ارزیابی نانوذرات سیلیکای مغناطیسی تیمار شده با ایندیم-۱۱۱ در رده سلولی SKBR3

محمد حسنوند[۱]، فاطمه کشاورزی[۲*]، پرویز اشتری[۳]، بهروز علیرضاپور[۳]

۱) گروه زیست شناسی، واحد علوم تحقیقات کردستان، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۲) گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۳) پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، کرج، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۵ **تاریخ دریافت: ۹٤/٦/۲۹**

چکیده

مقدمه: نانوذرات مغناطیسی به عنوان گروهی از مواد نانو مقیاس، انقلاب عظیمی را در روش های تشخیص و درمان در دانش پزشکی ایجاد کرده اند. نیمه عمر مناسب رادیوایزوتوپ ایندیم-۱۱۱ باعث شده تا این رادیوایزوتوپ برای مطالعات داخل بدن، مورد استفاده قرار گیرد. در این پژوهش، در ابتدا تهیه کمپلکس رادیو داروی ایندیم-۱۱۱ با نانوذرات مغناطیسی سیلیکات($Fe_3O_4@SiO_2$)، جهت به دست آوردن شرایط بهینه جذب و پایداری، مورد بررسی قرار می گیرد. سپس نفوذپذیری این رادیودارو در رده سلولی SKBR3 سرطان پستان، به منظور استفاده در تشخیص سایر بیماری ها آزمایش گردید.

مواد و روش ها: هسته مگنتیک با روش رسوب دهی تهیه شد. سپس به عنوان هسته ای برای سنتز نانوذرات سیلیکات مورد استفاده قرار گرفت. نانوذرات بر اساس روش سل- ژل در میکروامولسیون وارونه و با استفاده از TEOS و APTS به عنوان مونومرها و پیش سازها سنتز شد. سپس رادیو ایزوتوپ ایندیم-۱۱۱ بر سطح نانو پارتیکل های سیلیکات مگنتیت چذب شد و ذرات رادیو کونژوگه شکل گرفت. سرانجام ورود این ذرات رادیو کونژوگه در رده سلولی SKBR3 سرطان پستان از طریق کشت سلول مورد بررسی قرار گرفت.

یافته های پژوهش: نتایج حاصل از میکروسکپ الکترونی عبوری نشان داد که سایز متوسط نانوذرات تولید شده ۴۰ نانومتر است. این سایز برای کاربردهای بیولوژیک مناسب است. بررسی رادیو آنالیز آشکار کرد که بیش از ۹۲ درصد ایندیم-۱۱۱ اولیه بر روی نانوذره تثبیت می شود. در بررسی ورود رادیو نانوکنژوگه ^{111}In- MSN به درون سلول های SKBR3، مشخص شد فعالیت ایندیم رادیواکتیو وارد شده در سلول های SKBR3 برای رادیونانو کنژوگه های ^{111}In- MSN پس از یک ساعت از آغاز مطالعه به بالاترین کارایی یعنی ۲۶ درصد تا ۲۷ درصد رسید. نتایج تست های پایداری آشکار کرد رادیو کونژوگه های پایدار شده در طی شست و شو و پراکندگی محکم هستند و بنا بر این به عنوان یک کانژوگیشن محکم در نطر گرفته می شود.

بحث و نتیجه گیری: نظر به ویژگی های منحصر به فرد ایندیم-۱۱۱ نانوذرات ذکر شده که با استفاده از روش های بیوتکنولوژی آماده شده اند می توان برای اهداف تشخیص استفاده شوند.

واژه های کلیدی: رادیودارو، نانوذرات مغناطیسی سیلیکات، ایندیم-۱۱۱، سرطان پستان ، رده سلولیSKBR3

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

Email: gol.keshavarzi@gmail.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

مقدمه

نانوذرات سیلیکات مخصوصاً نانوذرات مغناطیسی برای تشخیص و جداسازی سلول ها و اجزای سلولی و کمک تشخیصی از قبیل دارورسانی، انتقال ژن و تصویر برداری MRI استفاده می شوند. پوشش دهی سطح نانوذرات با مواد مختلف برای تشکیل ساختار هسته و پوسته منجر به تشکیل مواد جدید می شود که می توان برای توسعه کاتالیست ها، ابزارهای الکتریکی و نوری مورد استفاده قرار گیرد(۱). در چند سال اخیر، مطالعات زیادی در زمینه تهیه نانوذرات مغناطیسی از قبیل اکسید آهن و هم چنین مطالعات زیادی برای درک رفتار مغناطیسی نانوذرات به دلیل فهم و انفعالات ممکن بین سطح و ذرات درونی در ماتریکس مغناطیسی-غیرمغناطیسی، متمرکز شده است. کپسوله کردن نانوذرات مغناطیسی در سیلیکا یک روش قابل اطمینان و مهم در توسعه نانوذرات مغناطیسی برای کاربردهای جدید می باشد. پوسته سیلیکا یک سطح خنثی از لحاظ شیمیایی برای سیستم های نانوذرات فراهم می کند و سازگاری زیستی خوب سیلیکات امکان کاربردهای عملی نانوذرات مغناطیسی در سیستم های مغناطیسی رهایش دارو، هدف گیری تومور و جداسازی های شیمیایی سلول ها و پروتئین ها با کمک مغناطیس را فراهم می کند(۱). دارورسانی هدفمند تنها در اندازه نانو و با استفاده از نانوذرات صدق می کند. انتخاب یک نانو مدل کاربردی برای دارورسانی هدفمند با توجه به چندین مزیت صورت می گیرد، که از آن جمله می توان به پایداری دارو در انتقال هدفمند، جلوگیری از فاگوسیتوز، انتقال آسان غیرفعال، انتقال دهنده های سطح غشاء سلولی دارو، نسبت بالای سطح به حجم و در نتیجه عملکرد بهتر و رهایش مناسب دارو در جایگاه های هدف اشاره نمود(۲).

رادیوایزوتوپ ایندیم-۱۱۱ جزء رادیونوکلوئیدهایی است که در شتاب دهنده ها(سیکلوترون ها) تولید می شود. از آن جایی که In در گروه ۳ جدول تناوبی و پایین تر از Ga است و از آن جا که در گروه سوم جدول تناوبی از بالا به پایین ظرفیت نشان دار سازی برای کمپلکس ها افزایش می یابد میل ترکیبی به ترتیب B<Al<Ga<In<Tl افزایش می یابد. این پیش فرض به وجود آمده که احتمالاً تمایل نشان دار سازی In^{+3} نسبت به عناصر خانواده خود بیشتر می باشد. ایندیم-۱۱۱ در عضوهایی با رشد سریع دارای جذب بالاتری است، هم چنین در بافت هایی نظیر کبد، طحال، مغز استخوان، غدد لنفاوی، بیضه ها و تخمدان ها دارای جذب و پراکنش بسیار یکنواختی است. برای اولین بار در سال ۱۹۵۳، Ga-67 برای مطالعات بافت زنده مورد استفاده قرارگرفت(۳) و سپس ۱۶ سال بعد، ایندیم-۱۱۱ برای تعیین محل تومور در حیوانات به کار رفت(۴). Hooge و همکاران در سال ۲۰۰۴ تراستوزوماب را با واسطه شلاتور DTPA با ایندیم-۱۱۱ نشان دار نموده و مطالعات توزیع زیستی و هم چنین رادیوایمونوسینتی گرافی را بر روی موش های توموری انجام دادند در نتیجه مشاهده کردند که پس از گذشت ۳ روز مقدار حدود ۱۲ درصد اکتیویته در تومور تجمع پیدا کرده است(۵). Constantini و همکاران در تحقیقی تراستوزوماب را با ایندیم-۱۱۱ نشان دار نموده و درصد ورود آن را در رده سلولی SKBR3 ارزیابی نمودند، این گروه تحقیقاتی گزارش کردند که این کمپلکس پس از ۱۲ ساعت به حداکثر درصد ورود در حدود ۱۱ درصد می رسد(۶). در سال ۲۰۰۵ Tang و همکاران نیز تراستوزوماب را با ایندیم-۱۱۱ نشان دار نموده و پس از گذشت ۷۲ ساعت از تزریق رادیوایمونوکنژوگه حاصل به موش حامل تومور پستان، به اندازه ای رسیدند که مناسب برای تصویربرداری است(۷). نیمه عمر فیزیکوبیولوژیکی ایندیوم-۱۱۱ به ترتیب ۶۷ و ۸۲ ساعت می باشد. نیمه عمر مناسب باعث شده تا این رادیوایزوتوپ برای مطالعات داخل بدن، تا چندین روز بدون این که بیمار متحمل رادیواکتیویته زیادی شود مورد استفاده قرار گیرد(۸،۹).

با توجه به آن چه بیان شد هدف این مطالعه تهیه نانوذرات هسته-پوسته مگنتیت-سیلیکات با اندازه هایی بین ۵۰-۱۰ نانومتر است که انتقال دهنده، رادیودارویی ایندیم-۱۱۱ باشد و سپس بررسی درصد ورود آن در رده سلولی SKBR3 است تا بتوان از آن در مطالعات

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

توزیع زیستی و تشخیص و درمان بیماری ها در آینده استفاده کرد.

مواد و روش ها

تهیه نانوذرات مگنتیت(Fe_3O_4): سنتز نـانوذرات سیلیکاتی با فرآیند استوبر در امولسیون معکوس انجام گرفت. با اضافه کـردن نـانوذرات Fe_3O_4 بـه محلـول واکنش در مدت انجـام واکـنش نـانوذرات Fe_3O_4 بـه وسیله پوسـته سـیلیکاتی احاطـه مـی شـوند و سـبب تشکیل نانوذرات هسته-پوسـته $Fe_3O_4@SiO_2$ مـی شود.

برای انجام کار ابتدا نانوذرات مگنتیت(Fe_3O_4) به روش رسویگری تهیه شدند(۱۰). برای انجام این کار، ۲۰ میلی لیتر مخلوط آبی کلرید آهن ((FeCl3.6H2O(2.7M)(III)) و کلریدآهن ((FeCl2.4H2o(1.35M)(II))، به طور هم زمان همراه با هم زدن مکانیکی قوی به ۱۱۰ میلی لیتر محلول آمونیاک(M ۱/۵) اضافه شد. بعد از ۳۰ دقیقه هم زدن، رسوب مگنتیک از محلول به وسیله جداساز مغناطیسی جدا شد و سه بار با آب شست و شو داده شد. سپس نانوذرات مغناطیسی مگنتیک تجمع یافته و به وسیله دستگاه اولتراسوند به مدت ۱۰ دقیقه در آب پراکنده شد، سپس مقدار مقتضی از محلول مگنتیت به میکروامولسیون معکوس که از افزودن حجم مورد نیاز از سیکلوهگزان، n-هگزانول، تریتون100-X به نسبت ۱:۱:۴ و ۱ میلی لیتر آب تهیه می شود، افزوده شد. برای ایجاد پوشش سیلیکا تتراتوکسیسیلان(TEOS) و ۳-آمینوپروپیل تری اتوکسی سیلان(APTES) به مقدار لازم به محلول میکرو امولسیون اضافه شد و در انتها سدیم هیدروکسید به عنوان کاتالیزور اضافه شد. پس از افزودن کاتالیزور و شروع واکنش که برای تکمیل شدن ۲۴ ساعت وقت لازم دارد. سپس نانوذرات با استون و اتانول شست و شو داده شد و در انتها با نرمال سالین شست و شو و در حداقل مقدار آن نگهداری شد. در ادامه با میکروسکوپ الکترونی عبوری ذرات سایز و مورفولوژی ذرات بررسی شد از این نانوذرات برای بررسی مورفولوژی نانوذرات و بررسی و بهینه سازی شرایط جهت جذب ایندیم-۱۱۱ و بررسی پایداری این رادیو دارو بر روی نانوذرات مغناطیسی سیلیکات استفاده شد.

میزان جذب ایندیم در نانوذرات مغناطیسی سیلیکات: از دو بافر نرمال سالین(سدیم کلرید ۰/۹ درصد) و PBS (Phosphate Buffered Saline) برای تثبیت ایندیم-۱۱۱ روی نانوذرات مغناطیسی پوشش داده شده با سیلیکات از محلول های ppm ۱ و ppm ۳ و ppm ۵ ایندیم استفاده شد.

انتخاب حلال مناسب: وزن(غلظت) مشخصی از نانوذرات به هر ویال طبق جدول شماره ۱ محلول ایندیم در غلظت های مختلف و در بافرهای نرمال سالین و PBS افزوده شد. هر ویال را با دستگاه اولتراسونیک، همزده شد تا مخلوط و محلول همگن شود. ویال ها به مدت ۳ ساعت روی شیکر قرار داده شدند تا به حالت تعادل برسند. بعد محلول سانتریفیوژ و مایع رویی جدا و با دستگاه پلاروگرافی غلظت باقیمانده از ایندیم در هر ویال اندازه گیری شد تا بعد از محاسبه مقدار جذب به دست آید(۱۰).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

جدول شماره ۱ . شرایط جذب ایندیم در ۳ ساعت. غلظت ها بر اساس کمترین غلظتی که قابل تهیه است انتخاب شده اند.

شماره ویال	غلظت ایندیم(ppm)	بافر
۱	ایندیم 1ppm	نرمال سالین(Ns)
۲	ایندیم 3ppm	نرمال سالین(Ns)
۳	ایندیم 5ppm	نرمال سالین(Ns)
۴	ایندیم 1ppm	PBS
۵	ایندیم 3ppm	PBS
۶	ایندیم 5ppm	PBS

بهینه سازی زمان برای جذب ایندیم در نانوذرات مغناطیسی سیلیکا: در ادامه کار بهترین زمان برای غلظت بهینه با استفاده از سه ویال انجام شد. فرآیند با استفاده از محلول ppm ۳ ایندیم در محلول نرمال سالین و زمان های ۱، ۶ و ۲۴ ساعت بررسی شد و غلظت ها با دستگاه پلاروگرافی اندازه گیری شدند. پلارو گرافی یکی از روش های آمپرومتری و ولتامتری است که در آن از الکترود قطره جیوه استفاده می شود و جهت غلظت سنجی در مقیاس نانو از آن استفاده می شود. شرایط آزمایش در جدول شماره ۲ و نتایج در ادامه آمده است.

جدول شماره ۲. بهینه سازی شرایط زمانی جذب ایندیم در بافر نرمال سالین

شماره ویال	غلظت ایندیم(ppm)	زمان(h)
۱	ایندیم 3ppm	۱ ساعت
۲	ایندیم 3ppm	۶ ساعت
۳	ایندیم 3ppm	۲۴ ساعت

میزان پایداری ایندیم بر روی نانوذرات سیلیکات مغناطیسی: برای بررسی پایداری از نانوذراتی که در شرایط بهینه ایندیم بر روی آن ها تثبیت شده است، استفاده شد. به این صورت که به هر کدام از ویال های حاوی نانوذرات با ایندیم جذب شده بر رویشان، ۱ میلی لیتر محلول نرمال سالین اضافه شد و بعد از هم زدن با دستگاه اولتراسونیک در زمان های مختلف نانوذرات از محلول جداسازی و با استفاده از پلاروگراف میزان رهایش ایندیم در هر زمان تعیین و پایداری آن به دست آمد.

کشت سلولی: در این مطالعه از رده سلولی SKBR3 که مربوط به سلول های اپی تلیال سرطان پستان است، استفاده شد. در سال ۱۹۷۰ توسط Trempe و همکاران از ترشحات مایع جنب جدا گردید. این سلول دارای منشاء انسانی بوده و توانایی ایجاد تومور در موش های مدل آزمایشگاهی را دارد(۱۱). کشت سلول در محیط کشت RPMI 1640 انجام گرفت. سلول ها از تانک ازت بیرون آورده می شوند و چون با DMSO و FBS فریز بوده اند، لذا بسیار آسیب پذیرند. ابتدا آن ها را شست و شو داده و بعد به محیط کشت اضافه شدند. چون سلول ها در مراحل اولیه رشد هستند به پروتئین بیشتری نیاز دارند در نتیجه نسبت به محیط کشت مورد نیاز ۲۰ درصد FBS اضافه شد. به منظور جلوگیری از رشد باکتری ها به ازای هر ۱۰ میلی لیتر محیط کشت ۱۰۰ میکرولیتر از مخلوط آنتی بیوتیک پنی سیلین-استرپتومایسین حاوی ۱۰۰ µg/ml پنی سیلین و ۱۰۰ µg/ml استرپتومایسین اضافه شد. پس ۱۲ میلی لیتر RPMI 1640 برداشته و به آن ۳ میلی لیتر FBS و در پایان هم ۱۵۰ میکرولیتر آنتی بیوتیک اضافه شد.

کشت سلول ها: 10^5 سلول در ۳۰۰ میکرولیتر محیط کشت کامل، در هر یک از چاهک های پلیت ۲۴ خانه ای رشد داده شد و ۲۴ ساعت در انکوباتور CO_2 دار انکوبه گردید. بعد از ۲۴ ساعت، $0/5\ cm^3$ از محلول نانوذرات با اکتیویته ۳۷۰۰۰cpm (MSN-In-111 به چاهک های حاوی سلول های SKBR3

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

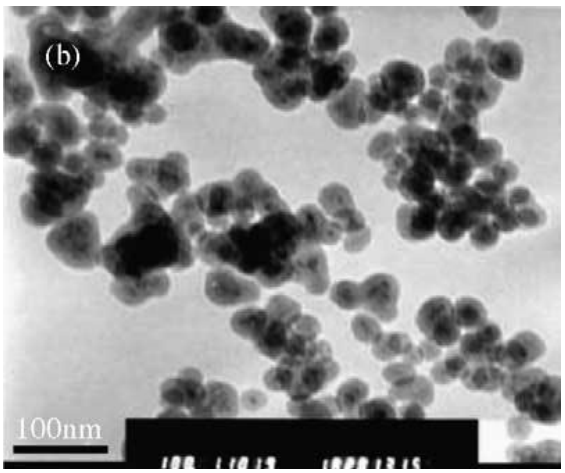
[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

افزوده شده و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شد. پس از گذشت دو ساعت از زمان انکوباسیون، سلول ها سه مرتبه با PBS استریل شست و شو داده شده و سپس به آن ها محیط کشت کامل حاوی FBS ۱۰ درصد اضافه گردید و در شرایط رشد سلول انکوبه گردیدند. در زمان های مختلف(۱، ۲، ۴ ، ۶، ۱۴، ۱۸، ۲۴ و ۲۸ ساعت)، محیط RPMI موجود در چاهک ها برداشته شده و به نیمی از چاهک ها یک میلی‌لیتر محلول ۰/۱ مولار NaOH و به نیمی دیگر از چاهک ها نیز یک میلی لیتر از محلول ۰/۱ مولار اسید استیک با pH 4.0 اضافه گردید. بعد از ۱۵ دقیقه، میزان رادیواکتیویته محتویات روی سلول ها توسط گاماکانتر اندازه گیری شد.

بررسی توزیع زیستی رادیودارویی ایندیم-۱۱۱ در مدل حیوانی: جهت بررسی توزیع زیستی رادیـــودارویی ایندیم-۱۱۱ در مدل حیوانی، از موش ماده سالم استفاده شد. ابتدا رادیونانوکنژوگه ^{111}In- MSN تولید شده از طریق ورید دمی به دو موش ماده سالم(حدود ۵±۴۷ میکروکوری-اکتیویته در حجم کلی ۵ میکرولیتر) تزریق شد. سپس ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق توسط دوربین عکسبرداری گاما(SPECT) از لاشه موش ها عکس برداری شد و نتایج توزیع تزریق رادیودارو ایندیم-۱۱۱ کپسوله شده در درون نانوذره بعد از این دو زمان ثبت شد.

یافته های پژوهش

نتایج حاصل از سنتز نانوذرات سیلیکات مغناطیسی: نتایج تصاویر میکروسکوپ الکترونی(شکل شماره ۱) عبوری نشان می دهد که این نانوذرات تقریباً دارای قطری در حدود ۴۰ نانومتر می باشند.

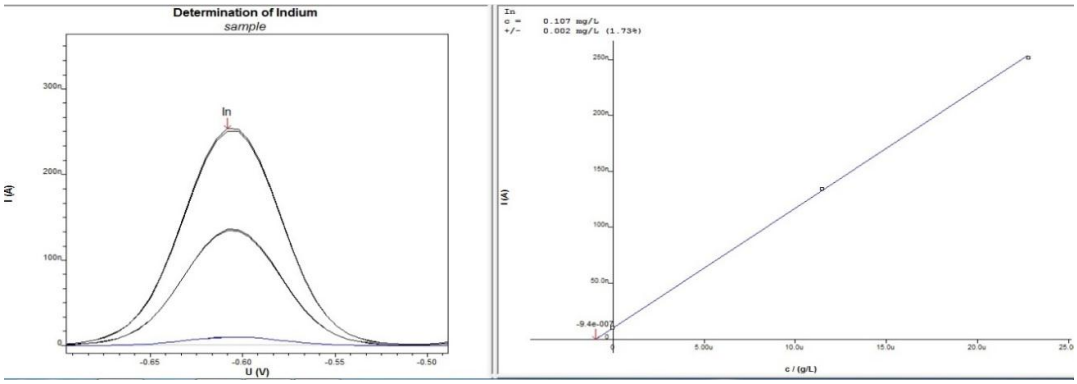


شکل شماره ۱. تصویر میکروسکوپ الکترونی عبوری نانوذرات سیلیکات مغناطیسی که نشان می دهد این نانوذرات تقریباً دارای قطری در حدود ٤٠ نانومتر هستند که مناسب فعالیت های بیولوژیکی هست.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

نتایج میزان جذب ایندیم در نانوذرات مغناطیسی سیلیکات در دو بافر: نتایج نشان داد که بهترین شرایط جذب مربوط به غلظت ppm ۳ است که در حلال نرمال سالین حاصل می شود. نمونه ای از پیک جذب ایندیم در پلاروگرافی و منحنی جذب خطی حاصل از ۳ غلظت مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ آمده است. با توجه به نتایج مشاهده می شود که جذب ایندیم از محلول ppm ۳ آن کمی است و برابر ۹۲/۲۶ درصد می باشد که برای غلظت های بالاتر و پایین تر اندکی انحراف و اختلاف نشان می دهد. با بررسی میزان جذب ایندیم در بافر PBS و مقایسه نمودار حاصل از نتایج پلاروگرافی متوجه می شویم که جذب ایندیم در این محیط بسیار کمتر از بافر نرمال سالین است(حدود ۸۰ درصد).



نمودار شماره ۱. منحنی میزان جذب ایندیم توسط نانوذرات مغناطیسی سیلیکات در بافر نرمال سالین

زمان بهینه جذب ایندیم توسط نانوذرات سیلیکات در بافر نرمال سالین مشخص می کند که با افزایش زمان مقدار بسیار اندکی در میزان جنب ایندیم افزایش مشاهده می شود، به صورتی که در زمان ۲۴ ساعت این مقدار به حدود ۹۸ درصد می رسد. از آن جایی که زمان جذب در رادیوداروها نسبت به نیمه عمر بایستی کوتاه باشد بنا بر این زمان جذب ۳ ساعت با درصد جذب ۹۲ درصد به عنوان زمان بهینه جذب انتخاب می شود. بررسی نتایج پایداری ایندیم جذب شده بر روی نانوذرات مغناطیسی سیلیکات مشخص کرد که بعد از گذشت ۳ ساعت هیچ غلظت قابل اندازه گیری از ایندیم در محلول یافت نشد. بنا بر این تا این زمان کاملاً جذب پایدار است. هم چنین در میزان رها سازی ایندیم در بافر بعد از ۲۴ ساعت فقط مقدار کمی از ایندیم، یعنی در حدود ۶ درصد میزان جذب اولیه در محلول مشاهده شد که نشان از پایداری خوب و قابل قبول ایندیم در نانوذرات دارد.

نتایج حاصل از ورود رادیوکنژوگه ^{111}In- MSN بر روی رده سلولی: محلول NaOH کل سلول ها را تخریب کرده و این محلول به عنوان کل فعالیت رادیواکتیویته(رادیوکنژوگه های وارد شده، متصل شده به سطح سلول و جدا شده از سلول) در نظر گرفته می شود. اسید استیک، برهمکنش بین رادیوکنژوگه های موجود در سطح سلول را با آنتی ژن ها، گیرنده ها و ترانسپورترهای سطح سلول های SKBR3 از بین برده و رادیواکتیویته این محلول به عنوان رادیوکنژوگه های متصل شده به سطح سلول و جدا شده از سلول در نظر گرفته می شوند. تفاوت این دو فعالیت به عنوان مقدار وارد شونده رادیوکنژوگه ^{111}In-MSN در نظر گرفته می شود.

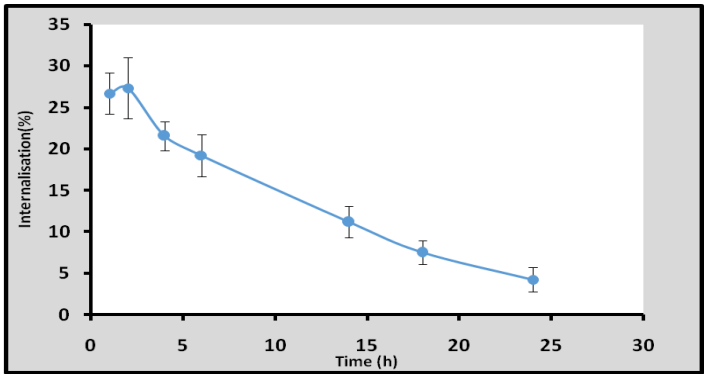
ورود رادیونانوکنژوگه ^{111}In-MSN با استفاده از سلول های SKBR3 انجام شد که نتایج آن در نمودار شماره ۲ آمده است. فعالیت ایندیم رادیواکتیو وارد شده در سلول های SKBR3 برای رادیونانوکنژوگه های ^{111}In-MSN پس از یک ساعت از آغاز مطالعه به ۲۶ درصد می رسد سپس در ساعت دوم پس از سنجش به ۲۷ درصد رسیده و پس از ساعت دوم درصد ورود با شیب تندی شروع به کاهش می نماید تا این که در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

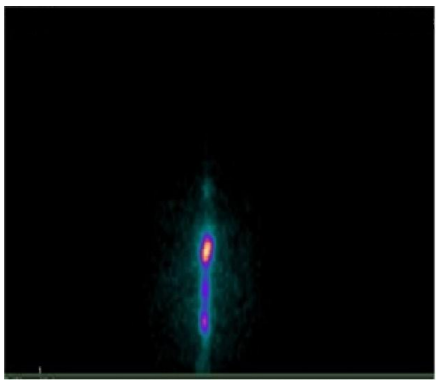
[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

ساعت ۴ پس از آغاز مطالعه به حدود ۲۱ درصد می رسد و در نهایت شیب کاهش، ملایم تر شده و همان طور که در نمودار شماره(۴،۵) نشان داده شده است درصد ورود برای ^{111}In- MSN در ساعت ۲۴ پس از آغاز سنجش به حدود ۴ درصد می رسد.

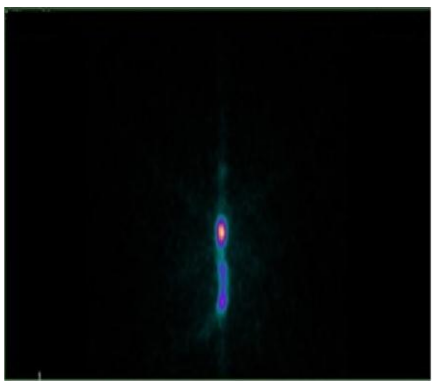
نتایج عکس‌برداری از رت شاهد: اشکال شماره ۲ و ۳ نتایج تزریق رادیودارو ایندیم-۱۱۱ کپسوله شده در درون نانوذره بعد از یک ساعت و ۲۴ ساعت را نشان می دهد. شکل شماره ۲ تزریق بعد از یک ساعت است که نانوذرات در ناحیه دمی تجمع پیدا کرده اند و در حال حرکت به سمت بقیه اندام ها از جمله کبد و طحال هستند. شکل شماره ۳ تزریق بعد از ۲۴ ساعت است که نشان می دهد میزان نانوذرات کمتر شده است و توسط ماکروفاژها دفع شده اند.



نمودار شماره ۲. درصد ورود رادیونانوکنژوگه 111In-MSN به وسیله رده سلولی SKBR3 در زمان های ۱، ۲، ٤، ٦، ١٤، ١٨، ٢٤ و ٢٨ ساعت نشان داده شده است. سنجش ها به صورت چهارتایی صورت گرفته اند(میانگین±انحراف معیار)($P<0.05$)



شکل شماره ۲. نتایج تزریق نانوذره به رت نمونه شاهد بعد از یک ساعت



شکل شماره ۳. نتایج تزریق نانوذره به رت نمونه شاهد بعد از ٢٤ ساعت

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

بحث و نتیجه گیری

دارو رسانی به کمک نانو حامل ها به سبب افزایش مدت زمان حضور دارو در جریان خون، کاهش سمیت، افزایش نیمه عمر دارو، کاهش توزیع سیستماتیک دارو، کاهش میزان مصرف دارو و هدف یابی دقیق تر به عنوان یکی از راهکارهای خوش آتیه در درمان سرطان ها و بیماری های صعب العلاج مطرح می باشند(۱۲،۱۳). این ذرات به سبب خواص ناشی از مغناطیس ذاتی شان، گوی سبقت را از سایر نانو حامل ها ربوده اند. ساختار این ذرات منجر به تسهیل کاربری های آن ها در پزشکی، دارو رسانی، تصویربرداری و گرما درمانی(هایپرترمیا) شده است(۱۴). از بهترین مزایا این ذرات، قابلیت کنترل حرکت آن ها از طریق اعمال میدان مغناطیسی خارجی است که هدف اصلی دارو رسانی یعنی انتقال هدفمند دارو به بافت مورد نظر را تسهیل و سرعت بخشیده است(۱۵). رادیوداروهای درمانی از رادیوایزوتوپ هایی تشکیل شده اند که نشرکننده اشعه بتا و گاما می باشند. این رادیوداروها می توانند رشد سرطان توسط تابش را حذف یا کنترل کنند. رادیوداروی تزریق شده به بدن بیمار توسط بافت هدف جذب شده و با ساطع کردن انرژی مانع رشد یا حذف سلول های سرطانی می شوند(۱۶،۱۷). در سال ۱۹۹۶یک گروه سوئدی برای اولین بار موفق شدند از رادیوداروی ایندیم-۱۱۱ در تعیین مرحله تومورهای سر و گردن کمک بگیرند(۱۸). مطالعات گذشته نشان داده اند که نانوذرات با پوشش و اندازه مناسب برای درمان و اثرات بهتر درمان موثر می باشند(۸،۹).

در شکل شماره ۱ نتایج تصاویرمیکروسکوپ الکترونی عبوری نشان می دهد که نانوذرات سیلیکای مغناطیسی تهیه شده، دارای قطر متوسط ۴۰ نانومتر می باشند. این سایز مناسب کارهای زیستی است زیرا نه ذرات بزرگ هستند که به عنوان عامل خارجی شناسایی شوند و نه آن قدر کوچک هستند که از بدن به راحتی دفع شوند(۵). لایه بیرونی سیلیکاتی برای جلوگیری از رهاسازی مواد موجود در داخل نانوذرات و هم چنین برای جلوگیری از لخته شدن و تراکم نانوذرات مگنتیت می باشند که به پایداری آن ها کمک می کند(۸). لایه سیلیکات اطراف نانوذرات مغناطیسی می‌تواند در شرایط سخت از هسته مغناطیسی محافظت کند. ضمناً این لایه حاوی گروه های عاملی هیدروکسیل و آمین است که برای واکنش های اختصاصی با ملکول های زیستی می تواند مورد استفاده قرار گیرد. سمیت سیلیکات پایین بوده، تغییرات سطح شیمیایی آن آسان است و به آسانی برهمکنش های آن با دیگر ذرات قابل کنترل است(۹).

هم چنین در تحقیق جاری بررسی ورود رادیونانوکنژوگه ^{111}In-MSN به رده های سلول سرطانی با استفاده از سلول های SKBR3 انجام شد نتایج آن در نمودار شماره ۲ آمده است. فعالیت ایندیم رادیواکتیو وارد شده در سلول های SKBR3 برای رادیونانوکنژوگه ^{111}In-MSN پس از یک ساعت از آغاز مطالعه به ۲۶ درصد می رسد سپس در ساعت دوم پس از سنجش به ۲۷ درصد رسیده و پس از ساعت دوم درصد ورود با شیب تندی شروع به کاهش می‌نماید تا این که در ساعت ۴ پس از آغاز مطالعه به حدود ۲۱ درصد می رسد و در نهایت شیب کاهش، ملایم تر شده و همان طور که در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است درصد ورود برای ^{111}In-MSN در ساعت ۲۴ پس از آغاز سنجش به حدود ۴ درصد می رسد. نتایج بیان گر آن است که درصد اینترنالیزاسیون برای رادیونانوکنژوگه ^{111}In-MSN در ۲۴ ساعت به صورت معنی داری($P<0.05$) می باشد.

اشکال شماره ۲ و ۳ توسط دوربین عکسبرداری گاما(SPECT) ثبت شده است که نتایج تزریق رادیودارو ایندیم-۱۱۱ کپسوله شده در درون نانوذره بعد از یک ساعت و ۲۴ ساعت را نشان می دهد. شکل شماره ۲ تزریق بعد از یک ساعت است که نانوذرات در ناحیه دمی تجمع پیدا کرده اند و در حال حرکت به سمت بقیه اندام ها از جمله کبد و طحال هستند. شکل شماره ۳ تزریق بعد از ۲۴ ساعت است که نشان می دهد میزان نانوذرات کمتر شده است و توسط ماکروفاژها دفع شده اند. در تحقیقی که توسط سانن انجام شد، مشخص گردید توزیع زیستی نانوذرات در بدن، وابسته به خواص فیزیکی و شیمیایی مانند سایز، آبدوستی، آبگریزی و بار سطحی آن ها است(۱۶). با افزایش بار سطحی و کاهش آبدوستی نانوذرات جذب

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

توسط تشخیص سلول های ماکروفاژ افزایش پیدا می کند. از آن جایی که تشخیص نانوذرات به وسیله افزایش ماکروفاژها است در نتیجه تجمع نانوذرات در کبد، طحال و گره های لنفاوی است(۱۷). با توجه به نتایج به دست آمده بهترین زمان برای جذب ایندیم ۳ ساعت و بهترین بافر بافر نرمال سالین است که پایداری خوبی در زمان های طولانی از خود نشان می دهد. پس از بهینه سازی شرایط می توان با محلول ایندیم-۱۱۱ رادیواکتیو در شرایط بهینه آزمایش را انجام داده و از این نانوذرات به عنوان حاملی جهت این رادیو دارو استفاده نمود.

References

1.Zhang L. Study on the surface modification and characterization of nano-SiO2. Russ J Inorg Chem 2005; 50: 925-30.

2.Jaaskelasaari HA, Kairemo KJ, Ramsay HA, Grenman R. Labelling of bleomycin with Auger-emitter increases cytotoxicity in squamous-cell cancer cell lines. Int J Rad Biol 1998; 73:565-70.

3.Peng S, Wang C, Xie J, Sun S. Synthesis and stabilization of monodisperse Fe nanoparticles .J American Chem Soc 2006; 128: 10676–7.

4.Conroy S, Jerry SH, Miqin Z. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. Adv Drug Del Rev 2008; 60:1252–65.

5.Hooge NML, Kosterink JGW, Perick PJ, Nijnuis H, Tran L, Bart J, et al. Preclinical characterization of 111ind-DTPA-trastuzumab. British J Pharm2004; 143:99-106.

6.Connett JM, Anderson CJ, Guo LW, Schwarz SW, Zinn KR, Rogers BE, et al. Radioimmunotherapy with a 64 Cu-labeled monoclonal antibody a comparison with 67 Cu. Nat Acad Sci USA J 1996;93: 6814-8.

7.Tang Y, Wang J, Scollard DA, Mondal H, Holloway C, Kahn HJ, et al. Imaging of HER2/neu-positive BT-474 human breast cancer xenografts in athymic mice using (111)In-trastuzumab (Herceptin) Fab fragments. J Nucl Med Biol 2005; 32:51–58.

8.Jain TK, Reddy MK, Morales MA, Leslie-Pelecky DL, Labhasetwar V. Biodis-tribution, clearance and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats. Mol Pharm 2008; 5:316-2.

9.Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment, urologic oncology. Sem Origin Invest2008;26: 57–64.

10.Lin W, Huang Y, Zhou X, Ma Y. In vitro toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. Toxicol Appl Pharmacol J 2006; 217:252–9.

11.Trempe GL. Human breast cancer in culture. Rec Result Cancer Res 1976; 57: 33-41.

12.Yoichi M, Yamada A, Uozumi Y. Development of a convoluted polymeric nanopalladium catalyst: α-alkylation of ketones and ring-opening alkylation of cyclic 1,3-diketones with primary alcohols. Tetrahedron 2007;63:8492-8.

13.Duan J, Yu Y, Li Y. Toxic effect of silica nanoparticles on endothelial cells through DNA damage response via Chk1-dependentG2/M Checkpoint. Plos One J 2013 ; 8: 87-96.

14.Frederick RS, Ari DB, Bernard AE, Gregg JJ. Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine. Med Sci J 2008;5:189-96.

15.Prijic S, Sersa G. Magnetic nanoparticles as targeted delivery systems in oncology. Radiol Oncol 2011; 45:1-16.

16.Soenen SJ, Cuyper M. Assessing cytotoxicity of (iron oxide-based)nanoparticles an overview of different methods exemplified with cationicmagnetoliposomes. Contrast Media Mol Imaging J 2009; 4: 207-19.

17.Müller RH, Maassen S, Weyhers H, Mehnert W. Phagocytic uptake and cytotoxicity of solid lipid nanoparticles (SLN) sterically stabilized with poloxamine 908 and poloxamer 407. J Drug Target 1996; 4: 161-70.

18.Fjalling M, Andersson P, Forssellaronsson E, Gretarsdottir J, Johansson V, Tisell LE, et al. Systemic radionuclide therapy using indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide in midgut carcinoid syndrome. J Nucl Med 1996;37:1519-21.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]

Evaluation of Magnetic Silica Nanoparticles Treated with In-111 in SKBR-3 Cell Line

Hasanvand M[1], Keshavarzi F[2], Ashtari P[3], Alirezapour B[3]*

(Received: October 27, 2014 Accepted: September 20, 2015)

Abstract

Introduction: Magnetic nanoparticles are as nanoscale materials causing a great revolution in the diagnosis and treatment methods in medical science. Suitable half-life of the In-111 radioisotope makes use for in vivo studies. In this study, in order to obtain optimal absorption and stability the first synthesis of the silicate magnetic nanoparticles ($Fe_3O_4@SiO_2$) and stabilization of the In-111 radioisotope were investigated. Then, the permeability was examined in SKBR3 breast cancer cell line for using the diagnosis of diseases.

Materials & methods: The magnetite core was prepared by precipitation method. Then it was used as the core for the synthesis of magnetic silicate nanoparticles. Nanoparticles were synthesized according to sol-gel method in the reverse micro emulsion using tetraetoxy silane (TEOS) and 3-amino propyl tree-ataxia silane (APTS) as the monomers and precursors. Then the In-111 radioisotope adsorbed on the surface of the magnetite silicate nanoparticles and formed the radio-conjugated. Finally, the entry of the radio-conjugated nanoparticles on SKBR-3, breast cancer cell line, is studied through the cell culture.

Findings: TEM results were shown the average size of the nanoparticles about 40 NM. The size is suitable for biological applications. The radio-analysis revealed more than 92 percent of the primary In-111stablized on the nanoparticles. The nanoparticles cell culture results are revealed the highest entrance efficiency about 26-27%- during the first hour from beginning the cultivation. The stability tests results revealed the stabilized radio-conjugated are stable during of washing and scattering and then considered as stable conjugation .

Discussion & Conclusions: Due to the unique properties of In-111the mentioned nanoparticles, which are prepared using nano biotechnological methods would be able to apply for diagnosis purposes.

Keywords: Magnetic nanoparticles, In-111, SKBR3 cell line, Breast cancer

1.Dept of Biology, Kurdistan Science and Research Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran
2.Dept of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran
3.Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, Tehran, Iran
**Corresponding author E-mail: gol.keshavarzi@gmail.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.18869/acadpub.sjimu.24.1.18]