Iranian Journal of Breast Diseases. 2026; 19(3):4-19

Original Article

Impact of Green-Synthesized Gold Nanoparticles on Stemness and Apoptotic Gene Expression in MCF-7 Cells

Marzie Salandari Rabori[1], Maryam Mirmotalebi[2], Hasan Ebrahimi Shahmabadi[3], Mojgan Noroozi-Karimabad✉[4]

[1]Social Determinants of Health Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran .

[2]Department of Community Medicine, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

[3]Immunology of Infectious Diseases Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

[4]Molecular Medicine Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Received: 2026/02/14
Accepted: 2026/07/11

***Corresponding Author:**
mojgan.noroozi@yahoo.com

Ethics Approval:
IR.RUMS.REC.1399.107

Abstract

Introduction: Plant-derived gold nanoparticles have attracted growing interest as anticancer agents because they combine environmentally friendly synthesis with favorable biological compatibility. While their anticancer activity has been reported in a variety of experimental models, their effects on molecular regulators associated with breast cancer stemness, particularly cancer stem cell-related markers and regulatory microRNAs, remain incompletely understood. This study, therefore, investigated whether gold nanoparticles synthesized from walnut shell extract could modulate the expression of OCT4, NANOG, P53, miR-21, and miR-145**,** all of which play important roles in breast cancer progression.

Methods: Gold nanoparticles were synthesized using walnut shell extract and characterized by transmission electron microscopy and X-ray diffraction. MCF-7 breast cancer cells were exposed to cell viability was assessed using the MTT assay. Expression levels of OCT4, NANOG, P53, miR-21, and miR-145 were measured using SYBR Green real-time PCR, and relative expression was calculated with the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. Statistical comparisons were performed using two-way ANOVA followed by Tukey's multiple comparison test.

Results: Treatment with walnut-derived gold nanoparticles reduced the viability of MCF-7 cells in both a concentration- and time-dependent manner. At the molecular level, expression of the stemness markers OCT4 and NANOG, together with the oncogenic microRNA miR-21, declined significantly after treatment. In contrast, both P53 and the tumor-suppressive microRNA miR-145 were significantly upregulated ($P < 0.05$). These findings suggest concurrent suppression of stemness-associated pathways alongside activation of tumor-suppressive mechanisms.

Conclusion: Walnut shell-derived gold nanoparticles influenced several molecular regulators associated with breast cancer cell survival and stemness. Taken together, these findings support further mechanistic studies better to understand the biological effects of these green-synthesized nanoparticles. However, additional validation in complementary experimental models and functional assays will be necessary before their therapeutic relevance can be fully established.

Keywords: Gold nanoparticles; green synthesis; walnut shell; breast cancer; MCF-7; gene expression.

Copyright © 2026 Salandari Rabori et al. Published by Breast Cancer Research Center, ACECR

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

Introduction

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignancy among women worldwide and remains one of the leading causes of cancer-related mortality. According to the GLOBOCAN 2022 estimates, approximately 2.3 million new cases and more than 670,000 deaths were attributed to breast cancer globally, underscoring its substantial public health burden. Although major advances have improved diagnosis and treatment, recurrence and resistance to therapy remain common, highlighting the need for more effective treatment strategies (1).

Gold nanoparticles (GNPs) have attracted interest in cancer research because they are biocompatible, chemically stable, and can be readily modified for a wide range of biomedical applications, including drug delivery, imaging, and targeted therapy (2,3). Their biological performance, however, is influenced not only by particle size and surface characteristics but also by the method used for synthesis. In recent years, plant-based synthesis has become an appealing alternative to conventional chemical methods because it avoids toxic reagents and uses naturally occurring compounds to produce stable nanoparticles. Walnut (*Juglans regia*) green shell is particularly rich in phenolic constituents that can act as both reducing and stabilizing agents during nanoparticle synthesis (4).

Growing evidence suggests that cancer stemness and microRNA dysregulation play central roles in breast cancer progression, therapeutic resistance, and disease recurrence. For this reason, OCT4 and NANOG were selected as representative markers of stemness, whereas P53 was evaluated because of its critical role in regulating apoptosis and cellular stress responses. In parallel, miR-21 and miR-145 were chosen as key microRNAs with opposing functions in breast cancer, reflecting oncogenic and tumor-suppressive signaling, respectively. Assessing these genes and microRNAs together provides a broader view of whether green-synthesized gold nanoparticles influence interconnected pathways involved in stemness, apoptosis, and tumor progression, thereby offering insight into their potential molecular mechanisms of action (5–8). Despite growing interest in green-synthesized GNPs, their combined effects on these molecular regulators remain poorly characterized. Therefore, this study examined whether walnut shell-derived GNPs could alter the expression of OCT4, NANOG, P53, miR-21, and miR-145 in MCF-7 breast cancer cells.

Materials and Methods

- Synthesis of Gold NPs

Gold nanoparticles (GNPs) were synthesized from walnut shell extract using a green synthesis approach and characterized by transmission electron microscopy (TEM) and X-ray diffraction (XRD), as described previously by Salandari Rabori et al. (4). The procedures for walnut shell extraction, nanoparticle synthesis, purification, and physicochemical characterization are provided in detail in that publication; therefore, they are not repeated here. Human MCF-7 breast cancer cells were maintained in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum, L-glutamine, penicillin, and streptomycin at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO_2. Once the cells reached the appropriate confluence, they were exposed to the GNP concentrations predetermined in the previous study, while untreated cells served as the control group.

- Cell Viability Assay (MTT Assay)

Cell viability and IC_{50} values were determined in our previously published study using the MTT assay (4). The complete experimental protocol, including the concentration range tested, dose-response analysis, and IC_{50} calculation, is described in that report. Based on those results, the IC_{50} values obtained after 48 h (2.5 mM) and 72 h (2.0 mM) were selected for the gene and microRNA expression analyses performed in the present study.

- Real-Time PCR

Total RNA was isolated from control and treated cells using the RNeasy Mini Kit, followed by reverse transcription to synthesize cDNA. Expression of OCT4, NANOG, P53, miR-21, and miR-145 was quantified by SYBR Green real-time PCR. Relative expression levels were calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method with β-actin and U6 small nuclear RNA as internal controls for mRNA and microRNA, respectively. All experiments were performed in triplicate. Data are presented as mean ± SEM and were analyzed using two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test, with $P < 0.05$ considered statistically significant. The primer sequences used for quantitative real-time PCR are listed in Table 1.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

Table 1: Indicates the sequences of the employed primers in this study.

Gene	Forward (5'→3')	Reverse (5'→3')
OCT4	CCTGAAGCAGAAGAGGATCACC	AAAGCGGCAGATGGTCGTTTGG
NANOG	CTCCAACATCCTGAACCTCAGC	CGTCACACCATTGCTATTCTTCG
p53	TGAAGCTCCCAGAATGCCAG	GCTGCCCTGGTAGGTTTTCT
Mir-145	GTCCAGTTTTCCCAGGAATC	AGAACAGTATTTCCAGGAAT
miR-21	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	CGAGGAAGAAGACGG AAGAAT
β-actin	CACACCTTCTACAATGAGC	ATAGCACAGCCTGGATAG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	ACCGAGGATCCAAGCTGACTC

Results

-Effect of Gold Nanoparticles on Cell Viability

Treatment with walnut shell-derived gold nanoparticles (GNPs) reduced the viability of MCF-7 cells in both a concentration- and time-dependent manner (Figure 1). Cell survival gradually declined as nanoparticle concentration increased, and the inhibitory effect was more evident after 72 h than after 48 h. Dose-response analysis identified IC_{50} values of approximately 2.5 mM at 48 h and 2.0 mM at 72 h, indicating greater cytotoxicity with prolonged exposure (Table 2).

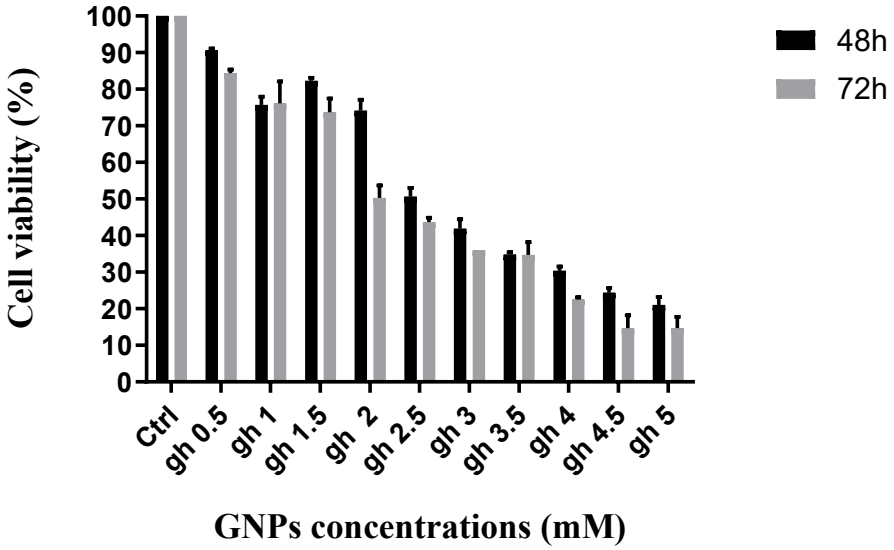


Figure 1: Effect of GNPs on MCF-7 cell viability ($P < 0.05$)

Table 2: GNP IC_{50} values in MCF-7 cells

IC50 (mM)	IC50 48h	IC50 72h
GNPs	2.5 mM	2 mM

-Effect of GNPs on Gene and microRNA Expression

After 48 h of treatment, GNP-exposed cells showed significant changes in the expression levels of OCT4, NANOG, P53, miR-21, and miR-145 compared with untreated controls (Figure 2). Specifically, OCT4, NANOG, and miR-21 expression levels were decreased, whereas P53 and miR-145 expression levels were increased following GNP exposure ($P < 0.05$).

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

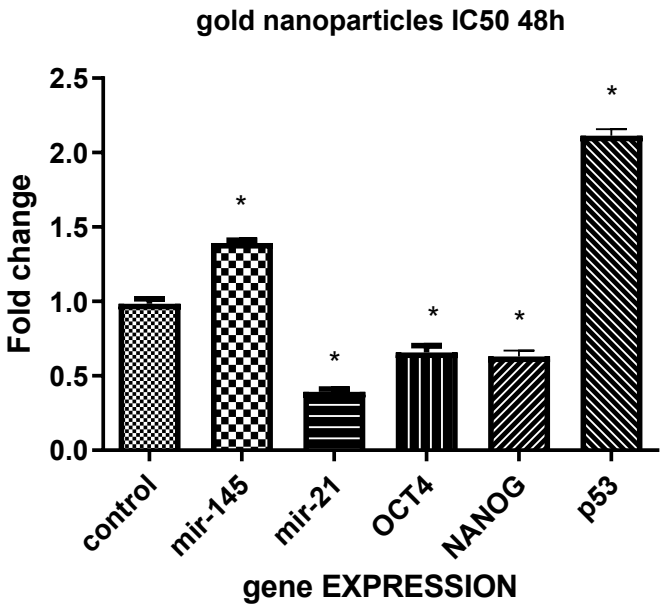


Figure 2: Gene expression in MCF-7 cells after 48 h of GNP treatment at IC_{50} ($P < 0.05$).

A similar expression pattern was observed after 72 h of treatment (Figure 3). OCT4, NANOG, and miR-21 remained downregulated, while P53 and miR-145 continued to show increased expression compared with the control group (P < 0.05). These findings indicate a consistent pattern of molecular changes across the two evaluated time points under the experimental conditions used.

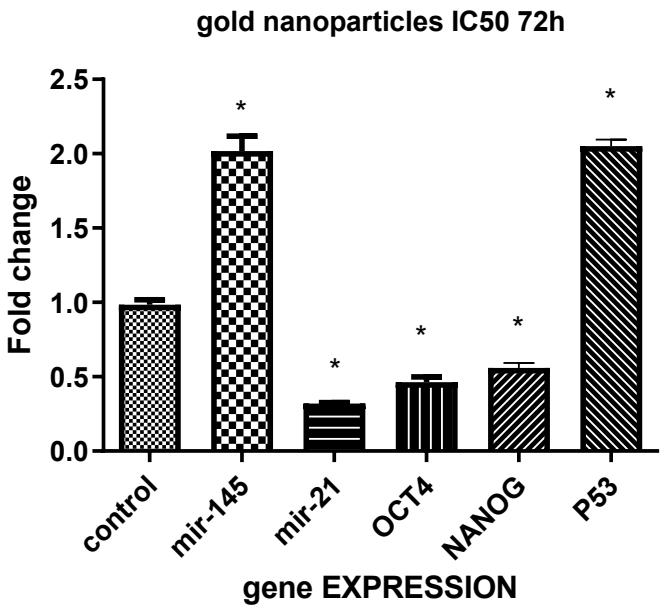


Figure 3: Gene expression in MCF-7 cells after 72 h of GNP treatment at IC_{50} ($P < 0.05$).

The reduction in cell viability was accompanied by coordinated alterations in the expression profile of the investigated genes and microRNAs at both time points. GNP-treated cells demonstrated reduced expression of the stemness-associated markers OCT4 and NANOG, along with decreased miR-21 levels and increased expression of P53 and miR-145. Together, these results suggest that GNP exposure is associated with changes in molecular markers of stemness and tumor-suppressive responses in MCF-7 cells.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

Discussion

Walnut shell-derived gold nanoparticles reduced the viability of MCF-7 cells, and this effect became more pronounced with prolonged exposure. The lower IC_{50} observed at 72 h suggests that the biological response to GNPs increased over time. Similar findings have been reported in previous studies, in which the anticancer activity of gold nanoparticles varied with their physicochemical properties, synthesis method, treatment duration, and the type of cancer cells examined (2,4,5).

Changes in gene expression paralleled the reduction in cell viability. Treatment consistently lowered the expression of OCT4 and NANOG, two transcription factors involved in maintaining stem cell-like characteristics. At the same time, miR-21 expression declined, whereas P53 and miR-145 were upregulated. Together, these findings indicate that GNP exposure influences several molecular regulators linked to breast cancer biology rather than affecting a single pathway.

Although these molecular changes are encouraging, they should be interpreted with caution. The present work evaluated transcriptional responses only; alterations in gene expression do not necessarily reflect corresponding changes at the protein or functional levels. Confirmation by apoptosis assays, protein analysis, and stemness-related functional studies would strengthen these observations. Another limitation is that only one breast cancer cell line was investigated, which limits the generalizability of the findings.

Conclusion

The simultaneous downregulation of stemness-associated markers and upregulation of tumor-suppressive regulators suggest that GNP exposure is associated with changes in stemness-associated molecular markers and tumor-suppressive responses. However, further studies, including protein-level validation, apoptosis assays, cancer stem cell-related functional analyses, and evaluation in additional cellular and in vivo models, are required to determine the functional significance of these changes and clarify the underlying mechanisms.

References

1. Ilinskaya AN, Shah A, Enciso AE, Chan KC, Kaczmarczyk JA, Blonder J, et al. Nanoparticle physicochemical properties determine the activation of intracellular complement. *Nanomedicine*. 2019;17:266-275.
2. Sztandera K, Gorzkiewicz M, Klajnert-Maculewicz B. Gold nanoparticles in cancer treatment. *Mol Pharm*. 2019;16(1):1-23.
3. Vines JB, Yoon JH, Ryu NE, Lim DJ, Park H. Gold nanoparticles for photothermal cancer therapy. *Front Chem*. 2019;7:167.
4. Salandari Rabori M, Noroozi Karimabad M, Hajizadeh MR. Facile, low-cost and rapid phytosynthesis of stable and eco-friendly gold nanoparticles using green walnut shell and study of their anticancer potential. *World Cancer Res J*. 2021;8:e2037.
5. Musielak M, Boś-Liedke A, Piwocka O, Kowalska K, Markiewicz R, Lorenz A, et al. Methodological and cellular factors affecting the magnitude of breast cancer radiosensitization using gold nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:3825-3850.
6. Dheyab MA, Aziz AA, Khaniabadi PM, Jameel MS, Oladzadabbasabadi N, Rahman AA, et al. Gold nanoparticles-based photothermal therapy for breast cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;42:103312.
7. Guo W, Wu Z, Chen J, Guo S, You W, Wang S, et al. Nanoparticle delivery of miR-21-3p sensitizes melanoma to anti-PD-1 immunotherapy by promoting ferroptosis. *J Immunother Cancer*. 2022;10(6):e004381.
8. Lin L, Fan Y, Gao F, Jin L, Li D, Sun W, et al. UTMD-promoted co-delivery of gemcitabine and miR-21 inhibitor by dendrimer-entrapped gold nanoparticles for pancreatic cancer therapy. *Theranostics*. 2018;8(7):1923-1939.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

مقاله‌پژوهشی

مجله علمی
بیماری‌های پستان ایران
۱۹-۴:(۳)۱۹؛۱۴۰۵

تأثیر نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز بر بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز و سلول‌های بنیادی در رده سلولی سرطان پستان *MCF-7*

مرضیه سلندری رابری[۱]، مریم میرمطلبی[۲]، حسن ابراهیمی شم‌آبادی[۳]، مژگان نوروزی کریم‌آباد[۴]✉

[۱]مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
[۲]گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
[۳]مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیماری‌های عفونی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
[۴]مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۱۱/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۰

✉ **نویسنده مسئول:**
mojgan.noroozi@yahoo.com

چکیده

مقدمه: سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در زنان است و همچنان یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان به شمار می‌رود. در سال‌های اخیر، نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز به دلیل زیست‌سازگاری مناسب، سمیت پایین و توانایی اثرگذاری بر مسیرهای مولکولی مرتبط با سرطان، به‌عنوان گزینه‌ای امیدبخش در پژوهش‌های سرطان مطرح شده‌اند. با این حال، سازوکارهای مولکولی این نانوذرات، به‌ویژه در تنظیم ژن‌های مرتبط با ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی و فرایند آپوپتوز، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. ازاین‌رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر نانوذرات طلای سنتزشده از عصاره پوست سبز گردو بر بیان ژن‌های مرتبط با ویژگی‌های بنیادی و آپوپتوز در رده سلولی MCF-7 سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی: نانوذرات طلا به روش سنتز سبز و با استفاده از عصاره پوست سبز گردو تهیه و به کمک میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) و پراش پرتو ایکس (XRD) مشخصه‌یابی شدند، همچنین زیست‌مانی سلول‌ها با آزمون MTT ارزیابی شد. میزان بیان ژن‌های OCT4، NANOG، P53، miR-21 و miR-145 با استفاده از روش Real-Time PCR و بر اساس روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ تعیین شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey تحلیل شدند و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تیمار سلول‌های MCF-7 با نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های OCT4، NANOGو miR-21و افزایش معنی‌دار بیان P53 و miR-145 در مقایسه با گروه کنترل شد. کاهش بیان ژن‌های مرتبط با ویژگی‌های بنیادی، همراه با افزایش بیان ژن سرکوبگر تومور P53 و میکرو RNA سرکوبگر تومور miR-145، نشان‌دهنده اثر مهاری این نانوذرات بر مسیرهای مولکولی دخیل در تکثیر، بقا و حفظ ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی است.

نتیجه‌گیری: نانوذرات طلا که از پوست سبز گردو سنتز شده‌اند، می‌توانند بیان ژن‌های کلیدی مرتبط با ویژگی‌های بنیادی و آپوپتوز را در سلول‌های سرطان پستان MCF-7 تعدیل کنند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که این نانوذرات می‌توانند به‌عنوان راهبردی مکمل و امیدبخش برای توسعه درمان‌های هدفمند سرطان پستان مورد توجه قرار گیرند. بااین‌حال، ارزیابی اثربخشی و ایمنی این رویکرد به مطالعات بیشتر در مدل‌های پیش‌بالینی و بالینی نیاز دارد.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات طلا؛ سنتز سبز؛ پوست سبز گردو؛ سرطان پستان؛ بیان ژن؛ MCF-7.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

مقدمه

با افزایش روزافزون بروز سرطان در سراسر جهان، توسعه روش‌های نوین تشخیص و درمان به یکی از مهم‌ترین اولویت‌های پژوهش‌های پزشکی تبدیل شده است. در این میان، نانوفناوری به‌عنوان یکی از فناوری‌های نوظهور، افق‌های تازه‌ای را برای تشخیص زودهنگام، درمان هدفمند و بهبود پیامدهای بیماران مبتلا به سرطان گشوده است. یکی از مهم‌ترین دستاوردهای این حوزه، نانوذرات هستند که به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد فیزیکوشیمیایی و زیستی، در سال‌های اخیر توجه گسترده پژوهشگران را به خود جلب کرده‌اند (۱). در میان انواع نانومواد، نانوذرات طلا (Gold Nanoparticles; GNPs) به‌دلیل زیست سازگاری مطلوب، نسبت بالای سطح به حجم، پایداری شیمیایی مناسب، پدیده تشدید پلاسمون سطحی و امکان اصلاح آسان سطح، جایگاه ویژه‌ای در پژوهش‌های زیست‌پزشکی یافته‌اند. این ویژگی‌ها امکان استفاده از نانوذرات طلا را در انتقال هدفمند دارو، تشخیص مولکولی و درمان سرطان فراهم کرده است. کاهش اندازه ذرات از مقیاس ماکرو به مقیاس نانو موجب افزایش هدایت الکتریکی، فعالیت سطحی و برهم‌کنش آن‌ها با ساختارهای زیستی می‌شود و در نتیجه، کارایی زیستی این نانوذرات را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد (۱). نانوذرات طلا توانایی برقراری برهم‌کنش مؤثر با غشاهای سلولی، میکروارگانیسم‌ها و سلول‌های سرطانی را دارند. اگرچه طلا از گذشته در پزشکی کاربرد داشته است، اما استفاده از آن در ابعاد نانومتری قابلیت‌های درمانی و تشخیصی آن را به میزان چشمگیری گسترش داده است (۲). افزون بر این، نانوذرات طلا نسبت به بسیاری از نانوساختارهای دیگر از مزایای متعددی برخوردارند و می‌توان سطح آن‌ها را به‌آسانی با لیگاندهای اختصاصی یا گروه‌های عاملی مختلف اصلاح کرد؛ قابلیتی که امکان طراحی سامانه‌های هدفمند برای انتقال دارو و سایر ترکیبات درمانی را فراهم می‌سازد و دامنه کاربرد آن‌ها را در درمان سرطان افزایش می‌دهد (۳،۴). نانوذرات طلا در اندازه‌ها، اشکال و ساختارهای مورفولوژیک متنوعی تولید می‌شوند و این تفاوت‌های ساختاری می‌توانند بر رفتار زیستی و اثربخشی آن‌ها تأثیر بگذارند. شواهد موجود نشان می‌دهد که اندازه نانوذرات یکی از عوامل تعیین‌کننده در نحوه برهم‌کنش آن‌ها با سیستم‌های زیستی و در نتیجه بروز اثرات درمانی یا زیستی آن‌ها است(۵) .همچنین، مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که نانوذرات طلا می‌توانند به‌عنوان عوامل حساس‌کننده به پرتودرمانی (Radiosensitizers) در محدوده پرتوهای کیلوولت و مگاولتاژ عملکرد امیدوارکننده‌ای داشته باشند. علاوه بر این، از این نانوذرات در حوزه‌های مختلفی از جمله زیست‌حسگرها، تصویربرداری پزشکی، مهندسی زیست‌مواد و سامانه‌های انتقال دارو نیز استفاده می‌شود (۶،۷).در سال‌های اخیر، استفاده از روش‌های سنتز سبز برای تولید نانوذرات طلا با استقبال فراوانی روبه‌رو شده است، زیرا این روش علاوه بر سادگی، هزینه پایین و سازگاری با محیط زیست، از ترکیبات طبیعی برای احیای یون‌های فلزی و پایدارسازی نانوذرات بهره می‌گیرد. در این روش، عصاره‌های گیاهی به‌دلیل دارا بودن ترکیبات فیتوشیمیایی، نقش عوامل کاهنده و پایدارکننده را ایفا کرده و فرایند تبدیل یون‌های طلا به نانوذرات را تسهیل می‌کنند (۸). برای مثال، گزارش شده است که عصاره آبی گیاه Amaranthus spinosus قادر است یون‌های کلرید طلا را به نانوذرات طلا تبدیل کند و نانوذرات حاصل نیز از فعالیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی برخوردار باشند (۹). در همین راستا، پوست سبز گردو نیز به‌عنوان یک منبع گیاهی غنی از ترکیبات زیست‌فعال، در سنتز سبز نانوذرات طلا مورد استفاده قرار گرفته و نتایج امیدوارکننده‌ای در کاربردهای زیست‌پزشکی نشان داده‌اند که این مواد می‌توانند مسیرهای مولکولی مرتبط با سرطان را نیز تحت تأثیر قرار دهند. برای نمونه، گزارش شده است که زعفران می‌تواند بر بیان ژن‌های کلیدی مرتبط با خودنوزایی در سلول‌های توموری اثر بگذارد و اهمیت هدف قرار دادن مسیرهای مرتبط با ویژگی‌های بنیادی سرطان را نشان دهد (۱۰). مطالعات مرتبط با سرطان، نشان داده است.

سلول‌های بنیادی سرطانی (Cancer Stem Cells; CSCs) زیرجمعیتی از سلول‌های توموری هستند که توانایی خودنوزایی و تمایز را حفظ کرده‌اند و نقش مهمی در آغاز تومور، رشد و پیشرفت آن، متاستاز و مقاومت به درمان ایفا می‌کنند. این سلول‌ها از نظر عملکرد، ویژگی‌های مشترکی با سلول‌های بنیادی طبیعی دارند و بقای آن‌ها یکی از عوامل اصلی عود بیماری، تداوم رشد تومور و افزایش بدخیمی سرطان به شمار می‌رود (۱۱). ازاین‌رو، مهار عملکرد یا حذف این سلول‌ها به‌عنوان یکی از راهبردهای نوین درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

است. همچنین، مسیرهای مرتبط با پاسخ به استرس سلولی در سرطان پستان مورد توجه قرار گرفته‌اند و نقش GRP78 در مسیر پاسخ پروتئین‌های تانخورده (UPR) به‌عنوان یکی از اهداف بالقوه درمانی در این سرطان مطرح شده است (۱۲). در کنار سلول‌های بنیادی سرطانی، میکروRNAها (miRNAs) نیز از مهم‌ترین تنظیم کننده‌های مولکولی در زیست‌شناسی سرطان محسوب می‌شوند. این مولکول‌های کوتاه و غیرکدکننده، بیان ژن‌ها را در مرحله پسارونویسی تنظیم می‌کنند و از طریق کنترل بیان انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور، در تنظیم فرایندهایی مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، مهاجرت و تهاجم سلولی نقش دارند. بر اساس الگوی بیان و عملکرد، میکروRNAها می‌توانند به‌صورت میکروRNAهای سرطان‌زا (OncomiRs) یا میکروRNAهای سرکوبگر تومور عمل کنند؛ بنابراین، حفظ تعادل بیان آن‌ها برای عملکرد طبیعی سلول و پیشگیری از ایجاد تومور ضروری است (۱۳). با وجود ظرفیت درمانی قابل توجه میکروRNAها، کاربرد بالینی آن‌ها همچنان با چالش‌هایی روبه‌رو است. مهم‌ترین مانع، نبود یک سامانه انتقال ایمن، پایدار و کارآمد برای رساندن این مولکول‌ها به سلول‌های هدف است. در حال حاضر، انتقال میکروRNAها عمدتاً با استفاده از لیپیدهای کاتیونی و ناقل‌های پلیمری انجام می‌شود؛ با این حال، این سامانه‌ها از نظر کارایی انتقال، پایداری و احتمال بروز عوارض جانبی، محدودیت‌هایی دارند (۱۳). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که ترکیبات طبیعی و مشتقات آن‌ها می‌توانند با تغییر بیان ژن‌های مرتبط با چرخه سلولی، بر تکثیر سلول‌های سرطانی اثر بگذارند (۱۴). در این میان، نانوذرات طلا (Gold Nanoparticles; GNPs) به دلیل اندازه مناسب، قابلیت اصلاح سطح، زیست‌سازگاری بالا و سمیت پایین، به‌عنوان حامل‌هایی امیدبخش برای انتقال مولکول‌های درمانی، به‌ویژه میکروRNAها، مطرح شده‌اند. علاوه بر نقش آن‌ها به‌عنوان سامانه انتقال، شواهد نشان می‌دهد که نانوذرات طلا می‌توانند به‌طور مستقیم نیز مسیرهای مولکولی مرتبط با سرطان را تنظیم کنند. از میان میکروRNAهای مرتبط با سرطان پستان، miR-21 به‌عنوان یک میکرو RNA سرطان‌زا معمولاً افزایش بیان می‌یابد و با تقویت تکثیر، بقا و پیشرفت سلول‌های سرطانی ارتباط دارد. در مقابل، miR-145 یک میکرو RNA سرکوبگر تومور است که با مهار تکثیر، مهاجرت، تهاجم و ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی، نقش مهمی در کنترل پیشرفت سرطان ایفا می‌کند. همچنین ژن‌های OCT4 و NANOG از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی هستند و P53 نیز به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ژن‌های سرکوبگر تومور، نقش اساسی در تنظیم چرخه سلولی و القای آپوپتوز دارد (۱۵). در مطالعات انجام‌شده بر روی سلول‌های MCF-7 نیز نشان داده شده است که ترکیبات گیاهی می‌توانند بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز و جاودانگی سلولی را تغییر دهند، که اهمیت بررسی هم‌زمان مسیرهای مرگ و بقای سلولی را در سرطان پستان نشان می‌دهد(۱۶) .همچنین، مطالعات ترکیبی در سرطان پستان نشان داده‌اند که فرآورده‌های طبیعی در کنار داروهای ضدسرطان می‌توانند بر مسیرهای مرتبط با آپوپتوز، مقاومت دارویی و بقای سلول‌های توموری اثرگذار باشند(۱۷). با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه نانوپزشکی، هنوز اطلاعات محدودی درباره اثر مستقیم نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز بر تنظیم هم‌زمان ژن‌های مرتبط با ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی و میکروRNAهای دخیل در سرطان پستان وجود دارد. این خلأ دانشی، ضرورت انجام مطالعات بیشتری را برای روشن شدن سازوکارهای مولکولی این نانوذرات آشکار می‌سازد. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز از عصاره پوست سبز گردو بر بیان ژن‌های OCT4، NANOG، P53، miR-145 و miR-21 در رده سلولی سرطان پستان MCF-7 انجام شد تا نقش احتمالی این نانوذرات در تنظیم مسیرهای مرتبط با ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی و آپوپتوز ارزیابی شود.

مواد و روش‌ها

کشت سلول و تیمار

سلول‌های رده MCF-7 سرطان پستان از بانک سلول انستیتو پاستور ایران، تهیه شدند. سلول‌ها در محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (Fetal Bovine Serum; FBS)، یک درصد ال-گلوتامین (L-glutamine)، ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر استرپتومایسین نگهداری شدند. کشت سلول‌ها در انکوباتور مرطوب با دمای ۳۷ درجه

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

سانتی‌گراد و اتمسفر حاوی ۵ درصد دی‌اکسید کربن (CO_2) انجام شد. زمانی که میزان هم‌پوشانی سلول‌ها (Confluency) به حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد رسید، سلول‌ها پاساژ داده شدند. تمامی آزمایش‌ها با استفاده از سلول‌هایی انجام شد که در فاز رشد نمایی (Exponential Growth Phase) قرار داشتند.

سنجش زنده‌مانی سلولی آزمون MTT

به‌منظور بررسی اثر نانوذرات طلا (Gold Nanoparticles; GNPs) بر زنده‌مانی سلول‌های MCF-7، آزمون MTT پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار با غلظت‌های مختلف نانوذرات انجام شد. ابتدا سلول‌ها با تراکم 1×10^4 سلول در هر چاهک در پلیت‌های ۹۶ خانه کشت شدند و برای اتصال کامل به کف چاهک‌ها، به مدت یک شب در انکوباتور قرار گرفتند. پس از پایان دوره تیمار، ۲۰ میکرولیتر محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تهیه‌شده در PBS به هر چاهک افزوده شد و پلیت‌ها به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. در ادامه، محیط کشت تخلیه و ۱۰۰100 میکرولیتر دی‌متیل سولفوکسید (Dimethyl Sulfoxide; DMSO) به هر چاهک اضافه شد تا کریستال‌های فورمازان تشکیل‌شده به‌طور کامل حل شوند. سپس میزان جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه ELISA Microplate Reader اندازه‌گیری شد. درصد زنده‌مانی سلول‌ها با استفاده از رابطه زیر محاسبه شد:

درصد زنده‌مانی سلول (٪) = (جذب نوری سلول‌های تیمارشده ÷ جذب نوری سلول‌های کنترل) × ۱۰۰

استخراج RNA ، سنتز cDNA و ارزیابی بیان ژن با Real-Time PCR

استخراج RNA

پس از تیمار سلول‌های MCF-7 با غلظت‌های مختلف نانوذرات طلا به مدت ۴۸ و ۷۲ ساعت، RNA تام با استفاده از کیت RNeasy Mini Kit QIAGEN، آلمان و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد. کیفیت و غلظت RNA استخراج‌شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر PD-303UV APEL، ژاپن تعیین شد و سلامت RNA نیز به‌وسیله الکتروفورز روی ژل آگارز یک درصد مورد تأیید قرار گرفت.

سنتز cDNA برای ژن‌های mRNA

به‌منظور بررسی بیان ژن‌های OCT4، NANOG، P53و β-actin، از RNA استخراج‌شده، DNA مکمل (cDNA) با استفاده از کیت سنتزcDNA Bioneer، کره جنوبی تهیه شد. برای هر واکنش، یک میکروگرم RNA تام مورد استفاده قرار گرفت و فرایند رونویسی معکوس با استفاده از آغازگرهای oligo(dT) و آنزیم Reverse Transcriptase انجام شد cDNA حاصل بلافاصله برای انجام آزمون Real-Time PCRاستفاده شد یا تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید.

سنتز cDNA برای miRNA ها

برای ارزیابی بیان miR-21 و miR-145، سنتز cDNA به‌صورت جداگانه و با استفاده از پروتکل اختصاصی miRNA ارائه‌شده در همان کیت Bioneer، کره جنوبی انجام شد. در این روش، از آغازگرهای اختصاصی Stem-loopیا آغازگرهای اختصاصی miRNA برای تبدیل miRNAهای بالغ به cDNA استفاده شد. تمامی مراحل بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده انجام گرفت cDNA . سنتزشده تا زمان انجام آزمون Real-Time PCR در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

در این مطالعه RNA U6 به‌عنوان کنترل داخلی برای نرمال‌سازی میزان بیانmiRNAها مورد استفاده قرار گرفت.

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی در زمان واقعی (Real-Time PCR)

میزان بیان ژن‌های OCT4، NANOG، P53، miR-145 و miR-21 با استفاده از روش Real-Time PCR مبتنی بر رنگ SYBR Green و با بهره‌گیری از SYGreen Mix Hi-ROX (PCR Biosystems، انگلستان اندازه‌گیری شد.

واکنش تکثیر در دستگاه Real-Time PCR و طی ۴۰ چرخه، تحت شرایط استاندارد انجام شد. مخلوط واکنش شامل SYBR Green Master Mix حاوی آنزیم Taq DNA Polymerase، آغازگرهای اختصاصی و الگوی cDNA بود.

در این مطالعه، β-actin به‌عنوان کنترل داخلی برای ژن‌های mRNA و U6 snRNA به‌عنوان کنترل داخلی

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

برای miRNA ها استفاده شد. تمامی واکنش‌ها در سه تکرار مستقل انجام شدند و میزان نسبی بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد.

جدول ۱: توالی آغازگرهای مورد استفاده در این مطالعه

Table 1: Indicates the sequences of the employed primers in this study.

ژن	آغازگر (5'→3') Forward	آغازگر (5'→3') Reverse
OCT4	CCTGAAGCAGAAGAGGATCACC	AAAGCGGCAGATGGTCGTTTGG
NANOG	CTCCAACATCCTGAACCTCAGC	CGTCACACCATTGCTATTCTTCG
P53	TGAAGCTCCCAGAATGCCAG	GCTGCCCTGGTAGGTTTTCT
miR-145	GTCCAGTTTTCCCAGGAATC	AGAACAGTATTTCCAGGAAT
miR-21	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	CGAGGAAGAAGACGGAAGAAT
β-actin	CACACCTTCTACAATGAGC	ATAGCACAGCCTGGATAG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	ACCGAGGATCCAAGCTGACTC

تجزیه و تحلیل آماری

به‌منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، از نرم‌افزارهای GraphPad Prism و SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. تمامی آزمایش‌ها برای هر نمونه در سه تکرار مستقل انجام شدند و نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean ± SEM) گزارش شدند.

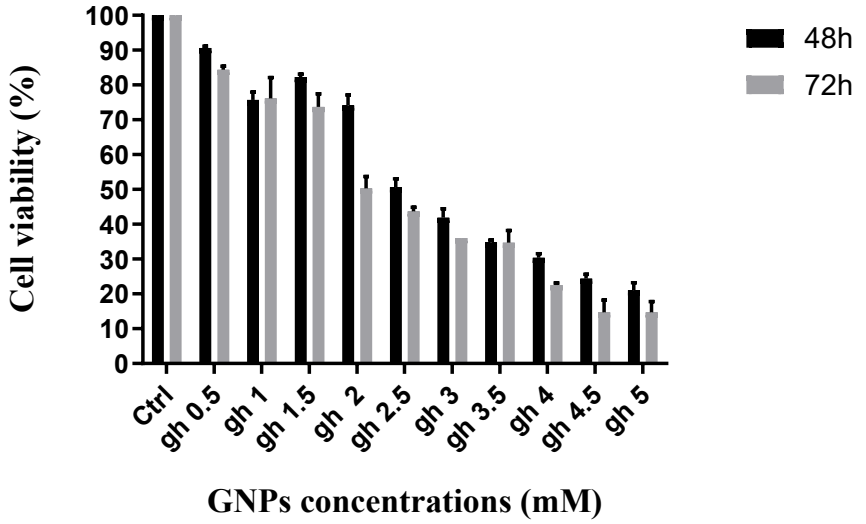
برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه (Two-Way ANOVA) استفاده شد. در صورت مشاهده اختلاف معنی‌دار، مقایسه‌های چندگانه با آزمون تعقیبی Tukey انجام گرفت. در تمامی آزمون‌ها، مقادیر P کمتر از 0.05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

یافته‌های مربوط به اثرات ضدسرطانی نانوذرات طلای سنتزشده

اثر وابسته به غلظت نانوذرات طلا بر زنده‌مانی و تکثیر سلول‌های سرطان پستان

به‌منظور بررسی اثر نانوذرات طلا (Gold Nanoparticles; GNPs) بر زنده‌مانی و رشد سلول‌های سرطان پستان، آزمون MTT انجام شد. نتایج نشان داد که با افزایش غلظت نانوذرات طلا، زنده‌مانی سلول‌های MCF-7 پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت به‌صورت وابسته به غلظت کاهش یافت (شکل ۱).



شکل ۱: تغییرات زیست‌مانی سلول‌های MCF-7 پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار با غلظت‌های مختلف نانوذرات طلا (GNPs) بر اساس آزمون MTT

Figure 1: Effect of GNPs on MCF-7 cell viability ($P < 0.05$).

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

غلظت مهارکننده ۵۰ درصد (IC50) به‌عنوان غلظتی از نانوذرات طلا که موجب کاهش ۵۰ درصدی رشد سلول‌ها نسبت به گروه کنترل می‌شود، تعیین شد. بر این اساس، مقدار IC50 برای سلول‌های MCF-7 پس از ۴۸ ساعت ۲/۵ میلی‌مولار و پس از ۷۲ ساعت ۲ میلی‌مولار به دست آمد (جدول ۲).

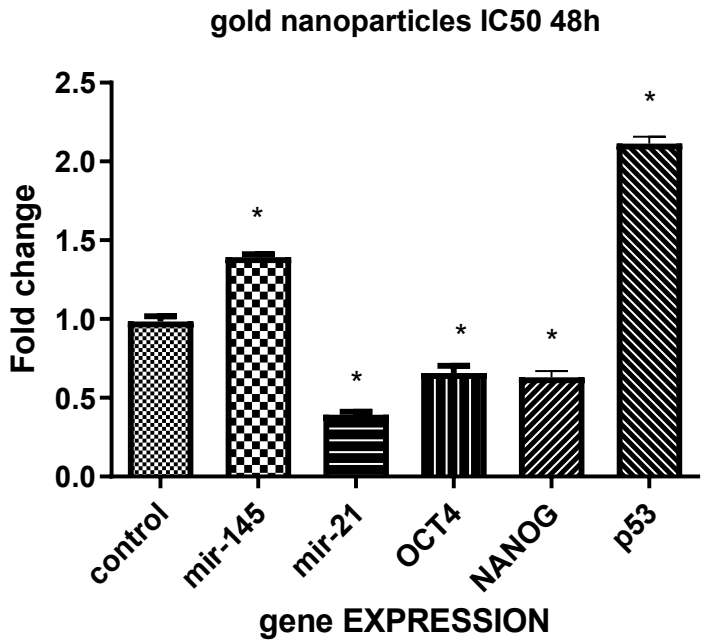
جدول ۲: مقادیر غلظت مهارکننده ۵۰ درصد (IC50) نانوذرات طلا در سلول‌های MCF-7 پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار

Table 2: GNP IC_{50} values in MCF-7 cells.

IC50 (mM)	IC50 48h	IC50 72h
GNPs	2.5 mM	2 mM

تغییر بیان ژن‌های miR-145، miR-21، OCT4، NANOG و P53 پس از ۴۸ ساعت تیمار با نانوذرات طلا

پس از ۴۸ ساعت تیمار سلول‌های MCF-7 با نانوذرات طلا، تغییرات معنی‌داری در میزان بیان ژن‌های مورد بررسی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (شکل ۲).



شکل ۲: پس از ۴۸ ساعت تیمار سلول‌های MCF-7 با نانوذرات طلا (Au NPs) در غلظت IC_{50}، میزان بیان mRNA مربوط به miR-145، miR-21، OCT4، NANOG و P53 در سلول‌های تیمارشده با گروه کنترل مقایسه شد. ارور بارها نشان‌دهنده انحراف معیار (SD) حاصل از سه تکرار آزمایش هستند.

*** $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل.**

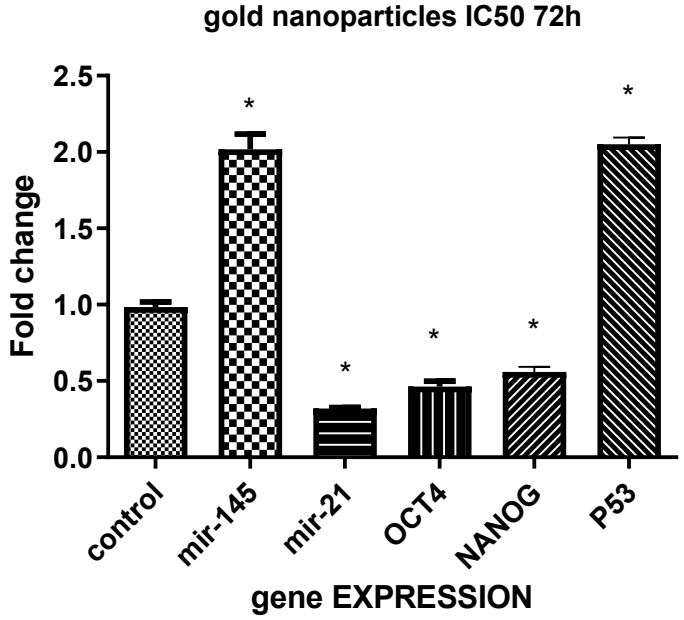
Figure 2: Gene expression in MCF-7 cells after 48 h of GNP treatment at IC_{50} ($P < 0.05$).

بر اساس نتایج حاصل از Real-Time PCR، بیان P53 و miR-145 در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت، در حالی که میزان بیان OCT4، NANOG و miR-21 به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد.(P<0/05)

- تغییر بیان ژن‌های miR-145 ، miR-21، OCT4، NANOG و P53 پس از ۷۲ ساعت تیمار با نانوذرات طلا

پس از ۷۲ ساعت تیمار سلول‌های MCF-7 با نانوذرات طلا نیز تغییرات معنی‌داری در میزان بیان ژن‌های مورد بررسی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (شکل ۳).

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]



شکل ۳: پس از ۷۲ ساعت تیمار سلول‌های MCF-7 با نانوذرات طلا (Au NPs) در غلظتIC_{50} ، میزان بیان mRNA مربوط به-miR 145، miR-21، OCT4، NANOGو P53 در سلول‌های تیمارشده با گروه کنترل مقایسه شد. میله‌های خطا نشان‌دهنده میانگین ± انحراف معیار (SD) حاصل از سه تکرار آزمایش هستند.

Figure 3. Gene expression in MCF-7 cells after 72 h of GNP treatment at IC_{50} ($P < 0.05$).

*** $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل.**

بحث

مهم‌ترین یافته این مطالعه آن بود که نانوذرات طلا، سنتزشده به روش سبز با استفاده از عصاره پوست سبز گردو، بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز و سلول‌های بنیادی سرطانی را در سلول‌های MCF-7 به‌طور معنی‌داری تغییر می‌دهند. به‌طور مشخص، تیمار سلول‌ها با این نانوذرات بیان P53 و miR-145 را به‌طور معنی‌داری افزایش داد و هم‌زمان بیان OCT4، NANOG و miR-21 را کاهش داد. این تغییرات نشان می‌دهند که نانوذرات طلای سنتزشده می‌توانند مسیرهای مولکولی دخیل در بقای سلول‌های سرطانی، حفظ ویژگی‌های بنیادی و تکثیر سلولی را تحت تأثیر قرار دهند و از این راه، ظرفیت بالقوه‌ای برای مهار پیشرفت سرطان پستان داشته باشند.در این پژوهش، نانوذرات طلا با بهره‌گیری از عصاره پوست سبز گردو و به روش سنتز سبز تولید شدند. این روش در سال‌های اخیر به دلیل استفاده از ترکیبات طبیعی، کاهش مصرف مواد شیمیایی سمی و سازگاری بیشتر با محیط‌زیست، مورد توجه قرار گرفته است .نتایج طیف‌سنجی فرابنفش-مرئی (UV–Vis)، پراش پرتو ایکس (XRD) و میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM)، تشکیل موفق نانوذرات طلا و برخورداری آن‌ها از ساختار بلوری مناسب را تأیید کرد. این ویژگی‌ها می‌توانند در برهم‌کنش نانوذرات با سلول‌های سرطانی و ایجاد پاسخ‌های زیستی مشاهده‌شده در این مطالعه نقش مهمی داشته باشند. افزایش معنی‌دار بیان P53 و miR-145 پس از تیمار سلول‌های MCF-7 با نانوذرات طلا، با مطالعات پیشین همخوانی دارد؛ این مطالعات نقش این مولکول‌ها را در مهار رشد تومور، القای آپوپتوز و کاهش توان تکثیر سلول‌های سرطانی نشان داده‌اند. در مقابل، کاهش بیان OCT4 و NANOG، از مهم‌ترین عوامل رونویسی مرتبط با حفظ ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی، بیانگر تضعیف ظرفیت خودنوزایی این سلول‌ها است. همچنین، کاهش بیان miR-21، یکی از مهم‌ترین میکروRNAهای سرطان‌زا، مؤید آن است که نانوذرات طلای سنتزشده می‌توانند مسیرهای مولکولی مرتبط با پیشرفت سرطان را نیز تعدیل کنند. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که اثرات مشاهده‌شده تنها به کاهش زنده‌مانی سلول‌ها محدود نمی‌شوند، بلکه با تغییر در تنظیم شبکه‌های ژنی مرتبط با سرطان نیز همراه‌اند.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که ویژگی‌های سطحی نانوذرات طلا تأثیر تعیین‌کننده‌ای بر فعالیت زیستی آن‌ها دارند. برای نمونه، گزارش شده است که نانوذرات طلا با بارهای سطحی متفاوت، پاسخ‌های مولکولی متفاوتی در سلول‌های سرطان پستان سه‌گانه‌منفی (TNBC) ایجاد می‌کنند. نانوذرات با بار منفی، بیان MKP-1 را افزایش می‌دهند و تغییرات اپی‌ژنتیکی، از جمله دفسفریلاسیون و داستیلاسیون هیستون H3 در جایگاه‌های Ser10 و K9/K14، ایجاد می‌کنند؛ در حالی که نانوذرات با بار مثبت اثر معکوس دارند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوذرات، به‌ویژه بار سطحی آن‌ها، می‌توانند در تنظیم مسیرهای مرتبط با تکثیر، آپوپتوز و برنامه‌ریزی اپی‌ژنتیکی سلول‌های سرطانی نقش مهمی داشته باشند. نانوذرات طلا (GNPs) به‌دلیل ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد، زیست‌سازگاری مطلوب و کاربردهای گسترده در حوزه سرطان، گزینه‌ای امیدبخش برای درمان سرطان پستان به‌شمار می‌روند. بااین‌حال، اثرات زیستی و کارایی درمانی آن‌ها تا حد زیادی به عواملی مانند اندازه ذرات، ویژگی‌های سطحی و دوز مصرفی وابسته است (۱۸،۱۹). مرور نظام‌مند Dheyab و همکاران نیز شواهد ارزشمندی درباره کاربرد نانوذرات طلا در درمان سرطان پستان ارائه کرده است. این پژوهش نشان داد که کارایی فوتودرمانی مبتنی بر نانوذرات طلا به عواملی مانند اندازه، مورفولوژی و قابلیت هدفمندسازی آن‌ها بستگی دارد و بهینه‌سازی این ویژگی‌ها می‌تواند تخریب انتخابی سلول‌های توموری را بهبود بخشد (۲۰). همسو با این گزارش، نتایج مطالعه حاضر نیز نشان می‌دهد که نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز، علاوه بر برخورداری از ویژگی‌های ساختاری مطلوب، می‌توانند بیان ژن‌های کلیدی مرتبط با سرطان را به‌طور معنی‌داری تغییر دهند. در مطالعه‌ای دیگر، Wang و همکاران نانوکامپوزیت‌هایی حاوی نانوذرات طلا طراحی کردند که قابلیت جذب گسترده نور در ناحیه مرئی و مادون‌قرمز نزدیک را داشتند. این نانوکامپوزیت‌ها علاوه بر انتقال مؤثر دارو، امکان بارگذاری هم‌زمان عوامل حساس‌کننده به نور را نیز فراهم کردند و زمینه را برای استفاده هم‌زمان از درمان‌های فوتوترمال و فوتودینامیک مهیا ساختند (۲۱). این یافته‌ها نشان می‌دهد که سامانه‌های چندمنظوره مبتنی بر نانوذرات طلا می‌توانند راهبردی مؤثر برای غلبه بر ناهمگنی تومورها و کاهش مقاومت دارویی باشند. مطالعات متعدد همچنین به اثرات مستقیم سیتوتوکسیک نانوذرات طلای سنتزشده به روش زیستی اشاره کرده‌اند. برای مثال، نانوذرات طلای حاصل از روغن دانه‌های گیاهی فعالیت ضدسرطانی قابل‌توجهی علیه سلول‌های سرطان کولون نشان داده‌اند. در این مطالعات مشخص شد که میزان این اثرات به ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانوذرات، ترکیب شیمیایی سطح و غلظت مورد استفاده وابسته است (۲۲). هرچند سازوکار دقیق این اثرات هنوز به‌طور کامل روشن نشده است، شواهد موجود نشان می‌دهد که نانوذرات فلزی با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن(ROS)، آسیب به DNA و اختلال عملکرد میتوکندری، مسیرهای مرگ برنامه میکروی‌شده سلولی از جمله آپوپتوز و فروپتوز را فعال می‌کنند (۲۳). این مکانیسم‌ها می‌تواند توجیه‌کننده بخشی از تغییرات بیان ژنی مشاهده شده در مطالعه حاضر باشد.

در همین راستا، Guo و همکاران نشان دادند که miR-21-3p از طریق مهار آنزیم Thioredoxin Reductase 1 (TXNRD1)، پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش داده و فروپتوز القاشده توسط اینترفرون گاما (IFN-γ) را تقویت می‌کند (۲۴). آنان همچنین نانوذرات طلای کونژوگه‌شده با miR-21-3p را طراحی کردند که پس از تزریق سیستمیک، بدون ایجاد سمیت آشکار، اثر ضدتوموری درمان مبتنی بر آنتی‌بادی anti-PD-1 را به‌طور معنی‌داری افزایش دادند. به‌طور مشابه، Linو همکاران نشان دادند که انتقال هم‌زمان جم‌سیتابین و مهارکننده miR-21 با استفاده از نانوذرات طلا و فناوری انتقال دارو با کمک اولتراسوند و میکروحباب (UTMD) موجب افزایش چشمگیر کارایی انتقال، کاهش مقادیر IC50 و مهار رشد تومور در مدل‌های زنوگرافت سرطان پانکراس شد (۲۵). این مطالعات در مجموع نشان می‌دهند که نانوذرات طلا می‌توانند علاوه بر اثرات مستقیم بر سلول‌های سرطانی، به‌عنوان سامانه‌های کارآمد انتقال مولکول‌های درمانی نیز عمل کنند. یکی از یافته‌های مهم مطالعه حاضر، افزایش بیان miR-145 پس از تیمار سلول‌های MCF-7با نانوذرات طلای سنتزشده بود. miR-145 یکی از شناخته‌شده‌ترین میکروRNAهای سرکوبگر تومور است که در تنظیم تکثیر، مهاجرت، تهاجم، رگ‌زایی و حفظ ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی نقش اساسی دارد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

افزایش بیان این میکرو RNA همراه با کاهش بیان OCT4 و NANOG در مطالعه حاضر، بیانگر کاهش ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی و محدود شدن ظرفیت تکثیر آن‌ها است. این یافته با نتایج مطالعات پیشین که نقش مهارکننده miR-145 را در پیشرفت و متاستاز سرطان گزارش کرده‌اند، همسو است(۲۶). در تأیید این نتایج، Cioce و همکاران نشان دادند که افزایش بیان برون‌زاد miR-145 از طریق کاهش بیان فاکتور رونویسی OCT4 و تنظیم مستقیم ZEB1، که یکی از مهم‌ترین القاکننده‌های گذار اپی‌تلیال ـ مزانشیمی (EMT) است، موجب القای پیری سلولی در سلول‌های توموری می‌شود (۲۷). همچنین Hua و همکاران گزارش کردند که انتقال miR-145 با استفاده از نانوذرات مغناطیسی، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان تخمدان را از طریق مهار ژن‌های سرطان‌زای E2F3 و CCND2 کاهش می‌دهد (۲۸). بنابراین، افزایش بیان miR-145 مشاهده شده در مطالعه حاضر با شواهد موجود درباره نقش درمانی این میکرو RNA و کارآمدی سامانه‌های نانوحامل همخوانی دارد. مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که انتقال miR-145 با استفاده از نانوذرات طلا موجب کاهش بیان VEGF و مهار رگ‌زایی می‌شود. در این زمینه، Garrido و همکاران گزارش کردند که افزایش بیان miR-145 در سلول‌های سرطان تخمدان A2780 و SKOV3 با کاهش بیان VEGFو سایر انکوپروتئین‌ها همراه بوده و در نهایت رشد تومور و متاستاز را مهار می‌کند (۲۹). این شواهد بیانگر آن است که miR-145 می‌تواند به‌طور هم‌زمان چندین مسیر مولکولی مؤثر در پیشرفت سرطان، از جمله رگ‌زایی، گذار اپی‌تلیال ـ مزانشیمی، مهاجرت و تکثیر سلولی را تنظیم کند.

با وجود نتایج امیدوارکننده، استفاده بالینی از نانوذرات طلا همچنان با چالش‌هایی همراه است. پاسخ سلول‌های سرطانی مختلف به نانوذرات یکسان نیست و عواملی مانند میزان جذب سلولی، انتقال درون‌سلولی، پردازش داخل سلولی و تفاوت‌های ذاتی میان انواع سلول‌های سرطانی می‌توانند بر اثربخشی درمان تأثیر بگذارند. علاوه بر این، ترکیبات گیاهی پوشاننده نانوذرات سنتزشده به روش سبز، که غنی از گروه‌های هیدروکسیل هستند، احتمالاً با کاهش سمیت و افزایش زیست‌سازگاری این نانوذرات در سلول‌های MCF-7 ارتباط دارند؛ موضوعی که بررسی دقیق‌تر آن در مطالعات آینده ضروری است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز با استفاده از عصاره پوست سبز گردو، می‌توانند بیان ژن‌ها و میکروRNAهای کلیدیِ مرتبط با ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطانی و آپوپتوز را در سلول‌های MCF-7 تعدیل کنند. افزایش معنادار بیان P53 و miR-۴۵۱، همراه با کاهش هم‌زمان بیان OCT4، NANOG و miR-21، نشان می‌دهد که این نانوذرات می‌توانند بر مسیرهای مولکولی مؤثر در تکثیر، بقا و حفظ ویژگی‌های بنیادی سلول‌های سرطان پستان اثر بگذارند. این یافته‌ها ظرفیت بالقوه نانوذرات طلای سنتزشده به روش سبز را به‌عنوان سامانه‌ای زیست‌سازگار برای توسعه راهبردهای درمانی هدفمند سرطان پستان نشان می‌دهند. بااین‌حال، برای تبیین دقیق سازوکارهای مولکولی، ارزیابی سمیت درازمدت و تعیین اثربخشی درمانی، انجام مطالعات تکمیلی در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی ضروری است.

رضایت آگاهانه

از آنجا که این پژوهش روی رده‌ی سلولی انجام شد و شامل مشارکت انسانی یا مداخله‌ی بالینی نبود، اخذ رضایت‌نامه‌ٔ آگاهانه ضرورت نداشت.

قدردانی

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شد. نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و تمامی افرادی که در اجرای این مطالعه همکاری داشتند، ابراز می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تعارض منافعی مرتبط با این پژوهش وجود ندارد.

References

1. Ilinskaya AN, Shah A, Enciso AE, Chan KC, Kaczmarczyk JA, Blonder J, et al. Nanoparticle physicochemical properties determine the activation of intracellular

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

complement. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2019; 17:266–75. doi: 10.1016/j.nano.2019.02.002.
2. Vines JB, Yoon J-H, Ryu N-E, Lim D-J, Park H. Gold nanoparticles for photothermal cancer therapy. *Frontiers in Chemistry*. 2019; 7:167. doi:10.3389/fchem. 2019.00167.
3. Sztandera K, Gorzkiewicz M, Klajnert-Maculewicz B. Gold nanoparticles in cancer treatment. *Molecular Pharmaceutics*. 2019;16(1):1–23. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00810.
4. Kukia NR, Rasmi Y, Abbasi A, Koshoridze N, Shirpoor A, Burjanadze G, et al. Bio-effects of TiO_2 nanoparticles on human colorectal cancer and umbilical vein endothelial cell lines. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2018;19(10):2821–9. doi:10.22034/APJCP.2018.19.10.2821.
5. Salandari Rabori M, Noroozi Karimabad M, Hajizadeh MR. Facile, low-cost and rapid phytosynthesis of stable and eco-friendly gold nanoparticles using green walnut shell and study of their anticancer potential. *World Cancer Research Journal*. 2021;8:e2037
6. Jain S, Hirst D, O'Sullivan J. Gold nanoparticles as novel agents for cancer therapy. *The British Journal of Radiology*. 2012;85(1010):101–13. doi:10.1259/bjr/59448833.
7. Qian X, Peng X-H, Ansari DO, Yin-Goen Q, Chen GZ, Shin DM, et al. In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nature Biotechnology*. 2008;26(1):83–90. doi:10.1038/nbt1377. 10.1038/nbt1377
8. Gourav P, Hasan HS. Green synthesis of gold nanoparticles using *Tamarindus indica* extract as a bioreductant. *Innovations in Corrosion and Materials Science*. 2015;5(2):93–7. doi 10.2174/2352094905021511061654 32.
9. Muthukumar H, Matheswaran M. *Amaranthus spinosus* leaf extract mediated FeO nanoparticles: physicochemical traits, photocatalytic and antioxidant activity. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2015;3(12):3149–56. doi:10.1021/acssuschemeng.5b00722.
10. Akbarpoor V, Karimabad MN, Mahmoodi M, Mirzaei MR. The saffron effects on expression pattern of critical self-renewal genes in adenocarcinoma tumor cell line (AGS). *Gene Reports*. 2020; 19:100629. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100629.
11. Iskender B, Izgi K, Karaca H, Canatan H. Myrtucommulone-A treatment decreases pluripotency- and multipotency-associated marker expression in bladder cancer cell line HTB-9. *Journal of Natural Medicines*. 2015;69:543–54. doi:10.1007/s11418-015-0923-7.
12. Sadeghipour MM, Torabizadeh SA, Karimabad MN. The Glucose-Regulated Protein78 (GRP78) in the unfolded protein response (UPR) pathway: a potential therapeutic target for breast cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2023;23(5):505–24. doi:10.2174/1871520622666220823094 35.
13. Zhou J, Tian Y, Li J, Lu B, Sun M, Zou Y, et al. miR-206 is down-regulated in breast cancer and inhibits cell proliferation through the up-regulation of cyclin D2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;433(2):207–12. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.084.
14. Noroozi MK, Mahmoodi M, Jafarzadeh A, Darehkordi A, Hajizadeh MR, Khorramdelazad H, et al. Indole itself and its novel derivative affect PML cells proliferation via controlling the expression of cell cycle genes. *Cellular and Molecular Biology*. 2019;65(3):41–7. doi:10.14715/cmb/2019.65.3.6.
15. Luque-Badillo AC, Hernández-Tapia G, Ramírez-Castillo DA, Espinoza-Serrano D, Cortés-Limón AM, Cortés-Gallardo JP, et al. Gold nanoparticles enhance microRNA 31 detection in colon cancer cells after inhibition with chlorogenic acid. *Oncology Letters*. 2021;22(4):742. doi:10.3892/ol. 2021.13003.
16. Abdolahi-Majd M, Hassanshahi G, Vatanparast M, Karimabad MN. Investigation of the Effect of *Prunus amygdalus amara* on the Expression of some Genes of Apoptosis and Immortality in Breast Cancer Cells (MCF-7). *Current Drug Research Reviews*. 2022;14(1):73–9. doi:10.2174/2589977513666211202094 43.
17. Mirzaei Z, Zarei S, Sayadi A, Hosseiniara R, Karimabad MN, Mahmoodi M. Combination effects of Pistachio hull and carfilzomib on NF-κB p65, MDR1, MRP1, and Caspase3 gene expression in breast cancer cell line. *BMC Complementary*

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]

Medicine and Therapies. 2025;25(1):15. doi:10.1186/s12906-024-04716-7.
18. Musielak M, Boś-Liedke A, Piwocka O, Kowalska K, Markiewicz R, Lorenz A, et al. Methodological and cellular factors affecting the magnitude of breast cancer and normal cell radiosensitization using gold nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2023; 18:3825–50. doi:10.2147/IJN.S412458.
19. Musielak M, Boś-Liedke A, Piwocka O, Kowalska K, Markiewicz R, Szymkowiak B, et al. The role of functionalization and size of gold nanoparticles in the response of MCF-7 breast cancer cells to ionizing radiation comparing 2D and 3D in vitro models. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):862. doi:10.3390/pharmaceutics15030862.
20. Dheyab MA, Aziz AA, Khaniabadi PM, Jameel MS, Oladzadabbasabadi N, Rahman AA, et al. Gold nanoparticles-based photothermal therapy for breast cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2023; 42:103312. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103312.
21. Wang S, Wang A, Ma Y, Han Q, Chen Y, Li X, et al. In situ synthesis of superorganism-like Au NPs within microgels with ultra-wide absorption in visible and near-infrared regions for combined cancer therapy. *Biomaterials Science*. 2021;9(3):774–9. doi:10.1039/D0BM01625A.
22. Al-Radadi NS. Green biosynthesis of flaxseed gold nanoparticles (Au-NPs) as potent anti-cancer agent against breast cancer cells. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2021;25(6):101243. doi: 10.1016/j.jscs.2021.101243.
23. Baghbani-Arani F, Movagharnia R, Sharifian A, Salehi S, Shandiz SAS. Photo-catalytic, anti-bacterial, and anti-cancer properties of phyto-mediated synthesis of silver nanoparticles from *Artemisia tournefortiana* Rchb extract. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2017; 173:640–9. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2017.07.004.
24. Guo W, Wu Z, Chen J, Guo S, You W, Wang S, et al. Nanoparticle delivery of miR-21-3p sensitizes melanoma to anti-PD-1 immunotherapy by promoting ferroptosis. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2022;10(6): e004381. doi:10.1136/jitc-2021-004381.
25. Lin L, Fan Y, Gao F, Jin L, Li D, Sun W, et al. UTMD-Promoted Co-Delivery of Gemcitabine and miR-21 Inhibitor by Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles for Pancreatic Cancer Therapy. *Theranostics*. 2018;8(7):1923–39. doi:10.7150/thno.22133.
26. Zhao J, Zhou K, Ma L, Zhang H. MicroRNA-145 overexpression inhibits neuroblastoma tumorigenesis in vitro and in vivo. *Bioengineered*. 2020;11(1):219–28. doi:10.1080/21655979.2020.1724594.
27. Cioce M, Ganci F, Canu V, Sacconi A, Mori F, Canino C, et al. Protumorigenic effects of miR-145 loss in malignant pleural mesothelioma. Oncogene. 2014;33(46): 5319-31. doi:10.1038/onc.2013.476.
28. Hua M, Qin Y, Sheng M, Cui X, Chen W, Zhong J, et al. miR-145 suppresses ovarian cancer progression via modulation of cell growth and invasion by targeting CCND2 and E2F3. Mol Med Rep. 2019;19(5):3575-83. doi:10.3892/mmr.2019.10004.
29. Garrido MP, Torres I, Avila A, Chnaiderman J, Valenzuela-Valderrama M, Aramburo J, et al. NGF/TRKA decrease miR-145-5p levels in epithelial ovarian cancer cells. Int J Mol Sci. 2020;21(20):7657. doi:10.3390/ijms21207657.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-10-23]