Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Investigating the Anticancer Properties of Zinc Oxide Nanoparticles Conjugated with Thiosemicarbazide on Gastric Cancer Cells and Evaluation the Expression Level of *CASP8* and *HULC* Genes

Sadaf Beigi [1], Ali Salehzadeh [1*], Hadi Habibollahi [1], Seyed Ataollah Sadat Shandiz [2], Fariba Safa [3]

[1] Dept of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
[2] Dept of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Dept of Chemistry, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: May. 12, 2024
Received in revised form: Jun. 17, 2024
Accepted: Jul. 24, 2024
Published Online: Feb. 03,2025

**** Correspondence to:***
Ali Salehzadeh
Dept of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Email:
a.salehzadeh@iau.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Nanotechnology The invention has significantly enhanced the treatment of stomach cancer. Thiosemicarbazones, a novel class of medicines that can be complexed with nanoparticles. Thus, the aim of this study was to synthesize zinc oxide nanoparticles functionalized with glutamine and conjugated with thiosmecarbazone and their cytotoxicity and their effect on the expression of *CASP8* and *HULC* Lnc-RNA genes.

Materials & Methods: In this experimental study, zinc oxide (ZnO) nanoparticles were first synthesized and functionalized with glutamine (ZnO@Gln) and conjugated with thiosimicarbazide (ZnO@Gln-TSC). FTIR, XRD, DLS, SEM, TEM analyses were performed to investigate the synthesis of nanoparticles. The cytotoxicity of nanoparticles on AGS cells was investigated by MTT test under different concentrations. The expression level of *CASP8* and *HULC* genes under the influence of IC50 concentration of nanoparticles were investigated by the real-time PCR method. Data analysis was conducted using SPSS Version 16, using ANOVA and T-tests, with a P-value threshold of less than 0.05 deemed significant.

Results: FT-IR and XRD tests confirmed what the particles were made of, and the nanoparticles were found to be between 30 and 70 nm in size. DLS showed the size of nanoparticles to be 296 nm. The MTT test showed that the IC50 value of nanoparticles was 10 µg/mL. Nanoparticles turned AGS cells into a test group where the *CASP8* gene went up by 6.79 and the *HULC* gene went down by 0.65 compared to the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Nanoparticles of ZnO@Gln-TSC had an effect on AGS cancer cells by increasing the amount of *CASP8* and decreasing the expression of the *HULC* gene. This stopped cell growth and caused apoptosis, which could be further studied as a drug for treating cancer.

Keywords: Thiosimicarbazide, Gastric Cancer, Nanoparticles zinc oxide, *CASP3*, *HULC*

How to cite this paper: Beigi S, Salehzadeh A, Habibollahi H, Sadat Shandiz SA, Safa F. Investigating the anticancer properties of zinc oxide nanoparticles conjugated with Thiosemicarbazide on gastric cancer cells and evaluation the expression level of *CASP8* and *HULC* genes. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2025;32(6):109-127.

Introduction

Gastric cancer is the fourth most common cancer in the world. Its development is affected by many things, such as an infection with Helicobacter pylori, a person's family history, genes, and mutations and polymorphisms that cause changes in gene expression or protein function that lead to the development of gastric cancer (1). In Iran, 50% of the country's common cancers are related to the digestive system, among which gastric cancer is the most common (2). Following the emergence of nanotechnology, a wide range of nanoparticles, especially metal nanoparticles, have been studied in the field of cancer detection and treatment (4). Due to their small size, these substances can easily penetrate the body's tissues and effectively influence cells through their large surface area (4). Thiosemicarbazone is a significant organic compound that can fight bacteria, viruses, and tumors (4). It can also accept a lot of different metal ion compounds as main and substituent groups. Studies have

© The Author(s)
Publisher: Ilam University of Medical Sciences

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

shown that when thiosmecarbazone combines with metal particles, it works better, including stopping cancer cells from growing (4). Its pharmacological effect is also improved with metal ions (10). This is because genes are involved in apoptosis. Any changes in how these genes are expressed, like those in *CASP8* and *HULC* Lnc-RNA, can stop the growth of cancer cells. (16). Previous studies have clearly demonstrated the role of thiosmecarbazone complexes and metal nanoparticles in altering the expression of these genes (10,16). Accordingly, the aim of this study is to synthesize zinc oxide nanoparticles. The nanoparticles will be functionalized with glutamine and conjugated with thiosmecarbazone, assessing their cytotoxicity and their impact on the expression of *CASP8* and *HULC LncRNA* genes.

Methods

All materials and solutions used in this research were of laboratory-grade purity. The gastric cancer cell line (AGS) was obtained from the cell bank of the Pasteur Institute of Iran. In order to evaluate the physical and chemical properties of ZnO@Gln-TSC nanoparticles, physicochemical tests, including FT-IR (Fourier Transform Infrared), XRD (X-ray Diffraction), transmission electron microscopes (TEM), scanning electron microscopy (SEM), and X-ray diffraction spectroscopy (EDS) tests, were done. AGS cells were treated with different concentrations of ZnO@Gln-TSC NPs, and the effect of ZnO@Gln-TSC NPs on cell viability was determined using the MTT assay. After determining the inhibitory percentage of different concentrations of nanoparticles, the cells were treated with 50% inhibitory concentration of the ZnO@Gln-TSC NPs, their total RNA was extracted, cDNA was synthesized, and gene expression level was assessed by real-time PCR. Statistical analysis was done using SPSS V.16, and the statistical difference in MTT assay was analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA), and gene expression changes were analyzed by t-test. A p-value of less than 0.05 was also considered a significant level.

Results

The FTIR spectrum shows that the peaks for ZnO and TSC are correct, which means that the ZnO@Gln-TSC NP was made correctly. Through an electron microscope, it was seen that ZnO@Gln-TSC NPs are almost spherical and are about 30–70 nm in size. The results of the MTT assay showed that ZnO@Gln-TSC NP at concentrations higher than 3.90 µg/ml causes a significant decrease in the survival rate of cancer cells. Also, the 50% inhibitory concentration of ZnO@Gln-TSC NP was 10 µg/ml. Also, it was observed that treatment of a gastric cancer line with ZnO@Gln-TSC NP caused a significant increase in the expression of *CASP8* and *HULC* genes by 6.79 and 0.65 folds, respectively.

Conclusion

The synthesized nanoparticle significantly reduced the survival of cancer cells and led to a significant increase in the expression of *CASP8* and a significant decrease in *HULC* gene expression. It can be concluded that the activation of apoptosis is the most likely mechanism of the anticancer effect of ZnO@Gln-TSC nanoparticles.

Authors' Contribution

Conceptualization: AS, FS, Methodology, Visualization: AS, SS,Validation: AS, SB, Formal Analysis: AS, HH, Investigation, Resources: SB, Data Curation: AS, SB, Writing– Original Draft Preparation: AS, HH, Writing– Review & Editing: AS, Supervision, Project Administration: AS, SS, HH, FS.

Ethical Statement

The ethical concerns were adhering to the Declaration of Helsinki's guidelines, which are designed to ensure honesty in library collection and data reporting, and following principles for conducting interventions on human subjects. The authors adhered to ethical standards by avoiding data fabrication, falsification, plagiarism, and misconduct.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

This study did not receive any financial support.

Acknowledgment

The authors would like to thank the staff of the Biology Laboratory of Islamic Azad University, Rasht Branch (Guilan, Iran).

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

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

JIUMS

P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸

E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی خاصیت ضدسرطانی نانوذرات اکسید روی کنژوگه با تیوسمی کاربازید بر سلول‌های سرطانی معده و ارزیابی میزان بیان ژن‌های *CASP8* و *HULC*

صدف بیگی [۱]، علی صالح زاده [۱*]، هادی حبیب اللهی [۱]، سید عطاالله سادات شاندیز [۲]، فریبا صفا [۳]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

[۲] گروه زیست شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران، ایران

[۳] گروه شیمی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۳

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۳/۲۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۳

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۱۱/۱۵

نویسنده مسئول:
علی صالح زاده
گروه زیست شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

Email:
a.salehzadeh@iau.ac.ir

چکیده

مقدمه: سرطان معده چهارمین بدخیمی شایع و دومین علت مرگ در همهٔ بدخیمی‌های جهان است. نانوتکنولوژی به درمان مؤثر سرطان کمک کرده است. تیوسمی‌کاربازون‌ها گروه جدید دارویی هستند که می‌توانند با نانوذرات کمپلکس شوند و تأثیر بیشتری در درمان داشته باشند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعهٔ تجربی، ابتدا نانوذرات اکسید روی (ZnO) سنتز شد و با گلوتامین (ZnO@Gln) عامل‌دار و با تیوسمی کاربازید کنژوگه گردید (ZnO@Gln-TSC). آنالیزهای FTIR، XRD، DLS، SEM و TEM برای بررسی سنتز نانوذرات انجام شد. بررسی سمیت سلولی نانوذرات بر سلول‌های AGS با تست MTT تحت غلظت‌های مختلف انجام گردید. میزان بیان ژن‌های *HULC* و *CASP8* تحت تأثیر غلظت IC_{50} نانوذرات با روش Real Time PCR بررسی شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS vol.16 و آزمون‌های آنووا و تی استفاده گردید و $P<0.05$ برای ژن‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش: ماهیت ذرات توسط FT-IR و XRD تأیید و اندازهٔ نانوذرات در محدودهٔ ۳۰ تا ۷۰ نانومتر گزارش گردید. آنالیز DLS اندازهٔ نانوذرات را ۲۹۶ نانومتر نشان داد. تست MTT نشان داد که مقدار IC_{50} نانوذرات µg/mL10 بود. تأثیر نانوذرات بر سلول‌های AGS باعث افزایش معنی‌دار ژن *CASP8* (۶/۷۹) و کاهش معنی‌دار ژن *HULC* (۰/۶۵) نسبت به گروه کنترل شد ($P<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: تأثیر نانوذرات ZnO@Gln-TSC بر سلول‌های سرطانی AGS با افزایش بیان ژن *CASP8* و کاهش بیان ژن *HULC*، تکثیر سلولی را مهار کرد و باعث القای آپوپتوز گردید که می‌تواند به‌عنوان دارو برای درمان بیماران سرطانی بیشتر بررسی شود.

واژه‌های کلیدی: تیوسمی کاربازید، سرطان معده، نانوذرات اکسید روی، *CASP8*، *HULC*

استناد: بیگی صدف، صالح زاده علی، حبیب اللهی هادی، سادات شاندیز سید عطاالله، صفا فریبا. بررسی خاصیت ضدسرطانی نانوذرات اکسید روی کنژوگه با تیوسمی کاربازید بر سلول‌های سرطانی معده و ارزیابی میزان بیان ژن‌های *CASP8* و *HULC*. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*، بهمن ۱۴۰۳؛ (۶)۳۲: ۱۲۷-۱۰۹.

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

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع در جهان است و توسعهٔ آن روند چندعاملی دارد که میتوان به نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری، سابقهٔ فامیلی، زمینهٔ ژنتیکی، جهشها و پلی‌مورفیسم‌ها اشاره کرد که با تغییر میزان بیان ژن و یا تغییر عملکرد پروتئین همراه هستند و در ایجاد سرطان معده دخیل‌اند (۱). در ایران، ۵۰ درصد سرطان‌های شایع کشور مربوط به‌دستگاه گوارش است که در میان آن‌ها، سرطان معده از همه شایع‌تر است. حدود ۱۰ درصد از سرطان معده با منشأ ارثی بروز می‌کند؛ اما از این میان، تنها ۱ تا ۳ درصد کارسینوماهای معده بر اثر سندرم‌های شناخته‌شده ایجاد می‌شود (۲). در سال‌های اخیر، توجه فراوانی به نانوذرات مهندسی‌شده در زمینهٔ پزشکی شده است. مطالعاتی در ارتباط با شناخت خصوصیات نانوذرات طلا، نقره، پلاتین، کبالت، نیکل، آهن و ترکیبات آن‌ها به‌عنوان دارو و برای درمان سلول‌های بدخیم سرطانی صورت گرفته است که نشان می‌دهد، این نانوذرات تأثیر سوئی بر سلول‌های سالم ندارند. یکی از امیدبخش‌ترین کاربردهای نانوذرات می‌تواند به‌کارگیری آن‌ها به‌منظور انجام همزمان دو عمل تشخیص تومور و رساندن دارو به تومور باشد (۴، ۳). روی یک عنصر کمیاب ضروری است که بدون آن، بسیاری از آنزیم‌ها مانند کربنیک انیدراز، کربوکسی پپتیداز و الکل دهیدروژناز غیرفعال می‌شوند. اکسید روی خواص دوگانهٔ نیمه‌هادی و پیزوالکتریک دارد. از نانوذرات اکسید فلزی برای افزایش حلالیت داروها، افزایش دارورسانی و افزایش مقاومت داروها استفاده می‌شود (۶، ۵). گلوتامین برای تولید انرژی و به‌عنوان پیش‌ماده برای تکثیر سریع سلول‌های سرطانی و تأمین‌کنندهٔ منبع کربن و نیتروژن برای سنتز اسیدهای نوکلئیک و اسیدهای آمینه استفاده می‌گردد (۸، ۷).

تیوسمی کاربازون یکی از ترکیبات مهم آلی است که خواص ضدباکتریایی، ضدویروسی و ضدتوموری دارد و می‌تواند طیف وسیعی از ترکیبات یون‌های فلزی را به‌عنوان گروه اصلی و گروه جایگزینی در خود جای دهد (۹). نتایج مطالعات نشان می‌دهد که کمپلکس تیوسمی کاربازون با ذرات فلزی به بهبود کارایی آن‌ها ازجمله مهار سلول‌های سرطانی منجر می‌شود و اثر دارویی آن به همراه یون‌های فلزی افزایش می‌یابد (۱۱، ۱۰). کاسپازها پروتئازهای اختصاصی هستند و سوبسترای خود را از محل آسپارتات خاصی تجزیه می‌کنند و باعث تخریب پروتئین‌ها یا فعال‌سازی کاسپازهای دیگر می‌گردند (۱۲). کاسپازهای آغازگر شامل ۲، ۸، ۹ و ۱۰ در ابتدای فرایند فعال می‌شوند و کاسپازهای اجرایی شامل ۳، ۶ و ۷ را فعال می‌کنند که آن‌ها هم آبشار کاسپازی را به راه می‌اندازند و موجب شکست پروتئولیتیک پروتئین‌های خاصی در سلول می‌گردند. ژن *CASP8* در جایگاه q33.12 قرار دارد. این ژن در مرگ برنامه‌ریزی‌شده نقش دارد. مسیر خارجی با اتصال لیگاند مرگ فعال می‌شود و موجب فعال شدن *CASP8* و به دنبال آن، *CASP3* می‌گردد. مسیر ذاتی با آزادسازی سیتوکروم c از میتوکندری تحریک می‌شود که به تشکیل مجموعهٔ Apaf-1 و متعاقباً *CASP9* و به دنبال آن، *CASP3* فعال منجر خواهد شد (۱۳). Lnc-RNA ها عمدتاً به‌عنوان رونوشت‌هایی با طول بیش از 200 nt دسته‌بندی می‌گردند که مانند رونوشت‌های mRNA بدون ظرفیت کدگذاری پروتئین، پلی‌آدنیله می‌شوند و به‌هم متصل می‌گردند. انواعLnc-RNA ها بیان خاصی از نوع سلول و مرحلهٔ رشد را نشان می‌دهند که نشان‌دهندهٔ نقشهای اساسی در هویت سلولی و سازمان‌دهی بافت است. اختلال عملکرد Lnc-RNA ارتباط نزدیکی با انواع مختلف تومور دارد که نشان‌دهندهٔ پتانسیل آن‌ها در تومورزایی و اهمیت توسعهٔ راهبردهای درمانی در آینده است. Lnc-RNA ها تعداد بسیاری از فرایندهای سلولی را تعدیل می‌کنند؛ ازجمله تمایز سلولی، توقف چرخهٔ سلولی، آپوپتوز و اتوفاژی (۱۵، ۱۴). ژن *HULC* که در ابتدا به‌عنوان RNA طولانی غیرکدکنندهٔ بیش‌ازحد بیان‌شده در سلول‌های کبدی شناسایی شد، در جایگاه p24.36 با طول 1638 pb قرار دارد و شامل دو اگزون و یک اینترون است. این RNA انکوژن با تنظیم چندگانه، تومورزایی را ترویج می‌دهد و در سلول‌های سرطانی کبداستئوسارکوما، معده، پستان، کولورکتال، اپیتلیال تخمدان، مثانه، گلیوما، پانکراس و مری مشاهده‌شده است (۱۶).

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

با توجه به نقش ژن‌های دخیل در فرایند آپوپتوز، بروز هرگونه تغییرات در بیان این ژن‌ها می‌تواند به اختلال در فرایند چرخهٔ سلول سرطانی منجر شود. مطالعات پیشین نقش کمپلکس‌های تیوسمی کاربازید و نانوذرات فلزی بر تغییر بیان چنین ژن‌هایی را به‌خوبی نشان داده‌اند. بر اساس این، هدف از این پژوهش سنتز نانوذرات اکسید روی عامل‌دارشده با گلوتامین و کنژوگه با تیوسمی کاربازید است که آن را بر سلول‌های سرطانی معده تأثیر می‌دهد تا قابلیت سمیت سلولی آن تعیین شود و اثر آن بر بیان ژن‌های *CASP8* و *HULC* Lnc-RNA مشخص گردد.

مواد و روش‌ها

سنتز نانوذرات اکسید روی عامل‌دارشده با گلوتامین و کنژوگه با تیوسمی کاربازید: محلول آمونیاک ۰/۱ مولار به‌آرامی به ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول ۰/۵ مولار ZnCl2 اضافه شد تا pH آن به عدد ۱۱ برسد. با مشاهدهٔ تغییر رنگ pH و تشکیل رسوب سفیدرنگ، ۱ ساعت در دمای ۱۰۰ درجه هم زده شد. محلول به‌دست‌آمده با دور ۶۰۰۰ به مدت ۷ دقیقه سانتریفیوژ گردید و رسوب حاصل جدا، ۳ بار با آب مقطر و ۱ بار با اتانول ۹۶ درصد شستشو داده و دوباره سانتریفیوژ شد. درنهایت، رسوب در پلیت شیشه‌ای ریخته و داخل آون به مدت ۸ ساعت در دمای ۸۰ درجه قرار داده شد تا کاملاً خشک گردید. سنتز نانوذرهٔ اکسید روی عامل‌دارشده با گلوتامین با نسبت مولی ۲ به ۱ و طی مراحل پیشین صورت گرفت. برای تهیهٔ نانوذرات اکسید روی عامل‌دارشده با گلوتامین و کنژوگه با تیوسمی کاربازید، ابتدا ۵۰۰ میلی‌گرم نانوذرهٔ ZnO-Gln و ۲۰۰ میلی‌گرم تیوسمی کاربازید در ۲۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۹۶ درصد به‌صورت محلول درآورده شد و ۳۰ دقیقه در حمام اولتراسونیک و سپس به مدت ۲۴ ساعت، در دمای ۴۰ درجه در شیکر انکوباتور قرار گرفت. رسوب حاصل توسط سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه جدا گردید و ۳ بار با آب مقطر و ۱ بار با اتانول ۹۶ دصد شستشو داده شد. درنهایت، رسوب به‌دست‌آمده به مدت ۶ ساعت در دمای ۸۰ درجه در آون خشک گردید (۱۷).

بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی نانوذرات سنتزشده: در این آزمایش، از FTIR برای شناسایی ماهیت شیمیایی پیوندها و تجزیه‌وتحلیل حضور گروه‌های عاملی مختلف در نانوذرات ZnO@Gln و ZnO@Gln-TSC توسط دستگاه اسپکترومتر از شرکت Perkin Elmer (Spectrum 100) استفاده گردید.

برای بررسی و تشخیص ساختار کریستالی و فازهای موجود ثابت نمونهٔ سنتزشدهٔ ZnO@Gln-TSC از دستگاه پراش اشعهٔ ایکس (PW1730، فیلیپس هلند) با طول موج ۱.۵۴۰۵۶ آنگستروم (λ=1.54056 Å، Cu-Kα X-ray tube) استفاده شد. نمونهٔ سنتزشدهٔ پودری روی مرکز پراش‌سنج چرخان در دستگاه قرار گرفت و اشعهٔ ایکس با زاویهٔ ۱۰ تا ۸۰ درجه روی نمونه تابانده و زاویهٔ θ۲ اندازه‌گیری شد.

آنالیز پراکندگی نور دینامیکی (DLS) روشی فیزیکی برای تعیین توزیع ابعاد ذرات موجود در محلول‌ها و سوسپانسیون‌ها است. برای تعیین اندازهٔ نانوذرات ZnO@Gln-TSC پوشیده‌شده با آب از دستگاه اندازه‌گیری DLS مدل SZ-100 شرکت HORIBA Scientific (ژاپن) استفاده گردید. در این روش، پرتو لیزر با زاویهٔ ثابت ۹۰ درجه و شدت عبور ۲۶۳۰۰ به سوسپانسیون تابانده و پراکندگی نور لیزر توسط آشکارساز نوری ثبت شد. برای تحلیل صحیح نرم‌افزار دستگاه DLS، ضریب شکست و ویسکوزیتهٔ فاز مایع مشخص گردید و به نرم‌افزار داده شد.

برای بررسی سطح نانوذرات ZnO@Gln-TSC از میکروسکوپ الکترونی نگاره (SEM) شرکت TESCAN مدل MIRA3 و برای بررسی اندازه نانوذرات از میکروسکوپ الکترونی گذاره (TEM) شرکت Zeiss آلمان مدل Zeiss-EM900 استفاده گردید.

کشت و شمارش ردهٔ سلول سرطانی معده (AGS): در این مطالعه، ردهٔ سلول سرطانی معده (AGS) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شد. سلول‌های AGS در محیط DMEM کشت گردیدند که با 10 FBS درصد و ۱ درصد استرپتومایسین و پنی‌سیلین (هرکدام ۱۰۰۰۰ ماکروگرم بر میلی‌لیتر) ترکیب‌شده بود. برای شمارش سلولی پس از تریپسینه، جداسازی و اضافه کردن ۴ میلی‌لیتر محیط کشت،

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

سانتریفیوژ با دور RPM1000 و ۵ دقیقه انجام شد. برای به‌دست آوردن حجم ۵۰۰ ماکرولیتر محلول سلول_رنگ، ۴۰۰ ماکرولیتر از محلول رنگ تریپان بلو به ۱۰۰ ماکرولیتر از محلول سلولی اضافه و Mix گردید و ۱۰۰ ماکرولیتر از آن در لام هموسایتومتر ریخته شد. تعداد سلول‌های موجود در هر مربع توسط میکروسکوپ Abjective با بزرگ‌نمایی X۱۰۰ شمارش گردید و میانگین سلول‌های ۴ جایگاه محاسبه شد. به علت ۵ برابر رقیق‌سازی محلول سلولی با رنگ تریپان بلو، عدد محاسبه‌شده در ۵ ضرب گردید تا تعداد سلول‌ها در مقیاس ۱ میلی‌لیتر به‌دست آید.

تعیین سمیت سلولی نانوذرات: به‌منظور تعیین سمیت سلولی نانوذرات ZnO@Gln-TSC بر سلول‌های AGS از آزمایش MTT استفاده شد. سلول‌های AGS در پلیت ۹۶ خانه و با تراکم ۱۰۴ ×۱ سلول/چاهک کشت گردیدند و در مواجهه با غلظت‌های مختلف نانوذرات ZnO@Gln-TSC قرار گرفتند. تکرارها در تست MTT برای هر غلظت ۶ بار بود. چاهک‌های بدون نانوذرات به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. غلظت‌ها برای نانوذرات ZnO@Gln-TSC در ردهٔ AGS به‌ترتیب گروه کنترل، ۱/۹۵۳۱۲۵، ۳/۹۰۶۲۵، ۷/۸۱۲۵، ۱۵/۶۲۵، ۳۱/۲۵، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰، ۵۰۰ میکروگرم/ میلی‌لیتر است.

سلول‌ها طی ۲۴ ساعت و در ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شدند؛ سپس ۱۰۰ ماکرولیتر از محلول ۰/۵ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر MTT به هر چاهک افزوده گردید و پلیت‌ها مجدداً به مدت ۴ ساعت در ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شدند؛ سپس محیط کشت خارج گردید و به هر چاهک ۲۰۰ ماکرولیتر دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) اضافه شد. در انتها، جذب نوری هریک از چاهک‌ها در طول موج ۵۹۰ نانومتر با استفاده از دستگاه خوانشگر الایزا (ELX800، USA، USA) سنجیده گردید. دوز بازدارندهٔ میانی (Inhibitory ٪۵۰ concentration) با استفاده از رابطهٔ زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد میزان مهار} = \frac{\text{جذب نوری تیمار} - \text{جذب نوری شاهد}}{\text{جذب نوری شاهد}} \times 100$$

استخراج RNA کل و سنتز cDNA: در ابتدا سلول‌های AGS در پلیت‌های ۶ خانه و با تراکم ۱۰۵ × ۵ سلول/ چاهک کشت گردیدند. بر اساس نتایج آزمایش MTT، سلول‌ها در مواجهه با نانوذرات ZnO@Gln-TSC با غلظت نهایی ۱۰ میکروگرم/ میلی‌لیتر قرار گرفتند و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شدند. فرایند استخراج RNA کل با استفاده از کیت استخراج RNA از کشت سلول Cat.NO: PR891620 از شرکت سیناکلون انجام گردید. برای بررسی غلظت و خلوص RNA استخراج‌شده از دستگاه نانودراپ استفاده شد. سنتز DNA مکمل با استفاده از کیت تجاری PrimeScriptTM first strand cDNA Synthesis Kit (Takara, Tokyo, Japan) انجام گردید.

طراحی پرایمر: در این پژوهش، از توالی‌های پرایمری استفاده‌شده در سایر مقالات بهره گرفته شد. با انجام Blast از تشکیل نشدن محصولات غیراختصاصی اطمینان حاصل گردید. توالی پرایمرهای استفاده‌شده در مطالعه در جدول شمارهٔ ۱ آورده شده است (۱۸).

جدول شمارهٔ ۱. توالی پرایمر ژن‌های *GAPDH*، *CASP8* و *HULC*

Gene	Forward primer (5′-3′)	Reverse primer (5′-3′)	Reference
GAPDH	CCCACTCCTCCACCTTTGAC	CATACCAGGAAATGAGCTTGACAA	(۱۸)
CASP8	GACTGGATTTGCTGATTACCTACCTAA	CCTCAATTCTGATCTGCTCACTTCT	(۱۸)
HULC	ACAGACCAAAGCATCAAGCA	TTTGCCACAGGTTGAACACTT	(۱۸)

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

بررسی میزان بیان ژن‌های *GAPDH*، *CASP8* و *HULC* با استفاده از آزمایش Real-time PCR: میزان بیان ژن‌های مطالعه‌شده در مقایسه با ژن *GAPDH*، به‌عنوان ژن کنترل داخلی به‌طور جداگانه برای هر ژن بررسی شد. آزمایش با استفاده از پرایمرهای اختصاصی هر ژن و کیت تجاری SYBR Green® Premix Ex TaqTM (TaKaRa, Japan) و با استفاده از دستگاه ترموسایکلر ABI 7300 Real-time PCR system (Applied Biosystems, Foster City, CA) انجام گردید. حجم نهایی مخلوط واکنش ۲۰ ماکرولیتر و حاوی ۱۰ ماکرولیتر مسترمیکس SYBR Green، 1 ماکرولیتر از هر پرایمر (۲ میکرومول)، ۲ ماکرولیتر cDNA الگو و ۶ ماکرولیتر آب مقطر بود.

برنامهٔ زمان‌بندی دمایی واکنش Real-Time PCR در دستگاه ترموسایکلر به‌صورت زیر است:

ابتدا در یک چرخه به‌منظور فعال‌سازی آنزیم Taq پلیمراز و واسرشتی اولیهٔ DNA الگو به مدت ۱۰ دقیقه و دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد انجام شد. مرحلهٔ بعد، به‌صورت متناوب در ۴۰ چرخه به مدت ۱۵ ثانیه با دمای ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به‌منظور واسرشتی DNA و سپس به مدت ۶۰ ثانیه با دمای ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد برای مکمل سازی و اتصال پرایمر به توالی الگو و اجرای Qpcr و ساطع شدن نور فلوئورسنت در طول مراحل طویل‌سازی اعمال گردید و با ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه پایان یافت. در پایان، میانگین چرخه‌های آستانه (CT) برای هر ژن محاسبه شد. در این مطالعه از روش مقایسه‌ای $\Delta\Delta Ct$ و فرمول 2^{-Ct} استفاده گردید و روند کاهش یا افزایش ژن بررسی شد. عدد ۲ در این فرمول پایهٔ لگاریتمی دارد.

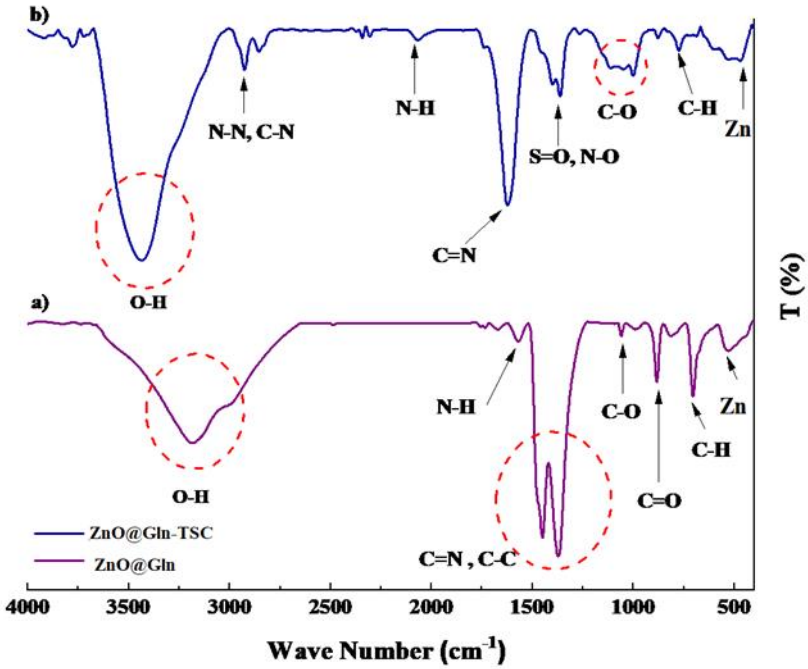
- $\Delta Ct(Control) = Ct(Target\ gene) - Ct(Reference\ gene)$
- $\Delta Ct(Treatment) = Ct(Target\ gene) - Ct(Reference\ gene)$
- $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(Treatment) - \Delta Ct(Control)$
- $Relative\ fold\ change = 2^{-\Delta\Delta Ct}$

داده‌های به‌دست‌آمده در این تحقیق بر اساس دو تکرار استوار بود که با گرفتن میانگین ctها و محاسبهٔ انحراف معیار میزان تغییرات محاسبه گردید. به‌منظور تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS vol.16 و آزمون‌های آنووا و تی استفاده شد. $P<0.05$ برای ژن‌ها در هر آزمایش معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش

نتایج آزمایش FTIR: به‌منظور بررسی گروه‌های عاملی نانوذرات سنتزشده از آزمایش FT-IR استفاده گردید. طیف‌های FT-IR نانوذرات ZnO@Gln و ZnO@Gln-TSC در شکل شمارهٔ ۱ نمایش داده شده‌اند. پیک‌های جذبی این دو نمودار نشان‌دهندهٔ ارتعاشات کششی C-N – COO - C-O – و حضور گروه‌های C-S و NH_2 است.

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

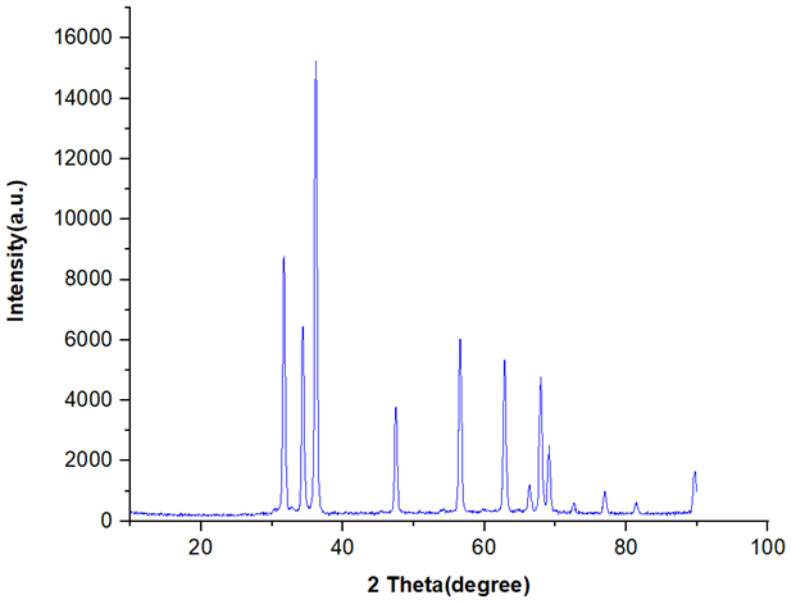


شکل شماره ۱. طیف FT-IR مربوط به نانوذرات a. ZnO@Gln و b. ZnO@Gln –TSC

در طیف مربوط به نانوذرات ZnO@Gln (a، نوار بنفش رنگ)، قله‌های535 cm^{-1} مربوط به روی است (۱۹) و همچنین قلهٔ 710 cm^{-1} مربوط به باند C-H و قلهٔ 883 cm^{-1} مربوط به پیوند C=O و 1067 cm^{-1} مربوط به پیوند کششی C-O و قله‌های برابر با ۱۳۷۸، ۱۴۵۳ و ۱۵۵۵ cm^{-1} مربوط به باندهای C-C، C=N (۲۰) و N-H (۲۱) است؛ همچنین قلهٔ 3634 cm^{-1} نیز مربوط به پیوند کششی O-H موجود در ساختار است (۲۲). در طیف مربوط به نانوذرات ZnO@Gln-TSC (b، نوار آبی رنگ)، قلهٔ46928 cm^{-1} مربوط به روی و قله‌های 9/773 cm^{-1}، 3/1000 cm^{-1} و 3/1362 cm^{-1} به‌ترتیب مربوط به پیوند C-H، C-O، S=O و N-O است (۲۴، ۲۳). در ادامه، قله‌های ۱۶۲۲/۲۴ و ۲۰۶۷/۳ به‌ترتیب مربوط به پیوندهای C=N و N=H و قله‌های برابر با ۲۸۵۵/۰۸ و ۲۶۲۹/۴۱ cm^{-1} مربوط به باندهای C-N و N-N است (۲۵). قلهٔ موجود در محدودهٔ بین 3000 cm^{-1} تا 4000 cm^{-1} مربوط به پیوند O-H است.

نتایج آزمایش XRD: از طیف‌سنجی پراش پرتو ایکس (XRD) برای مطالعهٔ ساختار کریستالی نانوذرات ZnO@Gln-TSC استفاده شد. شکل شمارهٔ ۲ الگوی پراش اشعهٔ X برای نانوذرات ZnO@Gln -TSC است. پیک‌های پراش مطابق با الگوی انعکاس تأییدکنندهٔ سطوح کریستالوگرافیک نانوذرهٔ ZnO@Gln -TSC است.

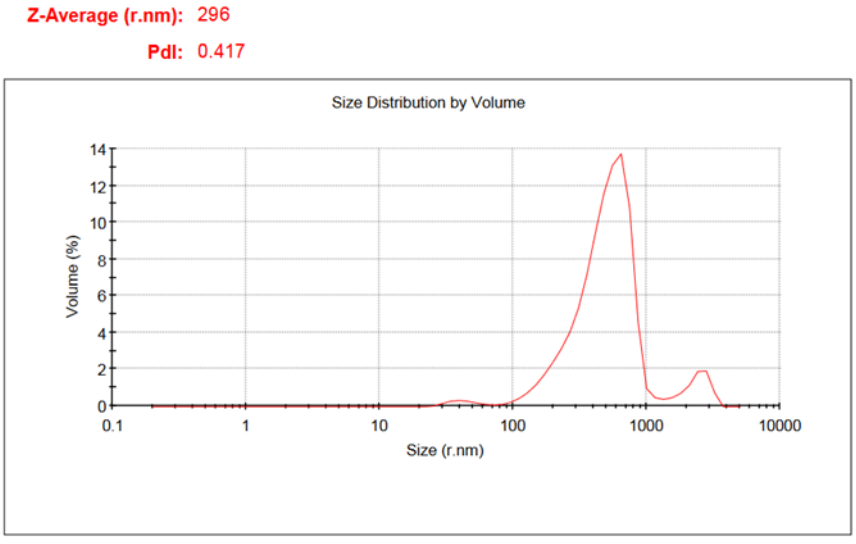
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]



شکل شماره ۲. آنالیز XRD مربوط به نانوذرهٔ ZnO@Gln-TSC

قله‌های پراش تیز و باریک مطابق با الگوی انعکاس در مقادیر θ2 برابر با ۳۱/۵۷، ۳۴/۲۷، ۳۶/۰۷، ۴۷/۴۷، ۵۶/۴۷، ۶۲/۷۸، ۶۶/۵۲، ۶۷/۸۷، ۶۸/۹۷، ۷۲/۴۲ و ۷۷/۱۷ درجه که با جهت‌گیری‌های کریستالوگرافی ۱۰۰، ۰۰۲، ۱۰۱، ۱۰۲، ۱۱۰، ۱۰۳، (۱۱۲)، ۲۰۰، ۲۰۱، ۰۰۴ و ۲۰۲ مطابقت می‌کند، می‌تواند سطوح کریستالوگرافیک مربوط به نانوذرات ZnO@Gln -TSC را خالص و بلوری شکل مطرح نماید.

نتایج آزمایش DLS: شکل شمارهٔ ۳ توزیع فراوانی و اندازهٔ نانوذرات سنتزشدهٔ ZnO@Gln -TSC را نشان می‌دهد. توزیع ذرات به‌صورت استاندارد، با اندازه‌های مختلف و پراکنده است. میانگین اندازهٔ ۲۹۶ نانومتر محاسبه شد.

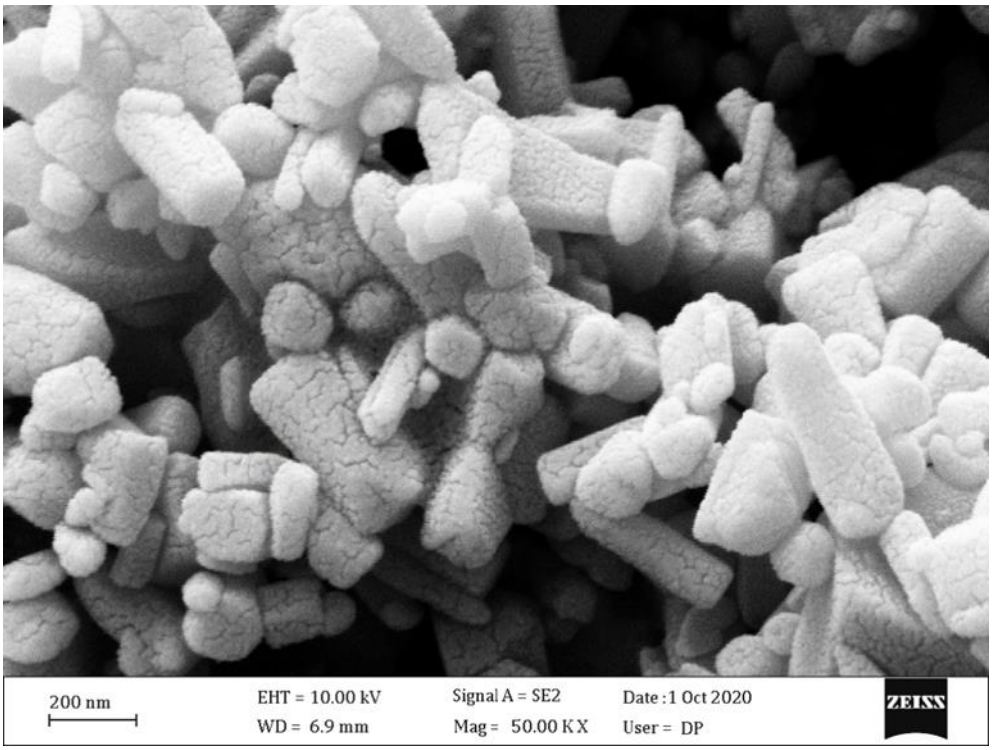


شکل شماره ۳. آ نمودار توزیع اندازهٔ ذرات ZnO@Gln-TSC حاصل از آزمایش DLS

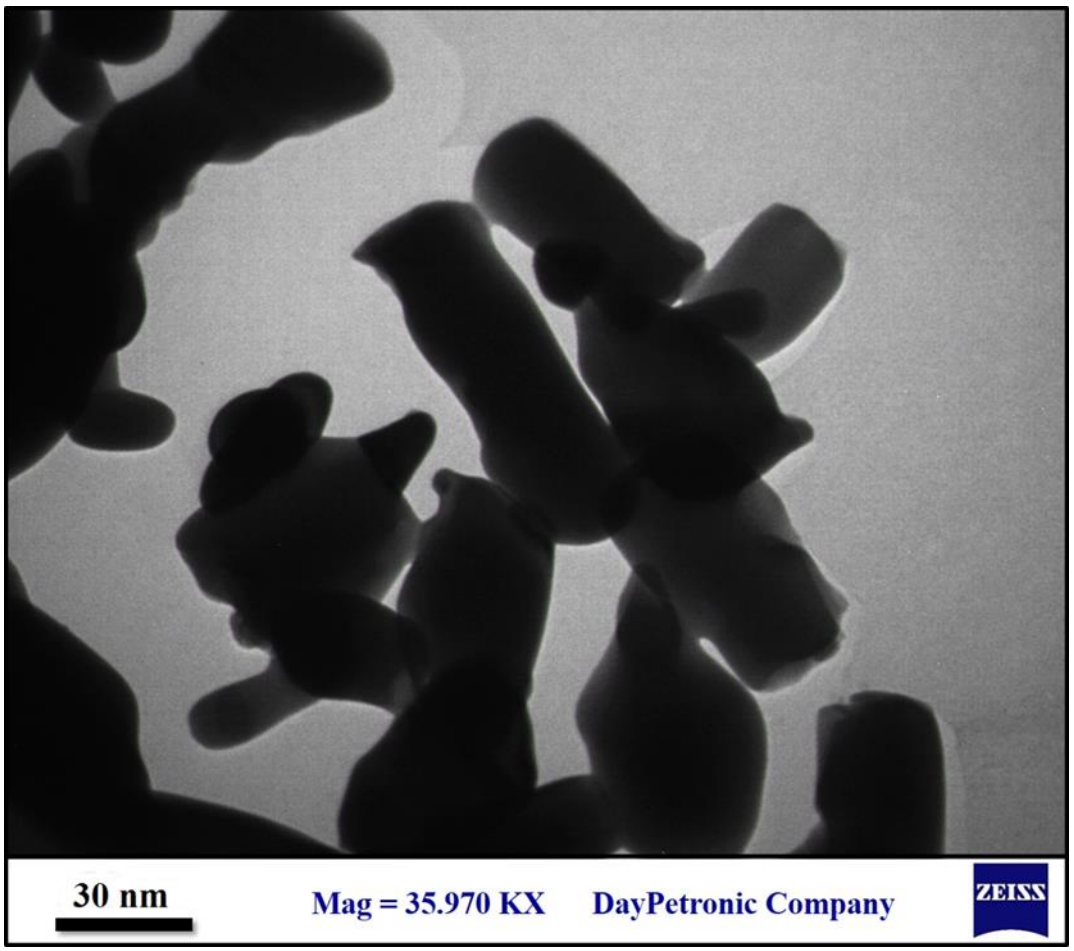
نتایج آزمایش‌های TEM و SEM: همان‌طور که در شکل شمارهٔ ۴ نشان داده‌شده است، اندازهٔ نانوذرات ZnO@Gln -TSC در محدودهٔ ۳۰ تا ۷۰ نانومتر است. شکل شمارهٔ ۵ تصویر میکروسکوپ الکترونی گذاره از نانوذرات

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

ZnO@Gln -TSC را نشان می‌دهد. ذرات با اندازهٔ تقریبی بین ۳۰ تا ۶۰ نانومتر هستند.



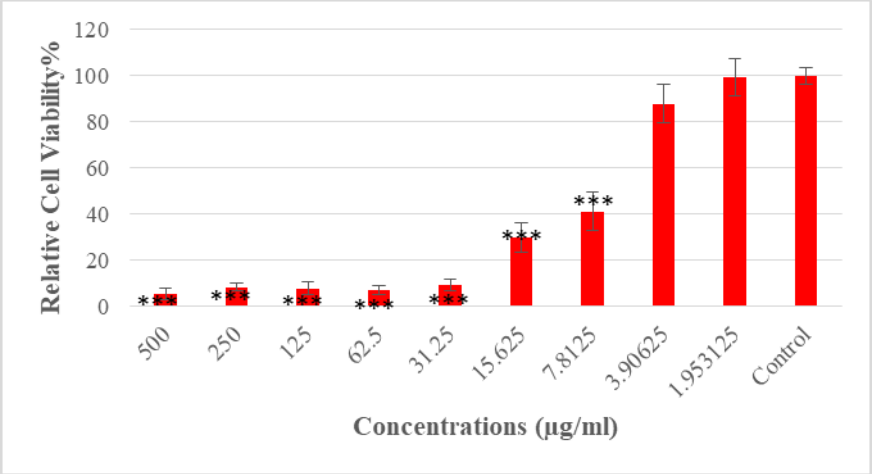
شکل شمارهٔ ٤. نتایج آزمایش SEM از نانوذرهٔ ZnO@Gln-TSC



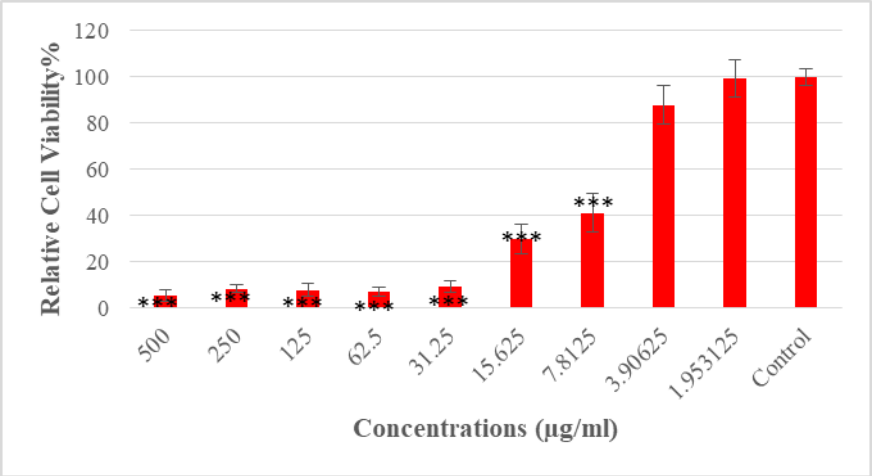
شکل شمارهٔ ٥. نتایج آزمایش TEM از نانوذرهٔ ZnO@Gln-TSC

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

نتایج آزمایش MTT: نتایج اثر نانوذرات ZnO@Gln -TSC بر سلول‌های سرطانی معده (AGS) در غلظت‌های مختلف و گروه کنترل در شکل شمارهٔ ۶. a نشان داده‌شده است. نتایج به‌صورت درصد بقا در مقایسه با نمونه کنترل گزارش‌شده است. غلظت مهاری IC50 برای نانوذرات ZnO@Gln -TSC برابر با ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای ردهٔ سرطانی معده (AGS) در شکل شمارهٔ ۶. b 6 آورده شده است.



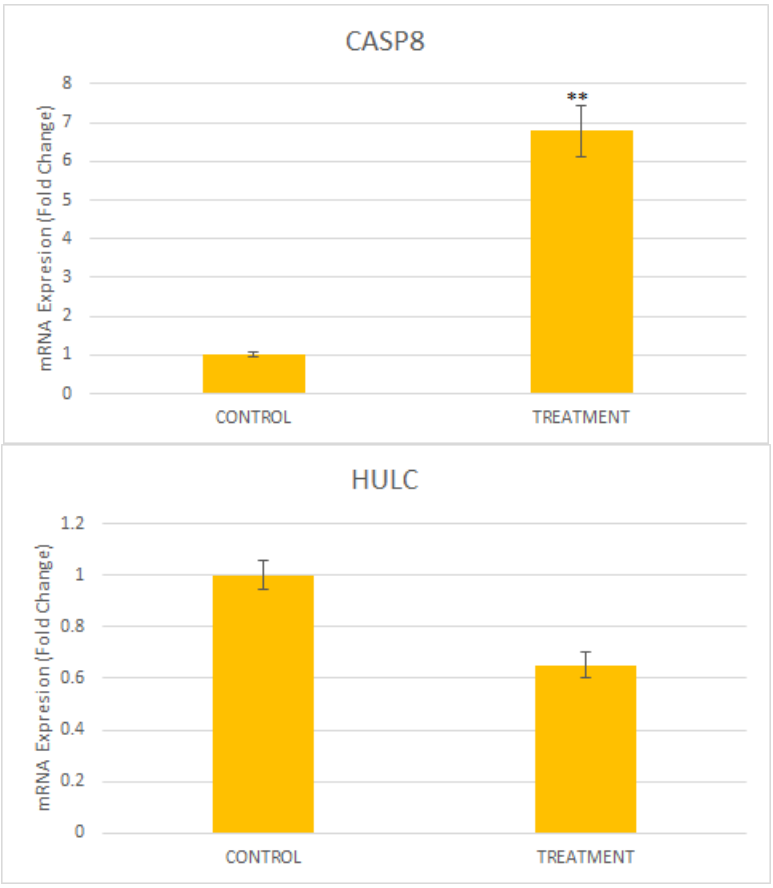
شکل شمارهٔ ٦ *a*. مودار MTT نانوذرات ZnO@Gln -TSC در سلول‌های سرطانی AGS (P<0.001***)



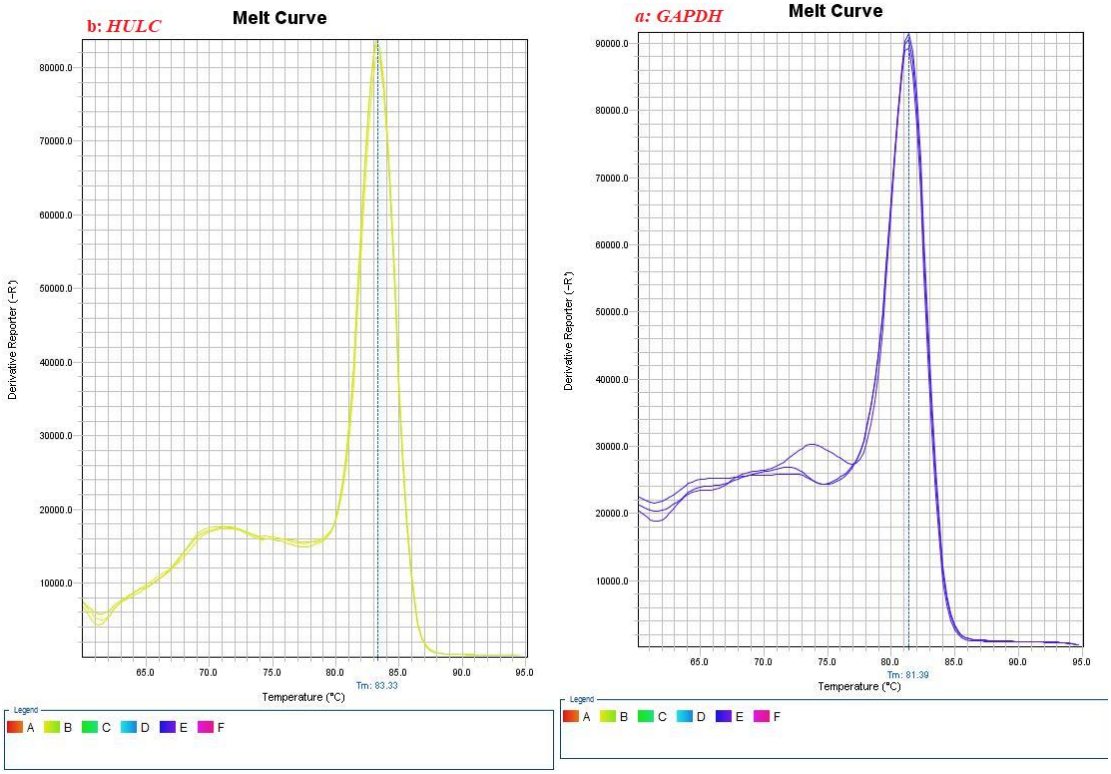
شکل شمارهٔ ٦ b. مودار IC50 نانوذرات ZnO@Gln -TSC در سلول‌های سرطانی AGS

نتایج بررسی میزان بیان ژن‌های *HULC* و *CASP8*: میزان بیان ژن‌های *HULC* و *CASP8* پس از مواجههٔ سلول‌ها با غلظت IC50 برابر با ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از نانوذرات ZnO@Gln–TSC بررسی شد. نتایج نشان داد که مواجههٔ سلول‌های AGS با نانوذرات یادشده به تغییرات بیان ژن *CASP8* به میزان ۶/۷۹ برابر، با افزایش معنی‌دار در سلول‌های تیمارشده در مقایسه با سلول‌های گروه کنترل منجر گردیده بود (P<0.001). تغییرات بیان ژن *HULC* در سلول‌های مواجهه‌یافته به میزان ۰/۶۵ برابر، با کاهش معنی‌دار در مقایسه با سلول‌های گروه کنترل به‌دست آمد (P<0.001). نتایج میزان بیان ژن‌های *HULC* و *CASP8* در شکل شمارهٔ ۷. a و b نمایش داده شده‌اند. همچنین برای هریک از ژن‌های *GAPDH*، *HULC* و *CASP8* یک نمونه از منحنی ذوب در شکل شمارهٔ ۸. a، b و c و یک نمونه از منحنی تکثیر در شکل شمارهٔ ۹. a، b و c آمده است.

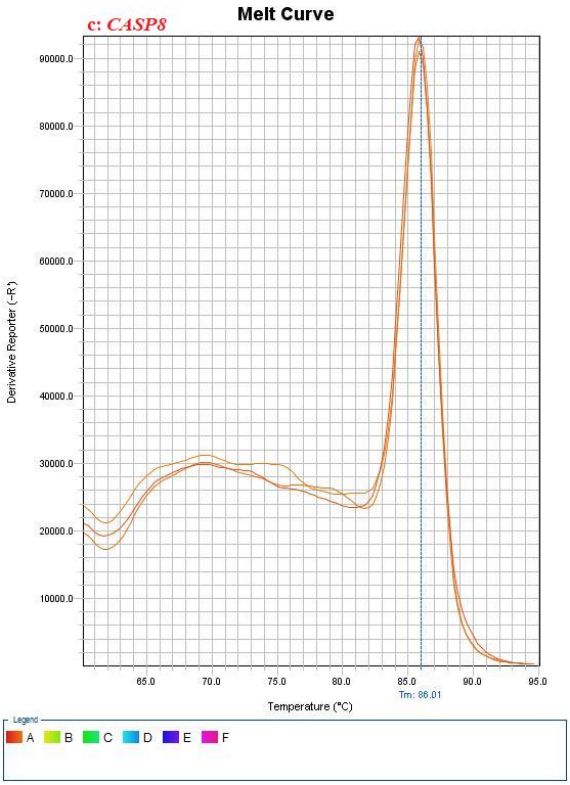
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]



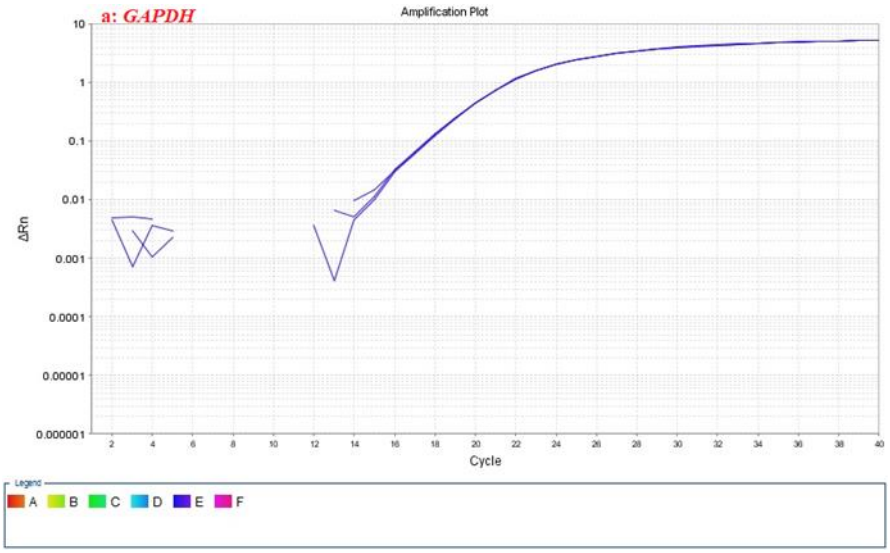
شکل شمارهٔ ۷. نمودار تغییرات بیان ژن *CASP8* و ژن *HULC* در سلولهای مواجهه یافته با نانوذرات Zmo@Gln – TSC در مقایسه با سلول‌های گروه کنترل



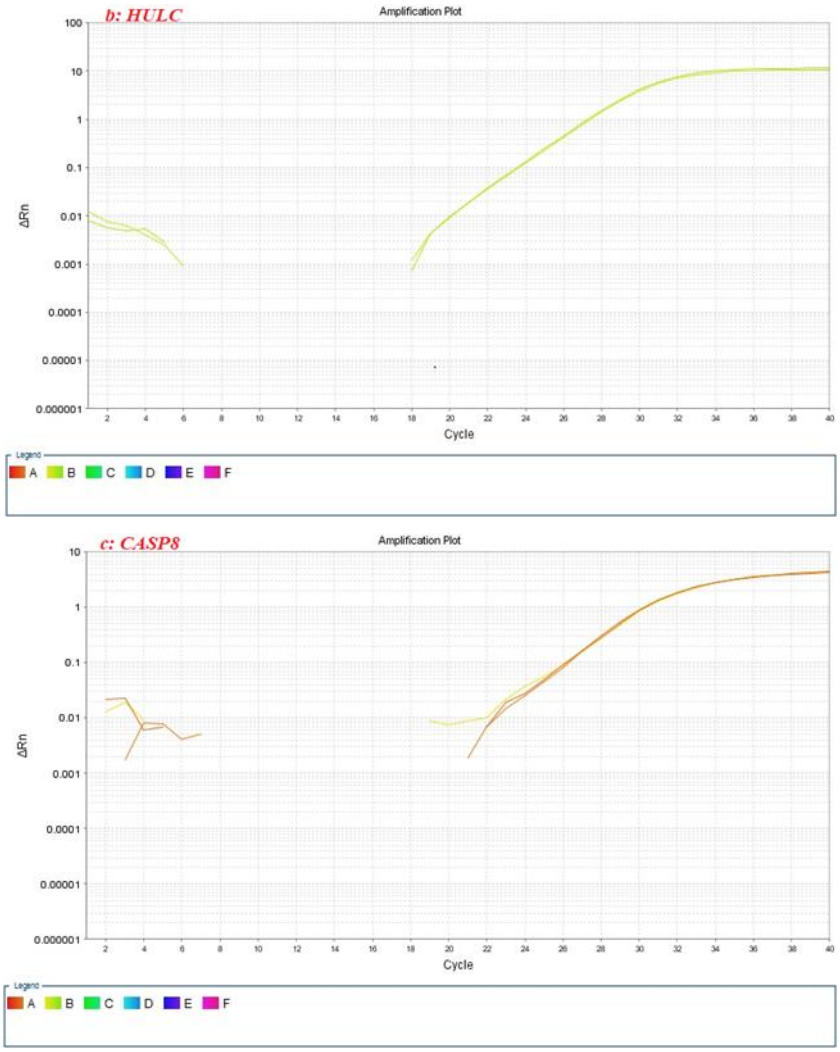
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-11]



شکل شمارهٔ ۸. یک نمونه از منحنی ذوب متعلق به هر یم از ژن‌های *GAPDH* (a) ، *HULC* (b) و *CASP8* (c)



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



شکل شمارهٔ ۹. یک نمونه از منحنی تکثیر متعلق به هر یم از ژن‌های (a) *GAPDH* ، (b) *HULC* و (c) *CASP8*

بحث و نتیجه‌گیری

نانوتکنولوژی علم تولید و به‌کارگیری فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیک اتم یا مولکول‌هایی با اندازهٔ ۱ تا ۱۰۰ نانومتر است که خواصی متمایز از مواد دیگر دارند و شامل نسبت سطح به حجم بسیار و فعالیت بالای شیمیایی است. افزایش نسبت سطح به حجم که به تدریج با کاهش اندازهٔ ذره رخ می‌دهد، باعث غلبه یافتن رفتار اتم‌های واقع در سطح ذره به رفتار اتم‌های درونی نانوذره می‌شود. این پدیده بر خصوصیات ذره و بر تعاملات آن با دیگر مواد اثر می‌گذارد. افزایش سطح واکنش‌پذیری نانوذرات را به‌شدت بالا می‌برد (۲۶). طراحی کمپلکس‌های مولکولی نوین در مقیاس نانو می‌تواند راهکار نوینی به‌منظور بهینه‌سازی و بهبود عملکرد ضدسرطانی این ذرات و درعین‌حال، کاهش عوارض جانبی آنان باشد. بر اساس این، در این مطالعه، نانوذرات اکسید روی با استفاده از گلوتامین عامل‌دار گردیدند و سپس با مولکول تیوسمی کاربازید کنژوگه شدند. آزمایش‌های تأییدی شامل FT-IR، XRD، DLS، SEMو TEM برای بررسی سنتز صحیح نانوذرات انجام گردید که خوشبختانه همگی با نتایج مناسبی گزارش شد. درنهایت، پس از مواجههٔ نانوذرات سنتزشده با سلول‌های آدنوکارسینومای معده، دوز سمی (IC50) تعیین گردید و اثر آن بر فرایند آپوپتوز و میزان بیان ژن‌های دخیل در مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلولی ارزیابی شد.

مطالعات مهمی در ارتباط با عملکرد نانوذرات اکسید فلزی به‌ویژه اکسید روی بر سلول‌های سرطانی انجام‌شده است که تأثیر مثبت آن‌ها را نشان می‌دهد. در مطالعهٔ پاندورانگان در سال ۲۰۱۶، تأثیر نانوذرات ZnO بر سلول‌های کارسینوم سرویکس انسان و همچنین در مطالعهٔ اختر در سال ۲۰۱۲،

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

تأثیر نانوذرات ZnO بر سلول‌های MCF-7 موجب بروز ویژگی‌های ضدسرطانی و آپوپتوزی نظیر گرد شدن سلول‌ها و از دست دادن چسبندگی سلول‌ها شد. نتایج هردو مطالعه همسو با نتایج به‌دست‌آمده در مطالعهٔ حاضر بود (۲۸، ۲۷). نقش گلوتامین در افزایش اثربخشی نانوذرات سنتزشده بر سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های گروه کنترل بسیار مهم است. گلوتامین منبع انرژی و پیش‌ساز برای ساخت پروتئین‌ها و نوکلئوتیدها است که برای رشد و تکثیر سلول‌ها ضروری است. ویژگی ساختاری و مهم گلوتامین این است که دو اتم نیتروژن دارد که با انتقال میان اعضا و بافت‌های مختلف، اعمال خود را انجام می‌دهد. گلوتامین نقش مهمی در تنظیم تعادل اسید-باز دارد (۳۰، ۲۹). نیازهای متابولیکی سلول‌های سرطانی به گلوتامین به علت منبع سوخت سلولی در جدار مجاری معده‌ای-روده‌ای می‌تواند برای توسعهٔ درمان‌های هدفمند مناسب باشد که به بهبود کارایی و به حداقل رساندن آسیب به سلول‌های سالم منجر می‌شود (۱۸). با توجه به تقاضای بیشتر سلول‌های سرطانی برای مواد مغذی حیاتی ازجمله اسیدهای آمینه، عامل‌دار کردن نانوذرات اکسید روی با گلوتامین می‌تواند نفوذ دارو به سلول‌های سرطانی را بهبود بخشد. در درمان هدفمند، دستگاه‌های تحویل‌دهی بر پایهٔ نانوذرات مختلف توسعه یافته است. در این درمان‌ها، دارو به‌صورت تهاجمی عمل نمی‌کند، بلکه به‌صورت منطقه‌ای عمل می‌نماید و روی سلول‌ها و بافت‌های سالم اثر جانبی و سمی ندارد. مطالعات اخیر نشان داده است که کنژوگه کردن تیوسمی کاربازید یا مشتقات آن به نانوذرات فلزی می‌تواند به بهبود پایداری آنان و همچنین افزایش ویژگی ضدتوموری و ضدسرطانی آنان منجر گردد (۳۱). تیوسمی‌کاربازون‌ها با اتصال به نانوفلزات می‌توانند با تشکیل کمپلکس فعال اکسیداسیون و احیا، گونه‌های اکسیژن‌گرای فعال تولید کنند (۳۳، ۳۲). نتایج یک مطالعه نشان داد که نانوذرات نقره به همراه گلوتامیک اسید و کنژوگه با تیوسمی کاربازون باعث القای آپوپتوز در سلول‌های MCF-7 شدند (۱۰). تشکیل کمپلکس‌های فلزی از طریق پیوند با اتم‌های گوگرد و گروه نیتروژن صورت می‌گیرد. وجود باندهای گوگردی و نیتروژنی در TSC موجب تشدید تمایل اتصال نانوذرات به یون‌های فلزات سنگین با استفاده از برهم‌کنش کووالانسی بین آن‌ها می‌شود (۳۵، ۳۴، ۹). با توجه به نتایج سنجش MTT، مشخص شد که نانوذرات ZnO@Gln-TSC پتانسیل مهار سلول سرطانی با الگوی وابسته به دوز دارند؛ پس می‌توان عنوان کرد که عملکرد نانوذرات یادشده در درمان سرطان با توانایی آن‌ها در القای مرگ سلولی مرتبط است. مطالعات مفیدی برای شناخت بهتر عملکردهای کمپلکس نانوذرات اکسید فلزی و تیوسمی کاربازون‌ها بر سلول‌های سرطانی معده انجام‌شده است که می‌تواند تأییدی بر نتایج مطالعهٔ پیش‌رو باشد. تأثیر نانوذرات اکسید کبالت عامل‌دارشده با گلوتامیک اسید و کنژوگه با تیوسمی کاربازید و همچنین تأثیر نانوذرات آهن کنژوگه با مشتق تیازولی تیوسمی کاربازون بر ردهٔ سلولی سرطان معده باعث القای آپوپتوز در این ردهٔ سلولی گردیده است (۳۷، ۳۶). در مطالعه‌ای تأثیر نانوذرات اکسید نیکل کنژوگه با تیوسمی کاربازید و همچنین تأثیر نانوذرات مس کنژوگه با تیوسمی کاربازید بر سلول‌های AGS نشان داد که این نانوذرات با خاصیت کشندگی سلول سرطانی، موجب راه‌اندازی آبشار آپوپتوزی خواهند شد (۳۹، ۳۸).

CASP8 آنزیم مهمی در آغاز آپوپتوز بیرونی است که در پاسخ به سیگنال‌های خارج سلولی القا می‌شود. نتایج مطالعهٔ حاضر نشان داد که تأثیر نانوذرات ZnO@Gln-TSC بر سلول‌های سرطانی معده بیان ژن *CASP8* را به میزان ۶/۷۹ نسبت به گروه کنترل افزایش داده و موجب فعال شدن مسیر آپوپتوز بیرونی شده است.miRNA ها انواعی از مولکول‌های تک‌رشته‌ای کوچک غیرکدکنندهٔ RNA هستند که بر فرایندهای بیولوژیکی متعددی مانند رشد سلولی، تمایز و سرطان‌زایی تأثیر می‌گذارند. *HULC* که با ایجاد سرطان‌های مختلف مرتبط است، می‌تواند توسط CREB فعال گردد و با هدف قرار دادن RNAهای تنظیم‌کننده ازجمله miR-613 ، با رشد سریع سلول‌های سرطانی درگیر شود (۴۱، ۴۰). در این مطالعه، اثر نانوذرات ZnO@Gln-TSC بر بیان RNA طولانی غیرکدکنندهٔ *HULC* در سلول‌های AGS بررسی گردید. نتایج نشان داد که میزان بیان ژن *HULC* تا ۰/۶۵ در

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

مقایسه با سلول‌های گروه کنترل کاهش‌یافته است. نتایج یک مطالعه به‌منظور بررسی خصوصیات آپوپتوزی نانوذرات نقرهٔ عامل‌دارشده با گلوتامین و کنژوگه با تیوسمی کاربازید (Ag@Gln-TSC) بر سلول‌های سرطانی نشان داد که ژن *CASP8* با افزایش معنی‌دار (۳/۸) و ژن *HULC* با کاهش معنی‌دار (۰/۳)، سلول سرطانی را به سوی آپوپتوز پیش بردند (۱۸).

در این مطالعه، نانوذرات ZnO@Gln-TSC سنتز شد و ویژگی سمیت و کشندگی سلول سرطانی از طریق آپوپتوز با بیان ژن‌های مهم در سلول‌های سرطانی معده بررسی گردید. نتایج نشان داد که تأثیر نانوذرات ZnO@Gln-TSC بر سلول‌های سرطانی AGS موجب مهار تکثیر سلولی و القای آپوپتوز از طریق افزایش میزان بیان ژن *CASP8* و کاهش میزان بیان ژن *HULC* شده است. یافته‌ها نشان می‌دهد که این نانوذرات به‌عنوان ماده‌ای ضدتکثیر قوی برای شیمی‌درمانی بیماران سرطانی می‌تواند بیشتر بررسی شود.

سپاس‌گزاری

نویسندگان از پرسنل آزمایشگاه زیست شناسی دانشگاه آزاد واحد رشت تشکر می نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که در انجام این پژوهش،هیچگونه تعارض منافعی گزارش نشده است.

حمایت مالی

این پروژه هیچ حمایت مالی دریافت نکرده است..

مشارکت نویسندگان

نویسندگاه دارای سهم مساوی در مقاله می باشند.

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

References

1. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet 2020; 396:635-48. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
3. Wydra RJ, Oliver CE, Anderson KW, Dziubla TD, Hilt JZ. Accelerated generation of free radicals by iron oxide nanoparticles in the presence of an alternating magnetic field. RSC Adv 2015;5:18888-93. doi: 10.1039/C4RA13564D.
4. Mokwena MG, Kruger CA, Ivan MT, Heidi A. A review of nanoparticle photosensitizer drug delivery uptake systems for photodynamic treatment of lung cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther 2018; 22:147-54. doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.03.006.
5. Jayarambabu N, Kumari BS, Rao KV, Prabhu YT. Beneficial role of zinc oxide nanoparticles on green crop production. Int J Multidiscip Adv Res Trends 2015;2273-82.
6. Han N, Xu L, Zheng H, Yang Y, Fan W. In vivo co-delivery of paclitaxel and herceptin for Her2/Neu+ breast cancer treatment using micellar nanoparticles. Nanomed: Nanotechnol Biol Med 2016; 12:513-4. doi: 10.1016/j.nano.2015.12.191.
7. Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. Nat Rev Cancer 2016; 16: 619-34. doi: 10.1038/nrc.2016.71.
8. Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, Curi R, Newsholme P. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. Nutrients 2018; 10:1564. doi: 10.3390/nu10111564.
9. Pelosi G. Thiosemicarbazone metal complexes: from structure to activity. Open Crystallogr J 2010; 3: 16-28. doi: 10.2174/1874846501003010016.
10. Sadat Shandiz SA, Montazeri A, Abdolhosseini M, Hadad Shahrestani S, Hedayati M, et al. Functionalization of Ag nanoparticles by glutamic acid and conjugation of Ag@ Glu by thiosemicarbazide enhances the apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. J Clust Sci 2018;29:1107-14. doi:10.1007/s10876-018-1424-0.
11. Ma ZY, Shao J, Bao WG, Qiang ZY, Xu JY. A thiosemicarbazone copper (II) complex as a potential anticancer agent. J Coord Chem 2015; 68: 277-94. doi:10.1080/00958972.2014.979811.
12. Paul-Samojedny M, Kokocińska D, Samojedny A, Mazurek U, Partyka R, Lorenz Z, et al. Expression of cell survival/death genes: Bcl-2 and Bax at the rate of colon cancer prognosis. Biochim Biophys Acta 2005; 1741:25-29. doi: 10.1016/j.bbadis.2004.11.021.
13. Rofeal M, El-Malek FA. Valorization of lipopeptides biosurfactants as anticancer agents. Int J Pept Res Ther 2021; 27:447-55. doi:10.1007/s10989-020-10105-8.
14. Peng W, Gao W, Feng J. Long noncoding RNA HULC is a novel biomarker of poor prognosis in patients with pancreatic cancer. Clin Oncol 2014; 31:1-7. doi: 10.1007/s12032-014-0346-4.
15. Gonzalez I, Munita R, Agirre E, Dittmer TA, Gysling K, et al. A lncRNA regulates alternative splicing via establishment of a splicing-specific chromatin signature. Nat Struct Mol Biol 2015; 22:370-6. doi: 10.1038/nsmb.3005.
16. Zhao Y, Guo Q, Chen J, Hu J, Wang S, Sun Y. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation. Oncol Rep 2014; 31:358-64. doi:10.3892/or.2013.2850.
17. Nejabatdoust A, Salehzadeh A, Zamani H, Moradi-Shoeili Z. Synthesis, characterization and functionalization of ZnO nanoparticles by glutamic acid (Glu) and conjugation of ZnO@ Glu by thiosemicarbazide and its synergistic activity with ciprofloxacin against multi-drug resistant Staphylococcus aureus. J Clust Sci 2019; 30:329-36. doi:10.1007/s10876-018-01487-3.
18. Taati H, Sangani H, Davoudi A, Safabakhsh Kouchesfahani S, Hedayati M, et al. Silver nanoparticle functionalized by glutamine and conjugated with thiosemicarbazide induces apoptosis in colon cancer cell line. Sci Rep 2024; 14:3809. doi: 10.1038/s41598-024-54344-x. Ramesh P, Saravanan K, Manogar P, Johnson J, Vinoth E, et al. Green synthesis and characterization of biocompatible zinc oxide nanoparticles and evaluation of its antibacterial potential. Sens Bio Sens Res 2021; 31:100399. doi: 10.1016/j.sbsr.2021.100399.
19. Senthilkumar SR, Sivakumar T. Green tea (Camellia sinensis) mediated synthesis of zinc oxide (ZnO) nanoparticles and studies on their antimicrobial activities. Int J Pharm Sci 2014; 6: 461-5.
20. Pawlukojć A, Hołderna-Natkaniec K, Bator G, Natkaniec I. L-glutamine: Dynamical properties investigation by means of INS, IR, RAMAN, 1H NMR and DFT techniques.

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

Chem Phys 2014; 443:17-25. doi: 10.1016/j.chemphys.2014.08.003.
21. Khurana N, Arora P, Pente AS, Pancholi KC, Kumar V, et al. Surface modification of zinc oxide nanoparticles by vinyltriethoxy silane (VTES). Inorg Chem Commun 2021; 124:108347. doi: 10.1016/j.inoche.2020.108347.
22. Barrak H, Saied T, Chevallier P, Laroche G, M'nif A, Hamzaoui AH. Synthesis, characterization, and functionalization of ZnO nanoparticles by N-(trimethoxysilylpropyl) ethylenediamine triacetic acid (TMSEDTA): Investigation of the interactions between Phloroglucinol and ZnO@ TMSEDTA. Arab J Chem 2019; 12:4340-7. doi: 10.1016/j.arabjc.2016.04.019.
23. Dehkaei AA, Khalatbari K, Emamifar A, Taramsari SM, Balkhi S, et al. Cytotoxicity effect of nickel hydroxide nanoparticles functionalized by glutamine and conjugated by thiosemicarbazide on human lung cancer cell line (A549) and evaluation of bax and bcl-2 genes expression. Gene Rep 2022; 29:101700. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101700.
24. Jamdagni P, Khatri P, Rana JS. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using flower extract of Nyctanthes arbor-tristis and their antifungal activity. J King Saud Univ Sci 2018; 30:168-75. doi: 10.1016/j.jksus.2016.10.002.
25. Wang MS, Chen L, Xiong YQ, Xu J, Wang JP, et al. Iron oxide magnetic nanoparticles combined with actein suppress non-small-cell lung cancer growth in a p53-dependent manner. Int J Nanomedicine 2017; 17:7627-51. doi: 10.2147/IJN.S127549.
26. Akhtar MJ, Ahamed M, Kumar S, Khan MM, Ahmad J, et al. Zinc oxide nanoparticles selectively induce apoptosis in human cancer cells through reactive oxygen species. Int J Nanomedicine 2012; 21:845-57. doi: 10.2147/IJN.S29129.
27. Pandurangan M, Enkhtaivan G, Kim DH. Anticancer studies of synthesized ZnO nanoparticles against human cervical carcinoma cells. J Photochem Photobiol B 2016; 158:206-11. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.002.
28. Antonio J, Street C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. Can J Appl Physiol 1999; 24:1-4. doi: 10.1139/h99-001.
29. Hensley CT, Wasti AT, DeBerardinis RJ. Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. J Clin Invest 2013; 123:3678-84. doi: 10.1172/JCI69600.
30. Hamrayev H, Shameli K, Yusefi M. Preparation of zinc oxide nanoparticles and its cancer treatment effects: A review paper. J Adv Res Micro Nano Engin 2020;2:1-1.
31. Ma ZY, Shao J, Bao WG, Qiang ZY, Xu JY. A thiosemicarbazone copper (II) complex as a potential anticancer agent. J Coord Chem 2015; 68: 277-94. Doi:10.1080/00958972.2014.979811.
32. Yildirim H, Guler E, Yavuz M, Ozturk N, Yaman PK, et al. Ruthenium (II) complexes of thiosemicarbazone: Synthesis, biosensor applications and evaluation as antimicrobial agents. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl 2014; 44:1-8. doi: 10.1016/j.msec.2014.08.007.
33. Gou Y, Wang J, Chen S, Zhang Z, Zhang Y, et al. α− N− heterocyclic thiosemicarbazone Fe (III) complex: Characterization of its antitumor activity and identification of anticancer mechanism. Eur J Med Chem 2016; 123:354-64. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.07.041.
34. Goya GF, Grazu V, Ibarra MR. Magnetic nanoparticles for cancer therapy. Curr Nanosci 2008; 4:1-6. doi:10.2174/157341308783591861.
35. 35. Jarestan M, Khalatbari K, Pouraei A, Sadat Shandiz SA, Beigi S, et al. Preparation, characterization, and anticancer efficacy of novel cobalt oxide nanoparticles conjugated with thiosemicarbazide. 3 Biotech 2020; 10:1-9. doi: 10.1007/s13205-020-02230-4.
36. Habibzadeh SZ, Salehzadeh A, Moradi-Shoeili Z, Shandiz SA. A novel bioactive nanoparticle synthesized by conjugation of 3-chloropropyl trimethoxy silane functionalized Fe3O4 and 1-((3-(4-chlorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) methylene)-2-(4-phenylthiazol-2-yl) hydrazine: assessment on anti-cancer against gastric AGS cancer cells. Mol Biol Rep 2020; 47:1637-47. doi:10.1007/s11033-020-05251-7.
37. Hosseinkhah M, Ghasemian R, Shokrollahi F, Mojdehi SR, Noveiri MJ, et al. Cytotoxic potential of nickel oxide nanoparticles functionalized with glutamic acid and conjugated with thiosemicarbazide (NiO@ Glu/TSC) against human gastric cancer cells. J Clust Sci 2022; 33:2045-53. doi:10.1007/s10876-021-02124-2.
38. Badrooh M, Shokrollahi F, Javan S, Ghasemipour T, Rezaei Mojdehi S, et al. Trigger of apoptosis in adenocarcinoma gastric cell line (AGS) by a complex of thiosemicarbazone and copper nanoparticles. Mol Biol Rep 2022; 49:2217-26. doi: 10.1007/s11033-021-07043-z.
39. Dong Y, Wei MH, Lu JG, Bi CY. Long non-coding RNA HULC interacts with miR-613 to regulate colon cancer growth and metastasis through targeting RTKN. Biomed

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

Pharmacother 2018; 109:2035-42. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115370.
40. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6:259-69. doi:10.1038/nrc1840.

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