلول‌ها به دارو را بیش‌تر می‌کند(۱۲).

نانوالیاف پلیمری الکترواسپون به علت سطح و تخلخل بالا و کنترل رهایش دارو با روش‌های مختلف آماده‌سازی به عنوان حامل برای داروهای مختلف و مولکول‌های زیست فعال مورد استفاده قرار می‌گیرند. پلی کاپرولاکتون (PCL) یک پلیمر زیست تخریب‌پذیر ترموپلاستیک و نیمه بلوری آب گریز (هیدروفوب) با خصوصیات مکانیکی فوق‌العاده، زیست سازگاری مناسب، آنتی‌ژنیسیته پایین و غیر سمی بودن محصول حاصل از تخریب آن است. با توجه به موارد ذکر شده در پزشکی و مهندسی بافت کاربرد ویژه‌ای دارد(۱۱۳). در این مطالعه در نظر است برای اولین بار با تهیه یک سیستم دارورسانی و موثر برای تحویل درمکان آرتمیسینین با توزیع زیستی و فراهمی زیستی به‌طور قابل توجهی، کارایی درمانی آن را افزایش دهیم. از این رو، ابتدا داربست‌های پلی‌کاپرولاکتون با استفاده از الکتروریسی طراحی شد. سپس ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی داربست‌ها مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این، خاصیت ضد تکثیر و سمیت سلولی داروی آزاد و لوده شده در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

داربست بر روی سلول‌های MDA-MB231 مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه آزمایشگاهی با کد اخلاق IR.SEMUMS.REC.1402.165، در دانشگاه علوم پزشکی سمنان تصویب شد. دراین مطالعه از آرتمیسینین و آرتمیسینین لود شده در نانوفایبر به‌عنوان گروه‌های اصلی و کنترل حاوی محیط کشت فاقد دارو بوده، استفاده شده است.

سنتز کوپلمیر پلی کاپرولاکتون

پلمیر پلی کاپرولاکتون (شرکت سیگما) از پلیمریزاسیون حلقه گشای مونومرهای اپسیلون کاپرولاکتون در غیاب حلال و در حضور کاتالیزور اکتات قلع و نیتروژن سنتز شدند و به روش انحلال در دی کلرومتان و دی اتیل اتر خالص‌سازی شدند.

ساخت داربست نانوفیبری حاوی Art

پلیمر در حلالی شامل دی کلرومتان: متانول (شرکت سیگما) به نسبت ۴:۱ حل شده و در داخل بشری که با فویل آلومینیوم به خوبی پوشیده شده بود، به مدت ۲۴ ساعت دردمای آزمایشگاه مخلوط گردید تا کاملا همگن شود، سپس آرتیمیسینین (شرکت سیگما) به نسبت ۵ درصد وزن پلیمر به محلول پلیمر اضافه شد. در مرحله دوم، محلول پلیمر به داخل سرنگ ۵ میلی‌لیتر کشیده شده و در درون دستگاه الکتروریسی (شرکت نانو فناوران نانو مقیاس) قرار داده شد و پارامترهای داخلی دستگاه طبق جدول شماره ۱، تنظیم گردید.

جدول شماره ۱: پارامترهای داخلی دستگاه الکتروریسی

فاصله نازل تا جمع کننده	120 Mm
اختلاف پتانسیل	Kv ۳۰-۲۵
قطر داخلی نازل	G۱۴
نرخ تغذیه نازل	ml/h۲
سرعت چرخش درام جمع کننده	Rpm۱۲۰

داربست‌های نانوفایبری روی صفحه جمع‌کننده با یک ورقه آلومینیومی جمع شدند و برای مراحل بعدی آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرند.

بررسی مورفولوژی داربست های حاوی Art

مورفولوژی داربست‌ها توسط میکروسکوپ الکترونی اسکنینگ (SEM) (MIRA3 TESCAN, Czech) مورد مطالعه قرار گرفت و ضخامت نانوفیبرهای ایجاد شده با نرم‌افزار آنالیز تصویری (image J)، مشخص شد.

طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوری (FTIR)

مشخصه نانوفایبرهای حاوی آرتمیسینین و نانوفایبرهای فاقد آرتمیسینین به‌وسیله طیف سنجی مادون قرمز با تبدیل فوریه(Perkin Elmer, Spectrum, Waltham, USA) در گستره $400\text{-}4000\ cm^{-1}$ و تفکیک‌پذیری $4cm^{-1}$ انجام گرفت. قبل از آزمون، نمونه‌ها در دسیکاتور به مدت ۳ روز خشک شدند. سپس تکه‌هایی از نانوالیاف‌ها با ضخامت ۰/۰۲ mm بین دو صفحه KBr قرار داده شد و آنالیز صورت پذیرفت.

سنجش میزان آبدوستی/آبگریزی

به‌منظور مطالعه میزان آب دوستی/آب‌گریزی نانوفایبرها، زاویه تماس سطح نانوفایبرها با روش قطره چسبنده مورد ارزیابی قرار گرفت. زاویه تماس θ سطح نانوفایبرها با استفاده از دستگاه سنجش زاویه تماس PG-X(goniometer, Switzerland) اندازه‌گیری شد.

تجزیه وتحلیل طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDX)

میکروسکوپ الکترونی مجهز به یک سیستم طیف‌سنجی پرتو ایکس پراکنده انرژی (EDX; JEOL-EX-23000 BU، آلمان) بود و برای ارزیابی محتویات عنصر در نانوفایبرهای بارگذاری شده با دارو استفاده شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

تخریب زیستی در شرایط آزمایشگاهی

برای مطالعات رفتار تخریب، نانوالیاف شده در درون یک پلیت ۲۴ چاهکی حاوی ۱ میلی‌لیتر PBS (pH 7.4) قرار داده شد و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد برای فواصل زمانی مختلف انکوبه شدند. نمونه‌ها پس از هر بار تخریب، یک شب در دمای اتاق شسته و در خلاء خشک شدند و درصد کاهش وزن از رابطه زیر محاسبه شد.

$$Wt\ loss\ (\%) = \frac{W0 - Wt}{W0} \times 100$$

در فرمول بالا، درصد کاهش وزن (Wt loss %) به درصد کاهش وزن در زمان t (Wt) انکوباسیون اشاره می‌شود، W0 وزن نانوالیاف در شروع تخریب را نشان می‌دهد و Wt وزن نانوالیاف پس از زمان t است.

آماده کردن داربست‌های نانوفایبری برای مطالعات کشت سلولی

ابتدا داربست‌های نانوفایبری معادل ابعاد یک خانه پلیت ۲۴ خانه‌ای (SPL شرکت کره‌ای) پانچ شدند. سپس نمونه‌ها سه بار با استفاده از اتانول ۷۰ درصد (شرکت سیگما) شستشو داده شده و تحت تابش نور UV به مدت ۱۵ دقیقه قرار گرفتند. در مرحله بعدی نمونه سه بار با محلول PBS شستشو داده شد تا باقی مانده حلال از آن حذف گردد.

بررسی میزان رهایش آرتمیسینین از داربست نانوفایبری PCL

ابتدا ۲۵ میلی‌گرم از نانوفایبرها به طور دقیق توسط ترازو وزن شده و در مقدار ۲۵ میلی لیتر از بافر PBS به عنوان محیط رهش، حل گردید. سپس نمونه در انکوباتور شیکردار با سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه قرار گرفت. در فواصل زمانی از قبل تعیین شده مقدار ۱ میلی‌لیتر از محلول رها شده از محیط رهش برداشته شد و مقدار یکسانی از PBS به محیط اضافه گردید. مقدار داروی رها شده توسط طیف‌سنجی UV سنجیده گردید و غلظت آن با استفاده از منحنی کالیبراسیون آرتمیسینین گزارش شد.

کشت سلول‌های سرطانی بر روی داربست‌های نانوفایبری

ابتدا تعداد 8×10^3 از سلول‌های سرطانی MDA-MB 231 در پلیت 24 خانه‌ای کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت تکثیر پیدا کردند. سپس سلول‌ها با غلظت‌های یکسانی از Art و نانوفایبر حاوی Art (۳۰ و ۱۰، ۲۰، ۵، ۲، ۰) تیمارگردیدند. بعد از تیمار ۱ میلی‌لیتر محیط کشت کامل به پلیت اضافه شد و درون انکوباتور CO_2 برای مطالعات بعدی طی ۲۴ و ۴۸ ساعت قرار گرفتند.

روش انجام آزمایش سنجش MTT

سلول‌های کشت داده شده بر روی نانوفایبرها بعد از گذشت زمان انکوباسیون، توسط سنجش MTT مورد ارزیابی قرار گرفتند. رده سلول‌های MDA-MB231 جهت انجام آزمایش سمیت سلولی از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه و تکثیر داده شدند. در این سنجش چاهک‌های از پلیت کشت سلول که شامل محیط کشت و سلول بودند به عنوان کنترل سلول‌های زنده غلظت‌های مختلف Art و چاهک‌های تیمار شده با نانوفایبر PCL به عنوان کنترل سلول‌های زنده غلظت‌های مختلف نانوفایبر PCL حاوی Art در نظر گرفته شدند. بعد از اتمام زمان انکوباسیون، در مرحله خواندن تست، محیط کشت حاوی دارو و نانوفایبر از پلیت خارج شد و به هر چاهک ۲۰۰ میکرولیتر محیط تازه و ۵۰ میکرولیتر محلول MTT افزوده می‌شود و سپس پلیت در فویل آلومینیوم پیچیده شد و ۴ ساعت نگهداری گردید. سپس به هر چاهک حدود ۲۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد. بعد از چندین بار پیپت کردن هر چاهک به منظور حل شدن بلورهای فورمازان، جذب نوری چاهک‌های پلیت توسط دستگاه الایزا ریدر خوانده شد.

بررسی بیان ژن توسط Real Time PCR

به منظور بررسی اثر Art و نانوفایبر حاوی Art بر روی سلول‌های سرطانی پستان MDA-MB231، این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

سلول‌ها با غلظت‌های IC_{50} به مدت۴۸ ساعت تیمار گردیدند و RNA کل از سلول‌ها توسط معرف Trizol (Sigma, St. Louis, MO, USA) برای انجام Real-Time PCR و بررسی سطح بیان ژن‌های *BCL2* و *Bax* استخراج گردید. واکنش Real Time PCR تحت شرایط، ۵۰ درجه سانتی‌گراد برای ۲ دقیقه، ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۲ دقیقه، و ۴۰ چرخه ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه، و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۱ دقیقه، انجام شد. پس از پایان واکنش و تعیین حد آستانه، سیکل آستانه CT برای هر نمونه تعیین شد. از نسبت سیکل آستانه ژن مورد نظر با ژن *BCL2* و *Bax* برای miRNAها به‌عنوان ژن house keeping، میزان بیان نسبی به‌دست آمد.

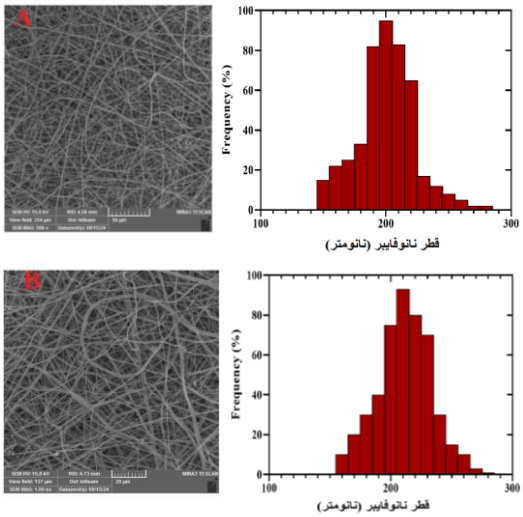
روش آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل نتایج و رسم نمودارها به وسیله نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۸ انجام گرفت. بررسی بین گروه‌ها بر حسب نوع مقایسه با استفاده از آزمون های آماری Unpaired t test انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین انحراف معیار نمایش داده شده‌اند. حدود اطمینان در تمامی آزمایشات ۹۵ درصد در نظر گرفته شد و p کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار محسوب گردید.

یافته‌ها

بررسی مورفولوژی سطحی داربست‌های PCL و Art–PCL

مورفولوژی داربست‌های Art–PCL الکتروریسی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی (FE-SEM) مشاهده شد. تصویر شماره ۱، نشان دهنده تصاویر SEM نانوفایبرهای حاوی Art و محلول PCL می‌باشند. می‌توان مشاهده کرد که سطح نانوفایبر صاف بوده و هیچ کریستالی از داروی Art روی سطح نانوفایبرها دیده نمی‌شود که توزیع یکنواخت Art داخل داربست PCL را پیشنهاد می‌کند. قطر داربست‌های PCL بین ۱۵۰ تا ۲۱۰ نانومتر هستند. لود دارو Art بر روی نانوفایبر PCL قطر آن‌ها را افزایش داده و به محدوده ۱۷۰ تا ۲۳۰ نانومتر می‌رساند.



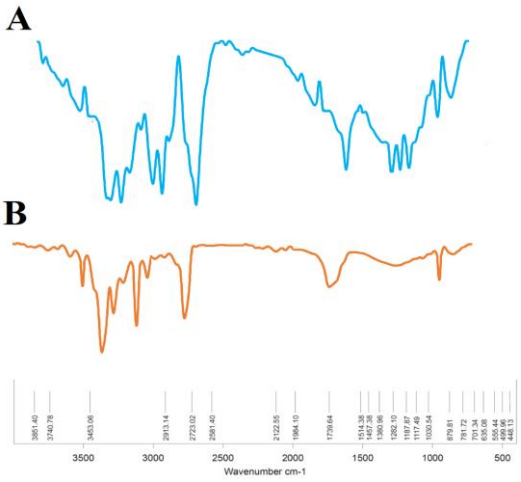
تصویر شماره ۱: A) داربست PCL، C، B) داربست PCL-PEG حاوی Art. می‌توان مشاهده کرد که سطح نانوفایبر صاف بوده و هیچ کریستالی از آرتمیسینین روی سطح نانوفایبرها دیده نمی شود.

بررسی طیف مادون قرمز FT-IR

مطالعات مربوط به طیف سنجی مادون قرمز پلیمرهای سنتز شده و Art برای بررسی انواع ارتشاعات گروه‌های عاملی موجود در ساختار پلیمرهای شاخه‌دار حاصل، همانند گروه‌های کربونیل، هیدروکرسیل، استری و متیلی و سایر گروه های موجود توسط دستگاه FT-IR انجام گرفت (نمودار شماره ۱). در طیف FTIR کوپلیمرهای PCL، قله جذب در cm^{-1} ۳۵۱۲/۶۱ و cm^{-1} ۳۶۲۱/۱۶ مشاهده شد که وجود گروه هیدروکسیل ترمینال در پلی کاپرولاکتون و جذب قوی در باند در cm^{-1} ۱۶۵۲/۲۶ به ارتعاشات کششی C-O از گروه استر کربونیل نسبت داده می‌شود. قله جذب در cm^{-1} ۱۲۰۰/۲۹ و ۱۳۸۲/۰۸ به لرزش کششی C-O-C و ارتعاشات کششی باند–COO– اختصاص داده شد. تمام باندهای کششی C-H در cm^{-1} ۲۷۱۲/۲۹ و ۲۸۶۹/۳۰ متمرکز شده‌اند. ارتعاش در ناحیه cm^{-1} ۱۸۷۲/۹۹ مربوط به کشش پیوندهای کربن هیدروژن و ارتعاش در ناحیه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

۱۵۱۳/۹۱ cm^{-1} مربوط به کشش پیوند کربونیل به Art می‌باشد. همین‌طور ارتعاش در ناحیه ۱۲۷۵/۵۶ و ۱۱۶۵/۴۲ cm^{-1} مربوط به پیوند گروه کربن-کربن شناخته شده است.



نمودار شماره ۱: طیف FT-IR مربوط به داربست PCL (A) و داربست PCL حاوی Art (B). پیک‌های جذب در ۳۵۱۲ cm^{-1} و ۳۶۲۱ cm^{-1} مشاهده شده به ترتیب مربوط به گروه هیدروکسیل و ارتعاشات کششی C-O می‌باشد.

تجزیه و تحلیل زاویه تماس آب

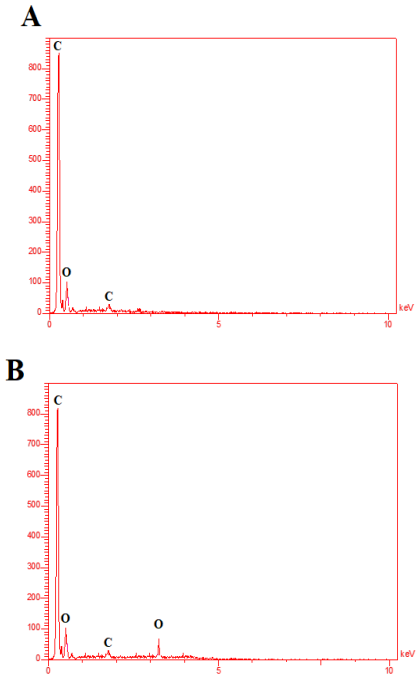
نتایج اندازه‌گیری زاویه تماس آب در جدول شماره ۲، خلاصه شده است. همان‌طور که برای همه شناخته شده است، آب دوستی سطح نانوالیاف الکتروریسی شده نقش مهمی در تعیین زیست سازگاری نانوالیافی‌ها به‌عنوان وسایل انتقال دارو ایفا می‌کند و هر چه زاویه تماس آب کم‌تر باشد، آب دوستی ماده قوی‌تر است. با توجه به مقادیر زاویه تماس با آب، نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون خالص آبگریز هستند، در حالی که نانوالیاف پلی‌کاپرولاکتون با داروی الکتروریسی شده به دلیل افزودن دارو بسیار آبدوست تر از نانوالیاف پلیمری خالص مربوطه خود بودند که ممکن است به دلیل تفاوت در ویژگی‌های ذاتی پلیمر و هم‌چنین لود دارو باشد.

جدول شماره ۲: آب زاویه تماس آب (CA°) نانوالیاف‌های PCL و PCL حاوی داور

نانوفایبر	زاویه تماس(°) زمان = ۰ ثانیه (انحراف معیار± میانگین)	زمان =۲۰ ثانیه (انحراف معیار± میانگین)
PCL	۱۱۸/۲۳ ± ۰/۶۵	۱۲۰/۷۳ ± ۰/۸۳
Art loaded PCL	۱۰۷/۸۳ ± ۰/۴۹	۱۱۲/۱۹ ± ۰/۳۷

تجزیه و تحلیل طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDX)

تجزیه و تحلیل اولیه نانوفایبرهای الکتروریسی شده بارگذاری شده با آرتمیسینین با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی با طیف‌سنجی پرتو ایکس پراکنده انرژی (SEM-EDX) انجام شد. نمودار شماره ۲ طیف نمونه‌های مرتبط را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهد که کربن و اکسیژن به‌عنوان عنصر اصلی این نانوالیاف الکتروریسی شده حاوی دارو بودند. از تجزیه و تحلیل EDX، شواهد مستقیمی را ارائه می‌دهد که اکثر این دو داروی آبدوست به جای فرار روی سطوح الیاف در داخل نانوالیاف محصور شده بودند.

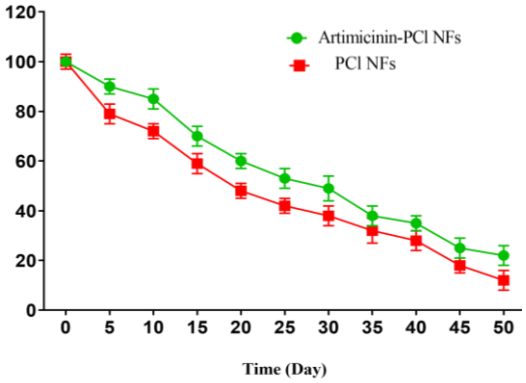


نمودار شماره ۲: طیف سنجی پراش انرژی پرتو ایکس (EDX) داربست نانوفایبری PCL (A) و داربست نانوفایبری PCL حاوی آرتمیسینین(B)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

تخریب زیستی در شرایط آزمایشگاهی

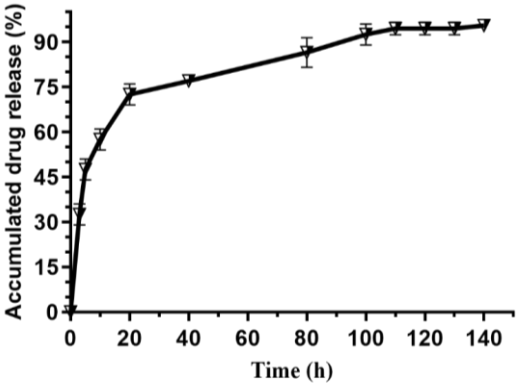
یکی از ویژگی‌های مطلوب هر داربست پلیمری قابل کاشت، هماهنگ‌سازی تخریب پلیمر با رهایش دارو است. همان‌طوری که در نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد، نانوالیاف کاپرولاکتون کاهش جرم آشکاری را در ۲ هفته اول نشان می‌دهند که ناشی از آزادسازی دارو و هیدرولیز کاپرولاکتون در نانوالیاف است. تخریب زنجیره‌های مولکولی پلی کاپرولاکتون منجر به افزایش زبری سطح نانوالیاف و در نتیجه تسریع نفوذ آب به نانوالیاف می‌شود. همان‌طور که نمودار نشان می‌دهد پس از تخریب به مدت ۵۰ روز، ۸۰-۷۰ درصد از داربست پلیمری کاپرولاکتون تجزیه شده‌اند.



نمودار شماره ۳: تخریب درشرایط آزمایشگاهی غشاهای الکتروریسی شده، کاهش جرم درطی ۵۰ روز تخریب را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود سرعت تخریب نانوفایبر حاوی دارو نسبت با نانو فایبر خالی آهسته‌تر می‌باشد. نتایج به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار ارائه شده‌اند.

میزان رهایش آرتمیسینین از داربست نانوفایبری PCL

نمودار شماره ۴، پروفایل رهش آرتمیسینین را از نانوفایبر پلی کاپرولاکتون حاوی آرتمیسینین نشان می‌دهد. هنگامی که آرتمیسینین از نانوفایبر پلی کاپرولاکتون آزاد می‌شود، در ابتدا یک رهش انفجاری رخ می‌دهد که تقریبا ۴۰/۸ درصد از دارو در ساعت اول رهاشده و به تدریج دارو در ساعت بعدی رها می‌شود. تقریبا ۵۰/۷ تا ۹۶ درصد از آرتمیسینین بین ساعات ۲۰ تا ۱۴۰ از نانوفایبر پلی کاپرولاکتون رها می‌شود. در ساعت انتهایی (ساعت ۱۴۰) تقریبا ۹۶ درصد دارو از نانوفایبر رها شده بود. رهش انفجاری ابتدایی آرتمیسینین احتمالا به دلیل انتشار آرتمیسینین جذب شده روی سطح نانوفایبر می‌باشد که به محیط بافر رها شده بود که این امر می‌تواند مربوط به ناحیه سطحی بزرگ این نانوفایبرها باشد. رهش اشباع-شده آرتمیسینین در مرحله بعدی احتمالا می‌تواند در نتیجه رهش آرتمیسینین لودشده ازهسته نانوفایبر پلی کاپرولاکتون باشد.



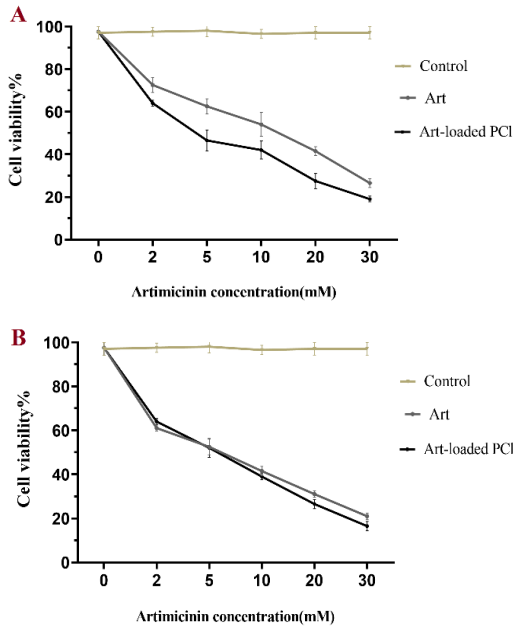
نمودار شماره ۴: پروفایل رهایش Art از نانوفایبر پلی کاپرولاکتون حاوی Art در فواصل زمانی مختلف، همان طوری‌که در نمودار رهایش مشاهده می‌شود ابتدا یک رهش انفجاری رخ می‌دهد که تقریبا ۴۰/۸ درصد از آرتمیسینین در ساعت های اولیه از نانوفایبر آزاده شده و به تدریج دارو در ساعت‌های بعدی آزاد می‌شود. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه می‌شوند(n=۳)

آزمایش سمیت سلولی (MTT assay)

نسبت مهار رشد سلولی Art و نانوفایبر پلی کاپرولاکتون حاوی Art علیه سلول‌های MDA-MB231 در نمودار شماره ۵، نشان داده شده است. هیچ مهاری در رشد سلول در نمونه‌های کنترل (سلول‌های تیمار نشده) و نمونه‌های تیمار شده با نانوفایبر پلی کاپرولاکتون دیده نشد. جدول شماره ۳، مقادیر IC_{50} حاصل از Art و پلی کاپرولاکتون حاوی Art را بعد از ۲۴ و ۴۸ ساعت را نشان می‌دهد. مقایسه بین مقادیر IC_{50} نشان دادند که نانوفایبرهای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

پلی کاپرولاکتون حاوی Art، اثر مهاری موثرتری روی رشد سلول‌های MDA-MB231 در مقایسه با Art آزاد به تنهایی دارند. این اثر به احتمال قوی مربوط به رهش اشباع شده Art از نانوفایبر می‌باشد. آنالیز نتایج سنجش MTT نشان دادند که Art به تنهایی و لود شده بر روی نانوفایبر پلی کاپرولاکتون اثر سمیت وابسته به زمان و وابسته به دزی علیه سلول‌های MDA-MB231 دارند. بنابراین این نتایج نشان می‌دهند که لود Art بر روی نانوفایبرهای پلی کاپرولاکتون، اثر مهاری این دارو را افزایش می‌دهد.



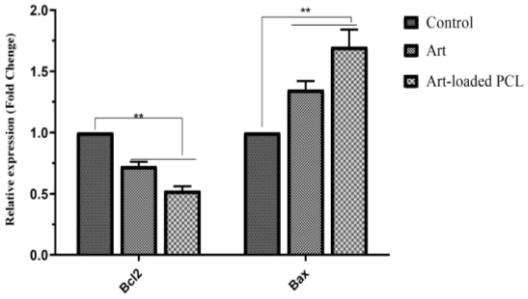
نمودار شماره ۵: تست سمیت حاصل از Art، نانوفایبر پلی کاپرولاکتون و نانوفایبر پلی کاپرولاکتون حاوی Art روی سلول‌های سرطان پستان MDA-MB231 بعد از ۲۴ (A، ۴۸ (Bو ساعت از مواجهه با دارو. زنده مانی در نانوالیاف‌های حاوی آرتمیسینین در مقایسه به داروی آزاد و کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت (*P≤۰/۰۵). داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار ارائه می‌شوند(n=۳).

جدول شماره ۳: مقادیر IC_{50} مربوط به Art به صورت خالص و لود شده بر روی نانوفایبر پلی کاپرولاکتون در زمان‌های مختلف انکوباسیون

نیمه حداکثر غلظت بازدارندگی (IC50) (میکرومولار)		
زمان انکوباسیون	آرتمیسینین	آرتمیسینین لود شده در نانوفایبر
۲۴	۱۰/۲	۱۲/۱۲
۴۸	۸/۹۴	۵/۳۲

نتایج حاصل از Real time PCR

پس از سنتز cDNA بیان ژن‌های مرتبط با اپوپتوز در دو گروه هدف و کنترل سنجیده شد و به عنوان کنترل داخلی برای هر دو گروه بیان ژن GAPDH اندازه‌گیری شد و داده‌های به‌دست آمده از دستگاه با فرمت اکسل خارج شد. این که بیان ژن‌ها در دو گروه مورد مطالعه چند برابر تغییر کرده است، محاسبه گردید. سپس با یک تست آماری معنی‌دار بودن اختلاف موجود مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طورکه در نمودار شماره۶ نشان داده شده است، آنالیز نتایج نشان می‌دهد که بیان Bax mRNA به‌طور قابل توجهی افزایش یافته و بیان ژن ضد آپوپتوز *Bcl-2* به میزان قابل توجهی نسبت به Art تنها کاهش یافته است (P<۰/۰۰۱). همان‌طور که نتایج مطالعه حاضر نشان داد، بیان ژن‌های *Bax* و *Bcl-2* می‌تواند به‌طور معکوس توسط دارو تنظیم شود و سطح بیان ژن‌های بیان شده را که ممکن است مسئول تنظیم فرایند آپوپتوز باشد تنظیم کند. برای انجام این آزمایش سلول‌ها در پلیت ۶ خانه با غلظت‌های IC_{50} تیمار شده‌اند و نتایج و نمودارهای آن به قرار زیر می‌باشد.



نمودار شماره ۶: سطح بیان ژن‌های *bax*، *Bcl-2*، در سلول‌های MDA-MB231 تیمارشده با Art، داربست PCL حاوی Art بعد از ۴۸ ساعت. نتایج نشان دادند که آرتمیسینین لود شده در نانوفایبر کاپرولاکتون نسبت به حالت کنترل و آرتمیسینین آزاد اثر مهاری بیش‌تری بر روی بیان *Bcl-2* دارند. علاوه براین مشخص شد که آرتمیسینین لود شده در نانوفایبر کاپرولاکتون افزایش بیان معنی‌دارتری را در مقایسه با آرتمیسینین آزاد در بیان ژن *bax* در سلول‌های MDA-MB231 برجای گذاشته‌اند(P<۰/۰۰۱). داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار ارائه می‌شوند (n=۳).

بحث

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان جهان است و شیوع آن در کشورهای در حال توسعه بیش‌تر بوده و نیز مسؤول ۲۰ درصد مرگ‌های ناشی از سرطان در زنان می‌باشد(۱۴). روش‌های درمانی از قبیل جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی، هورمون درمانی و ژن درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک چندان موثر نبوده است و عوارض جانبی شدیدی دارند. بنابراین نیاز قابل توجهی برای طراحی و سنتز عواملی که قادر به کشتن سلول‌های سرطانی باقی مانده به‌منظور جلوگیری از عود سرطان پستان باشند، وجود دارد(۱۵).

در دهه‌های اخیر ترکیبات طبیعی (فیتوکمیکال‌ها) به دلیل داشتن ویژگی‌های دارویی مورد توجه محققان قرار گرفته است(۱۶). آرتیمیسینین ترکیبی است که ازگیاه *artemesia annua* به‌دست آمده است این گیاه از زمان‌های قدیم جزو درمان‌های اصلی مالاریا محسوب می‌شود. آرتیمیسینین از طرق مختلفی از جمله القا آپوپتوز و مهار تکثیر سلول‌های سرطانی اثر می‌گذارند(۱۷).

پلی‌کاپرولاکتون یک پلیمر هیدروفوب زیست تخریب‌پذیر و زیست سازگار است که به‌طور گسترده‌ای در سیستم‌های انتقال دارو به‌کار می‌رود. کاربردهای این پلیمر ممکن است به دلیل هیدروفوبیسته و تجزیه کم آن، محدود گردد(۱۸). در این مطالعه، داربست‌های PCL حاوی Art توسط روش الکتروریسی سنتز و خواص موروفولوژیکی و فیزیکوشیمایی آن‌ها تعیین شد. نتایج FT-IR و SEM لود موفق Art روی نانوفیبرهای PCL را تایید کردند.

در مطالعه حاضر، نتایج رهش دارو، رهش ابتدایی انفجاری دارو را نشان دادند که برای انتقال سریع این دارو در دوز مناسب برای کشتن سلول‌های سرطانی ضروری می‌باشد. رهش اشباع شده تدریجی دارو که به دنبال رهش انفجاری آن رخ می‌دهد نیز برای مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی که از رهش انفجاری جان سالم به در بردند، لازم و ضروری می‌باشد(۱۹). نتایج مطالعه حاضر پیشنهاد کردند که این نانوفیبرها به‌طور بالقوه می‌توانند برای انتقال دارو به منظور درمان سرطان، موثر باشند.

زاویه تماس آب قابلیت خیس شوندگی سطح را نشان می‌دهد که با اندازه‌گیری زاویه تماس آب پس از برخورد قطره با سطح نانوفایبر حاصل می‌شود؛ که این شاخص به‌گونه‌ای برجسته میزان آب دوستی/آب گریزی سطح نانوفایبرها را بیان می‌کند(۲۰). به‌طور کلی هرچه میزان آبدوستی سطح کم‌تر شود، قطره سطح کم‌تری را اشغال نموده و زاویه تماس افزایش می‌یابد. تا به امروز هیچ مطالعه‌ای در مورد استفاده Art لود شده روی نانوفیبر PCL روی سلول‌های سرطان پستان گزارش نشده است. از این رو، در این مطالعه اثرات ضد سرطانی آرتمیسینین در رده سلولی سرطان پستان MDA-MB231 مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان دادند که نانوفیبرهای حاوی دارو اثرات مهاری بیش‌تری نسبت به داروی خالص بر روی سلول‌های سرطان پستان دارند. نتایج هم‌چنین ثابت کردند که با افزایش دوره انکوباسیون و غلظت داروی لود شده بر روی نانوفیبرها، اثرات سمی نانوفیبرها نیز افزایش می‌یابد که این افزایش اثر، در نتیجه رهش اشباع شده دارو از نانوفیبرها می‌باشد. در یک مطالعه‌ای اثرات کورکومین و کرایزین لوده شده در نانوفیبرها، بر روی رده سلولی T47D سرطان سینه مورد ارزیابی قرار گرفت و نشان داده شد که نانوفیبرهای حاوی کورکومین و کرایزین بهترین سمیت سلولی هم‌افزایی را علیه سلول‌ها دارند(۲۱). مطابق با مطالعه حاضر نتایج سمیت سلولی نشان داد که داروهای لود شده نسبت به داروهای آزاد اثرات سمیتی بیش‌تری دارند.

درمطالعه Wong و همکاران مکانیسم‌های عملکردی آرتیمیسینین در سرطان، مسیرها و مولکول‌های هدفآن را در کشتن سلول توموری را بررسی گردید(۲۲). با مطالعاتی که بر روی رده‌ی سلولی T47D، MCF-7 و MDA-MB-231 سرطان پستان انجام دادند نشان می‌دهد که آرتیمیسینین با کاهش معنی‌داری در بیان ژن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

آنکوژن‌ها از طریق مسیرهای سیگنالیگ تحریک‌کننده رشد، اثر مهاری در سرطان پستان دارد(۲۳).

براساس این یافته‌ها، اثر مهاری بالقوه اعمال شده توسط Art روی بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز در سلول‌های MDA-MB231 مطالعه گردید. در این مطالعه جهت بررسی ژن‌های درگیر در مرگ سلولی، بیان ژن‌های *Bax* و *Bcl-2* مورد بررسی قرار گفت و نشان داده شد که آرتمیسینین نانوفرموله شده نسبت به آرتمیسینین آزاد اثر مهاری بیش‌تری بر روی بیان *Bcl-2* دارند. علاوه بر این نتایج نشان دادند که آرتمیسینین نانوفرموله شده افزایش بیان معنی‌دارتری را در مقایسه با آرتمیسینین در بیان ژن *bax* در سلول‌های رده سرطانی تخمدان MDA-MB231 برجای گذاشته‌اند. پروتئین Bax یک پرو آپوپتوتیک از خانواده Bcl-2 می‌باشد که در روند آپوپتوز میتوکندریایی نقش داشته و پروتئین Bcl-2 یک آنتی‌آپوپتوتیک مهم بوده که می‌تواند اثر عملکرد Bax را خنثی کرده و مانع آپوپتوز شود. پروتئین‌هایی که باعث توقف و یا تحریک روند آپوپتوز می‌شوند، سرنوشت مرگ سلولی را تعیین می‌کنند(۲۴). افزایش بیان ژن *Bax* باعث افزایش حساسیت سلول به عوامل آپوپتوتیک و در نتیجه کاهش اندازه تومور می‌شود از طرف دیگر کاهش بیان *Bax* از آپوپتوز جلوگیری می‌کند(۲۴). بیان *Bax* و *Bcl-2* در بیماران مبتلا به سرطان‌های دیگر نیز مورد مطالعه قرار گرفته است و نشان داده شد که بین میزان بیان *Bcl-2* و *Bax* و استیج بیماری ارتباط وجود دارد(۲۵۲۶). در بیماران مبتلا به سرطان پستان، افزایش بیان *Bcl-2* باعث افزایش مقاومت سلول‌های سرطان پستان به داروهای ۵- فلواوراسیل، دی آمین دی کلروپلاتینیوم (Diaminedichloroplatinum) و اپیروبیسین (Epirubicin) می‌شود. بنابراین *Bcl-2* ممکن است به‌عنوان یکی از فاکتورهای تشخیصی مهم برای تعیین اثر این داروها برای درمان سرطان پستان باشد(۲۷). از طرف دیگر طی مطالعاتی که انجام شده نشان داده شده است که *Bcl-2* اثر آنتی‌پرولیفراتیو داشته و افزایش آن موجب کنترل رشد تومور می‌شود. هنگام کاهش نسبت Bax//Bcl-2 در سرطان پستان می‌توان پاسخ مناسب بیمار به داروهای شیمی درمانی را پیش‌بینی کرد.

طی مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات نشان داده اند که بیماران با نسبت Bax//Bcl-2 بالا احتمال عود و مقاومت به درمان بیش‌تری دارند(۲۸۲۹). افزایش بیان ژن *Bcl-2* در بسیاری از سلول‌های سرطانی روی می‌دهد که مانع مرگ سلولی تحریک شده توسط داروهای ضد سرطان و پرتو درمانی می‌شود(۳۰۳۱). در یافته‌های این مطالعه میزان بیان ژن *Bcl-2* در سلول MDA-MB231 کاهش یافت.

رضازاده و همکاران با مطالعه بر روی آرتمیسینین و سیس پلاتین بر روی رده سلول سرطان تخمدان انسان، نشان دادند که این ترکیب سبب القای آپوپتوز و افزایش بیان ژن‌های *Bax* و *P53* می‌شود(۳۲).

مطالعه حاضر یک مطالعه ابتدایی برای بررسی اثرات ضد سرطانی داربست نانوفایبری حاوی آرتمیسینن است که در صورت نتیجه مطلوب و با مطالعات بیش‌تر می‌تواند در جلوگیری ازعود مجدد سرطان پستان بعد از جراحی و برداشتن تومور مورد استفاده قرار گیرد.

در این مطالعه برای اولین‌بار Art به‌طور موفقیت‌آمیزی در داربست‌های PCL از طریق روش الکترواسپینگ به منظور بهبود نیمه عمر و کارایی لود سنتز گردید. مطالعات مرفولوژی با استفاده از میکروسکوپ الکترونی، توزیع یکنواخت دارو را روی سطح داربست‌ها نشان دادند. نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که داربست‌های حاوی دارو اثر موثرتری روی مهار رشد، کاهش بیان mRNA، Bax نسبت به داروی خالص دارند. بنابراین داربست‌های حاوی دارو به عنوان یک سیستم انتقال داروی قابل لانه‌گزینی مطرح می‌شوند که پتانسیل بالقوه‌ای برای توزیع موضعی دارو داشته و مانع عود سرطان بعد از عمل جراحی می‌شوند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

سپاسگزاری

این مطالعه توسط دانشگاه علوم پزشکی سمنان حمایت شده است. از گروه زیست فناوری فناری پزشکی و آزمایشگاه جامع تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی سمنان کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

1. Dadashpour M, Ganjibakhsh M, Mousazadeh H, Nejati K. Increased pro-apoptotic and anti-proliferative activities of simvastatin encapsulated PCL-PEG nanoparticles on human breast cancer adenocarcinoma cells. J Clust Sci 2023; 34(1): 211-222.
2. Firouzi Amandi A, Bahmanyar Z, Dadashpour M, Lak M, Natami M, Döğüş Y, et al. Fabrication of magnetic niosomal platform for delivery of resveratrol: potential anticancer activity against human pancreatic cancer Capan-1 cell. Cancer Cell Int 2024; 24(1): 46.
3. Amirsaadat S, Jafari-Gharabaghlou D, Dadashpour M, Zarghami N. Potential anti-proliferative effect of nano-formulated curcumin through modulating micro RNA-132, Cyclin D1, and hTERT genes expression in breast cancer cell lines. J Clust Sci 2023: 2537-2546.
4. Firouzi Amandi A, Jokar E, Eslami M, Dadashpour M, Rezaie M, Yazdani Y, et al. Enhanced anti-cancer effect of artemisinin- and curcumin-loaded niosomal nanoparticles against human colon cancer cells. Med Oncol 2023; 40(6): 170. PMID: 37156929
5. Jafari-Gharabaghlou D, Dadashpour M, Khanghah OJ, Salmani-Javan E, Zarghami N. Potentiation of Folate-Functionalized PLGA-PEG nanoparticles loaded with metformin for the treatment of breast Cancer: possible clinical application. Mol Biol Rep 2023; 50(4): 3023-3033. PMID: 36662452.
6. Zhong Y, Li H, Jiang T, Mu X, Seki M, Cheang UK, et al. Double-Layered Metal-Organic-Frameworks-Based Microswimmers for Adaptive Dual-Drug Anti-Cancer Therapy Using Artemisinin-Based Compounds. Adv Intell Sys 2024; 2400244: 1-15.
7. Hassani N, Jafari-Gharabaghlou D, Dadashpour M, Zarghami N. The effect of dual bioactive compounds artemisinin and metformin co-loaded in PLGA-PEG nano-particles on breast cancer cell lines: potential apoptotic and anti-proliferative action. Appl Biochem Biotechnol 2022; 194(10): 4930-4945. PMID: 35674922.
8. Dadashpour M, Rasooli I, Sefidkon F, Rezaei M, Darvish Alipour Astaneh S. Lipid peroxidation inhibition, superoxide anion and nitric oxide radical scavenging properties of Thymus daenensis and Anethum graveolens essential oils. J Med Plant 2011; 10(37): 109-120.
9. Alagheband Y, Jafari-gharabaghlou D, Imani M, Mousazadeh H, Dadashpour M, Firouzi-Amandi A, et al. Design and fabrication of a dual-drug loaded nano-platform for synergistic anticancer and cytotoxicity effects on the expression of leptin in lung cancer treatment. J Drug Deliv Technol 2022; 73: 103389.
10. Ngiam M, Liao S, Patil AJ, Cheng Z, Chan CK, Ramakrishna S. The fabrication of nano-hydroxyapatite on PLGA and PLGA/collagen nanofibrous composite scaffolds and their effects in osteoblastic behavior for bone tissue engineering. Bone 2009; 45(1): 4-16. PMID: 19358900.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

11. Firouzi-Amandi A, Tarahomi M, Rahmani-Youshanlouei H, Heris RM, Jafari-Gharabaghlou D, Zarghami N, et al. Development, characterization, and in vitro evaluation of cytotoxic activity of Rutin loaded PCL-PEG nanoparticles against Skov3 ovarian cancer cell. Asian Pac J Cancer Prev 2022; 23(6): 1951-1957. PMID: 35763636.
12. Razavi MS, Abdollahi A, Malek-Khatabi A, Ejarestaghi NM, Atashi A, Yousefi N, et al. Recent advances in PLGA-based nanofibers as anticancer drug delivery systems. J Drug Deliv Technol 2023; 85: 104587.
13. Adlravan E, Nejati K, Karimi MA, Mousazadeh H, Abbasi A, Dadashpour M. Potential activity of free and PLGA/PEG nanoencapsulated nasturtium officinale extract in inducing cytotoxicity and apoptosis in human lung carcinoma A549ácells. J Drug Deliv Technol 2020; 61: 102256.
14. Al-Thani AN, Jan AG, Abbas M, Geetha M, Sadasivuni KK. Nanoparticles in cancer theragnostic and drug delivery: A comprehensive review. Life Sci 2024; 352: 122899. PMID: 38992574.
15. Sharma A, Jasrotia S, Kumar A. Effects of chemotherapy on the immune system: Implications for cancer treatment and patient outcomes. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 2024; 397(5): 2551-2566. PMID: 37906273.
16. de Luna FCF, Ferreira WAS, Casseb SMM, de Oliveira EHC. Anticancer potential of flavonoids: an overview with an emphasis on tangeretin. Pharmaceuticals 2023; 16(9): 1229. PMID: 37765037.
17. El Rabey HA, Almutairi FM. The antioxidant, antidiabetic, antimicrobial and anticancer constituents of Artemisia species. Nat Prod Res 2024: 1-11. PMID: 39056203.
18. Dadashpour M, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Mohammadi SA, Zarghami N, Pourhassan-Moghaddam M, Alizadeh E, et al. Watercress-based electrospun nanofibrous scaffolds enhance proliferation and stemness preservation of human adipose-derived stem cells. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2018; 46(4): 819-830. PMID: 28695751.
19. Huo P, Han X, Zhang W, Zhang J, Kumar P, Liu B. Electrospun nanofibers of polycaprolactone/collagen as a sustained-release drug delivery system for artemisinin. Pharmaceutics 2021; 13(8): 1228. PMID: 34452189.
20. Altinbasak I, Kocak S, Colby AH, Alp Y, Sanyal R, Grinstaff MW, et al. pH-Responsive nanofiber buttresses as local drug delivery devices. Biomater Sci 2023; 11(3): 813-821. PMID: 36408890.
21. Rasouli S, Montazeri M, Mashayekhi S, Sadeghi-Soureh S, Dadashpour M, Mousazadeh H, et al. Synergistic anticancer effects of electrospun nanofiber-mediated codelivery of Curcumin and Chrysin: Possible application in prevention of breast cancer local recurrence. J Drug Deliv Technol 2020; 55: 101402.
22. Wong YK, Xu C, Kalesh KA ,He Y, Lin Q, Wong WF, et al. Artemisinin as an anticancer drug: recent advances in target profiling and mechanisms of action. Med Res Rev 2017; 37(6): 1492-1517. PMID: 28643446.
23. Kumari K, Keshari S, Sengupta D, Sabat SC, Mishra SK. Transcriptome analysis of genes associated with breast cancer cell motility in response to Artemisinin treatment. BMC Cancer 2017; 17(1): 858. PMID: 29246124.
24. Bargou RC, Wagener C, Bommert K, Mapara MY, Daniel PT, Arnold W, et al. Overexpression of the death-promoting gene bax-alpha which is downregulated in breast

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

cancer restores sensitivity to different apoptotic stimuli and reduces tumor growth in SCID mice. J Clin Invest 1996; 97(11): 2651-2659. PMID: 8647960.

25. Pepper C, Hoy T, Bentley P. Elevated Bcl-2/Bax are a consistent feature of apoptosis resistance in B-cell chronic lymphocytic leukaemia and are correlated with in vivo chemoresistance. Leuk lymphoma 1998; 28(3-4): 355-361.
26. Aviram A, Rabizadeh E, Zimra Y, Yeshoron M, Marmelstein M, Shaklai M, et al. Expression of bcl-2 and bax in cellsisolated from B-chronic lymphocytic leukemia patients at differentstages of the disease. Eur J Haematol 2000; 64(2): 80-84. PMID: 9517506.
27. Yu B, Sun X, Shen H-y, Gao F, Fan Y-m, Sun Z-j. Expression of the apoptosis-related genes BCL-2 and BAD in human breast carcinoma and their associated relationship with chemosensitivity. J Exp Clin Cancer Res 2010; 29(1): 107. PMID: 20691103.
28. Mackey TJ, Borkowski A, Amin P, Jacobs SC, Kyprianou N. bcl-2/bax ratio as a predictive marker for therapeutic response to radiotherapy in patients with prostate cancer. Urology 1998; 52(6): 1085-1090. PMID: 9836559.
29. Eimani BG, Sanati MH, Houshmand M, Ataei M, Akbarian F, Shakhssalim N. Expression and prognostic significance of bcl-2 and bax in the progression and clinical outcome of transitional bladder cell carcinoma. Cell J 2014; 15(4): 356-363. PMID: 24381861.
30. Shajahan AN, Dobbin ZC, Hickman FE, Dakshanamurthy S, Clarke R. Tyrosine-phosphorylated caveolin-1 (Tyr-14) increases sensitivity to paclitaxel by inhibiting BCL2 and BCLxL proteins via c-Jun N-terminal kinase (JNK). J Biol Chem 2012; 287(21): 17682-17692. PMID: 22433870.
31. Crawford A, Nahta R. Targeting Bcl-2 in herceptin-resistant breast cancer cell lines. Curr Pharmacogenomics Person Med 2011; 9(3): 184-190. PMID: 22162984.
32. Rezazadeh N, Baharara J, Shahrokhabadi KN. Anticancer effect of Artemisia extract and cisplatin on induction of apoptosis and inhibition of proliferation in A2780 human ovarian cancer. NBR 2023; 9(4): 246-256.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]